



CURSO DE HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS A
PARTIR DE DOADORES ALOGÊNICOS**

ALESSANDRA ALVES BLANCO FARIAS

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2022**

RESUMO

O número de transplantes de células-tronco vem aumentando constantemente há anos. Pacientes mais velhos e com comorbidades extensas são significativamente mais propensos a serem submetidos a transplante com intenção curativa. Devido a novas estratégias, como sangue de cordão umbilical ou transplante haploidêntico, a disponibilidade de doadores adequados continua a aumentar. Isso também resulta em um aumento constante de receptores de transplantes complexos e criticamente doentes. Novos procedimentos em medicina intensiva, especialmente em terapia de sepse e medicina de ventilação, estão disponíveis para esses pacientes. A identificação de critérios de admissão claros e algoritmos claros em relação à duração e escopo do tratamento é, portanto, um desafio interdisciplinar importante e dinâmico

Palavras chave: Pacientes. Medicina. Tratamento. Desafio.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	4
2 – DESENVOLVIMENTO.....	7
2.1 – IMPORTÂNCIA DO PROCEDIMENTO.....	7
CONCLUSÃO.....	10
REFERÊNCIAS.....	11

1 – INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma ajuda muito importante para aqueles indivíduos que sofrem de doenças hematológicas, como síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda ou síndromes constitucionais da medula. Muitos dos distúrbios que as pessoas sofrem são devidos a alterações cromossômicas já estabelecidas e, portanto, com este procedimento tentamos melhorar a qualidade de vida dos envolvidos (Zhao et al., 2017). Existem 2 tipos de transplantes como opções: Autólogo o qual o paciente doa suas células-tronco da medula para si mesmo; e Alogênico onde o paciente recebe um enxerto de células-tronco de um doador saudável.

Para entender melhor o procedimento, é importante ter clareza sobre o conceito de Antígeno Leucocitário Humano (HLA); este é um sistema que está organizado sob determinantes genéticos e que são de vital importância para regulação imunológica, transfusões e transplantes, os genes desse sistema estão localizados no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) localizado no cromossomo 6 e é dividido em classe I e classe II, a importância está no fato de ajudar a reconhecer antígenos próprios e não próprios contra uma resposta imune dada por um estímulo antigênico (Martinez, 2013).

Como a avaliação HLA do doador e do receptor é importante, o *National Marrow Donor Program* registra que doadores não aparentados com compatibilidade HLA 8/8 estão disponíveis em 51% brancos, 30% hispânicos, 20% de asiáticos e 17% de afroamericanos; assim, 30% das pessoas que necessitam de transplante de célulastronco hematopoiéticas não possuem um doador adequado; além disso, de acordo com o Registro Europeu de Células-Tronco Hematopoiéticas, em 2012 o transplante alogênico foi usado em 42% (Henig e Zuckerman, 2014). Nas bases de dados utilizadas, surgiram dificuldades para encontrar informações sobre epidemiologia na América Latina, porém, um estudo transversal realizado no Brasil por Esteves et al. fala sobre toxicidade e sobrevida após transplante de cordão umbilical e transplante alogênico, embora mais mortalidade em pacientes com doadores haploidênticos, conclui-se que ambos os tipos de transplantes podem ser utilizados apesar da toxicidade que podem causar (Esteves et al., 2017).

As comorbidades e o tipo de malignidade hematológica que o paciente apresenta fazem com que um tipo de transplante seja preferido em detrimento de

outro, o transplante de cordão umbilical para tratar certos distúrbios hematológicos tem aumentado, principalmente como alternativa quando não há doador não aparentado compatível ou quando o transplante de células-tronco é necessário imediatamente, porém, há certa dificuldade no momento da recuperação e alto risco de mortalidade nos primeiros momentos após o transplante, por isso é de vital importância conhecer quais são as condições da doença e o risco de recorrência da mesma para melhor escolha do doador e do tipo de transplante a realizar.

Devido ao exposto, foram realizados estudos onde foi proposto o uso de células-tronco mesenquimais. Entre as variantes para transplante está o autólogo, onde podem ser utilizados esquemas de tratamento em altas doses, e o alogênico, em que o transplante de cordão umbilical é uma de suas variantes, podendo ser utilizadas altas doses neste tipo de transplante de tratamento e possui um efeito antitumoral alogênico.

Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as hemoglobinopatias hereditárias mais comuns são a β -talassemia e a doença falciforme, dentro do relatório também mencionam que aproximadamente 5% da população mundial contém os genes para essas patologias e sua epidemiologia tem sido estabelecido (Park et al., 2018).

De acordo com o exposto, como alternativa para o tratamento de doenças hematológicas malignas, bem como de afecções hematológicas não malignas, é o uso de células-tronco alogênicas, que vem aumentando em diferentes países, uma vez que a disponibilidade de doadores alternativos melhorou, bem como as indicações para fazer o transplante; O sucesso deste procedimento está no uso de células-tronco alogênicas haploidênticas e é acompanhado pelo novo termo “todo mundo tem um doador” que vem sendo adotado ultimamente. O transplante haploidêntico é utilizado como alternativa ao transplante compatível com HLA, no qual se tem a possibilidade de ter até 50% de compatibilidade, e aumenta o número de potenciais doadores em uma família (Lou et al., 2018).

Nos Estados Unidos, o National Marrow Donor Program tem 10,5 milhões de voluntários adultos e 200.000 unidades de sangue de cordão umbilical, segundo dados de 2014, embora às vezes seja difícil correlacionar adequadamente o doador com o receptor, tendo tantas pessoas em um banco de dados torna o procedimento um pouco mais viável (Gragert et al., 2014).

Este artigo pretende então apresentar revisões da literatura sobre transplante de células-tronco linfo-hematopoiéticas, com uma breve explicação dos tipos de transplante existentes, a importância que isso acarreta para a saúde das pessoas, quais são seus riscos e benefícios, e por que Por último e mais importante, como a aceitação de tais transplantes poderia ser melhorada para melhorar a qualidade de vida.

2 – DESENVOLVIMENTO

2.1 – IMPORTÂNCIA DO PROCEDIMENTO

Para realizar o transplante de células-tronco hematopoéticas, o principal e mais importante é escolher o doador, considerando que, por exemplo, para um transplante alogênico é necessário que os irmãos tenham um HLA exato. De acordo com o tipo de doador, existem vários termos como doador irmão, que inclui HLA de irmãos idênticos e gêmeos, mas não irmãos com incompatibilidade HLA; Os transplantes de doadores não aparentados incluem Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doadores não aparentados com sangue periférico e medula óssea como fonte de células-tronco, mas não TCTH de sangue do cordão umbilical (Passweg et al., 2015).

O sucesso do TCTH com doadores não relacionados é altamente influenciado pelo grau de compatibilidade HLA entre o doador ou unidade de sangue do cordão umbilical e o receptor, e é importante saber que um doador de transplante adulto ideal corresponderá ao receptor em HLA. -A, HLA -B, HLA-C e loci HLA-DRB1 (Gragert et al., 2014; Little et al., 2016); há estudos que sustentam o fato de que se um doador com compatibilidade de 10/10 dos alelos não puder ser identificado, pode-se escolher um com taxa de incompatibilidade HLA-DQB1 isolada de 8/8; Ao contrário, se for um doador aparentado, há menos risco de ter efeitos adversos e isso foi demonstrado em várias investigações (Lozano et al., 2018). A incompatibilidade em apenas um loci reduz a sobrevida em 5 anos em 8%, mas pode ser considerada adequada em algumas situações clínicas em que a terapia pós-transplante dá esperança de cura (Parak et al., 2018). Apenas 30% dos pacientes terão um irmão compatível, então um doador não aparentado é tentado, embora haja risco de doença enxerto versus hospedeiro e também maior risco de mortalidade e morbidade (Little et al., 2016).

Para o transplante de sangue de cordão umbilical, os níveis de antígenos HLA-A e HLA-B são realizados para compatibilidade entre doador e receptor, além dos níveis de HLA-DRB1 de alta resolução. Nesse caso, um pareamento completo de todos os loci seria 6/6.

Em algumas situações, não se leva em consideração que pode ocorrer um descasamento em 2 loci para esse tipo de procedimento, pois essa situação

representa menos de 5% de sangue de cordão umbilical, o que reflete a preferência clínica para evitar esses desequilíbrios, além disso, esse tipo de transplante não é tão amplamente utilizado (Gragert et al., 2014). Os passos a seguir para um transplante deste tipo são muito específicos, primeiro existem regimes de escolha da unidade de sangue do cordão umbilical a utilizar, em que, como já referido, são feitos estudos sobre o HLA tanto do dador como do receptor, em além de um teste adicional que são os Anti-HLA cuja presença no receptor prediz menor sobrevida, após afetar neutrófilos e plaquetas do enxerto; Por isso, se o receptor apresentar níveis elevados de AntiHLA, o transplante de cordão umbilical deve ser evitado.

O próximo passo para a realização desse tipo de procedimento é a escolha do doador e, por fim, os regimes de condicionamento que são realizados no paciente para o transplante (Hough et al., 2016). Dentro dos regimes de condicionamento do paciente, o estudo de Han et al. em pacientes com leucemia revela que são administrados o seguinte: Bisulfan, Citarabina e Ciclofosfamida. Posteriormente, os pacientes deste estudo recebem globulina antitumoral e fator estimulador de colônias de granulócitos. Isso dá uma ideia de todo o processo que é realizado naquelas pessoas aptas ao tratamento, além do fato de que para as diferentes patologias hematológicas, eles têm regimes a seguir (Han et al., 2017). Nem todos os regimes de condicionamento usam os mesmos medicamentos, eles podem variar de acordo com a patologia de base do paciente.

Da mesma forma, um estudo revela que existem 32 milhões de potenciais doadores que não estão relacionados com as possíveis pessoas que receberão o referido transplante e isso pode ser de grande ajuda para os idosos, pois seus irmãos também são mais velhos e por causa da idade têm mais comorbidades que, de certa forma, não permitiriam a realização desse procedimento. Em estudo realizado na China, demonstrou-se que o transplante alogênico de células-tronco foi uma das melhores opções por diversos motivos, entre eles a ampliação do grupo de doadores e que o banco de doadores voluntários e o banco de sangue de cordão umbilical não se relacionam foram ampliado (Kawamura et al., 2017).

Ao fazer o estudo do transplante, é muito importante ter em mente que o antígeno leucocitário humano (HLA) de doadores irmãos idênticos está disponível para 25% dos pacientes, o que leva a dificuldades na realização do procedimento. ampliar a possibilidade de realizar um transplante para quem precisa (Han et al., 2017). Assim, para realizar o enxerto de células-tronco hematopoiéticas, ele depende muito do

ambiente da medula óssea, pois é altamente especializado, interagindo com os receptores correspondentes nas células-tronco hematopoiéticas, todos os fatores expressos nas células de suporte destes, ajudam a regular a proliferação, autorregulação e diferenciação de células-tronco hematopoiéticas; dentro dos fatores de suporte estão os lipócitos, células endoteliais, reticulócitos e osteoblastos (Qiao et al., 2018).

Dentre as muitas patologias encontradas para serem tratadas com transplante de células-tronco, a síndrome mielodisplásica (SMD) abrange um grupo de desordens clonais refratárias caracterizadas por hematopoiese ineficaz, citopenia periférica e risco aumentado de progressão para leucemia mieloide aguda. A única opção de tratamento é o transplante alogênico e para realizá-lo são levados em consideração fatores de risco que o paciente possui para prever resultados, neste caso específico, a idade do paciente, o número de células blásticas na medula óssea, o número de células MDS, presença de citopenias e anormalidades citogenéticas. Não é um problema se o paciente não tiver um doador relacionado porque a triagem HLA permitiu que doadores não relacionados fossem encontrados para que os pacientes possam se beneficiar de transplante de sangue de cordão umbilical não relacionado, doador não relacionado incompatível ou doadores haploidênticos (Robin et al., 2018; Lorentino et al., 2018).

Tudo isso mostra que dependendo da doença a ser tratada com o transplante de células-tronco hematopoiéticas, são necessários cuidados especiais e regimes bem estabelecidos, que são essenciais para seguir e, assim, alcançar um resultado benéfico.

CONCLUSÃO

Este artigo demonstra a importância do transplante de células-tronco e seu impacto na população, pois em muitos casos pode se tornar a única opção para a sobrevivência do paciente.

Embora os regimes aos quais os pacientes são submetidos possam se tornar tóxicos, as taxas de sobrevivência aumentaram apesar dos detalhes que o paciente pode passar após o procedimento, porém, para isso vem evoluindo em termos de seleção do doador e dos estudos que são realizados tanto nele quanto no receptor para ter uma melhor compatibilidade e assim ter um transplante bem sucedido sem tantas complicações; daí o fato de se inclinar para qualquer um dos dois tipos de transplantes, autólogos ou alogênicos.

É importante continuar realizando pesquisas para tentar reduzir as complicações associadas a esses procedimentos, no caso do receptor $\gamma\delta$ das células T, que é alvo de estudo para reduzir complicações e trazer benefícios para futuros pacientes.

REFERÊNCIAS

Zhao X, Gao S, Wu Z, Kajigaya S, Feng X, Liu Q, et al. **RNA-seq de célula única revela uma assinatura distinta do transcriptoma de células hematopoiéticas aneuploides** . *Sangue* 2017;130(25):2762-2773. DOI: 10.1182/sangue-2017-08803353

Martinez J. **Anticorpos, antígenos leucocitários humanos e biomoduladores nos efeitos adversos agudos das transfusões** . *Diário Médico do México* 2013; 149:81-8.

Henig I, Zuckerman T. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas - 50 anos de evolução e perspectivas futuras** *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4):e0028. DOI: 10.5041/RMMJ.10162

Esteves I, Santos FPS, Ribeiro AAF, Kondo AT, Fernandes JF, Kerbauy FR, Kerbauy L, Hamerschlak N. **Sobrevivência, toxicidade e tempo de internação após transplante haploidêntico ou de cordão umbilical em um centro latinoamericano: estudo transversal comparativo** *Câncer de Sangue J* 2017; 7(5):e563. DOI:10.1038/bcj.2017.44

Chen DP, Chang SW, Jaing TH, Wang WT, Hus FP, Tseng CP. **Polimorfismos de nucleotídeo único na região HLA estão associados à recidiva da doença em pacientes com transplante de sangue do cordão umbilical não relacionado.** *Par J* 2018; 6:e5228. DOI:10.7717/peerj.5228

Park BK, Kim HS, Kim S, Lee JW, Park YS, Jang PS, Et al. **Al log en ei transplante de células-tronco quimiopo et ic em hemoglobinopias congênitas com condicionamento mieloablativo e globulina anti-timócito de coelho** . *BloodRes* 2018; 53(2):145-151. DOI: 10.5045/br.2018.53.2.145

Lou X, Zhao C, Chen H. **Transplante de sangue de cordão umbilical de doador não relacionado versus transplante de células-tronco hematopoiéticas não relacionado em pacientes com leucemia aguda: uma meta-análise e revisão sistemática.** *Rev Sangue* 2018; 32(3):192-202. DOI:10.1016/j.blre.2017.11.003

Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Et al. **Probabilidades de correspondência de HLA para enxertos de células-tronco hematopoiéticas no registro dos EUA** *N Engl J Med* 2014; 371(4):339-48. DOI: 10.1056/NEJMsa1311707

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, Et al. **O uso de transplante de células-tronco haploidênticas continua a aumentar: o relatório de**

pesquisa de atividade da Sociedade Europeia de Transplantes de Sangue e Medula de 2015 . *Transplante de Medula Óssea* 2017; 52(6):811-817. DOI: 10.1038/bmt.2017.34

Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Et al. **Diretriz BSHI: Correspondência HLA e seleção de doadores para transplante de células progenitoras hematopoiéticas.** *Int J Immunogenet* 2016; 43(5):263-86. DOI:10.1111/iji.12282

Lozano S, Altaf SY, Olavarria E. **Transplante de células-tronco alogênicas de doadores não aparentados em leucemia aguda.** *Curr Opin Oncol* 2018; 30(6):418424. DOI:10.1097/CCO.0000000000000485

Hough R, Danby R, Russell N, Marks D, Veys P, Shaw B, Et al. **Recomendações para uma abordagem padrão do Reino Unido para incorporar o sangue do cordão umbilical na prática clínica do transplante: uma atualização sobre a seleção de unidades de sangue do cordão umbilical, algoritmos de seleção de doadores e protocolos de condicionamento** . *Br J Haematol* 2016; 172(3):360-70. DOI: 10.1111/bjh.13802

Han DM, Zheng XL, Ding L, Yan HM, Wang ZD, Xue M, Et al. **Fatores de risco em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas para leucemia aguda infantil de alto risco.** *Int J Hematol* 2017; 106(6):820-831. DOI: 10.1007/s12185-017-2317-y

Kawamura K, Kanda J, Fuji S, Murata M, Ikeg-ame K, Yoshioka K, Et al. **Impacto da presença de incompatibilidade de locus HLA 1 e o uso de globulina antitimocitária em baixa dose em transplante de medula óssea não relacionado.** *Transplante de Medula Óssea* 2017; 52(10):1390-1398. DOI: 10.1038/bmt.2017.153

Qiao J, Liu L, Xia Y, Ju W, Zhao P, Jiang Y, Et al. **Os macrófagos melhoram a lesão inflamatória da medula óssea e promovem a hematopoiese em camundongos após o transplante de células-tronco hematopoiéticas.** *Exp Ther Med* 2018; 16(2):567-572. DOI:10.3892/etm.2018.6209

Robin M, Porcher R, Ruggeri A, Blaise D, Wolschke C, Koster L, et al. **Doadores incompatíveis de HLA em pacientes com síndrome mielodisplásica: uma análise do registro EBMT.** *Transplante de Medula Sanguínea Biol.* 2018; 25(1):114120. DOI:10.1016/j. bbmt.2018.08.026

Lorentino F, Labopin M, Bernardi M, Ciceri F, Socié G, Cornelissen JJ, Et al. **Grupo de Trabalho de Leucemia Aguda da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula. Resultados comparáveis de transplante de doador não relacionado haploidêntico, 10/10 e 9/10 na LMA de cariótipo adverso na primeira remissão completa.** *Am J Hematol* 2018; 93(10):1236-244. DOI: 0,1002/ajh.25231

