



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UFPB  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**MARIA BEATRIZ NASCIMENTO MARINHO DE SOUZA**

**TERAPIA CAR-T: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO BRASIL**

**JOÃO PESSOA/PB**

**2026**

**MARIA BEATRIZ NASCIMENTO MARINHO DE SOUZA**

**TERAPIA CAR-T: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de  
Curso apresentado a Universidade  
Federal da Paraíba como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Bacharelado em Biomedicina

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Naiara  
Naiana Dejani

Co-orientador: Prof. Dr  
Moacir Fernandes de Queiroz Neto

**JOÃO PESSOA/PB**

**2026**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S729t Souza, Maria Beatriz Nascimento Marinho de.  
Terapia CAR-T : avanços e perspectivas no Brasil /  
Maria Beatriz Nascimento Marinho de Souza. - João  
Pessoa, 2026.  
52 f. : il.

Orientação : Naiara Naiana Dejani.  
Coorientação : Moacir Fernandes de Queiroz Neto.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Leucemia. 2. Imunoterapia. 3. Neoplasia  
Hematologica. 4. Terapias Avançadas. 5. Nacional. I.  
Dejani, Naiara Naiana. II. Queiroz Neto, Moacir  
Fernandes de. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.155.392

**MARIA BEATRIZ NASCIMENTO MARINHO DE SOUZA**

**TERAPIA CAR-T: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca avaliadora no centro de ciências da saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Biomedicina.

Data de Aprovação: 01/04/2026

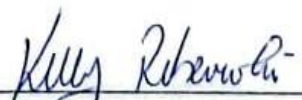
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr Moacir Fernandes de Queiroz Neto  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA



Profa. Dra. Priscilla Anne Castro de Assis  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA



Profa. Dra. Kelly Ribeiro Clark  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela orientação, força, determinação e sabedoria que Ele me proporcionou ao longo da minha jornada acadêmica. Suas bênçãos e poder iluminaram meu caminho e me deram força. Sem Ele não seria possível.

Aos meus queridos pais, Maria Aparecida e José Marinho, cada esforço que fizeram para me proporcionar as melhores oportunidades educacionais, mesmo na humildade de 2 agricultores, sempre me incentivaram a crescer e ir mais longe. Eu sou profundamente grata por toda a dedicação, por todo encorajamento. Seu amor, apoio incondicional e sacrifícios têm sido o alicerce sobre o qual construí minha educação e minha vida. Não foi fácil, e só nós sabemos o qual difícil foi, mais conseguimos. Vocês me inspiram com seu trabalho árduo, determinação e valores morais sólidos.

Ao meu amado irmão, João Pedro Marinho, sua presença e apoio inabalável foram um grande conforto nessa jornada. Jornada essa compartilhada entre você e eu, nós sabemos que não foi fácil, mas saber que tinha alguém que entendia o que eu estava passando e que me ajudava nas dificuldades, era reconfortante, aquecia meu coração. Então, obrigada por abrir os caminhos para mim, essa conquista também é nossa.

Ao meu amor, Bruno Chacom, sua presença foi meu maior apoio. Suas palavras de incentivo, amor e compreensão tornaram cada desafio mais fácil de superar. Agradeço por estar ao meu lado, pela amizade e pela parceria.

Ao meu filho, Gabriel, que foi meu combustível final nessa jornada. Agradeço pelos momentos de afeto e ternura depois de um dia turbulento. Você me ensinou a ter calma e aproveitar cada momento como se fosse o último. Obrigada meu rapazinho, por me tornar uma mulher mais forte.

Às minhas amigas de turma, Maria Eduarda, Claudiana, Silvana, Karoline e Luanna, vocês tornaram essa jornada acadêmica mais memorável e significativa. As risadas, os desafios, e os triunfos que compartilhamos me fizeram uma pessoa melhor. Obrigada por estarem sempre ao meu lado e por tornarem-se inesquecíveis.

Às minhas amigas, Taynara, Pamela, Tia Kaline e Herlane, nenhum sucesso é completo sem amigos para compartilhá-lo. Obrigada por todas as

palavras de apoio, obrigada por todo o apoio, pela amizade e compreensão, cada um de vocês tornou minha vida mais rica e significativa.

Por fim, aos meus estimados orientadores, Dra. Naiara Naiana e Dr. Moarci Fernandes, que aceitaram esse desafio comigo, sem suas orientações este trabalho não teria sido possível. E aos demais professores todo conhecimento e dedicação foram fundamentais para eu chegar até aqui.

## RESUMO

A Terapia com células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) representa uma das mais avançadas estratégias de imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas. Este trabalho teve como objetivo listar os medicamentos aprovados pela ANVISA para terapia CAR-T no Brasil, discutir seus principais alvos terapêuticos, analisar o andamento e as perspectivas futuras da terapia no país, identificar seus principais obstáculos e esclarecer os critérios de elegibilidade dos pacientes e o acesso ao tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa de caráter narrativo, realizada nas bases PubMed, SciELO Brasil, LILACS e CAPES Periódicos, complementada por documentos institucionais, relatórios regulatórios e registros oficiais de ensaios clínicos. A busca sistematizada não identificou artigos originais com resultados clínicos completos publicados no Brasil, devido ao fato de que o primeiro ensaio clínico nacional, o Estudo CARTHEDRALL (NCT06101381), ainda se encontra em andamento. Os materiais encontrados abrangem revisões, comunicados institucionais e atualizações técnicas provenientes de órgãos como ANVISA, INCA, Instituto Butantan, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto e FIOCRUZ. Os resultados indicam que o Brasil avança na produção e na aplicação clínica da terapia, com plataformas experimentais nacionais e crescente formação de infraestrutura laboratorial. Contudo, persistem desafios como a ausência de marcos regulatórios totalmente consolidados, custo elevado, complexidade produtiva e limitação no acesso dos pacientes. Conclui-se que o país possui capacidade científica e tecnológica crescente para consolidar a terapia CAR-T, desde que haja fortalecimento das políticas públicas, ampliação das pesquisas e integração entre centros de saúde, universidades e órgãos reguladores, possibilitando que essa tecnologia inovadora se torne acessível e sustentável no Sistema Único de Saúde.

**Palavras-chave:** Leucemia; Imunoterapia; Neoplasias hematológicas; Terapias avançadas; Nacional.

## RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

### **[ABSTRACT]**

CAR-T cell therapy (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) represents one of the most advanced immunotherapy strategies in the treatment of hematological malignancies. This study aimed to list the drugs approved by ANVISA (Brazilian Health Regulatory Agency) for CAR-T therapy in Brazil, discuss their main therapeutic targets, analyze the progress and future prospects of the therapy in the country, identify its main obstacles, and clarify the eligibility criteria for patients and access to treatment. This is an integrative narrative review, conducted in the PubMed, SciELO Brazil, LILACS, and CAPES Periodicals databases, supplemented by institutional documents, regulatory reports, and official clinical trial records. The systematic search did not identify original articles with complete clinical results published in Brazil, due to the fact that the first national clinical trial, the CARTHEDRALL Study (NCT06101381), is still ongoing. The materials found include reviews, institutional communications, and technical updates from organizations such as ANVISA, INCA, Instituto Butantan, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, and FIOCRUZ. The results indicate that Brazil is advancing in the production and clinical application of the therapy, with national experimental platforms and a growing laboratory infrastructure. However, challenges persist, such as the absence of fully consolidated regulatory frameworks, high costs, production complexity, and limited patient access. It is concluded that the country possesses increasing scientific and technological capacity to consolidate CAR-T therapy, provided there is a strengthening of public policies, expansion of research, and integration between health centers, universities, and regulatory bodies, enabling this innovative technology to become accessible and sustainable within the Unified Health System (SUS).

**Keywords:** Leukemia; Immunotherapy; Hematologic neoplasms; Advanced therapies; National.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Representação esquemática da ativação do linfócito T. Pode ser observado o sinal 1, ativado por via MHC e complexo TCR, e o sinal 2, que está relacionado a interação do CD8+ com CD28+. ..... 19
- Figura 2** - Estrutura geral do receptor de antígeno quimérico (CAR). Quatro estruturas estão sendo apresentadas: scFv (domínio de ligação extracelular); um espaçador; domínio transmembrana; e a porção intracelular, responsável pela sinalização e ativação do linfócito. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3** - Classificação dos CARs em diferentes gerações baseada nos domínios intracelulares. São representados da primeira à quinta geração de CAR, identificando suas diferenças e similaridades, como seus domínios extracelulares que permanecem como scFv, e apenas seus domínios intracelulares vão sendo alterados. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4** - Fluxograma clínico da Terapia CAR-T. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5** - Proposta metodológica da revisão integrativa da literatura. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Quadro 1** - Resultado da análise das publicações selecionadas para o estudo. .... 31
- Quadro 2** - Resumo dos marcos científicos da pesquisa sobre Terapia CAR-T no Brasil. .... 40

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivo Específico</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Câncer</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>História da Terapia CAR-T</b>	<b>16</b>
<b>4.3</b>	<b>Base da Terapia CAR-T</b>	<b>18</b>
<b>4.4</b>	<b>Estrutura e Obtenção do CAR</b>	<b>20</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Estrutura do CAR</b>	<b>20</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Obtenção de células CAR</b>	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Aplicação Clínica do CAR-T</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>27</b>
<b>5.1</b>	<b>Tipo de Pesquisa</b>	<b>27</b>
<b>5.2</b>	<b>Crterios de Inclusão e Exclusão</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Processamento de Coleta de Dados</b>	<b>28</b>
<b>5.4</b>	<b>Aspectos Éticos</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é o termo que define um conjunto de doenças malignas, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células com capacidade de invadir tecidos e órgãos próximos. Sua divisão celular anormal e acelerada torna essa condição difícil de controlar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, e continua sendo um desafio global para a saúde (OMS, 2025). No Brasil ele ocupa o segundo lugar entre os casos mais frequentes de morte, são esperados 781 mil novos casos no Brasil até 2026-2028, e a longo prazo esse número tende a aumentar, impondo uma enorme carga física, emocional e financeira sobre indivíduos, famílias, comunidades e sistemas de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2026).

Nas últimas décadas a imunologia tumoral foi melhor compreendida, e alguns mecanismos de evasão tumoral descobertos, o que proporcionou o desenvolvimento de técnicas capazes de lidar com esses mecanismos, entre estas, a imunoterapia, as terapias-alvo e a medicina personalizada despontaram como estratégias promissoras no tratamento do câncer, oferecendo opções mais precisas e eficazes para os pacientes (PARK, *et al.* 2018). A Terapia CAR-T, que utiliza células T com receptor de antígeno quimérico, representa a mais recente inovação na luta contra o câncer, está aproveita o poder do sistema imunológico do organismo para combatê-lo de maneira eficiente (ABBAS; LICHITMANL; PILLAI, 2017).

A Terapia CAR-T vem mostrando eficiência, principalmente em casos avançados de tumores hematológicos de célula B, como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), mieloma múltiplo e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (USCANGA-PALOMEQUE; *et al.* 2023). Esta terapia tem com base linfócitos geneticamente modificados, que irão eliminar células tumorais que expressem o antígeno alvo, independente do complexo de histocompatibilidade de classe I (MHC I) (ZHAO; CAO, 2019).

Em 2017, a agência federal dos Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), aprovou o uso da terapia CAR-T para pacientes com leucemia. Essa decisão incentivou outras agências reguladoras ao redor do mundo, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em 2019,

de forma experimental, o Centro de Terapia Celular do Hemocentro de Ribeirão Preto, usou a terapia CAR-T em paciente com leucemia e linfoma que não respondiam aos tratamentos convencionais, e seus prognósticos positivos levaram a criação do Programa de Terapia Celular do Instituto Butantã junto com a Universidade de São Paulo (USP) e o Hemocentro de Ribeirão Preto, visando aprimorar a terapia CAR-T e disponibilizá-la no Sistema Único de Saúde (SUS) (INSTITUTO BUTANTÃ, 2023).

## 2 JUSTIFICATIVA

A terapia com células CAR-T constitui um marco relevante no tratamento de neoplasias hematológicas, especialmente em pacientes refratários ou recidivados, nos quais as abordagens convencionais apresentam eficácia limitada. Trata-se de uma tecnologia considerada emergente e de alta complexidade, cuja consolidação no contexto brasileiro ainda é recente e demanda investigação sistematizada (ANVISA, 2023).

A realização deste trabalho justifica-se, primeiramente, pela reduzida disponibilidade de publicações científicas nacionais que apresentem resultados clínicos completos sobre a terapia CAR-T. Essa lacuna evidencia a necessidade de estudos acadêmicos que reúnam, organizem e analisem informações disponíveis em documentos institucionais e relatórios oficiais.

Diante desse cenário, este estudo torna-se relevante para o campo acadêmico e para a área da saúde, pois sistematiza informações dispersas e contribui para a compreensão dos avanços, desafios e perspectivas da terapia CAR-T no país. Ao reunir dados institucionais, registros oficiais e publicações técnico-científicas, a presente pesquisa oferece um panorama atualizado capaz de subsidiar políticas públicas, apoiar a tomada de decisão e ampliar o acesso ao conhecimento sobre uma tecnologia que pode transformar o tratamento de doenças hematológicas graves no Brasil.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a nível de revisão de literatura os avanços nos últimos 10 anos da Terapia CAR-T no Brasil e perspectivas futuras diante da realidade do país, com o intuito de esclarecer sua evolução e acessibilidade no território nacional.

#### **3.2 Objetivo Específico**

- Listar os medicamentos aprovados pela ANVISA para a realização da Terapia CAR-T no Brasil;
- Discutir os principais alvos de tratamento da Terapia CAR-T desenvolvida no Brasil;
- Analisar o andamento do avanço e as perspectivas futuras da terapia CAR-T no Brasil;
- Identificar os principais obstáculos da terapia CAR-T no Brasil;
- Esclarecer quais pacientes estão aptos a fazer o tratamento e como obter o tratamento.

## 4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 Câncer

O câncer é definido como um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que sofreram alterações genéticas e epigenéticas, adquirindo capacidade de proliferação autônoma, invasão de tecidos adjacentes e potencial de disseminação para órgãos, processo denominado metástase (INCA, 2024; OMS, 2026). Trata-se de uma enfermidade multifatorial, cuja origem envolve a interação entre predisposição genética, fatores ambientais e comportamentais, além de falhas nos mecanismos de regulação celular (MIMISTÉRIO DA SAÚDE, 2026). Origina-se do acúmulo progressivo de mutações em genes que controlam o ciclo celular, a diferenciação, a apoptose e os mecanismos de reparo do DNA (ABBAS; LICHITMANL; PILLAI, 2017).

As células cancerígenas desenvolveram mecanismos de evasão do sistema imunológico, entre eles, autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, capacidade replicativa ilimitada, indução de angiogênese, invasão tecidual e metástase (ABBAS; LICHITMANL; PILLAI, 2017). A evasão imunológica é particularmente relevante, uma vez que o sistema imune exerce papel fundamental na identificação e eliminação de células transformadas, fenômeno descrito pela teoria da imunovigilância (SILVA; *et al.*, 2021).

A classificação do câncer é de acordo com o tecido de origem: carcinomas (pele/tecidos epiteliais), sarcomas (ossos/tecidos moles), tumores do sistema nervoso central e neoplasias hematológicas (sangue e sistema linfático). Além disso, são graduados (agressividade) e estagiados (disseminação) de acordo com diferentes parâmetros para cada tipo de tumor. (INCA, 2024; OMS, 2025).

As neoplasias hematológicas são caracterizadas pela proliferação clonal anormal de células do sistema hematopoiético. Essas neoplasias se originam principalmente na medula óssea ou em tecidos linfoides, podendo afetar células precursoras ou células já diferenciadas do sangue. Estas, resultam de alterações genéticas e moleculares que levam à perda do controle da proliferação celular, diferenciação e apoptose, causando acúmulo de células malignas. Estas alterações incluem mutações pontuais, translocações cromossômicas e

alterações epigenéticas que levam à ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais. Comprometem o processo normal de hematopoiese, levando a manifestações clínicas como anemia, infecções recorrentes, sangramentos e infiltração tumoral em diferentes órgãos (TAYLOR; XIAO; ABDEL-WAHAB, 2017; KHOURY; *et al.*, 2022).

Segundo a OMS (2026), a fim de diagnóstico, as neoplasias hematológicas são caracterizadas por meio dos aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos. De forma geral são divididas em 2 grandes grupos de acordo com a linhagem celular de origem: neoplasias mieloides (acomete a linhagem mieloide); e neoplasias linfoides (acomete a linhagem linfoide). E cada grupo pode ser subdividido de acordo com a maturidade da célula acometida: células precursoras (aguda) ou maduras (crônica) (OMS, 2026).

No grupo das neoplasias mieloides podemos citar quatro categorias principais: Leucemia mieloide aguda (LMA), que acomete as células mieloides mais jovens; Síndrome mielodisplásicas (SMD), caracterizadas por uma hematopoiese ineficaz e citopenias; Neoplasia mieloproliferativas (NMP), ao contrário da anterior, esta é caracterizada pela produção em excesso de células mieloides maduras, frequentemente associada a mutação em genes como JAK2, CALR e MPLW; E por fim, neoplasia mielodisplásicas/mieloproliferativas, que são malignidades hematológicas raras caracterizadas pela produção excessiva de células (mieloproliferação) e maturação defeituosa (displasia), com alto risco de evolução para leucemia (GIANELLI; *et al.*, 2023; MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM, 2024).

Já em se tratando das neoplasias linfoides, estas originam-se de células da linhagem linfocitária (linfócitos B, linfócitos T ou células NK) e incluem um amplo espectro de doenças malignas (CAMPO, 2023). Essas células desempenham papel fundamental na resposta imune adaptativa e inata, sendo responsáveis pela defesa do organismo contra patógenos e células anormais. De forma geral, são divididas em 3 grandes grupos: Leucemias linfocíticas; Linfomas; e neoplasias de células plasmáticas (ABBAS; LICHITMAN; PILLAIL, 2017).

As leucemias linfocíticas são caracterizadas pela proliferação maligna de células precursoras (aguda) ou maduras (crônica) da linhagem linfocitária, que

se acumulam na medula óssea e no sangue periférico (TAYLOR; XIAO; ABDEL-WAHAB, 2017). Entre os principais subtipos, 2 se destacam: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), que é caracterizada pela proliferação de linfoblastos imaturos da linhagem B, na medula óssea, acometendo principalmente crianças e adolescente, possuindo uma rápida evolução; E a leucemia linfocítica crônica (LLC) que diferente da anterior, esta gera um acúmulo progressivo de linfócitos maduros, apresenta uma evolução mais lenta, comumente acomete os adultos e idosos (PUI; ROBISON; LOOK, 2008; CAMPO, 2023).

Já os linfomas por sua vez, acometem o sistema linfático e subdividem-se em linfoma de Hodgkin e linfomas não Hodgkin (OMS, 2026). Entre os subtipos mais agressivos de linfoma não Hodgkin encontra-se o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), caracterizado por rápida progressão clínica (SILVA; *et al.*, 2021).

Ademais, o mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de plasmócitos, caracterizada pela proliferação clonal dessas células na medula óssea e pela produção excessiva de imunoglobulinas monoclonais, que podem causar complicações sistêmicas, como lesões ósseas e insuficiência renal (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017).

Dito isto as neoplasias linfoides constituem uma parcela relevante dos cânceres hematológicos e apresentam grande importância clínica em razão de sua diversidade biológica e da complexidade envolvida em seu tratamento. Nas últimas décadas, o avanço do conhecimento acerca da biologia molecular dessas neoplasias possibilitou o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes. Entre essas abordagens destacam-se as imunoterapias, o uso de anticorpos monoclonais e as terapias celulares avançadas. Nesse contexto, a terapia com células CAR-T tem se destacado como uma alternativa inovadora no tratamento de determinadas neoplasias linfoides, especialmente em casos de leucemias e linfomas de origem em células B, nos quais tem demonstrado resultados promissores em pacientes com doença refratária ou recidivante (NEELAPU; *et al.*, 2017).

## **4.2 História da Terapia CAR-T**

A Terapia celular CAR-T representa uma das mais recentes e promissoras ferramentas no combate de tumores hematológicos. Seu princípio baseia-se na

reprogramação genética de linfócitos T para expressar, em sua superfície, receptores quiméricos de antígenos (CAR, do inglês Chimeric Antigen Receptor), capazes de reconhecer e eliminar células tumorais de forma independente do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC I) (ZHAO; *et al.*, 2018).

A partir da década de 1960, tornou-se evidente que células do sistema imunológico possuíam a capacidade de destruir células cancerígenas. Esse marco impulsionou o início das pesquisas direcionadas ao uso de células imunológicas como estratégia terapêutica contra o câncer, com destaque para a atuação das células T (INSTITUTO BUTANTÃ, 2023).

A evolução da terapia CAR-T se iniciou quando pesquisadores passaram a investigar métodos capazes de modificar linfócitos T para reconhecer e atacar células malignas com maior eficiência. A descoberta dos receptores de células T (TCRs), responsáveis pela detecção de antígenos específicos em células-alvo, foi fundamental para esse avanço (USCANGA; *et al.*, 2023). Em 1988, Rosenberg e colaboradores realizaram a primeira imunoterapia T adaptativa utilizando linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) em pacientes com melanoma (ROSENBERG; *et al.*, 1988).

Em 1993, Zelig Eshhar publicou o primeiro modelo de CAR, considerado a primeira geração da tecnologia. Essa versão demonstrou baixa eficácia clínica, o que levou ao desenvolvimento da segunda geração em 1998, por Helen M. Finney, que incorporou domínios coestimuladores como CD28<sup>+</sup> e 4-1BB, aumentando a proliferação, secreção de citocinas, persistência e atividade antitumoral dos linfócitos T (ESHAR, Z.; *et al.*, 1993; FINNEY; *et al.*, 1998).

Entre 1997 e 2010, novos avanços ocorreram. O grupo de Carl June, na Universidade da Pensilvânia, utilizou células CAR-T inicialmente em pacientes com HIV e, posteriormente, em pacientes com leucemia, tornando-se pioneiro na aplicação clínica da terapia. Em paralelo, Rosenberg e Kochenderfer conduziram ensaios com pacientes portadores de linfomas, observando regressões significativas do tumor (KOCHENDERFER, J. N.; *et al.*, 2010).

Em 2017, houve um marco histórico: a aprovação das primeiras terapias comerciais com células CAR-T — KYMRIA<sup>®</sup> e YESCARTA<sup>®</sup> — pela Food and Drug Administration (FDA). Posteriormente, novos produtos foram aprovados, como TECARTUS<sup>®</sup> (2020), BREYANZI<sup>®</sup> (2021), ABECMA<sup>®</sup> (2021) e CARVYKTI<sup>®</sup> (2022). Desde então, agências regulatórias de diversos países,

como a Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (TGA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, também passaram a aprovar terapias CAR-T, ampliando sua aplicação e estimulando novas pesquisas (USCANGA-PALOMEQUE; *et al.*, 2023).

### 4.3 Base da Terapia CAR-T

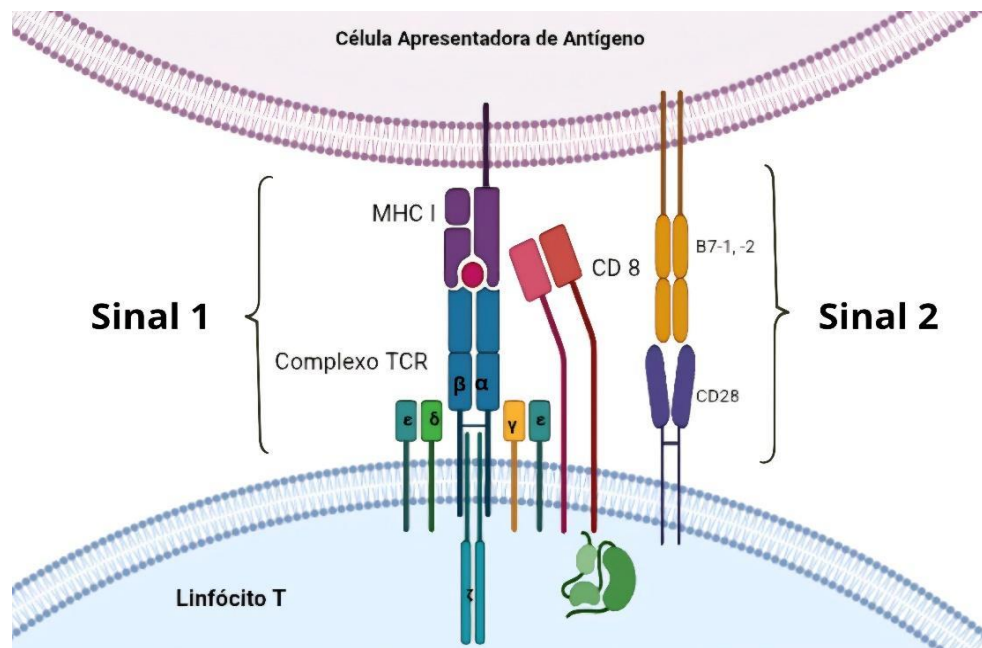
O sistema imunológico é composto por uma complexa rede de células, moléculas e órgãos cujo a função principal é manter a homeostase e proteger o organismo de agressões externas e internas, como infecções e eventos neoplásicos (CRUVINEL, 2010; SILVA; *et al.*, 2021).

A teoria da imunovigilância tumoral, proposta por Thomas e Burnet na década de 1950, descreve o papel do sistema imune como uma barreira capaz de identificar e eliminar células transformadas antes que se desenvolvam em tumores clinicamente detectáveis (VIOLA, 2019).

A resposta imune antitumoral é realizada principalmente pelos linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> secretam interleucinas, como IL-2 e IL-15, que auxiliam na expansão e manutenção dos linfócitos T CD8<sup>+</sup>. Estes, por sua vez, reconhecem antígenos tumorais apresentados por células apresentadoras de antígenos (APCs) e induzem a morte das células malignas por meio de mecanismos citotóxicos (YAO; *et al.*, 2017).

Parte fundamental da ação dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> contra células tumores é sua ativação, proporcionada pelas APCs por meio do MHC I associado ao antígeno tumoral, que interage com receptor de célula T (TCR), e moléculas coestimuladoras que potencializam a ativação, como representado na figura 1 (TORREZINIT; *et al.*, 2008). O TCR só reconhece antígenos apresentados por moléculas de MHC I e sua ativação é potencializada na presença de moléculas coestimuladoras (B7:CD28<sup>+</sup>) além de estimular a expressão de proteínas de sobrevivência, citocinas e receptores de citocinas, resultando em uma proliferação e diferenciação celular. A ausência de um desses mecanismos resulta na ineficiência da ativação/diferenciação dos linfócitos T (MESQUITA JÚNIOR; *et al.* 2010; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017).

**Figura 1** - Representação esquemática da ativação do linfócito T. Pode ser observado o sinal 1, ativado por via MHC e complexo TCR, e o sinal 2, que está relacionado a interação do CD8+ com CD28+.



Fonte: Adaptação de ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017. Utilizando a ferramenta BioRender.com

Entretanto, tumores desenvolveram a capacidade de escapar do sistema imunológico através de diversos mecanismos. A maioria desses mecanismos está relacionada com inibição das respostas imunes antitumorais ou com a perda dos antígenos que desencadeiam essa resposta (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017).

As células cancerígenas são capazes de sobreviver ao ataque do sistema imunológico, devido a sua heterogeneidade neoplásica decorrente da instabilidade genética e alterações epigenéticas, se tornam menos imunogênicas, proliferam-se dando continuidade ao tumor (SILVA, 2021).

Um dos principais mecanismos de evasão utilizado pelos tumores é a falha na apresentação de antígenos tumorais, devido à baixa expressão da molécula MHC I, impedindo seu reconhecimento pelos linfócitos T através TCR, outro mecanismo é a ausência das moléculas coestimuladoras (B7-1 e B7-2), que viabilizam os linfócitos T e intensificam a sua atividade (LIMA, 2010).

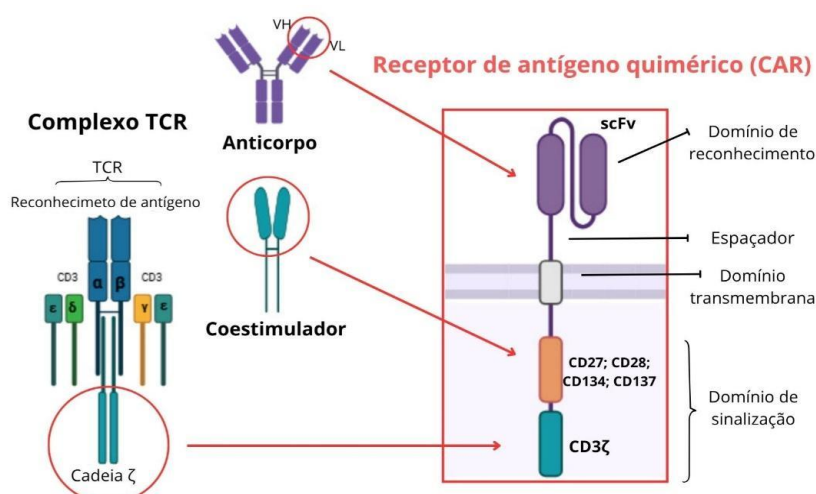
Nesse contexto, o CAR-T surge como uma solução inovadora, capaz de reconhecer antígenos presentes na superfície tumoral independentemente do MHC I, aumentando a eficiência da resposta citotóxica. O CAR é composto por um fragmento variável de cadeia única (scFv), acoplado a domínios transmembrana e intracelulares de ativação, como CD28, OX40, 4-1BB e CD3 $\zeta$  (USCANGA-PALOMEQUE; *et al.*, 2023).

## 4.4 Estrutura e Obtenção do CAR

### 4.4.1 Estrutura do CAR

Os CARs são compostos por quatro estruturas principais, representados na figura 2: o domínio de ligação extracelular, que garante a ligação ao antígeno tumoral, geralmente formado por um fragmento variável de cadeia única (single-chain Variable fragmente - scFv); um espaçador e um domínio transmembrana, que conectam e ancoram a porção extracelular com a porção intracelular; e por fim um domínio intracelular, que é formado por duas partes- sinalização CD3 $\zeta$  e coestimuladores- responsável pela sinalização e ativação do linfócito (SKORKA, K.; *et al.*, 2020).

**Figura 2** - Estrutura geral do receptor de antígeno quimérico (CAR). Quatro estruturas estão sendo apresentadas: scFv (domínio de ligação extracelular); um espaçador; domínio transmembrana; e a porção intracelular, responsável pela sinalização e ativação do linfócito.



Fonte: Adaptação de SKORKA; *et al.*, 2020. Utilizando a ferramenta BioRender.com.

Todos esses componentes interligados e complementares, interagem entre si, e formam o receptor quimérico de antígeno (CAR), chamada assim pois é formado por partes de diferentes origens genéticas (RAFIQ; *et al.*, 2020).

O domínio de ligação é a parte extracelular do CAR, responsável por reconhecer o antígeno alvo. Consiste em um fragmento de cadeia única (scFv), compostos pelas cadeias pesadas (VH) e leves (VL) de anticorpos monoclonais unidas por um ligante flexível. Essa porção determina a especificidade ao antígeno tumoral de escolha, e permite a ativação de linfócitos T independente do MHC I. Além da sua alta especificidade, o uso de scFv e um componente facilmente gerado e de maneira simples pode ser integrado ao CAR. Entretanto, moléculas alternativas para esse domínio estão sendo estudadas, pois o scFv tem a tendência de se agrupar de forma indesejada resultando em uma sinalização tônica e a exaustão dos linfócitos T (LABANEIH; *et al.*, 2018).

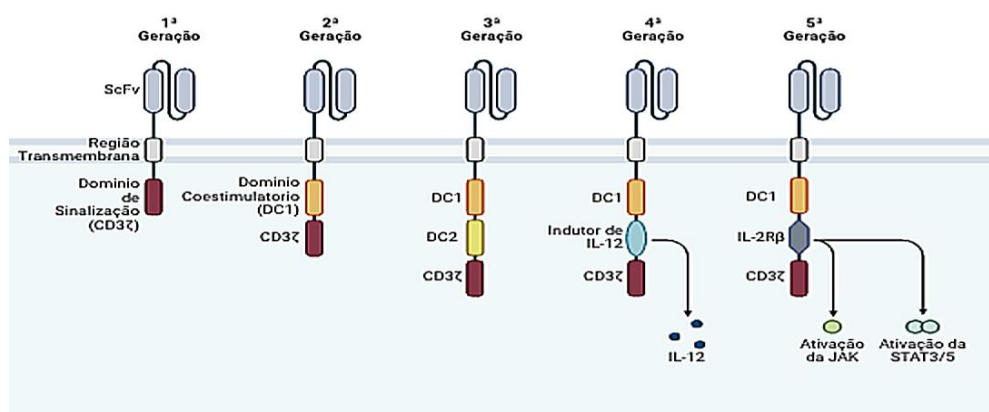
O espaçador e o domínio transmembrana conectam os domínios extracelular com o intracelular. O espaçador proporciona flexibilidade a porção scFv, facilitando a interação como antígeno alvo, seu comprimento depende da posição do epítipo na membrana da célula alvo, epítipo proximais necessitam de espaçadores mais longos enquanto epítipos distais exigem espaçadores mais curtos. Sequências de aminoácidos são utilizadas para expressar o CD8<sup>+</sup> e CD28<sup>+</sup> e imunoglobulinas para IgG1 ou IgG4, são utilizadas como espaçador e domínio transmembrana (GUEST; *et al.*, 2005).

Por fim, o domínio de sinalização intracelular do CAR formado por duas porções: o motivo de sinalização, derivados de CD3 $\zeta$  utilizado pela maioria dos CARs; e os coestimuladores, podendo ser um ou mais. Geralmente estes utilizados são o derivados de CD28<sup>+</sup>, que gera uma maior resposta antitumoral, ou 4-1BB, que aumenta a viabilidade das células CAR-T (Figura 2). O motivo CD3 $\zeta$  é responsável pela iniciação da resposta imunológica, no entanto, sozinho não é capaz de gerar uma resposta eficiente. O sinal coestimulador contribui para a eficácia da resposta, sendo responsável pela da função, metabolismo e persistência ideais das células T, sendo cofator, ele permite uma resposta efetiva (RAFIG; *et al.*, 2020; CARL; *et al.*, 2018).

O CAR é classificado em diferentes gerações baseado no domínio intracelular, como representado na figura 3, onde é possível observa sua

evolução, desde a primeira geração, que contém apenas o domínio de sinalização CD3 $\zeta$ , até a quinta geração, que integra múltiplos coestimuladores e elementos de sinalização citoquímicos. Essa progressão representa avanços no entendimento da biologia dos linfócitos T, buscando maior eficácia, durabilidade e controle da resposta imune antitumoral. As modificações estruturais potencializaram a resposta imunológica, cada vez mais específica e eficaz, frente às células tumorais (USCARGA-PALOMEQUE; *et al.*, 2023).

**Figura 3** - Classificação dos CARs em diferentes gerações baseada nos domínios intracelulares. São representados da primeira à quinta geração de CAR, identificando suas diferenças e similaridades, como seus domínios extracelulares que permanecem como scFv, e apenas seus domínios intracelulares vão sendo alterados.



Fonte: Adaptação de USCARGA-PALOMEQUE; *et al.*, 2023. Utilizando a ferramenta BioRender.com.

Os CARs de primeira geração eram compostos por um scFv extracelular, um domínio transmembrana e uma cadeia de sinalização intracelular CD3 $\zeta$ , tendo uma resposta ineficiente, pela ausência dos coestimuladores. A segunda geração de CAR, desenvolvida por Helen M. Finney (1998), foi adicionado junto ao CD3 $\zeta$ , moléculas coestimuladoras, como o CD28<sup>+</sup> e o 4-1BB, resultando em uma resposta mais eficiente e prolongadas (ESHAR, Z.; *et al.*, 1993; FINNEY; *et al.*, 1998). Os ensaios clínicos do CAR-T de segunda geração obtiveram resultados positivos, levando à aprovação do uso dessa terapia pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA). Baseados na tecnologia do CAR de segunda geração, outros produtos da terapia

CAR-T, foram aprovadas nos últimos anos: KYMRIAH<sup>®</sup>, da Novartis; YESCARTA<sup>®</sup> e TECARTUS<sup>®</sup>, da Kite Pharma; BREYANZI<sup>®</sup> e ABECMA<sup>®</sup>, da Bristol Myers Squibb; CARVYKTIR<sup>®</sup>, da Janssen Biotech; entre outras (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2024).

Além disso, a terceira geração de CARs possui em sua estrutura dois domínios coestimuladores (CD28<sup>+</sup>, 4-1BB e ou OX40), potencializando sua resposta imunológica. Do mesmo modo, a quarta geração, nomeada de TRUCKs (CAR T-cells redirected for universal cytokine killing) foi adicionado um promotor Fator Nuclear de Células T Ativadas (NFAT), que permite a expressão de citocinas junto como o receptor, que vão induzir um ambiente pró-inflamatório, ambas potencializam a atividade antitumoral (ROEX; *et al.*, 2020). Como também o de quinta geração, que foi adicionado uma cadeia  $\beta$  do receptor de Interleucina 2 (IL-2) com sítio de ligação para o START3, que desencadeia a sinalização completa do TCR necessária para a ativação e proliferação dos linfócitos T (USCANGA-PALOMEQUE; *et al.*, 2023).

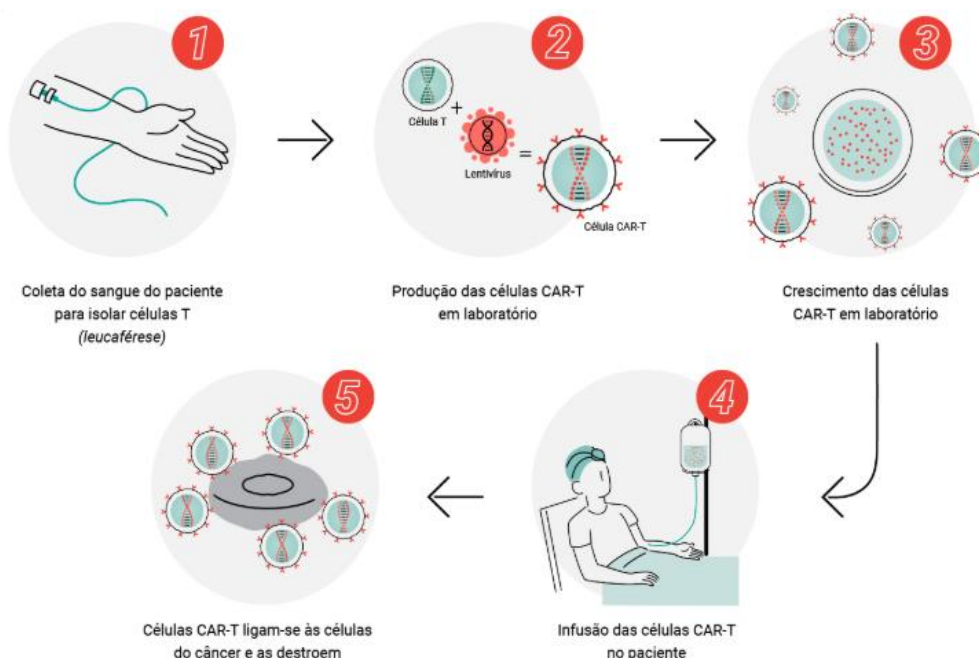
#### 4.4.2 Obtenção de células CAR

A obtenção das células utilizadas na terapia CAR-T pode originar-se por duas vias: a via autóloga, quando as células são derivadas do próprio paciente; ou uma via alogênica, onde são derivadas de um doador saudável. Apesar da redução dos custos, devido a industrialização do processo, a via alogênica é mais suscetível a reações imunológicas no hospedeiro, comparado com a via autóloga, que está associada a ausência de incompatibilidade com o hospedeiro, evitando a rejeição imunológica (DEPIL; *et al.*, 2020).

A Figura 4 ilustra de forma esquemática o processo de obtenção da célula CAR-T, desde a coleta do sangue periférico até a infusão das células geneticamente modificadas no paciente. Inicialmente, ocorre a coleta dos linfócitos T por meio de leucaférese. Esses linfócitos são então ativados e modificados geneticamente, por vetores virais ou não virais, para expressarem o receptor de antígeno quimérico (CAR). Após a inserção do transgene, as células passam por um processo de expansão celular em laboratório, sendo posteriormente submetidas a rigorosos controles de qualidade antes da infusão no paciente. O gráfico destaca as etapas essenciais que envolvem biotecnologia

avançada, biossegurança e controle rigoroso, fundamentais para o sucesso clínico da terapia (HEMOCENTRORP, 2024).

**Figura 4 - Fluxograma clínico da Terapia CAR-T.**



Fonte: Hemocentro RP/ Nuterarp, 2024.

O processo de produção da célula CAR-T inicia-se com obtenção de células mononucleares do sangue periférico do paciente ou doador, com isolamento das células T, por meio da leucaférese, o sangue do paciente é coletado por uma veia e encaminhado para uma máquina, que utiliza um processo de centrifugação para dividir o sangue em partes, os leucócitos são isolados e coletados, enquanto as hemácias, plaquetas e o plasma são devolvidos ao corpo imediatamente (SKORKA; *et al.*, 2020).

Posteriormente, as células T obtidas são sujeitas a uma ativação e seleção. A ativação é realizada por meio de dois sinais: o primeiro é por via receptor de célula T (TCR), oriundos das células apresentadoras de antígenos; e o segundo pela adição de coestimuladores como CD28, 4-1BB ou OX40 (WANG; *et al.*, 2016). O trabalho de Vormittag e colaboradores demonstra que a utilização de beads magnéticas recobertas com anticorpos anti-CD3 e anti-CD28 geram um sinal mais eficiente, onde o anti-CD3 proporciona um sinal de

proliferação o anti-CD28 um sinal de coestimulador, sendo capaz de gerar uma ativação mais potente e células T mais eficientes (VORMITTAG; *et al.*, 2018).

A inserção da sequência gênica na célula T que irá codificar o CAR é realizado por métodos virais, onde o transgene é introduzido por meio de infecção viral dos linfócitos T utilizando retrovírus ou lentivírus, e por outro lado métodos não virais que utilizam o sistema de transposons. Devido a sua maior eficiência de transdução, o método viral ainda é o mais utilizado, no entanto o sistema de transposons e outros métodos estão sendo estudados como alternativas, pois os vetores virais são reagentes biológicos que necessitam de teste de biossegurança intensos e de alto custo. Os vetores virais introduzem o material genético na forma de RNA, que posteriormente é transcrito reversamente em DNA de células T. Por outro lado, o método não viral utiliza plasmídeos que detém o transgene do CAR em seu interior (CHICAYBAM; *et al.*, 2020; SKORKA; *et al.*, 2020; VORMITTAG; *et al.*, 2018).

Após a inserção do gene que codifica o CAR, as células T são submetidas a um processo de expansão *ex vivo*, o anticorpo monoclonal anti-CD3 e a interleucina-2 (IL-2) são adicionado no meio com o intuito de estimular a diferenciação celular e promover a expansão, conforme as células se dividem, os CARs são expressos com êxito na superfície celular (WANG; *et al.*, 2016).

Por fim, antes da infusão das células CAR-T, o paciente é submetido a quimioterapia de linfodepleção, geralmente é administrado ciclofosfamida junto com fludarabina. A linfodepleção gera um ambiente menos competitivo para células CAR-T, devido à redução de células imunossupressoras. Cerca de duas semanas depois da quimioterapia o paciente está apto a receber a infusão. Durante as primeiras semanas após a infusão, é recomendado que o paciente permaneça em monitoramento, para que seja rastreado qualquer efeito adverso e acompanhamento do andamento da terapia (ZHAO; *et al.*, 2019).

#### **4.5 Aplicação Clínica do CAR-T**

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) representa um avanço significativo no campo das imunoterapias avançadas, especialmente para o tratamento de neoplasias hematológicas. Esse tipo de intervenção consiste na modificação genética de linfócitos T para que

reconheçam antígenos específicos presentes na superfície das células tumorais, permitindo sua destruição dirigida e altamente eficaz (JUNE; SADELAIN, 2018).

Inicialmente desenvolvida para tumores hematológicos, a terapia CAR-T apresenta hoje suas aplicações clínicas mais consolidadas em doenças B-linfoides. Entre as indicações aprovadas por agências regulatórias internacionais estão a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), particularmente em crianças e jovens adultos refratários aos tratamentos convencionais; o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); o linfoma de células do manto; o linfoma folicular; e o mieloma múltiplo, este último por meio de células CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA (MAUDE; *et al.*, 2018; NEELAPU; *et al.*, 2017; MUNSHI; *et al.*, 2021).

Embora as neoplasias hematológicas constituam o principal campo de aplicação, pesquisas recentes têm ampliado o escopo terapêutico. Ensaios clínicos investigam o uso de CAR-T em leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas, embora a ausência de antígenos exclusivos dificulte o desenvolvimento de terapias com segurança adequada (FESNAK; JUNE; LEVINE, 2016). Os tumores sólidos representam outro foco de investigação, com estudos envolvendo câncer de mama, ovário, glioblastoma, câncer de pâncreas, melanoma e tumores gastrointestinais. Entretanto, barreiras como a imunossupressão local, a heterogeneidade tumoral e o microambiente hostil ainda limitam a eficácia clínica (BAGLEY; O'ROURKE; LEE, 2021).

Além da oncologia, a terapia CAR-T tem demonstrado potencial promissor no tratamento de doenças autoimunes. Estudos recentes apontam que células CAR-T anti-CD19 podem induzir remissão prolongada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico refratário, além de serem investigadas em condições como miastenia gravis e artrite reumatoide. Esse novo campo amplia a aplicabilidade da terapia, sugerindo sua utilidade em patologias mediadas por células B autorreativas (MACKENSEN; *et al.*, 2022).

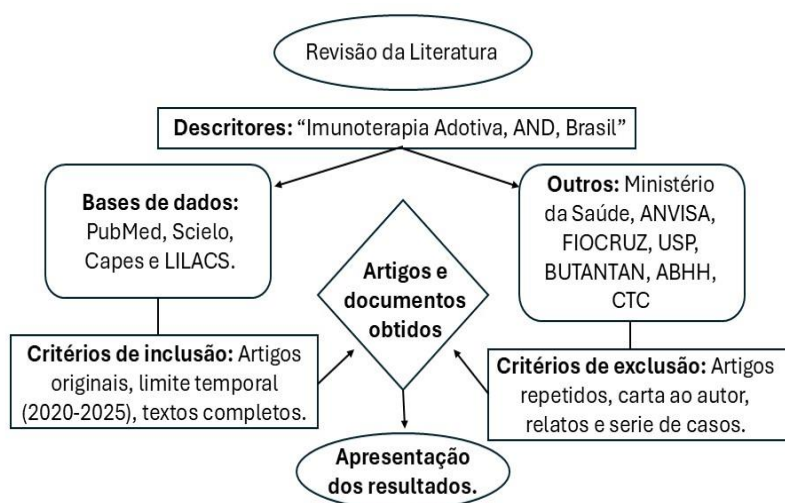
## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Tipo de Pesquisa

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, de caráter narrativo, que reúne e analisa informações e evidências existentes sobre a Terapia CAR-T, com enfoque em seus avanços e sua perspectiva no Brasil.

O estudo foi dividido em dois estágios: a princípio ocorreu uma busca ativa da literatura, seguida da coleta de dados e análise crítica dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão; posteriormente, foi realizada a fase de discussão dos resultados obtidos e apresentação da revisão integrativa (Figura 5).

**Figura 5** - Proposta metodológica da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Feito pela autora, 2026.

## 5.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo:

1. Pesquisas científicas originais sobre o tema;
2. Referências disponíveis no idioma inglês e português;
3. Publicações que se enquadrem no período entre 2020 e 2025.

Foram excluídos do estudo:

1. Artigos que abordassem a terapia CAR-T em outro país, que não seja o Brasil;
2. Artigos apenas com resumos abertos;
3. Publicações de relatos e séries de casos e carta ao autor;
4. Artigos repetidos;
5. Publicações que não estejam no período entre 2020 e 2025;
6. Artigos baseados em revisões da literatura.

## 5.3 Processamento de Coleta de Dados

Foram utilizadas bases de dados como PubMed, Scielo, Periódicos CAPES e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca foi realizada através dos descritores na língua inglesa e portuguesa “Imunoterapia adotiva e Brasil”, determinados com base nos “Descritores em Ciências da Saúde”, com ou sem o operador booleano AND.

Apesar do reconhecimento internacional da relevância dessa abordagem terapêutica, o número de publicações nacionais indexadas ainda é reduzido, refletindo o caráter recente e emergente dessa tecnologia no Brasil. Diante dessa limitação, optou-se por complementar a revisão com documentos técnicos e regulatórios, relatórios institucionais, como Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Instituto Butantan e o Centro de Terapia Celular da Universidade de São Paulo (CTC), bem como notícias e publicações oficiais de órgãos governamentais brasileiros, como o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essa ampliação metodológica permitiu uma visão mais abrangente sobre os avanços,

desafios e perspectivas da terapia CAR-T no cenário nacional, garantindo uma base teórica consistente e atualizada, mesmo diante da escassez de estudos científicos publicados no país.

#### **5.4 Aspectos Éticos**

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura científica, o que significa que não requer submissão aos Comitês de Ética e Pesquisa com Seres Humanos ou Animais. É crucial ressaltar, no entanto, que todos os princípios éticos referentes à autoria, transcrição e citações foram rigorosamente observados e respeitados durante todo o processo.

## 6 RESULTADOS

A busca sistematizada realizada nas bases PubMed, SciELO Brasil, LILACS e CAPES Periódicos não identificou artigos científicos originais publicados com resultados clínicos completos sobre terapia CAR-T desenvolvida ou aplicada no Brasil. Os estudos encontrados nessas bases correspondem majoritariamente a revisões narrativas, atualizações técnicas, guias de prática clínica ou artigos de contextualização, sem apresentação de dados clínicos primários provenientes de ensaios conduzidos no país.

A ausência de artigos originais com resultados clínicos deve-se principalmente ao fato de que o primeiro ensaio clínico brasileiro de CAR-T o Estudo CARTHEDRALL (NCT06101381), ainda está em fase de execução e, portanto, sem resultados disponíveis em periódicos indexados. Embora existam iniciativas clínicas conduzidas em instituições brasileiras desde os últimos anos, seus achados permanecem restritos a comunicados institucionais, relatórios regulatórios e informações contidas no registro oficial do estudo, o que explica a inexistência de publicações completas nas bases consultadas.

No entanto, duas fontes primárias relevantes de informação foram identificadas: O registro oficial do ensaio clínico brasileiro no ClinicalTrials.gov, contendo dados sobre objetivos, metodologias, fases e status do estudo; E comunicados institucionais emitidos pela ANVISA, INCA, Institutos Butantan, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, FIOCRUZ e Centro de Terapia Celular da USP, que apresentam atualizações sobre regulamentação, produção nacional e aplicação clínica da terapia no país. Essas instituições indicam que as publicações científicas derivadas do estudo clínico devem ocorrer a partir de 2027.

Os resultados obtidos mostram que a produção e a aplicação da terapia CAR-T no Brasil encontram-se claramente em fase de consolidação. Os principais centros de pesquisa, como o Hemocentro de Ribeirão Preto e o Instituto Butantan, já realizam estudos clínicos envolvendo pacientes com leucemias e linfomas refratários, utilizando plataformas experimentais desenvolvidas nacionalmente. Além disso, identifica-se um crescente envolvimento de instituições públicas e privadas na estruturação de unidades

produtivas de vetores virais, laboratórios certificados e protocolos de fabricação, com vistas à futura incorporação da terapia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os materiais analisados também destacam a necessidade de marcos regulatórios claros e atualizados para garantir a segurança, a eficácia e a viabilidade econômica da terapia CAR-T no país. A inexistência de protocolos padronizados para produção, manipulação e infusão celular ainda se configura como um obstáculo, embora iniciativas recentes da ANVISA — como a publicação de diretrizes para terapias avançadas — indiquem progressos importantes no processo de regulamentação.

De modo geral, os resultados apontam que o Brasil possui capacidade científica, tecnológica e institucional crescente para expandir o uso da terapia CAR-T nos próximos anos. O fortalecimento de políticas públicas, o investimento contínuo em pesquisa e a formação de profissionais especializados surgem como elementos essenciais para transformar essa tecnologia em uma realidade acessível e sustentável. A revisão evidencia, ainda, o papel estratégico da colaboração entre universidades, centros de saúde e órgãos reguladores na construção de um modelo nacional e sólido para o desenvolvimento de imunoterapias avançadas.

**Quadro 1** - Resultado da análise das publicações selecionadas para o estudo.

<b>Título</b>	<b>Fonte</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de Documento</b>	<b>Resumo</b>
Estudo Clínico para o tratamento de leucemia e linfoma	Hemocentro de Ribeirão Preto	2025	Descrição do Estudo CARTHEDRALL	Descreve o estudo clínico de terapia celular CAR-T produzido no Hemocentro em parceria com o Butantan, incluindo fase atual do estudo (segurança comprovada e início da segunda fase com

				81 pacientes com leucemia linfóide aguda de célula B e linfoma não Hodgkin de células B). O objetivo é verificar eficácia e oferecer terapia gratuita no SUS.
Anvisa ratifica segurança da terapia CAR-T	Hemocentro de Ribeirão Preto	2024	Aprovação da sequência do Estudo CARTHEDRALL	Anvisa aprovou o relatório de segurança da fase 1 do estudo clínico e autorizou a progressão para a fase 2; os primeiros pacientes tratados demonstraram respostas seguras e promissoras; parceria com Butantan.
Convênio para desenvolver tratamentos com CAR-T	Ministério da Saúde	2024	Política pública/inovação	O Ministério da Saúde formalizou convênio com o Hemocentro de RP e Instituto Butantan, com investimento significativo (R\$100 milhões) para o desenvolvimento de terapia CAR-T e implantação de estrutura de qualidade, reforçando foco em acesso no SUS.
Investimento nacional em pesquisas	Ministério da Saúde	2024	Financiamento público	O MS informou aplicação de mais de R\$205,2 milhões em pesquisa CAR-T em diversas instituições brasileiras, incluindo USP e outras, com ensaios clínicos em andamento desde 2023.
Terapias avançadas CAR-T: encontro com Butantan e	Anvisa	2023	Reunião regulatória sobre CAR-T	Reporta reunião entre Anvisa, Butantan e Hemocentro para

Hemocentro de RP				agilizar desenvolvimento técnico e regulatório dos protocolos de estudo clínico de produto CAR-T, reforçando acompanhamento regulatório durante o processo.
Uso experimental do produto à base de células CAR-T	Anvisa	2023	Regulatório	Explica que Anvisa selecionou projetos com CAR-T para apoio regulatório, esclarece notificações de uso experimental em situações excepcionais e destaca modelo de cooperação técnica regulatória com instituições nacionais.
Autoriza pesquisa clínica com células CAR-T	Anvisa	2023	Regulatório	Publica autorização da Anvisa para iniciar ensaio clínico com células CAR-T no Brasil (Fase 1/2), em parceria com Hemocentro e Instituto Butantan, para cânceres hematológicos.
Lançamento do estudo clínico de terapia celular CAR-T	Instituto Butantan	2024	Pesquisa clínica	Relatório do início da Fase 1 do ensaio clínico de terapia CAR-T para leucemia linfóide aguda e linfoma não Hodgkin com 81 pacientes em cinco hospitais do estado de São Paulo.
Discussão de novas etapas do estudo	Instituto Butantan	2025	Avanço e parcerias de pesquisa	Notícia sobre encontro para discutir progresso da pesquisa CAR-T, reforçando parceria institucional e metas de ampliar acesso e

				produção nacional de CAR-T.
Terapia CAR-T mira aprovação pela Anvisa em 2026	Hemocentro de Ribeirão Preto	2025	Atualização e previsão regulatória	Reportagem com previsão de solicitação de registro da terapia junto à Anvisa em 2026, com recrutamento de pacientes nos centros habilitados e perspectiva de SUS gratuito.
NCT06101381 CAR-T CD19 no Brasil (CARRINHO-19)	ClinicalTrials.gov	2024-2026	Registro internacional de ensaio clínico	Registro de ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, de braço único, fase I/II para avaliar segurança e eficácia de uma célula CAR-T dirigida a CD19 produzida localmente em instituições acadêmicas no Brasil para pacientes com leucemia linfoblástica aguda ou linfoma não-Hodgkin; inclui acompanhamento de até 5 anos.
Estratégia para Terapias Avançadas	Fundação Oswaldo Cruz	2024	Estratégia institucional	A Fiocruz lançou uma estratégia nacional para terapias avançadas no tratamento de câncer e outras doenças, incluindo iniciativas de CAR-T e transferência de tecnologia com parceiros internacionais, visando ampliar capacidade de produção e pesquisa dessas terapias no país
Primeiro produto CAR-T aprovado no Brasil :Kymriah® (tisagenlecleucel)	Anvisa	2022	Produto aprovado	Kymriah®, da Kymriah (Novartis), foi o primeiro registro de produto de terapia avançada com CAR-T para câncer hematológico (Leucemia Linfoblástica Aguda de células B e Linfoma Difuso de Grandes Células B) no país.

Aprovação do produto Yescarta®	Anvisa	2022	Produto aprovado	CAR-T indicado para linfoma de grandes células B recidivado ou refratário.
Aprovação do produto Carvykti®	Anvisa	2022	Produto aprovado	Indicado para mieloma múltiplo recidivado/refratário.
Aprovação do produto Tecartus®	Anvisa	2023	Produto aprovado	Indicado para linfoma de células do manto e LLA refratária/recidivada.

Fonte: Feito pela autora, 2026.

## 7 DISCUSSÃO

A terapia com células T modificadas por receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representa um dos mais significativos avanços no tratamento oncológico das últimas décadas. Essa tecnologia utiliza a modificação genética de linfócitos T do próprio paciente, permitindo que reconheçam e destruam células tumorais resistentes aos tratamentos convencionais. No Brasil, embora o acesso ainda seja limitado, observa-se um rápido crescimento regulatório, científico e tecnológico, o que projeta um cenário de expansão dessa modalidade terapêutica nos próximos anos (ANVISA, 2023; INSTITUTO BUTANTAN, 2024).

Os avanços regulatórios obtidos recentemente constituem um marco fundamental para a consolidação nacional da CAR-T. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou desde 2022 diferentes produtos de terapia avançada, destinados sobretudo a linfomas e mieloma múltiplo, abrindo caminho para que hospitais brasileiros possam utilizar tecnologias antes restritas ao exterior (ANVISA, 2022; ANVISA, 2023). O KYMRIAH® (tisagenlecleucel) da Novartis, aprovado para leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfoma de grandes células B, foi o pioneiro e um marco na regulação do CAR-T no Brasil, seguido pelo YESCARTA® (axicabtagene cicleucel), da Kite Pharma, para linfomas de grandes células B recidivado ou refratário, CARVYKTIR® (ciltacabtageno autoleucel) da Janssen Biotech, para mieloma múltiplo resistente, indicado para pacientes que não responderam a outras terapias; e TECARTUS® (brexucabtageno autoleucel), também da Kite Pharma, indicado para linfoma de células do manto (LCM) recidivado/refratário e leucemia linfoblástica aguda (LLA) (ANVISA, 2022; 2023).

Além disso, a ANVISA autorizou pesquisas clínicas envolvendo CAR-T produzida no próprio país, o que demonstra confiança crescente na capacidade nacional de desenvolver e monitorar terapias avançadas (ANVISA, 2023). Esse conjunto de regulamentações criou as bases necessárias para que instituições científicas brasileiras investissem de forma robusta no desenvolvimento de tecnologias nacionais.

Entre os destaques da produção nacional, sobressai-se o trabalho conjunto do Instituto Butantan, da Universidade de São Paulo (USP) e do Hemocentro de Ribeirão Preto, em um estudo denominado CARTHEDRALL, expandindo pela

primeira vez no Brasil um estudo clínico prospectivo de grande porte com CAR-T nacional (INSTITUTO BUTANTAN, 2024). Dados prévios de uso experimental já haviam apontado remissões expressivas e ausência de efeitos adversos graves, reforçando a viabilidade da produção brasileira (INCTC, 2024). A implementação do Núcleo de Terapia Avançada (Nutera), com capacidade estimada para tratar até 300 pacientes por ano, representa um divisor de águas no esforço para nacionalizar a produção de CAR-T e reduzir dependências estrangeiras (INSTITUTO BUTANTAN, 2024).

De acordo com o registro do ensaio CARTHEDRALL (NCT06101381), trata-se de um estudo multicêntrico de fase I/II, com braço único, que avalia a segurança e a eficácia de uma célula CAR-T dirigida ao antígeno CD19, desenvolvida academicamente no Brasil. Destina-se a pacientes com leucemia linfóide aguda B (LLA-B) ou linfoma não-Hodgkin B, em recidiva ou refratariedade. Serão incluídos 81 participantes no total. O protocolo resumido é semelhante ao demonstrado na figura 4, já explicado na sessão de fundamentação teórica.

No dia da infusão (Dia 0), as células serão administradas por via intravenosa em 20 a 30 minutos. As doses alvo previstas são entre 1,7 e 5,4 × 10<sup>6</sup> células/kg para LLA-B, e entre 0,6 e 6,0 × 10<sup>8</sup> células totais para linfoma. Após a infusão, os pacientes permanecerão hospitalizados por pelo menos duas semanas, com monitoramento de toxicidade (perfil agudo e tardio), e receberão profilaxia antiviral e antipneumocística. O seguimento clínico se estende por 5 anos para avaliar segurança e eficácia a longo prazo. O tipo de estudo é intervencional, e o status de recrutamento era “em recrutamento” na última atualização da página do ICH GCP, em quatro (4) de dezembro de dois mil e vinte e quatro (2024).

Esta pesquisa é conduzida pelo Hemocentro de Ribeirão Preto, vinculado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e Fundação Butantan, é reconhecido como o núcleo pioneiro da terapia CAR-T no país. O centro acompanha a pesquisa translacional desde a etapa laboratorial até a produção e aplicação clínica, além de ter liderado os primeiros estudos brasileiros com células CAR-T para neoplasias hematológicas. De acordo com relatórios técnicos do próprio centro, o Hemocentro possui infraestrutura completa de produção em regime de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e

coordena estudos clínicos multicêntricos atualmente em andamento (Centro de terapia celular – USP, 2025). Além disso, a instituição está diretamente envolvida no desenvolvimento de plataformas de produção nacional e na expansão dos ensaios clínicos autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2023).

Complementarmente, o Instituto Butantan atua como parceiro estratégico na consolidação da terapia celular no Brasil. O instituto contribui para a produção, padronização e validação dos processos biotecnológicos essenciais à manufatura das células CAR-T, apoiando também ensaios clínicos conduzidos em conjunto com o Hemocentro de Ribeirão Preto e outras instituições de saúde. O Butantan destaca que sua participação é fundamental para a viabilidade industrial e para a futura incorporação dessa tecnologia no SUS, especialmente pela capacidade instalada de produção e controle de qualidade (INSTITUTO BUTANTAN, 2024).

As atividades de pesquisa são reforçadas pelo Centro de Terapia Celular (CTC/USP), que integra laboratórios de ponta e programas financiados por agências nacionais de fomento, desempenhando papel essencial na inovação científica e tecnológica associada às terapias avançadas. Os relatórios técnicos do centro demonstram avanços na pesquisa pré-clínica, no aperfeiçoamento de vetores virais, na caracterização de células modificadas e na formação de profissionais especializados, além de seu envolvimento direto em protocolos clínicos (CENTRO DE TERAPIA CELULAR– USP, 2025).

Outro eixo de grande relevância é o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-tronco e Terapia Celular (INCTC), que articula uma rede de pesquisadores em projetos cooperativos voltados ao desenvolvimento científico da terapia celular avançada no Brasil. O instituto é responsável por estudos que avaliam segurança, eficácia e padronização da terapia CAR-T, além de apoiar formalmente ensaios clínicos autorizados pela ANVISA, fornecendo suporte técnico e regulatório essencial para a continuidade das pesquisas (INCTC, 2024).

A rede de pesquisa é complementada por instituições públicas federais. O Ministério da Saúde estabeleceu, em 2024, convênios estratégicos destinados ao financiamento, fortalecimento da infraestrutura científica e criação de rotas de produção nacional da terapia CAR-T. Esses acordos preveem investimentos

superiores a R\$ 200 milhões destinados à pesquisa, ensaios clínicos, qualificação tecnológica e criação de plataformas públicas de manufatura celular, com vistas à futura incorporação da terapia pelo SUS. Essa iniciativa inclui a meta de disponibilizar terapias CAR-T pelo SUS, com custos reduzidos a 10–15% em relação aos produtos internacionais, sinalizando um movimento sem precedentes para democratização do acesso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Além dos centros produtores e de pesquisa avançada, diversos hospitais universitários e instituições privadas de excelência participam diretamente da aplicação clínica da terapia CAR-T, especialmente no âmbito de ensaios clínicos multicêntricos. Entre eles, destacam-se o Hospital das Clínicas da USP (São Paulo), o Hospital das Clínicas da Unicamp, o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, a Beneficência Portuguesa de São Paulo e o Hospital Sírio-Libanês, todos autorizados para recrutamento e acompanhamento de pacientes, conforme comunicações oficiais da ANVISA e de instituições responsáveis pelos estudos (ANVISA, 2023; INSTITUTO BUTANTAN, 2024).

A perspectiva de incorporação da CAR-T ao SUS já aparece em relatórios oficiais. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre 20 e 40 pacientes adultos poderão ser tratados ainda em 2025 com CAR-T nacional em caráter inicial, especialmente para leucemias de células B de difícil controle (INCA, 2024). Essa previsão é reforçada pelos resultados apresentados pelo Centro de Terapia Celular da USP, que indicam que menos de 100 pacientes foram tratados até 2025, mas com respostas clínicas relevantes e potencial de expansão rápida conforme a capacidade industrial aumenta (CTC-USP, 2025).

No entanto, apesar dos avanços, persistem desafios significativos. Entre eles destacam-se a necessidade de ampliação da infraestrutura hospitalar habilitada para manejo de toxicidades específicas da CAR-T, como a síndrome de liberação de citocinas, e a formação de equipes multidisciplinares familiarizadas com terapias celulares complexas. Outro obstáculo é o tempo de produção das células, que, embora já esteja sendo reduzido nacionalmente, ainda representa uma barreira para pacientes com evolução clínica agressiva. Também é necessário intensificar políticas de financiamento sustentáveis que garantam continuidade dos estudos clínicos e permitam que a tecnologia seja incorporada de forma ampla e justa (PEREIRA, 2025).

As perspectivas futuras, no entanto, são amplamente favoráveis. Com a consolidação do modelo produtivo do Butantan e da USP, aliada ao crescente apoio governamental, o Brasil caminha para tornar-se um dos poucos países capazes de produzir CAR-T em larga escala dentro do sistema público de saúde. A médio prazo, espera-se que novas gerações de CAR-T — como CAR-T alogênica, CAR-T multialvo e combinada com edições gênicas — também passem a ser pesquisadas nacionalmente, ampliando as indicações terapêuticas para tumores sólidos e doenças autoimunes. Esse panorama alinha o país com tendências globais e fortalece sua posição na produção de terapias avançadas, sendo capaz de disponibilizar a terapia em baixo custo para populações de renda média, dentro do país.

**Quadro 2** - Resumo dos marcos científicos da pesquisa sobre Terapia CAR-T no Brasil.

<b>ANO</b>	<b>MARCO CIENTÍFICO</b>
2010-2018	Desenvolvimento laboratorial da CAR-T no Brasil, pelo Hemocentro RP;
2019	Primeiros tratamentos experimentais em pacientes – 20 pacientes com 80% de eficácia, em parceria com o Instituto Butantan e USP;
2020-2022	Estruturação da pesquisa nacional e parcerias científicas (FAPESP e CNPq);
2023	Autorização do primeiro ensaio clínico brasileiro pela ANVISA;
2024	Aprovação da continuidade do estudo CARTHEDRALL;
2025	Expansão do recrutamento multicêntrico (Hospital das Clínicas da USP; Hospital Sírio-Libanês; Hospital da Unicamp; Beneficência Portuguesa; Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto);
2026-2027	Expectativa de publicação dos primeiros resultados clínicos.

Fonte: Feito pela autora, baseado nos resultados de pesquisas do trabalho.

## 8 CONCLUSÃO

A análise realizada permitiu compreender a evolução da terapia com células T modificadas por receptor de antígeno quimérico (CAR-T) no Brasil, bem como seu estágio atual de desenvolvimento científico, regulatório e assistencial. Identificou-se quatro medicamentos aprovados pela ANVISA para terapias celulares — KYMRIA<sup>®</sup>, YESCARTA<sup>®</sup>, CARVYKTI<sup>®</sup> e TECARTUS<sup>®</sup> — destinadas principalmente ao tratamento de leucemias, linfomas B e mieloma múltiplo, configurando importante marco regulatório para a consolidação das terapias avançadas no país.

Quanto ao andamento e às perspectivas futuras da terapia no país, verificou-se que o Brasil vive um momento de expansão significativa, impulsionado pela parceria entre universidades, institutos de pesquisa e o próprio governo federal. O estudo CARTHEDRALL, conduzido por instituições como o Instituto Butantan, a USP e o Hemocentro de Ribeirão Preto, representa o maior avanço nacional na área, estabelecendo bases técnicas para a produção de CAR-T totalmente brasileira. A criação do Núcleo de Terapias Avançadas (Nutera) e os investimentos governamentais acima de R\$ 200 milhões consolidam um cenário de projeção para incorporação pública da terapia nos próximos anos, possivelmente dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).

Por fim, quanto aos critérios de elegibilidade dos pacientes, verificou-se que a terapia CAR-T no Brasil é destinada principalmente a indivíduos com leucemias e linfomas de células B que apresentam refratariedade ou recaída após múltiplas linhas de tratamento. O acesso ocorre prioritariamente por meio de ensaios clínicos, especialmente o CARTHEDRALL, ou em centros certificados para o uso dos produtos comercialmente aprovados pela ANVISA. A admissão do paciente envolve avaliação especializada, confirmação diagnóstica, análise de critérios clínicos e encaminhamento para instituições habilitadas.

Diante do exposto, conclui-se que o Brasil se encontra em um processo acelerado de consolidação da terapia CAR-T, reunindo capacidade científica, investimento público e infraestrutura emergente. Embora desafios persistam, o conjunto de avanços alcançados evidencia um cenário promissor para a ampliação do acesso, o fortalecimento da produção nacional e a incorporação gradual dessa terapia no sistema público de saúde. Assim, os objetivos, do

presente trabalho, foram plenamente atendidos, contribuindo para a compreensão integrada do panorama atual e das perspectivas futuras da CART no contexto brasileiro.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 17 nov. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova mais um produto de terapia avançada para tratamento do câncer no Brasil. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-mais-um-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer-no-brasil>. Acesso em: 17 nov. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>. Acesso em: 17 nov. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa autoriza pesquisa clínica com células CAR-T no Brasil. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-autoriza-pesquisa-clinica-com-celulas-201ccar-2013-t201d-no-brasil>. Acesso em: 17 nov. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa e uso experimental do produto de células CAR-T. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-e-uso-experimental-do-produto-de-celulas-car-t>. Acesso em: 17 nov. 2025.

ASH. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood*, Washington, v. 142, n. 26, 2023. Disponível em: <https://ashpublications.org>. Acesso em: 26 de fev. 2026.

BAGLEY, S. J.; O'ROURKE, D. M.; LEE, J. Y. CAR-T cells for solid tumors: clinical challenges and opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, p. 540–556, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7831265/>. Acesso em 28 de fev. 2026.

CAMPO, Elias. The 2022 classifications of lymphoid neoplasms. *Pathologie*, v. 44, supl. 3, p. 121-127, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37957421/>. Acesso em 28 fev. 2026.

CARL, H. J.; et al. Imunoterapia de células T CAR para câncer humano. *Science*, v. 359, p. 1361–1365, 2018. DOI: 10.1126/science.aar6711. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar6711>. Acesso em: 24 set. 2024.

CENTRO DE TERAPIA CELULAR – USP. Relatório Técnico – Abril 2025. Ribeirão Preto, 2025. Disponível em: <https://ctcusp.org/pdf/reports/Abril-2025/6.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2025.

CHICAYBAM, L.; BONAMINO, M. H.; LUCKOW, I. A.; et al. Overhauling CAR T Cells to Improve Efficacy, Safety and Cost. *Cancers (Basel)*, v. 12, n. 9, p. 2360, 2020. DOI: 10.3390/cancers12092360. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564591/>. Acesso em: 24 set. 2024.

CRUVINEL, W. de M.; et al. Sistema imunológico – Parte I: fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 4, p. 434–461, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>. Acesso em: 7 ago. 2024.

DEPIL, S.; DUCHATEAU, P.; GRUOO, S. A.; et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 19, n. 3, p. 185–199, 2020. DOI: 10.1038/s41573-019-0051-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900462/>. Acesso em: 24 set. 2024.

ESHAR, Z.; WAKS, T.; GROSS, G.; SCHINDLER, D. G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 90, n. 2, p. 720–724, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC45737/>. Acesso em: 17 set. 2024.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Food and Drug Administration (FDA). Approved Cellular and Gene Therapy Products. 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>. Acesso em: 24 set. 2024.

FESNAK, A. D.; JUNE, C. H.; LEVINE, B. L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 16, n. 9, p. 566–581, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550819/>. Acesso em: 20 jan. 2026.

FINNEY, H. M.; LAWSON, A. D.; BEBBINGTON, C. R.; et al. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells. *Journal of Immunology*, v. 161, n. 6, p. 2791–2797, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743337/>. Acesso em: 17 set. 2024.

GIANELLI, U. et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Archiv*, v. 482, n. 1, p. 53-68, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580136/>. Acesso em 23 fev. 2026.

GUEST, R. D.; HAWKINS, R. E.; KIRILLOVA, N; et al. The role of extracellular spacer regions in optimal design of chimeric immune receptors. *Journal of Immunotherapy*, v. 28, n. 3, p. 203–211, 2005. Disponível em: [https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/fulltext/2005/05000/the\\_role\\_of\\_extracellular\\_spacer\\_regions\\_in\\_the.5.a.spx](https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/fulltext/2005/05000/the_role_of_extracellular_spacer_regions_in_the.5.a.spx). Acesso em: 17 set. 2024.

HARRISON, R. P.; ZYLBERBERG, E.; ELLISON, S.; et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modeling the effect of offshore production on cost. *Cytotherapy*, v. 21, n. 2, p. 224–233, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770285/>. Acesso em: 24 set. 2024.

ICH GCP. Terapia com células CAR-T dirigida por CD19 para leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária e linfoma não-Hodgkin – registro NCT06101381. ICH GCP – International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice, 2024. Disponível em: <<https://ichgcp.net/pt/clinical-trials-registry/NCT06101381>>. Acesso em: 19 nov. 2025.

INSTITUTO BUTANTAN. A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer>. Acesso em: 17 set. 2024.

INSTITUTO BUTANTAN. Butantan e Hemocentro de Ribeirão Preto lançam estudo clínico de terapia celular CAR-T. São Paulo, 2024. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-hemocentro-de-ribeirao-preto-lancam-estudo-clinico-de-terapia-celular-car-t-contra-o-cancer>. Acesso em: 17 nov. 2025.

INSTITUTO BUTANTAN. Entenda o passo a passo da terapia celular CAR-T contra o câncer no sangue. São Paulo, 2024. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/entenda-o-passo-a-passo-da-terapia-celular-car-t-contra-o-cancer-no-sangue>. Acesso em: 17 nov. 2025.

INSTITUTO BUTANTAN. Terapia celular CAR-T. São Paulo, 2024. Disponível em: <https://butantan.gov.br/terapia-celular>. Acesso em: 17 nov. 2025.

INCTC – INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA CELULAR. Anvisa ratifica a segurança da terapia CAR-T produzida no Hemocentro de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2024. Disponível em: <https://inctc.org.br/anvisa-ratifica-a-seguranca-da-terapia-car-t-produzida-no-hemocentro-de-ribeirao-preto>. Acesso em: 17 nov. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Revista Rede Câncer, n. 54, Rio de Janeiro, 2024. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/16178/1/REDECANCER%2054.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2025.

JUNE, C. H.; SADELAIN, M. Chimeric antigen receptor therapy. *New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 64–73, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1706169>. Acesso em: 24 fev. 2026.

KAGOYA, Y.; et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK–STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nature Medicine*, v. 24, p. 352–359, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29400710/>. Acesso em: 24 set. 2024.

KOCHENDERFER, J. N.; et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma after CAR-T targeting CD19. *Blood*, v. 116, n. 20, p. 4099–4102, 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2993617/>. Acesso em: 24 set. 2024.

KHOURY, J. D. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, v. 36, p. 1703-1719, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>. Acesso em 25 fev. 2026.

LABANIEH, L.; MAJZNER, R. G.; MACKALL, C. L. Programação de células CAR-T para matar o câncer. *Nature Biomedical Engineering*, v. 2, p. 377–391, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41551-018-0235-9>. Acesso em: 17 set. 2024.

LIMA, J. C. G. Imunovigilância e mecanismo de escape tumoral: principais abordagens terapêuticas. 2010. Dissertação (Mestrado) – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/9-Imunovigilancia-e-mecanismo.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2024.

NEELAPU, Sattva S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 2531-2544, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>. Acesso em 26 fev. 2026.

MACKENSEN, A. et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*, v. 28, p. 2124–2132, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36109639/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

MAUDE, S. L. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 439–448, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385370/>. Acesso em: 24 set. 2024.

MESQUITA JÚNIOR, D.; et al. Sistema imunitário – Parte II: fundamentos da resposta imune mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 5, p. 552–580, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/kPW8JNvSRfRy7RkdZVjW3tw/>. Acesso em: 27 set. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Cartilha – Reunião temática de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Brasília, 2024. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/publicacoes/cartilha-reuniao-tematica-de-ciencia-e-tecnologia-inovacao-em-saude.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Saúde firma convênio para desenvolver tratamentos para câncer com célula CAR-T. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-firma-convenio-para-desenvolver-tratamentos-para-cancer-com-celula-car-t>. Acesso em: 17 nov. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Saúde investe mais de R\$ 200 milhões em pesquisas com terapia para tratamento do câncer. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-investe-mais-de-r-200-milhoes-em-pesquisas-com-terapia-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 17 nov. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>. Acesso em: 15 fev. 2026.

MUNSHI, N. C. et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 705–716, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626253/>. Acesso em: 24 set. 2024.

NEELAPU, S. S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 2531–2544, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>. Acesso em 15 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Câncer**. Geneva: Organização Mundial da Saúde, [s.d.]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1). Acesso em: 15 fev. 2026.

PARK, J. H.; et al. Acompanhamento de longo prazo da terapia com CAR CD19 na leucemia linfoblástica aguda. *New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 449–459, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385376/>. Acesso em: 15 out. 2024.

PEREIRA, P. O futuro do tratamento do câncer passa pela terapia CAR-T. *Veja Saúde*, São Paulo, 2025. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/coluna/letra-de-medico/o-futuro-do-tratamento-do-cancer-passa-pela-terapia-car-t/>. Acesso em: 17 nov. 2025.

PUI, Ching-Hon; ROBISON, Leslie L.; LOOK, A. Thomas. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, v. 371, p. 1030-1043, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358930/>. Acesso 03 mar. 2026.

RAFIQ, S.; HACKETT, C. S.; BRENTJENS, R. J. Estratégias de engenharia para superar obstáculos na terapia CAR-T. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 17, p. 147–167, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0297-y>. Acesso em: 17 set. 2024.

ROEX, G.; et al. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy for B-Cell Hematological Malignancies: an update. *Pharmaceutics*, v. 12, p. 194, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076393/>. Acesso em: 24 set. 2024.

ROSENBERG, S. A.; et al. Uso de linfócitos infiltrantes de tumor e IL-2 na imunoterapia do melanoma metastático. *New England Journal of Medicine*, v. 25, p. 1676–1680, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3264384/>. Acesso em: 17 set. 2024.

SILVA, E. V. de S.; et al. Elucidando a imunovigilância e imunoedição tumoral: revisão abrangente. *Ciência Animal Brasileira*, v. 22, e68544, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/ij/cab/a/3FtDMTnSPm3Z3KcvntWC3xr/>. Acesso em: 7 ago. 2024.

SKORKA, K.; OSTAPINSKA, K.; MALESA, A.; et al. A aplicação de células CAR-T em malignidades hematológicas. *Archives of Immunology and Therapy*, v. 68, p. 34, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00005-020-00599-x>. Acesso em: 24 set. 2024.

TAYLOR, J.; XIAO, W.; ABDEL-WAHAB, O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood*, v. 130, n. 4, p. 410-423, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600336/>. Acesso em 03 mar. 2026.

TORREZINI, T.; ATHANAZIO, D. A. Imunovigilância e imunoedição em neoplasias: implicações clínicas e potencial terapêutico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 50, n. 1, p. 63–77, 2008. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/download/1762/1050/13181>. Acesso em: 13 ago. 2024.

USCANGA-PALOMEQUE, A. C.; et al. CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 21, p. 15688, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10649325/>. Acesso em: 17 set. 2024.

VIOLA, J. Inibidores imunológicos no combate ao câncer. *Sociedade Brasileira de Imunologia*, 2019. Disponível em: <https://sbi.org.br/especial/inibidores-imunologicos-no-combate-ao-cancer/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

VORMITTAG, P.; GUNN, R.; GHORASHIAN, S.; VERAITCH, F. A guide to manufacturing CAR-T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 53, p. 164–181, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462761/>. Acesso em: 24 set. 2024.

WANG, X.; RIVIÉRE, I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy – Oncolytics*, v. 3, p. 16015, 2016.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909095/>.  
Acesso em: 24 set. 2024.

YAO, Y.; et al. O feedback de células T CD8+ ativa o inflamossomo NLRP3. *Nature Communications*, v. 8, p. 15402, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms15402>. Acesso em: 26 set. 2024.

ZHAO, L.; CAO, Y. J. Engineered T Cell Therapy for Cancer in the Clinic. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 2250, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6798078/>. Acesso em: 24 set. 2024.

ZHAO, Z.; CHEN, Y.; FRANCISCO, N. M.; et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 8, n. 4, p. 539–551, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090008/>. Acesso em: 17 set. 2024.