Transplante Autólogo de Medula Óssea

Michele Cristina Crisóstomo

Resumo

O transplante de medula óssea baseia-se no procedimento de reconstituição da capacidade de produção de células normais do sistema sanguíneo, utilizando células tronco hematopoiéticas. Com a infusão de células tronco suficientes de um doador próximo e compatível, a função medular de produção de células sanguínea são rapidamente restauradas. Devido à dificuldade de encontrar doadores compatíveis de medula óssea para um transplante alogênico, buscam-se fontes alternativas para transplantes de medula óssea, um deles é o transplante autólogo aonde têm como vantagem evitar a incidência de DECH e das complicações associadas; porem sua grande desvantagem é que as células autólogas não têm os efeitos antitumorais com a mediação imunológica dos transplantes alogênicos e podem conter células tumorais viáveis. O objetivo de esse estudo é mostrar por meio de um aprofundamento bibliográfico a importância do crescimento do uso de transplante autólogo em doenças neoplásicas, e suas vantagens perante o seu pós-transplante.

Palavras chaves: Transplante de medula óssea; Transplante autólogo; Células tronco.

Abstract

Bone marrow transplantation is based on the procedure for reconstituting the production capacity of normal cells of the blood system using hematopoietic stem cells. With the infusion of sufficient stem cells from a close and compatible donor, the marrow function of blood cell production is quickly restored. Due to the difficulty of finding compatible donors of bone marrow for allogeneic transplantation, alternative sources of bone marrow transplantation are sought, one of them is the autologous

transplant where they have the advantage of avoiding the incidence of GVHD and the associated complications; however its major drawback is that autologous cells do not have the antitumor effects with immunological mediation of allogeneic transplants and may contain viable tumor cells. The objective of this study is to show, through a bibliographic review, the importance of the growth of the use of autologous transplantation in neoplastic diseases, and its advantages in relation to its post-transplantation.

Keywords: Bone marrow transplantation; Autologous transplantation; Stem cells.

Introdução

A medula óssea é um tecido localizado dentro de todos os ossos do corpo humano, são responsáveis pela produção e manutenção das três linhagens celulares que compõem o sangue periférico, quais sejam, as hemácias, leucócitos e plaquetas. Quando ocorre uma disfunção medular, seja pela proliferação anômala tumoral de células ou pela falta da produção de uma ou mais das séries hematológicas, ocorrerá impacto direto no hemograma, com prejuízo e risco para o paciente.(FRASSONI; 2000)

O Transplante de medula óssea (TMO) é um tratamento empregado nas doenças oncohematológicas, hematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na substituição de uma medula óssea doente ou deficitária por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma medula saudável (WADLOW, PORTER; 2002)

Em março de 1969, o Dr. E. Donnal Thomas (1920-2012) e seu grupo realizaram, em Seattle nos EUA, o primeiro TMO alogênico bem-sucedido, dentro de um modelo que é utilizado até hoje. As células cancerosas são curadas com a quase completa destruição da medula óssea, por meio de radioterapia e quimioterapia, e depois é feito um transplante de tecido saudável para restaurar as funções sanguíneas e imunológicas. O trabalho de Thomas ajudou a aumentar as taxas de sobrevivência para tipos de câncer no sangue, como leucemia e linfoma. De praticamente zero para mais de 90%. No Brasil o primeiro transplante de medula

óssea aconteceu em 1979 foi realizado em Curitiba, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelos hematologistas Ricardo Pasquini e Eurípedes Ferreira.(CARVALHO,2002)

O TMO (Transplante de Medula Óssea) se diferencia da maioria dos transplantes, pois se trata de terapia celular, aonde o órgão transplantado não é sólido. Neste procedimento, o receptor recebe a medula óssea por meio de uma transfusão, ou seja, as células mãe ou progenitoras do sangue são colhidas do doador, colocado em uma bolsa de sangue e transfundido para o paciente. As células transfundidas circulam pelo sangue, se instalam no interior dos ossos, dentro da medula óssea do paciente. Depois de um período variável de tempo ocorre a "pega" da medula, quando as células do doador começam a multiplicar-se, produzindo as células sanguíneas. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtida através da medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical.(CASTRO,2002)

Os doadores podem ser enquadrados em três tipos: o alogênico que pode ser subdivido em parentado e aparentado. O parentado é quando o doador é da família, sendo mais compatível o caso de irmãos. Ainda sim acontecem casos raros com os de irmão gêmeos idênticos que é chamado de singênico. O doado aparentado é o que é compatível, porém não é da família. E o doador é denominado autogênico ou autólogo, quando são utilizadas as células progenitoras do próprio paciente previamente coletadas; estas células podem ser reinfundidas imediatamente ou criopreservadas em tanques de nitrogênio a -180°C. Nos dias atuais, esta última modalidade de TMO é a mais utilizada (MASSUMOTO, MIZUCAMI, 1996).

A mais frequente complicação do TMO está relacionada a incompatibilidade, a GVHD (Graft-versus-host disease) ou DECH (Doença do enxerto conta o hospedeiro), popularmente conhecida como rejeição. As células do doador transplantado reconhecem as células do organismo do paciente como "estranhas" que desencadeiam assim uma resposta imunológica contra o organismo do paciente. (Associação de Medula Óssea, 2006).

Para evitar a GVHD, são prescritos imunossupressores que amenizam a ação das células imunes transplantadas contra o organismo do paciente.(Voltarelli, Pasquini e Ortega, 2009).No transplante autólogo não ocorre GVHD , já que as células transplantadas são do próprio paciente. Sendo assim este trabalhado tem como finalidade a discussão a partir de um aprofundamento bibliográfico, sobre as vantagens do aumento do uso do transplante autólogo de medula óssea e suas vantagens pós- transplante.(WADLOW,PORTER;2002)

Transplante Autólogo

Conhecido como quimioterapia em altas doses, e seguida de resgate com células-tronco do sangue, o transplante autólogo foi incorporado ao conceito terapêutico com finalidade de cura para serie de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Como a quimioterapia é muito forte neste caso, como efeito colateral, a medula óssea do paciente acaba morrendo e então surge a necessidade de injetar células da medula óssea do próprio paciente para fazer com que ela se regenere. (STORB, THOMAS; 1974)

No transplante autólogo, as células-tronco hematopoiéticas são usualmente criopreservadas, pois o paciente realiza a coleta de células, em média, com quinze dias de antecedência ao período de internação para o transplante, numa fase conhecida como mobilização, portanto, em virtude do tempo prolongado de estocagem e com o objetivo de manter a viabilidade celular, o procedimento de criopreservação se torna necessário (BURGIO, LOCATELLI; 2003).

A coleta é pode ser feita pela técnica clássica, ou seja, no centro cirúrgico onde o paciente está sob efeito de anestesia geral, o médico faz de 4 a 8 punções no osso da bacia, aonde se retira um volume de medula de 15ml/kg do paciente. A outra coleta e ultimamente mais usada é por meio de aférese, nesse caso o paciente/doador faz uso de uma medicação por cinco dias com o objetivo de aumentar o número de células-tronco circulantes no seu sangue periférico. Após esse período faz-se a coleta por meio da máquina de aférese, que colhe o sangue

da veia do paciente/doador, separa as células-tronco e devolve os elementos do sangue que não são necessários para o paciente. Durante o processo da aférese pode ser apresentar complicações a mais séria é a redução do número de plaquetas (geralmente em torno de 30%) após a leucoaférese. Sendo o CD34 antígeno marcador de célula tronco hematopoiéticas, o monitoramento da mesma tem se feito no sangue periférico, hoje, empregado nos centros de transplante de medula. Admite-se, de modo geral, que um valor superior a 2,5x106 células CD34+/kg do receptor seja necessário para garantir um enxertamento adequado (MASSUMOTO, THOMPSON; 1996).

Criopreservação das células pluripotentes hematopoiéticas

Umas das etapas mais importantes do transplante autólogo é a criopreservação das células troncos hematopoiéticas do sangue periférico, nela permite a administração de regimes de condicionamento por vários dias, também como armazenamento profilático para paciente que vão ser transplantados daqui aos ou meses.(GLICK; 2000)

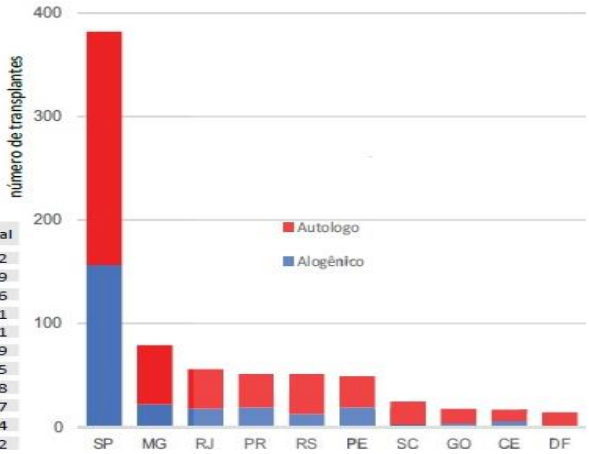
Na Criobiologia, a formação de cristais de gelo durante o congelamento é a causa primária de danos celulares. Cristais de gelo intracelulares podem se formar durante o congelamento rápido, resultando em uma ruptura mecânica das estruturas celulares. Sob congelamento lento, a formação de cristais de gelo ocorre no espaço extracelular, resultando em um aumento da osmolaridade, à medida que a água livre é incorporada aos cristais de gelo. Essa diminuição de água resulta na concentração de solutos extracelulares, tais como os íons de sódio, que não atravessam livremente a membrana celular (ou são ativamente excluídos), podendo causar uma hiperosmolaridade extracelular, levando a uma desidratação celular. Em um congelamento lento,é provável que a formação de gelo ocorra primeiramente fora da célula. Uma desidratação progressiva da célula irá ocorrer se o congelamento for excessivamente lento, permitindo uma passagem da água para o espaço extracelular, que poderá ser incorporada ao crescimento dos cristais de gelo. Parece que a permeabilidade da célula à água é que define a razão ótima de congelamento para qualquer célula em particular.(MASSUTO,MIZUKAMI;2000)

Existem dois métodos de criopreservação. Um deles é realizado pelo congelamento rápido das células, quando a medula ou as células-tronco periféricas são colocadas diretamente em um *freezer* a -80°C e a concentração final da solução crioprotetora é de 5% de dimetilsulfóxido (DMSO), 6% de solução de amido hidroxietilamido e 4% de albumina humana em solução
salina. O outro método realiza o congelamento lento e progressivo, quando a razão de decaimento da temperatura é controlada por computador. Nele, a solução crioprotetora é constituída por 40% de meio de cultura, 40% de plasma autólogo e 20% de DMSO. A técnica de congelamento lento e descongelamento rápido evita os danos mecânicos e a desidratação causada
pela formação e crescimento de cristais de gelo, evitando assim danos na membrana celular.(THOMAS,BLUME;1999)

Resultados clínicos de transplante autólogo

O transplante autólogo no Brasil está aumentando significativamente devido a grandes resultados positivos que o mesmo tem apresentado em tumores sólidos e neoplasias hematológicas, e a dificuldade de conseguir doadores autogênico para transplante de medula. Os gráficos abaixo são do RBT (Registro Brasileiro de Transplante) de janeiro a março de 2019,pode nos mostrar esse crescimento.

Número por estado, entre janeiro e março de 2019

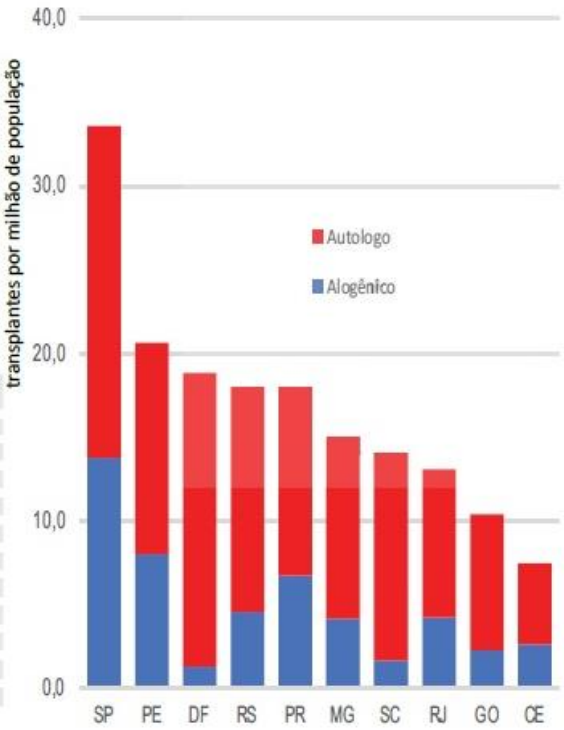


Estado	Alogênico	Autologo	Total
SP	157	225	382
MG	22	57	79
RJ	18	38	56
PR	19	32	51
RS	13	38	51
PE	19	30	49
SC	3	22	25
GO	4	14	18
CE	6	11	17
DF	1	13	14
Brasil	262	480	742

Fonte: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

Número por milhão de população por estado, entre janeiro e março de 2019

Estado	Alogênico	Autologo	Total
SP	13,8	19,8	33,6
PE	8,0	12,6	20,6
DF	1,3	17,5	18,8
RS	4,6	13,4	18,0
PR	6,7	11,3	18,0
MG	4,2	10,8	15,0
SC	1,7	12,4	14,1
RJ	4,2	8,9	13,1
GO	2,3	8,1	10,4
CE	2,6	4,8	7,5
Brasil	5,0	9,2	14,2



Fonte: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

A doença oncológicas aonde se é indicado o transplante autólogo são de maiorias de tumores sólidos como: **Neuroblastoma, Sarcoma de ewing, Rabdomiossarcoma, Câncer de testículo, Câncer de mama, Câncer de ovário.** Com um sucesso significativo com esses tumores, as chances de cura são altíssimas pós-transplante. Porém o transplante só é indicado caso o tumor não esteja infiltrado na medula óssea.(CARVALHO,2002)

Algumas neoplasias hematológicas também se usam o transplante autólogo, não apresenta resultados tão significativos quanto o transplante alogênico para as mesmas, porém o tempo de sobre vida do paciente dependendo da neoplasia é aumentado. São essas neoplasias:

1. **Doença de Hodgkin:** é curável com quimioterapia convencional, na maioria dos pacientes. Porém, o TMO é uma modalidade efetiva para pacientes em

recidiva ou de alto risco (estádio IV). As maiorias dos regimes de condicionamento incluem o BCNU (nitrosuréia); entretanto, ela está relacionada com severa toxicidade pulmonar. O transplante alogênico é o indicado para a doença, porém de acordo com estudos, pacientes que tiveram recidiva após um ano a sobrevida livre de doença é de 45% com o transplante autólogo de medula óssea.

2. **Leucemia Mielóide Aguda:** o TMO autólogo para LMA tem sido empregado em vários centros, no mundo. A sobrevida global varia de 45 a 55%. Três grandes estudos demonstram baixa incidência de recidiva em pacientes adultos que se submeteram ao autotransplante. Recente estudo americano não demonstrou melhora na sobrevida entre transplante autólogo, alogênico e quimioterapia convencional em pacientes pediátricos.

3. **Leucemia linfocítica aguda (LLA):** transplante autólogo de células troncos periféricas em pacientes com LLA, em primeira remissão, não oferece vantagens sobre a quimioterapia convencional. Transplante em segunda remissão pode prolongar a sobrevida livre de doença.

4. **Mieloma múltiplo:** é o transplante mais usado para paciente com Mieloma múltiplo sendo considerado um tratamento padrão. Embora o transplante autólogo possa fazer com que o Mieloma possa desaparecer por um tempo determinado, ele não chega á cura, muitas vezes a doença apresenta recidiva. Recomenda-se que os pacientes com Mieloma múltiplo façam 2 transplantes com intervalo de 6 a 12 meses. Estudos mostraram eficácia em repetição de transplante para alguns pacientes. A desvantagem é que apresenta efeitos colaterais consideráveis arriscados.

5. **Linfomas não-Hodgkin:** usado como consolidação do tratamento, em pacientes com linfoma de grau intermediário, também demonstra resultados superiores à quimioterapia convencional. Os linfomas da zona do manto e os de baixo grau constituem situações especiais. Os primeiros apresentam sobrevida curta após o diagnóstico e o transplante pouco altera os resultados nos estádios refratários e na segunda remissão. Nos linfomas de baixo grau,

principalmente os com reação em cadeia da polimerase (PCR) negativa para o bcl2, apresentam sobrevida livre de doença de 50 a 60% em ensaios clínicos iniciais.

6. **Leucemia mielóide crônica:** pacientes jovens sem doadores na família e sem doador não aparentado podem beneficiar-se de transplante autólogo com células tronco periféricas, principalmente se o enxerto apresentar grande quantidade de células Ph1 negativas.

   Levando em consideração em que o transplante autólogo só realizado para algumas neoplasias hematológicas quando não se tem uma alternativa no momento com a intenção de auxiliar para prolongar a sobre vida do paciente. No caso dos tumores sólidos é uma grande alternativa para cura com tanto que a medula do paciente não esteja infiltrada, neste caso o transplante autólogo não seria viável para a sua cura.

Vantagens e Desvantagens do transplante autólogo

Vantagens:

1. Baixa mortalidade comparado com o transplante alogênico, devido abaixa complexidade do transplante o fato do enxerto ser células do próprio paciente;

2. Ausência de GVHD ou rejeição por serem células enxertadas do próprio paciente, não apresenta rejeição e a doença do enxerto contra o hospedeiro.

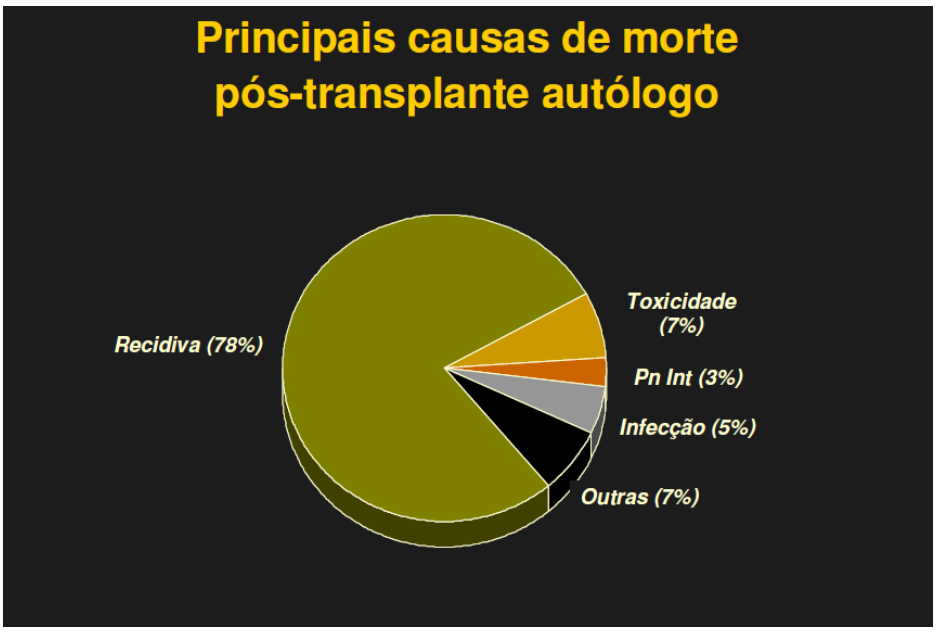
3. O uso de imunossupressores é baixo, pois o paciente não apresenta rejeição.

4. Apresentam grandes chances de tratamento com pacientes idosos, resultados quase sempre positivos.

Desvantagens:

1. Probabilidade de cura é muito pequena principalmente em pacientes com neoplasias hematológicas, pois pode haver uma contaminação durante a coleta de células neoplásicas;

2. A recidiva está entre as maiores causas de mortes pós – transplante autólogo, pois a porcentagem do câncer voltar mesmo após o transplante é muito grande isso em algumas neoplasias. Como mostra o gráfico abaixo:



Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto

A porcentagem de 78% da recidiva mostra o quanto é maio no transplante autólogo perante do transplante alogênico. Ou seja, a menos chance da doença voltar quando de se realiza o transplante alogênico, isso dependo na neoplasia.

Considerações finais

Conclui-se com essa pesquisa a importância, e o aumento do uso dos transplantes autólogos. Mostrando a sua eficácia em tratamento de tumores sólidos e neoplasias hematológicas.

O aumento do transplante de medula óssea no Brasil é progressivo e positivo, porém com ainda há uma grande dificuldade em encontrar doadores compatíveis no caso transplante alogênicos. O transplante autólogo aparece como alternativa de tratamento de algumas neoplasias hematológicas para o beneficio do paciente para prolongar sua sobre vida. O fato do paciente não ter rejeição e seus efeitos colaterais são menores do que o alogênico aparece como fator positivo ao tratamento.

Apesar de seus riscos e suas desvantagens, o transplante de medula óssea é o mais recomendável para casos de tumores sólidos, pois sua eficácia é de grande tamanho. O aumento do uso desse tipo de transplante está aumentando cada vez mais no Brasil, por ser menos complexo e de grande ajuda ao tratamento oncológico. Porém pesquisas inda são feitas para melhorar utilizar o transplante autólogo, para beneficiar cada vez mais o paciente facilitando o seu tratamento e aumentado seu tempo de visa.

Referência Bibliográfica

STORB R; THOMAS ED; BUCKNER CD; CLIFT RA; JOHNSON FL; FEFER A; GLUCKSBERG H; GILBLETT ER;LEMER KG & NEIMAN P. Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. **Blood 43:** 157-180, 1974.

GULATI SC; YAHALOM J & PORTLOCK C. Autologous bone marrow transplantation. **Curr Probl Cancer 15:**157,1991.

BURGIO, G.R.; GLUCKMAN, E.; LOCATELI, F.Ethical reappraisal of 1 years of cord blood transplantation. Lancet 361:250-252, 2003.

CONRAD, P. D.; EMERSON, S.G. Ex vivo expansion of hematopoietic cells from umbilical cord blood for clinical transplantation. J. Leukoc Biol 64: 147-155, 1998.

IBMTR / ABMTR – International Bone Marrow Transplant Registry / Autologous Blood & Marrow Transplant Registry. Report on the state of the art in blood and marrow transplantation. IBMTR Newsletter 9, 2002.

Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds): Hematopoietic Cell Transplantation, Blackwell, Malden, 1999, p58-62.

MASSUMOTO C & MIZUKAMI S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante./Medicina, Ribeirão Preto, 33: 405-414, out./dez. 2000.

NUCCI M & MAIOLINO A. Infecções em transplante de medula óssea./Medicina, Ribeirão Preto, 33: 278-293, jul./set. 2000.

Rede Brasileira de Transplantes (RBT). Ano XXII nº 1. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período Janeiro-março de 2019. São Paulo, 2019. [Acesso 06 junho 2019]. Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov03/ Upload/file/RBT/2017/2017_leitura_1T.pdf

Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO). Notícias. [Acesso dia 09 de junho de 219 Internet] Disponível em: http://www.sbtmo.org.br/noticia.php?id=417

Cordoba R, Arrieta R, Kerguelen A, Hernandez-Navarro F. The occurrence of adverse events during the infusion of autologous peripheral blood stem cells is

related to the number of granulocytes in the leukapheresis product. Bone Marrow Transplant. 2007; 40(11):1063-7.

MASSUMOTO CM; BENYUNES MC; SALE G; BEAUCHAMP M; YORK A; THOMPSON JA; BUCKNER CD & FEFER A . Close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic maligancies. Bone MarrowTransplant 17:351-356, 1996.

LAPORTE GF & LARSON RA. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. Semin Oncol 24:70-78, 1997.

cARVALHO, Ricardo S. AS TERAPIAS COM CÉLULAS TRONCO NO Brasil. Rio de Janeiro > FIOCRUZ,2002

WADLOW e POTER.Biology of Blood e Marrow transplantation. Vol.8 Ed.12,2002.

CASTRO, Carlos. Terapia Regenerativa e as Clulas Tronco. São Paulo:USP 2002.