

O MEDULA

Associação Brasileira de Registros de Células-tronco José Roberto Moraes - é um centro de captação de doadores de medula óssea e células-tronco, não-governamental, sem fins lucrativos. O MEDULA conta com o apoio do Ministério da Saúde do Governo Federal e visa ampliar o Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME).

Visite o site www.medula.org.br

O MEDULA captará doadores voluntários em potencial, cadastrará seus dados e compartilhará com o REDOME. Os doadores serão chamados quando forem compatíveis com um paciente que precise do transplante.

Missão

Aumentar as chances de cura e vida para pacientes com doenças hematológicas por meio do cadastramento de doadores voluntários de medula óssea e células-tronco.

O MEDULA vai:

- Realizar campanhas de coletas móveis em empresas e centros comunitários;
- Aumentar o número de doadores voluntários de medula óssea no Brasil, ampliando a capacidade de captação, registro e busca;
- Ampliar a diversidade de genótipos registrados (o genótipo determina a compatibilidade da medula óssea do doador com a do paciente);
- Minimizar a necessidade de busca internacional por doadores;

Qual é a indicação para o transplante?

A indicação para transplante depende do tipo, do estágio da doença e da idade do paciente. O paciente deverá estar preferencialmente em remissão (ou seja, com doença controlada). Não são todos os pacientes portadores de leucemia ou linfoma que têm indicação para realização de transplante. Os critérios para a realização do transplante estão estabelecidos em protocolos aprovados pelos Comitês de Ética.

Duas perguntas centrais devem ser respondidas quando se estiver considerando um transplante para um paciente portador de leucemia ou linfoma que esteja em remissão:

- 1) Um transplante de células progenitoras será mais apropriado para a cura da doença do que outras formas de terapia?
- 2) Se houver indicação de um transplante alogênico, há um doador compatível e disponível de células progenitoras?

Transplante de Medula Óssea (transplante de células tronco hematopoéticas)

O transplante de medula óssea (TMO) é modalidade terapêutica utilizada no tratamento de inúmeras das doenças hematológicas, benignas ou malignas; hereditárias ou adquiridas. O fundamento lógico para o transplante de células progenitoras está baseado no fato de que todas as células maduras que circulam no sangue: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas provêm de uma única célula, contida na medula óssea, denominada célula progenitora ou "stem cell", e atualmente o termo mais amplamente aceito é células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Assim, o termo transplante de medula de óssea denominado TMO, vêm sendo modificado por um termo mais específico: transplante de células progenitoras hematopoéticas: TCPH, pois tal denominação reflete melhor o tipo de procedimento realizado e o tipo de célula que o paciente irá receber para reconstituir sua medula óssea.

A realização do transplante consiste na retirada de células progenitoras hematopoéticas. Tais células estão localizadas em adultos principalmente nos ossos chatos como a bacia, esterno, costela e vértebras. O procedimento consiste de múltiplas aspirações com de agulhas especiais. Pode-se obter as células progenitoras periféricas mobilizadas com fator de crescimento (G-CSF), que vão circular na corrente sanguínea sendo coletadas através de máquinas denominadas leucaférese.

As células progenitoras infundidas na corrente sanguínea se implantam na medula óssea iniciando a reconstituição hematopoética do paciente, após regime de condicionamento.

O condicionamento é o uso de altas doses de quimioterapia associados ou não à radioterapia corporal para que o paciente seja tratado de sua doença hematológica. Com a infusão de células progenitoras suficientes do paciente (denominado transplante autólogo) ou de um doador próximo e compatível (denominado transplante alogênico), a função da medula e a produção das células do sangue são restauradas de maneira suficiente a permitir a recuperação de um tratamento intensivo.

A indicação para transplante depende do tipo, o estágio da doença e da idade do paciente. O paciente deverá estar, preferencialmente em remissão (isto é com doença controlada). Não são todos os pacientes portadores de leucemia ou linfoma que têm indicação para realização de transplante. Os critérios para a realização do transplante estão estabelecidos em protocolos aprovados pelos Comitês de Ética.

Para se obter células progenitoras do sangue periférico, em número apropriado para o transplante, utiliza-se um equipamento chamado máquina de leucaférese. O sangue é separado e as células progenitoras são separadas de acordo com o seu peso, e armazenadas em um compartimento especial. As células progenitoras são infundidas no paciente, após o regime de condicionamento próprio para o transplante.

Duas perguntas centrais devem ser respondidas quando se estiver considerando um transplante para um paciente portador de leucemia ou linfoma que esteja em remissão:

- 1 - Um transplante de células progenitoras será mais apropriado para a cura da doença do que outras formas de terapia?
- 2 - Se houver indicação de um transplante alogênico, há um doador compatível e disponível de células progenitoras?

Há três formas de transplante:

- 1 - **Alogênico:** as células progenitoras provém de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade, principalmente o HLA (antígeno de histocompatibilidade leucocitária) normalmente identificado entre os familiares ou em bancos de medula óssea. Os bancos de medula óssea podem ter cadastrados doadores adultos ou bancos de cordão umbilical.
- 2 - **Autólogo:** as células progenitoras provém do próprio paciente.
- 3 - **Singênico:** as células progenitoras provém de gêmeos idênticos (univitelinos).

Perguntas e Respostas

O que é transplante de medula óssea?

É um tipo de tratamento proposto para algumas doenças benignas ou malignas que afetam as células do sangue. Ele consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula. O transplante pode ser autólogo, quando as células precursoras de medula óssea provém do próprio indivíduo transplantado (receptor). Ele é dito alogênico, quando a medula ou as células provém de um outro indivíduo (doador). O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas do sangue circulante de um doador ou do sangue de cordão umbilical.

Quando é necessário o transplante?

Em doenças do sangue como a Anemia Aplásica Severa e em alguns tipos de leucemias, dependendo do subtipo, idade, e resposta a quimioterapia inicial. No Mieloma Múltiplo e Linfomas, o transplante também pode estar indicado.

Como é o transplante para o doador?

Antes da doação, o doador faz um exame clínico para confirmar o seu bom estado de saúde. Não há exigência quanto à mudança de hábitos de vida, trabalho ou alimentação. A doação de medula óssea classicamente é feita por meio de um procedimento, de aproximadamente 90 minutos, em que são realizadas múltiplas punções com agulhas, nos ossos posteriores da bacia sendo retirado o produto através de aspiração. Retira-se um volume de medula do doador de, no máximo, 10% do seu peso, de 10 a 15 ml/kg de peso do receptor. Esta retirada não causa qualquer comprometimento à saúde do doador.

A retirada das células progenitoras pode ser realizada também através de leucaférese, conforme explicado no parágrafo acima.

Como é o transplante para o paciente?

Depois de se submeter a um tratamento que reduz drasticamente a produção normal de sangue, o paciente recebe as células progenitoras transfundidas para a corrente sanguínea.

As células progenitoras, uma vez na corrente sanguínea, circulam e vão se alojar na medula óssea e voltam a se proliferar.

Durante o período em que estas células ainda não são capazes de produzir glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas em quantidade suficiente para manter as taxas dentro da normalidade, o paciente fica mais exposto a episódios infecciosos e ou hemorragias. Por esta razão, deve ser mantido preferencialmente internado e em regime de isolamento. Cuidados com a dieta e higiene são necessários. Apesar dos cuidados as infecções são quase sempre presentes no paciente transplantado. Após a recuperação da medula, o paciente continua a receber tratamento, em regime ambulatorial, sendo necessário, por vezes, o comparecimento diário ao hospital.

Quais os riscos para o paciente?

A boa evolução durante o transplante depende de vários fatores: o estágio da doença (diagnóstico precoce), o estado geral do paciente, boas condições nutricionais e clínicas. Os principais riscos logo após o transplante, estão relacionados às infecções e às drogas quimioterápicas utilizados no condicionamento pré-transplante. Nos transplantes alogênicos, com a recuperação da medula, as novas células crescem com uma nova "memória" e, por serem células da defesa do organismo, podem reconhecer órgãos e tecidos do indivíduo como estranhos. Esta complicação, chamada de doença do enxerto contra hospedeiro, é relativamente comum, de intensidade variável e pode ser controlada, na maioria dos casos com medicamentos adequados

Quais os riscos para o doador?

No transplante convencional onde há aspiração da medula óssea, é um procedimento cirúrgico que necessita de anestesia geral, sendo retirada do doador a quantidade de células progenitoras da medula óssea em um volume necessário ao paciente: 10 a 15 ml/kg. Esse procedimento tem duração de aproximadamente 90 minutos e consiste de punções na região pélvica posterior para aspiração da medula. Dentro de duas semanas, a medula óssea do doador estará inteiramente recuperada. Uma avaliação pré-operatória detalhada avalia as condições clínicas e cardiovasculares do doador visando orientar a equipe anestésica envolvida no procedimento operatório. Na coleta de célula progenitora do sangue periférico, os riscos estão associados à utilização de fator de crescimento (G-CSF) e ao procedimento aferético. Em relação ao uso de G-CSF pode haver dor óssea, febre baixa e em casos raros aumento do fígado e baço. Em relação ao procedimento aferético deve haver controle rigoroso clínico e metabólico durante o procedimento, seguido durante todo o tempo pelo médico.

O que é compatibilidade?

Para que se realize um transplante de medula alôgenico é necessário que haja compatibilidade entre doador e receptor. Esta compatibilidade é determinada por um conjunto de genes localizados no cromossomo 6. Esta análise é realizada em testes laboratoriais específicos, a partir de amostras de sangue do doador e receptor, chamados de exames de histocompatibilidade. A probabilidade de um indivíduo encontrar um doador ideal entre irmãos (mesmo pai e mesma mãe) é de 25%. A probabilidade entre o paciente e o pai ou a mãe é inferior a 5%.

Devido a grande miscigenação de raça no Brasil, a probabilidade do encontro de um doador em bancos de medula estima-se que seja 1/300.000 em doadores brasileiros, e esse número é muito inferior nos bancos de medula óssea internacionais.

O que fazer quando não há um doador compatível?

Quando não há um doador aparentado (um irmão ou geralmente um dos pais), a solução é procurar um doador compatível entre os grupos étnicos (brancos, negros amarelos etc) semelhantes. Embora, no caso do Brasil, a mistura de raças dificulte a localização de doadores ou registros internacionais, é possível encontrá-los em outros países. Desta forma surgiram os primeiros Bancos de Doadores de Medula, em que voluntários de todo o mundo colhem sangue, fazem o teste de compatibilidade e são cadastrados no banco de medula. Quando encontrados os doadores são consultados e se estiverem aptos e de acordo, colhem as células progenitoras, essas células são remetidas ao centro cadastrado que fará o transplante do paciente. Hoje, já existem mais de 5 milhões de doadores. O Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) coordena a pesquisa de doadores nos bancos brasileiros e estrangeiros. O centro que trata o paciente, o

inscreve o seu paciente no REREME, e a partir daí a busca se dá periodicamente até o encontro de doador compatível.

Passos para a doação de medula óssea

Sangue do Cordão Umbilical e Placentário - SCUP

O Ministério da Saúde lançou no final de setembro de 2004 uma rede pública de bancos de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário, a BrasilCord, para o atendimento de pacientes que necessitam de células tronco e que aguardam transplantes de medula óssea. Atualmente, o Brasil soma 2.500 indicações anuais para transplante de medula óssea, das quais 1.500 não encontram um doador com laços de parentesco e compatibilidade genética.

Abaixo, algumas respostas para as dúvidas mais frequentes sobre a doação do sangue do cordão umbilical:

O que é o sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP)?

Devido às dificuldades de se encontrar doadores de medula óssea, busca-se fontes alternativas de células progenitoras. Pesquisas demonstraram que, durante a gestação, o sangue de cordão umbilical é uma fonte rica de células progenitoras. Após o parto, o sangue que permanece no cordão umbilical e na placenta, contendo células progenitoras é geralmente descartado. A partir dessa descoberta, as células progenitoras obtidas do sangue de cordão umbilical vêm sendo utilizadas em modelos terapêuticos onde é indicado o transplante de medula óssea.

Qual a principal utilização do sangue de cordão umbilical?

O uso terapêutico comprovado é a reconstituição de células do sangue, substituindo a medula óssea nos pacientes que não têm doador.

Como é feita a coleta de sangue de cordão umbilical?

A doação do sangue do cordão umbilical não começa na coleta. Ela passa por várias etapas:

1 - Triage: as mães dispostas a doar passam por uma triagem desde o pré-natal. São excluídas aquelas que apresentarem doenças genéticas e histórico de neoplasia, entre outros, e aquelas que tenham deixado de realizar pelo menos duas consultas no pré-natal.

2 - Coleta: passada a triagem, o sangue do cordão é coletado tanto em partos naturais quanto em cesáreas. A coleta é acompanhada por três formulários: um relatório do histórico clínico materno e familiar, um histórico do parto do recém-nascido e um termo de consentimento livre e esclarecido, que regulariza a doação do material. Também é retirada uma amostra de sangue materno para a triagem sorológica de doenças como hepatites e Aids.

3 - Análise: o material coletado é acondicionado sob refrigeração. Depois, passar por uma contagem do número de células e de volume. Se esses números forem baixos, a unidade coletada é desprezada. Caso apresente um número adequado de células tronco, a unidade é processada e armazenada em local próprio.

4 - Consulta com a mãe e o bebê: há uma consulta com a mãe, de dois a seis meses após o nascimento, para novos exames de sangue e observação do estado geral do bebê. Caso tenha ocorrido alguma anormalidade, a unidade de células tronco é descartada. Só após esses exames a unidade tem sua tipagem realizada e disponibilizada no registro de doadores.

Quais são os procedimentos necessários para a doação?

Podem doar mães com menos de 36 anos, cujo bebê venha a nascer com idade gestacional maior de 35 semanas e peso maior que 2 kg. Algumas exigências devem ser cumpridas antes da coleta, similares às requeridas para doação de sangue. Antes do parto, a mãe deverá passar por uma triagem clínica (entrevista). Segundo a legislação brasileira, entre 60 e 180 dias após o parto, a mãe deverá retornar ao banco de sangue para uma nova entrevista e coleta de sangue para a realização dos testes laboratoriais.

O que garante a qualidade do material armazenado?

O sangue do cordão umbilical passa por vários testes e é armazenado em locais específicos até a liberação final, após o retorno da mãe para a coleta de nova amostra de sangue.

Que paciente pode ser tratado com esse tipo de célula tronco?

O número de células tronco que vem do cordão e da placenta é geralmente insuficiente para transplantar pessoas adultas. Portanto, crianças e adultos de tamanho pequeno ou médio (até 50 kg) podem receber as células progenitoras provenientes de cordão umbilical. Para adultos, uma bolsa de sangue não basta. Se houver mais de uma compatível e número de células suficiente, é possível realizar o transplante dessas células progenitoras em adultos.

Por quanto tempo as células tronco do sangue do cordão umbilical podem ficar armazenadas?

O processo de armazenamento de células tronco se faz em nitrogênio líquido, sendo esse processo denominado criogênese.

Até o momento, a mais antiga amostra de células tronco de sangue do cordão descongelada tinha 15 anos e estava intacta. Outros tipos de células humanas preservadas com sucesso por criogênese mantêm-se viáveis por mais de 55 anos, inclusive células tronco. Por isso, em tese, quando processadas corretamente, as células progenitoras podem ficar preservadas por décadas.

Pode-se doar o sangue do cordão umbilical de um bebê para o BrasilCord para uso exclusivo na mesma criança, caso ela precise no futuro?

O BrasilCord foi criado para ser um banco público, sendo assim todo paciente que precisar, se houver compatibilidade, poderá usar o material doado. A probabilidade de uma pessoa precisa das próprias células durante seus primeiros 20 anos - período em que se admite que as células congeladas se mantenham viáveis - é de apenas 1 em 20 mil, pois uma de suas principais utilizações é no tratamento da leucemia.

Nesses casos, o transplante de sangue de cordão do próprio indivíduo é contra-indicado, já que o transplante alogênico (de terceiros) apresenta melhores resultados. Outra limitação é a quantidade de células obtidas de um único cordão pode servir para o tratamento de pacientes com, no máximo, 60 kg. Por meio dos bancos públicos, é possível combinar cordões geneticamente compatíveis e tratar pacientes de maior peso.

Quanto custa a coleta e o armazenamento do sangue do cordão?

A coleta e armazenamento de cada unidade custa em torno de U\$ 3.000 para o SUS. Já a importação de unidades de sangue de cordão umbilical vindas de centros internacionais fica em US\$ 32 mil.

Existem bancos semelhantes no exterior?

No exterior existem mais de cem bancos, com mais de 130 mil unidades de cordão congeladas.

Por que doar o sangue do cordão umbilical?

Ao doar o sangue do cordão umbilical, você ajuda a salvar a vida das pessoas que ano a ano precisam de um transplante de medula e não encontram doador compatível.

Transplante de Medula Óssea haploidêntico NK alorreativo em pacientes com leucemia mielóide aguda Agosto de 2006

A cura dos pacientes com leucemia refratária e outras doenças malignas hematológicas após o TMO alogênico tem sido atribuída, em parte, à capacidade das células imunes do doador, presentes no enxerto. Estas células têm a capacidade de reconhecerem e eliminarem as células neoplásicas que não tenham sido destruídas pela quimioterapia. Após o TMO com condicionamento não mieloablativo ou após infusão de linfócitos do doador (DLI), pode ocorrer o efeito enxerto versus a leucemia (EvL) mecanismo importante para eliminar as células leucêmicas residuais. Este efeito é mediado pelos linfócitos T, contra os antígenos, maiores ou menores, do complexo

de histocompatibilidade maior (MHC), e depende do grau de incompatibilidade entre o doador e o receptor (Goldman et al. 1988; Horowitz et al. 1990; Ruggeri et al. 1999).

Fatores como o regime de condicionamento (mieloablativo ou imunossupressor), o número de células CD34+ e de células CD3+ no enxerto, estão intimamente relacionados. A mudança em um destes fatores, acarreta alteração dos outros. No regime de condicionamento mais imunossupressor, mas com dose de células CD34+ $\approx 20 \times 10^6/\text{Kg}$ de peso do receptor, este número elevado de células CD34+ era capaz de compensar a diferença do regime de condicionamento, com alta percentagem de pacientes com "pega" do enxerto (Handgretinger et al. 1999; Reisner and Martelli 2000).

A depleção dos linfócitos T do enxerto reduz o risco de DEvH, mas está associado a um maior risco de recidiva da doença de base, particularmente nos pacientes com leucemia mieloide crônica. No TMO haploidêntico tem sido demonstrado que as células NK exercem um importante papel de EvL (Goldman et al. 1988; Horowitz et al. 1990; Ruggeri et al. 1999).

Nos TMO onde os doadores e os receptores são idênticos para um haplótipo e incompatível para o outro haplótipo, há o risco de alorreação mediada pelas células T na direção do hospedeiro versus o enxerto e da DEvH. Estas reações são mediadas pelos linfócitos T e podem ser controladas pela imunossupressão do regime de condicionamento e pela administração de imunossupressores para prevenir a rejeição do enxerto. Outro método que pode ser utilizado com o mesmo objetivo é a depleção das células T do enxerto da medula óssea. Outras reações de alorreatividade são expressas pelos alelos HLA da classe I, reconhecidas pelos receptores como imunoglobulina das células "killer" (KIR), expressos pelas células NK. As células NK podem ser ativadas pela ausência das próprias moléculas HLA nas outras células NK (Ciccone et al. 1992a; Ciccone et al. 1990; Ciccone et al. 1992b; Ciccone et al. 1988; Karre 2002; Karre et al. 1986; Lanier 1998; Moretta and Moretta 1997).

As células NK realizam auto-vigilância tecidual, e têm a capacidade de lisar as células tumorais e também agem na defesa contra vírus citopáticos através da liberação de citocinas e da atividade citolítica. Esta atividade é denominada como citotóxica direta ou natural. Funcionalmente, as células NK são uma importante fonte de citocinas imunorregulatórias, por exemplo, o interferon- γ , o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos. Estas citocinas co-orquestram a resposta imune inicial e auxiliam na resposta imune celular tardia em resposta às infecções virais e medeiam as reações de citotoxicidade celular dependentes de anticorpos, nas células alvo (Allavena et al. 1989; Cooper et al. 2001a; Landay et al. 1987).

As células NK representam 10% de todos linfócitos circulantes, expressam CD56 e não expressam CD3 de membrana. As células NK originam-se na medula óssea. Seus precursores são as células progenitoras hematopoéticas (CD34+), e necessitam do microambiente da medula óssea para a sua maturação. A interleucina-15 associada ao c-kit ligante e flt-3 ligante, são fundamentais para este processo. Os desenvolvimentos das células NK podem ser divididos em: 1- estágio inicial do desenvolvimento, quando as células NK progenitoras respondem aos fatores de crescimento do estroma; 2- células intermediárias, com o fenótipo CD34+IL-2/IL-15R α +CD56. O momento da diferenciação para célula NK CD56+ quando são responsivas à interleucina 15 (Fehniger and Caligiuri 2001).

As células NK têm a função de reconhecer as próprias moléculas da classe I do MHC, HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os receptores KIR podem ser inibidores ou ativadores das células NK, e dependem das diferenças dos domínios do citoplasma e transmembrana. Os receptores KIR estão locados no cromossomo 19p13.4, incluem 12 membros e um número variável de alelos, dos quais 6 são receptores inibidores e os outros 6 são receptores ativadores. Os sinais inibitórios resultam dos "motifs" de inibição dos imuno-receptores baseado na tirosina (ITIMs) em domínios citoplasmáticos. Os sinais ativadores resultam dos "motifs" de ativação dos imuno-receptores, baseado na tirosina (ITAMs), e em domínios citoplasmáticos. Cada célula NK parece expressar o seu próprio repertório de receptores tanto ativadores como inibidores (Colonna and Samaridis 1995; Farag et al. 2002).

A alorreatividade das células NK do doador de medula óssea é um fenômeno biológico único no transplante não compatível, e teria um efeito antileucemia (Ruggeri et al. 1999).

Os transplantes haploidênticos podem ser classificados em duas categorias conforme a tipagem HLA. Isto ocorre porque as células NK reconhecem grupos de moléculas do sistema HLA-classe I e não uma única variante alélica. As duas categorias são: 1) os receptores KIR não reconhecem as moléculas HLA classe I do hospedeiro e as células NK são alorreativas na direção do enxerto versus hospedeiro, 2) os receptores KIR reconhecem as moléculas HLA classe I do hospedeiro, não há alorreatividade das células NK. A categoria 2 não tem importância prática nos TMO

haploidêntico por não apresentar alorreatividade entre doador e receptor. Na categoria 1 os resultados mais favoráveis nos pacientes com leucemias agudas, principalmente nos casos de leucemia mielóide aguda (LMA). Os pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) não obtiveram resultados satisfatórios (Ruggeri et al. 1999; Ruggeri et al. 2002). Nos dois estudos pilotos, a maior taxa de recidiva após o transplante ocorreu nos pacientes com LLA recidivados. Em pacientes não recidivados a recorrência da doença de base era similar aos pacientes transplantados com doador HLA compatível. Por outro lado, as LMA em recidivas e resistentes à quimioterapia, a recidiva foi de apenas 20%, menor do que é esperado nos TMO com doador aparentado HLA compatível (Aversa 2001). Pacientes com LMA submetidos a transplante haploidêntico obtêm melhor resultado quando há células NK alorreativas na direção do DevH. Frequentemente, há crescimento espontâneo de clones NK alorreativos contra as células do receptor. Este fenômeno é associado com o controle completo da recidiva, a melhor estabilidade do enxerto, sem aumento da incidência da DevH (Aversa 2001).

Dados da literatura têm demonstrado que as células NK medeiam o efeito EvL sem a presença da DevH. Em TMO experimentais, a infusão de grandes doses de células NK não causam DevH. Estas células devem destruir as células dendríticas não havendo, portanto, apresentação de antígenos do hospedeiro às células T do enxerto. Em modelos animais as células NK alorreativas não causam DevH, e bloqueiam a DevH iniciada pelas células dendríticas e mediada por linfócitos T. As células NK utilizadas no condicionamento pré TMO são protetoras para o aparecimento da DevH, permitindo a infusão de doses "letais" de células T alogênicas (Asai et al. 1998; Farag et al. 2002; Murphy et al. 2001; Ruggeri et al. 2002).

Em resumo, as células NK alorreativas podem erradicar as células leucêmicas, favorecem a "pega" do enxerto, pela destruição das células linfo-hematopoéticas dos receptores, e reduzem a frequência de DevH pela eliminação das células dendríticas.

Os efeitos positivos da infusão das células NK alorreativas nos TMO são inquestionáveis, mas é necessário a escolha de um doador e receptor que apresentem células NK alorreativas. Esta determinação se faz através da tipagem HLA, com pelo menos um grupo de alelos não compatível entre o receptor e o doador.

O TMO é um procedimento realizado desde os anos 70 com sucesso, mas somente 60% dos pacientes indicados a um TMO têm um doador aparentado ou não aparentado HLA compatível (dados internacionais). A probabilidade de se encontrar um doador entre caucasianos é em torno de 50% e entre outras etnias é em torno de 10%. Aproximadamente 40% dos candidatos a um TMO não são transplantados por não se encontrar um doador HLA compatível (Beatty et al. 1995; Ciccone et al. 1992a; Ciccone et al. 1990; Ciccone et al. 1992b; Ciccone et al. 1988; Colonna et al. 1993; Lanier 1998; Martelli et al. 2002; Moretta and Moretta 1997).

Atualmente, há uma atenção especial para doadores alternativos. Assim, doadores aparentados, parcialmente compatíveis, denominados de haplótipo idêntico, podem oferecer várias vantagens práticas:

- **Virtualmente todo candidato ao TMO apresenta um possível doador;**
- **O doador é selecionado entre os membros da família, sempre levando em conta a idade do doador e o status para doenças infecciosas;**
- **A coleta de células e a composição do enxerto podem ser controladas;**
- **A terapia celular derivada do doador pode ser avaliada com razoável segurança.**

Os transplantes haploidênticos ainda são experimentais, mas representam uma esperança adicional aos pacientes portadores de leucemia mielóide aguda sem doador HLA compatível. O conhecimento das funções das diversas células de função imune contidas nos enxertos e o conhecimento científico e capacidade de manipular estas células promoverá no futuro recursos adicionais na manipulação dos diversos fenômenos biológicos e clínicos envolvidos no transplante de medula óssea.

Referências bibliográficas

- Allavena P, Damia G, Colombo T, Maggioni D, D'Incalci M, Mantovani A (1989) Lymphokine-activated killer (LAK) and monocyte-mediated cytotoxicity on tumor cell lines resistant to antitumor agents. Cell Immunol 120: 250-8
- Asai O, Longo DL, Tian ZG, Hornung RL, Taub DD, Ruscetti FW, Murphy WJ (1998) Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Invest 101: 1835-42
- Aversa F (2001) New forms of transplantation: haploidentical transplants. Bone Marrow Transplant 28 Suppl 1: S16-7

Beatty PG, Mori M, Milford E (1995) Impact of racial genetic polymorphism on the probability of finding an HLA-matched donor. *Transplantation* 60: 778-83

Cicccone E, Pende D, Viale O, Di Donato C, Tripodi G, Orengo AM, Guardiola J, Moretta A, Moretta L (1992a) Evidence of a natural killer (NK) cell repertoire for (allo) antigen recognition: definition of five distinct NK-determined allospecificities in humans. *J Exp Med* 175: 709-18

Cicccone E, Pende D, Viale O, Tambussi G, Ferrini S, Biassoni R, Longo A, Guardiola J, Moretta A, Moretta L (1990) Specific recognition of human CD3-CD16+ natural killer cells requires the expression of an autosomic recessive gene on target cells. *J Exp Med* 172: 47-52

Cicccone E, Pende D, Viale O, Than A, Di Donato C, Orengo AM, Biassoni R, Verdiani S, Amoroso A, Moretta A, et al. (1992b) Involvement of HLA class I alleles in natural killer (NK) cell-specific functions: expression of HLA-Cw3 confers selective protection from lysis by alloreactive NK clones displaying a defined specificity (specificity 2). *J Exp Med* 176: 963-71

Cicccone E, Viale O, Pende D, Malnati M, Biassoni R, Melioli G, Moretta A, Long EO, Moretta L (1988) Specific lysis of allogeneic cells after activation of CD3- lymphocytes in mixed lymphocyte culture. *J Exp Med* 168: 2403-8

Colonna M, Borsellino G, Falco M, Ferrara GB, Strominger JL (1993) HLA-C is the inhibitory ligand that determines dominant resistance to lysis by NK1- and NK2-specific natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 12000-4

Colonna M, Samaridis J (1995) Cloning of immunoglobulin-superfamily members associated with HLA-C and HLA-B recognition by human natural killer cells. *Science* 268: 405-8

Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA (2002) Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 100: 1935-47

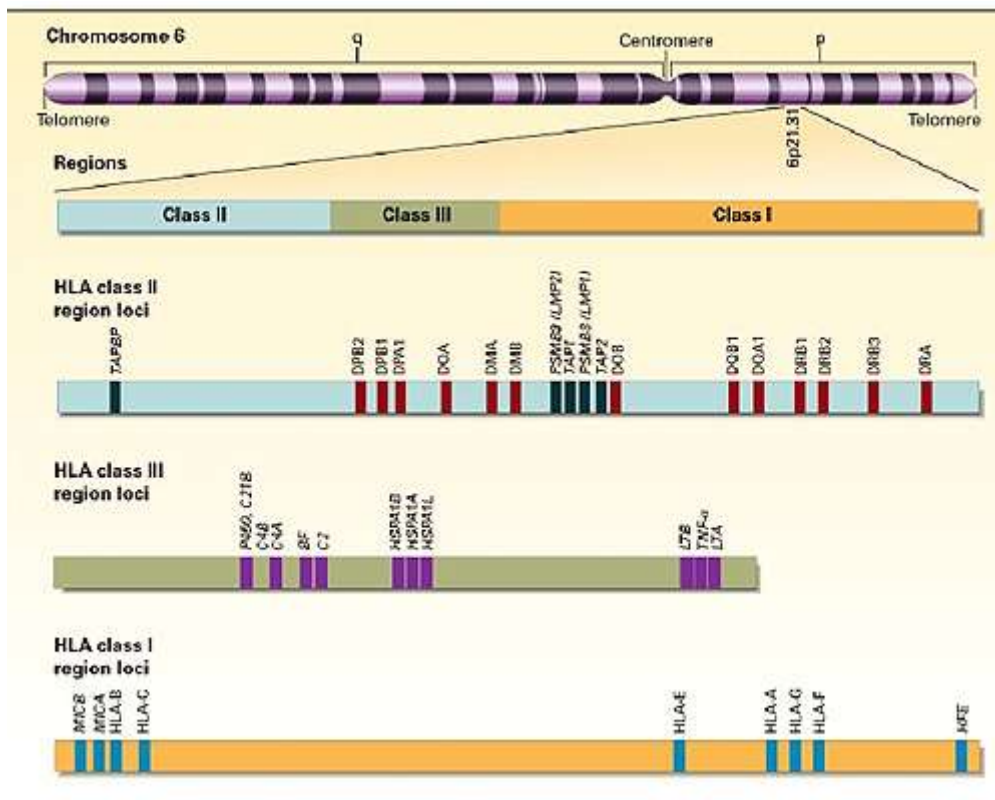
Fehniger TA, Caligiuri MA (2001) Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood* 97: 14-32

Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, Hoffmann RG, Jacobsen SJ, Marmont AM, McGlave PB, et al. (1988) Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 108: 806-14

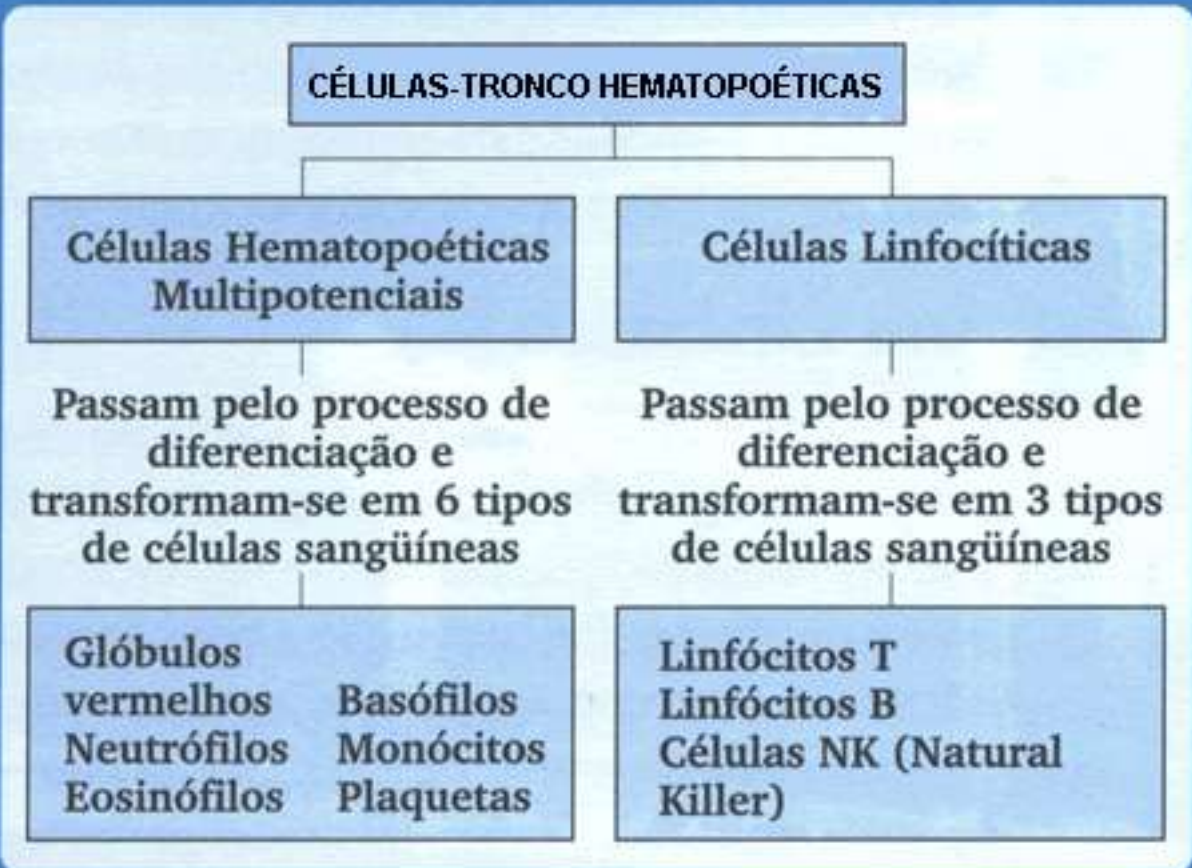
Handgretinger R, Schumm M, Lang P, Greil J, Reiter A, Bader P, Niethammer D, Klingebiel T (1999) Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 872: 351-61; discussion 361-2

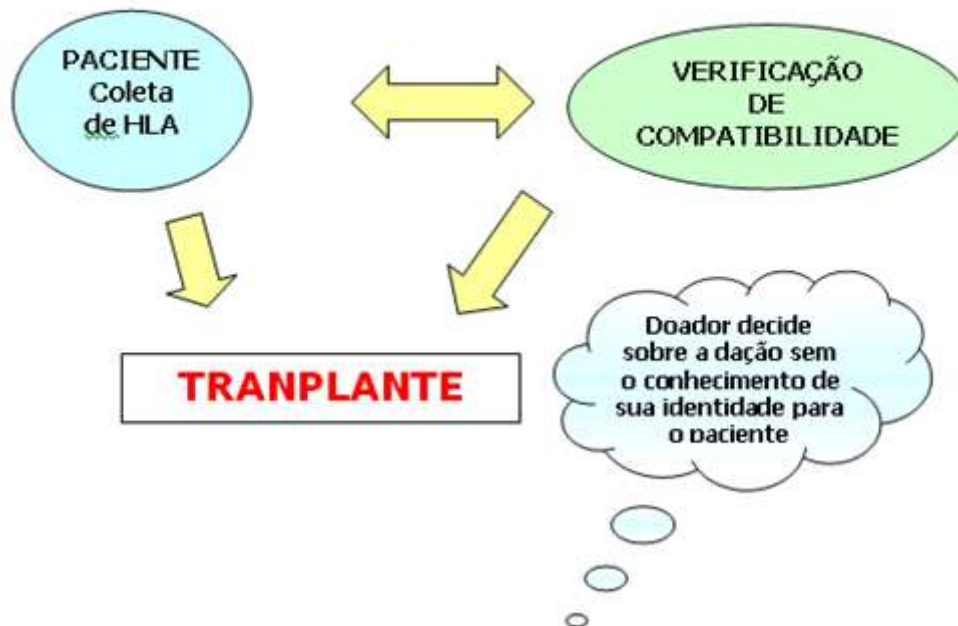
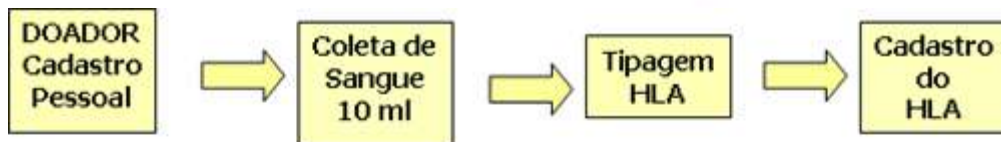
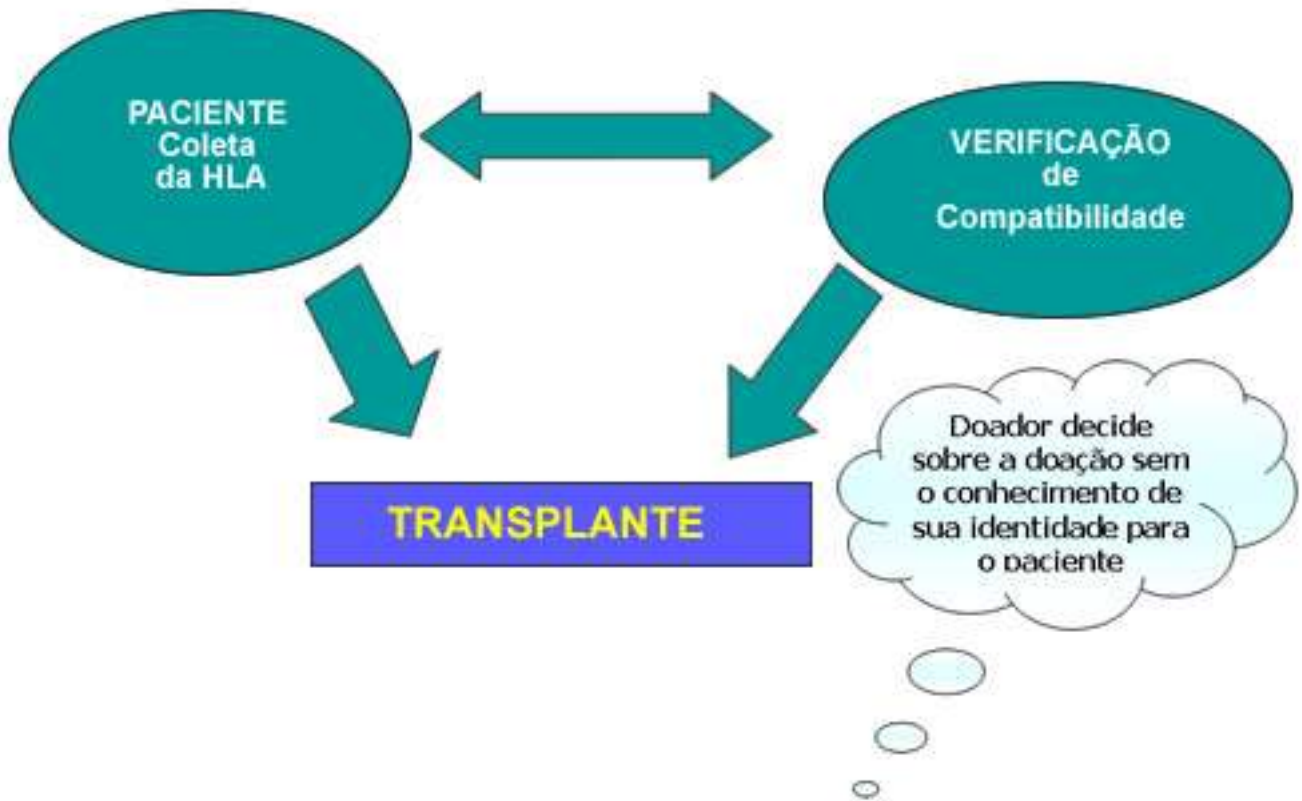
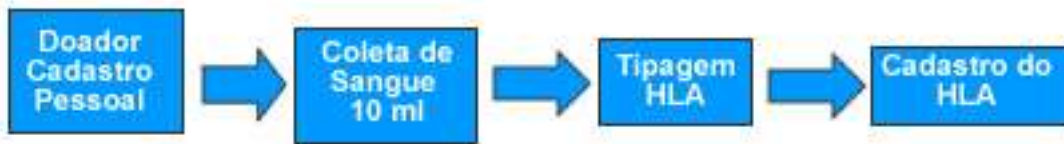
Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringden O, Rozman C, Speck B, et al. (1990) Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75: 555-62

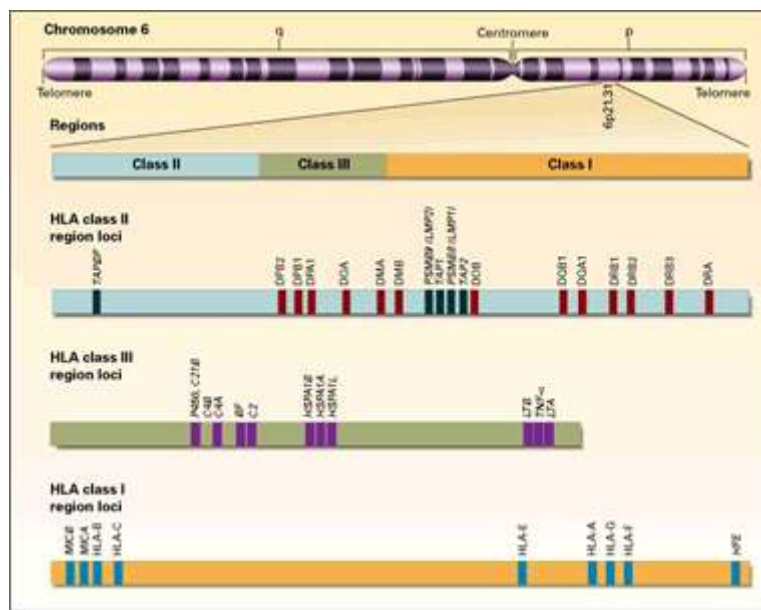
Karre K (2002) Immunology. A perfect mismatch. *Science* 295: 2029-31.



Desenvolvimento de Células Sangüíneas e de Linfócitos







Transplante Haploidêntico

Pesquisadores da Unicamp estão ultimando os preparativos para introduzir de forma experimental no Brasil uma nova modalidade de transplante de medula óssea, voltada ao tratamento de pacientes portadores de leucemias agudas. A técnica, denominada de transplante haploidêntico, consiste em manipular as células de um doador parcialmente compatível, de modo a fazer com que sejam toleradas pelo organismo do receptor. A grande vantagem do novo método em comparação com os procedimentos convencionais está justamente no fato de não depender da disponibilidade de um doador totalmente compatível, situação cada vez mais rara de ser encontrada.

Embora não possa ser considerado como uma panacéia contra a leucemia, o transplante haploidêntico é uma técnica promissora, na opinião do hematologista, professor da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp e membro do Comitê Científico da ABRALE, Cármino Antônio de Souza. De acordo com ele, a modalidade tem sido empregada experimentalmente em alguns importantes centros de pesquisa do mundo, como Seattle (Estados Unidos), Munique (Alemanha) e Perugia (Itália). No Brasil, segundo o docente, ela tem sido estudada por dois grupos: um da USP de Ribeirão Preto e outro formado por especialistas do Hemocentro e da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp.

Para entender melhor como funciona o transplante haploidêntico, segundo Cármino Souza, antes é preciso saber como é realizada a técnica convencional. Quando o portador de leucemia aguda tem a indicação do transplante de medula óssea, um dos maiores desafios é identificar um doador que seja totalmente compatível. Normalmente, quem cede o material é um doador aparentado do doente, como irmão de mesmo pai e mãe.

Ocorre, porém, que a probabilidade de encontrar essa pessoa entre os familiares é de apenas 25%. "Como as famílias brasileiras estão se tornando cada vez menores, a dificuldade de localizar um doador aparentado completamente compatível tem se tornado proporcionalmente mais difícil", explica o hematologista.

Uma alternativa, nesse caso, é tentar localizar um doador não-aparentado, mas totalmente compatível, por meio de buscas em registros de medula óssea tanto no país quanto no exterior. Tal opção esbarra, no entanto, em dois sérios problemas. Primeiro, a questão do custo. O procedimento exige um investimento de aproximadamente US\$ 70 mil, algo em torno de R\$ 160 mil. Segundo, a investigação é demorada, o que frequentemente compromete o tratamento e leva o doente à morte.

No transplante haploidêntico, a identificação do doador fica facilitada, visto que ele pode ser parcialmente compatível. Para compreender melhor, tome-se o exemplo de dois irmãos. Ao nascerem, ambos recebem uma carga genética do pai e outra da mãe.

Assim, na hipótese de um deles ter que se submeter ao transplante haploidêntico, bastará que o outro, para ser o doador da medula óssea, apresente características análogas em apenas um dos dois haplótipos (combinações de polimorfismos que são transmitidos em bloco de geração para geração) do HLA, que é o antígeno de compatibilidade leucócita. Ou seja, a probabilidade disso ocorrer é maior do que a de encontrar um doador totalmente compatível. Mas como fazer para que

não haja rejeição do material transplantado, uma vez que o doador não é totalmente compatível? De acordo com o hematologista Cármino de Souza, a resposta está na manipulação das células.

Espécie de "enxerto" - O que os médicos fazem no transplante haploidêntico é coletar do doador uma dose elevada de células-tronco e reprimir de maneira importante as células imunologicamente competentes, ou seja, aquelas responsáveis pela defesa do organismo. Com esse material, os especialistas fazem uma espécie de "enxerto", que é administrado no receptor. "Se por um lado não agridem o organismo do paciente, essas células também não o protegem num primeiro momento. Assim, após o procedimento, o transplantado exigirá uma série de cuidados. Ele precisará ser monitorado clínica e laboratorialmente por um período de dois anos, visto que estará extremamente vulnerável. Um dos maiores riscos durante a fase de recuperação é a pessoa contrair uma infecção provocada por vírus ou fungos", explica.

Os resultados dos transplantes haploidênticos realizados de forma experimental no exterior, reafirma o docente da Unicamp, estão sendo considerados promissores. "Dizendo de maneira simplificada, os médicos estão constatando que, adotados os cuidados necessários, o transplante pega rápido e também proporciona uma rápida recuperação do paciente". Antes de a modalidade ser incluída entre os procedimentos do Hemocentro e da Unidade de Transplante de Medula Óssea do HC, destaca Cármino de Souza, será necessário cumprir algumas etapas preliminares. Uma delas é a aprovação da proposta por parte do Conselho de Ética e Pesquisa da FCM, que já a está analisando.

Próxima etapa

Outra etapa é a obtenção de recursos para o aparelhamento de laboratórios. Projeto nesse sentido já foi encaminhado à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). Se essas fases forem superadas a contento, a idéia é que os transplantes haploidênticos comecem a ser realizados já no primeiro semestre de 2007. A idéia é selecionar 20 pacientes portadores de leucemia mielóide aguda que tenham indicação de transplante, mas não tenham encontrado um doador de medula óssea compatível, aparentado ou não. Essas pessoas, diz Cármino de Souza, serão possivelmente escolhidas entre aquelas indicadas pelos centros de referência da área.

Se os transplantes gerarem os resultados esperados, eles poderão ser posteriormente estendidos para um número maior de pacientes. "É importante que a sociedade saiba, entretanto, que o transplante haploidêntico não é a solução definitiva para o problema da leucemia aguda e nem vem para substituir as terapêuticas já existentes. Ele é apenas mais uma possibilidade de tratamento da doença", lembra o hematologista Cármino de Souza.

Fonte: www.unicamp.br

Formas de transplante

Há quatro formas de transplante:

- 1) Alogênico:** as células progenitoras provém de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade, principalmente o HLA (antígeno de histocompatibilidade leucocitária) normalmente identificado entre os familiares ou em bancos de medula óssea. Os bancos de medula óssea podem ter cadastrados doadores adultos ou bancos de cordão umbilical.
- 2) Autólogo:** as células progenitoras provém do próprio paciente.
- 3) Singênico:** as células progenitoras provém de gêmeos idênticos (univitelinos).
- 4) Haploidêntico:** a técnica consiste em manipular as células de um doador parcialmente compatível, de modo a fazer com que sejam toleradas pelo organismo do receptor.

Como pode ser feito o transplante de medula óssea

A realização do transplante consiste na injeção de células progenitoras hematopoéticas saudáveis na medula do paciente após condicionamento. O condicionamento é o uso de altas doses de quimioterapia associados ou não à radioterapia corporal para que o paciente seja tratado de sua doença hematológica.

O transplante pode ser feito com células progenitoras de um doador compatível, aparentado (quando o doador faz parte da família do paciente) ou não-aparentado (doador voluntário compatível encontrado em registros públicos, como o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea - REDOME, no Brasil). Em ambos os casos, esse transplante é denominado transplante alogênico.

Pode-se também fazer o transplante com as células progenitoras da medula do próprio paciente. Esse tipo de transplante é denominado transplante autólogo. Nesse caso, o paciente em remissão se submete a um tratamento com fator de crescimento de granulócito e monócitos (G-CSF) para mobilizar as células progenitoras para o sangue periférico.

Para se obter células progenitoras do sangue periférico em número apropriado para o transplante, utiliza-se um equipamento chamado máquina de leucaférese. O sangue é separado e as células progenitoras são coletadas de acordo com o seu peso e armazenadas em um compartimento especial.

Para fazer o transplante, as células progenitoras são infundidas na corrente sanguínea do paciente e se implantam na medula óssea (que foi previamente condicionada) iniciando a reconstituição hematopoética da medula.

Com a infusão de células progenitoras suficientes do paciente (transplante autólogo) ou de um doador próximo e compatível (transplante alogênico), a função da medula e a produção das células do sangue são restauradas de maneira suficiente a permitir a recuperação de um tratamento intensivo.

Efeitos Tardios do Transplante de Medula Óssea - Abril de 2006

Dr. Daniel Tabak

Introdução

O número de indivíduos que sobrevive após o transplante de medula óssea (TMO) aumenta rapidamente a cada dia. Mais de 40.000 transplantes são realizados anualmente em todo o mundo. Embora apenas 62% dos pacientes sobrevivam o primeiro ano após o transplante, 98.5% dos pacientes que permanecem vivos por 6 anos viverão, pelo menos, mais um ano. As principais complicações tardias e os fatores de risco identificados após o transplante de medula óssea estão listados na tabela 1. A maioria delas está relacionada à Doença do Enxerto contra Hospedeiro Crônica (DECH) não sendo ainda possível identificar claramente contribuição dos fatores genéticos, da doença original, do tratamento pré-transplante e de fatores associados diretamente com o transplante. O período de seguimento ainda é curto para conclusões sobre como os regimes não mieloablativos irão modificar o panorama das complicações tardias pós TMO. Também é importante ressaltar que complicações tardias também são descritas em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, submetidos ao tratamento convencional que não inclui o TMO.

Embora o transplante esteja associado com uma morbidade precoce significativa, grande número de pacientes que sobrevivem por anos após o TMO, apresenta boa saúde. Seqüelas importantes, entretanto, representam um tributo significativo para esta conquista. A detecção precoce de muitas destas complicações pode contribuir para o seu melhor manuseio.

Este artigo é baseado nas recentes recomendações para o seguimento de pacientes transplantados publicadas pelo European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), o Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) e a American Society of Bone Marrow Transplantation (ASBMT).

Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica (DECH)

A DECH é a principal complicação associada ao TMO. A síndrome apresenta características semelhantes a um processo auto imune e sua patogênese ainda é parcialmente conhecida. O processo geralmente é antecedido pela DECH aguda nos primeiros três meses após o transplante. As manifestações podem ser restritas a um órgão ou ser disseminadas com conseqüências debilitantes devido a contraturas articulares, perda da visão, insuficiência respiratória e mortalidade associada à imunossupressão crônica e infecções resultantes.

A incidência de DECH crônica varia de 6 a 80% de acordo com a idade do paciente, tipo de doador, fonte de células tronco, manipulação do enxerto e uso de infusões de linfócitos após o transplante. A primeira classificação da DECH crônica foi publicada em 1980 baseada na análise de 20 pacientes. A heterogeneidade da síndrome torna difícil não apenas o diagnóstico mas também a avaliação da gravidade e os parâmetros de resposta. Em 2005, especialistas da área assumiram um projeto de grande magnitude no sentido de revisar e padronizar todos os aspectos relevantes que envolvem o manuseio de pacientes portadores de DECH crônica. As conclusões do

grupo vem sendo publicadas e constituem um importante instrumento para o acompanhamento adequado de pacientes transplantados.

Infeções

Infeções são comuns após o TMO, pois a recuperação do sistema imunológico ocorre gradualmente no período de 12 a 18 meses. O processo ocorre mais lentamente após os transplantes alogênicos, após os transplantes não consangüíneos e quando o enxerto é depletado de linfócitos T. A ocorrência de DECH retarda significativamente o processo de recuperação imunológica. Embora o risco de infecções seja maior nos primeiros dois anos após o procedimento, ele pode persistir indefinidamente. Os pacientes devem ser orientados sobre este risco e a procurar rapidamente a atenção médica quando surgirem sinais de infecção. As infecções bacterianas mais freqüentemente identificadas são causadas por bactérias encapsuladas (*N. meningitidis*, *H. influenza*, *S. pneumoniae*) e podem causar infecções rapidamente progressivas. Aspergilose pulmonar e dos seios da face tem sido identificadas, principalmente em pacientes portadores de DECH crônica. Infecções tardias por citomegalovírus (CMV) são mais freqüentes em pacientes que apresentam reativação precoce e nos portadores de DECH crônica. Infecções pelo vírus *Varicella zoster* são comuns no primeiro ano pós-transplante e o uso prolongado de aciclovir reduz o risco de reativação. Infecções por *P. carinii* são mais freqüentes nos primeiros seis meses, porém podem ocorrer mais tardiamente em pacientes nos quais o uso de corticosteróides se estende por um longo período. Sinusite é freqüente principalmente em pacientes que apresentam níveis reduzidos de imunoglobulinas e hipertrofia mucosa associada ao uso de ciclosporina e tacrolimus.

Alguns autores reconhecem níveis absolutos de linfócitos $CD4 > 400/\mu l$ como um indicativo da reconstituição imunológica. A manutenção de níveis de IgG acima de 400mg/dl com a utilização de imunoglobulina suplementar pode minimizar o risco de complicações infecciosas.

Complicações Oraís

A radioterapia, como parte do regime de condicionamento, é responsável pela redução da produção de saliva. Este fenômeno também está associado à DECH crônica e é um dos principais responsáveis pela proliferação bacteriana e o risco elevado que estes pacientes apresentam para a formação de cáries. A aplicação regular de flúor e a utilização de saliva artificial podem minimizar as conseqüências do processo, facilitar a mastigação e permitir uma melhor alimentação. Avaliações dentárias regulares são críticas para o controle das complicações.

O comprometimento oral pela DECH crônica é responsável pelo aparecimento de ulcerações, por vezes de difícil cicatrização.

A DECH crônica também é um importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias de cabeça e pescoço principalmente quando a radioterapia faz parte do regime preparatório.

Complicações Hepáticas

A DECH crônica comprometendo o fígado é caracterizada por colestase. Entretanto, uma biópsia hepática é freqüentemente necessária para o diagnóstico diferencial entre as hepatites virais e da sobrecarga de ferro após a utilização de grande número de transfusões. Freqüentemente o envolvimento pelo vírus da hepatite é assintomático. Entretanto, cerca de 25% dos pacientes apresentam evolução para cirrose. Em pacientes portadores de hepatite B, a retirada de imunossupressão pode resultar em exacerbação do quadro inflamatório e descompensação da função hepática. A monitorização molecular da carga viral é útil na decisão sobre o uso de agentes antivirais. O uso do interferon para o controle da proliferação viral deve ser feito com cautela devido ao risco de reativação da DECH. A monitorização dos níveis séricos de ferritina é útil para avaliação da sobrecarga de ferro e a decisão sobre o uso de quelantes após o transplante. Esta decisão deve ser tomada com cuidado devido ao risco mais elevado de infecções fúngicas em pacientes submetidos a tratamento prolongado com estes agentes.

Complicações Respiratórias

Doença restritiva pulmonar pode ser documentada três a seis meses após o transplante, principalmente em pacientes condicionados com irradiação corporal total. O comprometimento pode ser progressivo e fatal.

Já a doença pulmonar obstrutiva crônica pode ser identificada em até 20% dos sobreviventes ao transplante. Embora mais freqüentemente associada a DECH crônica (bronquiolite obliterante),

outros fatores de risco incluem a irradiação corporal total, hipogamaglobulinemia, uso do metotrexate na profilaxia de DECH e infecções recorrentes.

A monitorização das provas de função pulmonar é útil para o diagnóstico e prognóstico: uma redução importante do volume expiratório forçado (FEV1) indica um risco de morte mais significativo. Este quadro denominado bronquiolite obliterante apresenta resposta limitada aos corticosteróides e demais imunossupressores. O controle das infecções é crítico, principalmente das infecções recorrentes dos seios da face, muito comuns em pacientes que fazem uso de inibidores de calcineurina. Pacientes devem abandonar por definitivo o hábito de fumar e receber as imunizações conforme as recomendações habituais.

Disfunções Endócrinas

Hipotireoidismo:

Disfunção tireoidiana ocorre em 15 a 25% dos pacientes submetidos à irradiação corporal total, sendo menos frequentes após os regimes preparatórios que incluem apenas a quimioterapia. O risco é maior em pacientes submetidos à irradiação craniana e irradiação da região cervical. A apresentação habitual inclui níveis séricos reduzidos de hormônios tireoidianos por meses ou anos após o transplante. O acompanhamento periódico e a terapia de reposição, quando necessária, garantem o controle do problema.

Disfunção Gonadal:

Mulheres com idade superior a 25 anos frequentemente evoluem para falência ovariana, infertilidade e menopausa precoce após os regimes preparatórios convencionais. A instalação súbita da menopausa pode determinar o aparecimento de sintomas de uma forma mais intensa que o processo natural. Em mulheres mais jovens a utilização de regimes não mieloablativos poderá permitir a recuperação da função ovariana após o primeiro ano do transplante. Estudos seqüenciais serão, entretanto, necessários para documentar a superioridade dos regimes de intensidade reduzida na manutenção da função gonadal.

Em homens o epitélio germinativo testicular onde ocorre a espermatogênese (células de Sertoli) é mais sensível à radiação e a quimioterapia que as células de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona. Desta forma, os níveis de testosterona são habitualmente preservados após o TMO, enquanto a espermatogênese é abolida. Portanto, a maioria dos pacientes não necessita de reposição de testosterona para a manutenção da atividade sexual e da libido.

As pacientes do sexo feminino devem receber reposição cíclica de estrogênio e progesterona para a manutenção dos ciclos menstruais, controle dos sintomas vasomotores, manutenção da libido, função sexual e da densidade óssea. Em geral a falência ovariana é definitiva em mulheres adultas, porém, em mulheres jovens a recuperação da função gonadal pode ser raramente observada. A interrupção da reposição hormonal por um período de seis meses pode ser considerada a cada dois ou três anos no sentido de avaliar a recuperação gonadal espontânea.

A presença de DECH crônica comprometendo a vagina pode resultar em complicações fibróticas que comprometem ainda mais significativamente a função sexual. O reconhecimento precoce destas complicações permite a abordagem apropriada com agentes lubrificantes e dilatadores.

Em meninos o início da puberdade ocorre de forma habitual. Em meninas o início da puberdade deve ser monitorizada de forma mais cuidadosa e a reposição hormonal iniciada caso o processo não se inicie aos 12 ou 13 anos.

A recuperação da fertilidade após o transplante depende não apenas da idade quando o transplante é realizado, mas também da patologia original. Em mulheres portadoras de anemia aplástica, a recuperação da função gonadal é habitual em pacientes com idade inferior a 25 anos. Em mulheres portadoras de doenças malignas, a recuperação da função gonadal ocorre em menos de 10% das pacientes e a observação de gestações é inferior a 3%. Existe também um risco elevado de abortos espontâneos. A paternidade também é incomum, com o retorno da função gonadal em menos de 15% dos pacientes do sexo masculino.

O comprometimento da função reprodutiva determina que esta complicação seja abordada detalhadamente no período pré-transplante. As alternativas incluem a implantação de embriões criopreservados, a criopreservação do sêmen ou de tecido ovariano pré-transplante. Estes aspectos precisam abordados bem como as possíveis interações com o tratamento do processo patológico imediatamente antes do TMO.

Embora os cuidados devam ser discutidos na preparação para a infertilidade, cuidados com a contracepção também devem ser valorizados no período imediato após o transplante. A instalação da falência gonadal pode não ser imediata, principalmente quando o regime de condicionamento não inclui altas doses de busulfan ou irradiação corporal total.

Crescimento e Desenvolvimento em Crianças:

O crescimento e desenvolvimento são normais após a utilização exclusiva de ciclofosfamida no regime preparatório. Crianças que recebem irradiação corporal total, principalmente se precedida por irradiação craniana apresentam freqüentemente redução na produção do hormônio do crescimento. A associação com DECH e o uso associado de corticosteróides contribui para o problema. A terapia de reposição com hormônio de crescimento pode permitir uma normalização da curva de crescimento.

Complicações Oculares

A opacificação do cristalino é uma das complicações mais freqüentes após a irradiação corporal total. Embora a incidência de cataratas seja reduzida com o fracionamento da dose de radioterapia, o processo ainda é freqüente. Também pode ocorrer anos após o transplante. A utilização de corticosteróides também contribui significativamente para este problema. O tratamento é cirúrgico.

A síndrome sicca ocular acompanha freqüentemente o quadro sistêmico associado a DECH crônica. A redução do fluxo de lágrimas, associado à conjuntivite estéril evolui com freqüência com a formação de úlceras da córnea. O tratamento inclui lubrificantes locais e uma abordagem agressiva da DECH crônica.

O uso contínuo da ciclosporina freqüentemente determina alterações isquêmicas microvasculares retinianas, principalmente em pacientes submetidos à irradiação corporal total. O diagnóstico diferencial inclui infecções causadas pelo citomegalovírus, fungos filamentosos e toxoplasmose.

Complicações Esqueléticas

A redução da massa óssea é freqüente após o transplante de medula óssea. Vários fatores contribuem para a osteopenia: uso crônico de corticosteróides e inibidores de calcineurina, a diminuição da atividade física e a ausência da produção de estrogênios.

As medidas preventivas devem incluir suplementação de cálcio e vitamina D bem como a reposição de estrogênio em mulheres.

O uso crônico de corticosteróides contribui significativamente para o aparecimento de infartos ósseos e a necrose avascular. Dor geralmente é o primeiro sintoma com envolvimento prioritário dos ossos do quadril. O comprometimento dos joelhos, punhos e da cintura escapular escapular embora menos freqüentes, devem ser sempre considerados. Cerca de 80% dos pacientes que desenvolvem esta complicação necessitam substituir a articulação comprometida por uma prótese, em algum momento da sua evolução. Desta forma, o uso de altas doses de corticosteróides deve ser, sempre que possível, limitado.

Neoplasias Secundárias

A irradiação corporal e a imunossupressão prolongada contribuem para a maior incidência desta complicação devastadora em pacientes submetidos ao TMO. O risco do desenvolvimento de tumores sólidos é duas a três vezes maior quando comparado a um grupo controle. A ocorrência de DECH crônica contribui principalmente para o surgimento de neoplasias da cavidade oral. No entanto, praticamente todos os tipos de câncer já foram descritos em pacientes submetidos a transplante autólogo e alogênico. O risco é crescente após 10 anos de TMO. Mielodisplasia e leucemia secundária ocorrem em quase 5% dos pacientes nos dez primeiros anos após o transplante autólogo. O risco é maior em pacientes expostos a agentes alquilantes e à doses elevadas de radioterapia. As desordens linfoproliferativas pós-transplante ocorrem precocemente. Os principais fatores de risco são: a disparidade HLA, o uso de depleção de linfócitos T e DECH. O processo é secundário a uma proliferação descontrolada de linfócitos B determinada pela infecção pelo vírus Epstein-Barr.

A presença de DECH e a maior sensibilidade à irradiação ultravioleta tornam os pacientes particularmente vulneráveis a ação carcinogênica da luz solar. O uso de agentes fotoprotetores deve ser sempre valorizado.

Ajuste Psicossocial e Qualidade de Vida

Depressão é freqüentemente observada em pacientes que sobrevivem ao transplante de medula óssea. Fadiga, insônia, problemas no relacionamento conjugal podem comprometer a qualidade de vida. O desenvolvimento escolar pode ser prejudicado nos pacientes pediátricos e a disfunção sexual é uma queixa freqüente nos pacientes adultos.

Quando comparados a um grupo controle, um estudo recente revelou que pacientes transplantados referem maior rigidez muscular, câimbras, dores articulares, maiores restrições na função social, maior preocupação com distúrbios da memória e atenção e maior uso de psicotrópicos. Em várias áreas, entretanto, os problemas relatados não podem ser claramente separados daqueles descritos pelo grupo controle.

Recidiva da Doença

Recidivas ocorrem após o transplante de medula óssea e a sua freqüência é principalmente determinada pelo estágio da doença na ocasião do transplante. A infusão de linfócitos do doador pode ser utilizada como imunoterapia de resgate; entretanto, o sucesso observado depende do diagnóstico, da forma e do tempo de apresentação da recidiva. Freqüentemente o seu uso é complicado pela ocorrência de DECH.

Conclusão

Complicações pós-transplante são freqüentes nos anos que se seguem ao tratamento inicial. O acompanhamento rigoroso permite que muitas destas alterações sejam detectadas precocemente e abordadas de forma adequada. O seguimento cuidadoso permite ainda o acompanhamento das alterações psicossociais que comprometem a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

A reintegração do paciente na sociedade deve ser considerada tão importante quanto a monitorização específica da doença. O apoio de familiares e dos grupos multidisciplinares é fundamental para a sua recuperação como indivíduo e para o aprimoramento da sua qualidade de vida.

Referências bibliográficas

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-56.
2. Pond GR, Lipton JH, Messner HA. Long-term survival after blood and marrow transplantation: comparison with an age- and gender-matched normative population. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):422-9.
3. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JL, Socie G. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(2):138-51.
4. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6596-606.