



# A revolução dos procedimentos com doadores 50% compatíveis

O TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS É UM DOS PROCEDIMENTOS MAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS malignas hematológicas e das imunodeficiências e falência medular. A curabilidade do procedimento é baseada em dois mecanismos de ação. O primeiro é o condicionamento mieloablativo ou não mieloablativo que visa induzir citorredução significativa e permitir a enxertia das células hematopoéticas. Já o segundo mecanismo é a indução da destruição da malignidade pela ação das células efectoras imunológicas, o chamado efeito GVL ou GVT (efeito do enxerto contra a leucemia ou tumor). Essa estratégia de tratamento está atualmente passando por mudanças significativas devido aos recentes desenvolvimentos tecnológicos, como: (a) transplante de células-tronco hematopoéticas obtidas após a mobilização de fatores de crescimento hematopoéticos e o transplante de sangue do cordão umbilical; (b) desenvolvimento e aperfeiçoamento dos transplantes haploidênticos e de doadores voluntários; (c) infusão de linfócitos do doador para o controle da doença residual mínima; (d) condicionamento de toxicidade reduzida que visa diminuir a ocorrência de efeitos adversos sem redução na dose de quimioterapia necessária e promover efeito antitumoral; e (e) quimioterapia sequencial seguida pelo transplante alogênico após condicionamento não mieloablativo no caso de doenças hematológicas refratárias ou de mau prognóstico.



**Jairo J.N. Sobrinho**

\*Hematologista do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein

**Contato:**  
hiaie@cponco.com.br

intuito curativo dessas doenças.

A ação antineoplásica do transplante alogênico é geralmente baseada em dois mecanismos de ação: **1** - A combinação de quimioterapia intensiva com ou sem irradiação corpórea total – essa abordagem manteve-se por anos como base do tratamento com transplante. O racional está em provocar a destruição das células malignas pelo incremento da dose e, conseqüentemente, do efeito citotóxico da quimioterapia e/ou radiação, até os níveis máximos tolerados pelos órgãos vitais e substituição da medula óssea com a injeção de células alogênicas.

**2** - Ação imunológica antitumoral pelas células efectoras imunes, o chamado efeito enxerto-versus-leucemia (GVL). A primeira evidência desse efeito foi observada indiretamente: o risco de recaída da leucemia diminui com a existência de sinais de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e aumenta com a redução da incidência de GVHD aguda, enxertos pobres em células T ou transplantes singeneicos. A reinjeção de linfócitos do doador em pacientes em recaída após alogênico tem demonstrado efeito antileucêmico direto. No entanto, a ocorrência de efeito GVL nem sempre correlaciona-se com a ocorrência de GVHD.

A disponibilidade de um doador compatível foi um fator limitante à expansão do tratamento com transplante. De modo geral, apenas um terço da população possui um doador HLA compatível. Por outro lado, o aumento no número de doadores voluntários nos bancos de medula óssea possibilitou um aumento significativo na disponibilidade de doadores. De fato, em alguns países da Europa, no Japão e nos Estados Unidos há muito o número de transplantes realizados com doadores não aparentados supera o daqueles realizados com doador familiar. O desenvolvimento de bancos de células-

“O desenvolvimento de bancos de células-tronco hematopoiéticas providas do cordão umbilical veio a contribuir em muito com a possibilidade de encontrar um doador”

tronco hematopoiéticas providas do cordão umbilical veio a contribuir em muito com a possibilidade de encontrar um doador. Atualmente, a grande inovação no campo tem sido a realização do transplante com doadores familiares com apenas 50% de compatibilidade, os chamados transplantes haplo-identicos. Essa técnica é tão revolucionária que, em teoria, todos os pacientes que possuem pai, mãe ou irmãos vivos possuem um potencial doador.

Outra limitação à indicação do transplante alogênico tem sido a grande toxicidade iatrogênica associada ao procedimento, representada tanto pelos efeitos adversos da quimioterapia em altas doses quanto pelas complicações decorrentes do GVHD e das infecções oportunistas que invariavelmente acompanham a imunossupressão.

Em suma, por causa das dificuldades inerentes ao procedimento e à sua aplicabilidade, nos cabe o papel de escolher bem os pacientes que são candidatos no que se refere à toxicidade e à possibilidade de cura.

#### Fonte de células

As células-tronco hematopoiéticas de doadores devem ser idênticas nos loci HLA A, B, C, DRB1 e DQB1. A tipagem de HLA é realizada no paciente e no doador por sorologia ou biologia molecular para HLA de classe I (A, B, C) e obrigatoriamente pelo método molecular para HLA de classe II (DR, DP, DQ). A primeira escolha é, na maioria, das vezes o doador HLA familiar idêntico. Na ausência de um doador familiar, a melhor opção é o doador HLA idêntico 10/10 e, algumas vezes, um doador não aparentado em 9/10. A probabilidade de identificação de um doador adequado é estimada entre 30% e 40% (sabendo-se que nem todas as populações não são uniformemente representadas nos registros). O aumento do número de doadores disponíveis em nível internacional (15 milhões de doadores) explica o aumento dramático nos transplantes não aparentados nos últimos anos.

As malignidades hematológicas representam 82,2% dos transplantes aparentados e 93% dos transplantes não aparentados (leucemia mieloide aguda: 32,9%; leucemia linfoblástica aguda: 16,3%; mielodisplasias: 7,5%; linfomas malignos: 10,2%; mieloma: 7,3%; e leucemia mielóide crônica: 2,9%).

A medula óssea do doador é removida por punções na crista ilíaca (sob anestesia) ou por leucáfese após estímulo com fatores de crescimento de

colônia granulocítica (G-CSF).

Quando nenhum doador HLA 100% compatível é identificado, a escolha pode recair nas células de cordão umbilical. Nesse contexto, examinam-se 6 loci HLA: A, B e DRB1 e são aceitas disparidades em até 2 genes, sendo que, quanto maior a compatibilidade, melhor o resultado esperado. Além disso, foi demonstrada a importância do número de células nucleadas totais e, mais recentemente, de células CD34+ no produto. Como a determinação do número ideal de células a ser utilizado no transplante depende do peso do doador, muitas unidades de células de cordão umbilical são insuficientes para os pacientes adultos. Nesses casos, podem ser utilizadas duas unidades diferentes de cordão umbilical para um único paciente.

Uma comparação retrospectiva a partir do registro da EBMT entre os transplantes realizados com uma ou duas unidades de células de cordão umbilical mostrou uma tendência a maior ocorrência de GVHD e melhor sobrevida livre de doença nos transplantes duplos. A escolha de uma ou duas unidades de cordão umbilical depende essencialmente da quantidade de células (CNT, CD34+) e, naturalmente, está diretamente correlacionada com o peso do recipiente. Por fim, embora vários estudos tenham mostrado resultados semelhantes comparando transplantes utilizando medula óssea de doadores não aparentados e transplantes de sangue do cordão umbilical, este último permanece com uma opção alternativa aos doadores HLA idênticos.

Na ausência de um doador compatível e, principalmente, quando se faz urgente a realização do transplante, pode-se optar pelo transplante haplo-identico. A utilização de células progenitoras de doadores com apenas 50% de compatibilidade HLA passou por uma revolução nos últimos anos. Há pouco tempo o processo só era viável quando se utilizava a depleção de células T (por seleção em coluna – método dispendioso e pouco acessível) associada a combinações de imunossupressores. Os resultados eram animadores, mas muitos pacientes padeciam de infecções e rejeição. Ultimamente, pesquisadores da Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, nos Estados Unidos, desenvolveram uma técnica extremamente eficaz, de custo baixo e reprodutível para a realização de transplantes haplo-identicos: a ciclofosfamida, uma droga antiga e pouco tóxica para as células progenitoras, foi utilizada no terceiro e quarto dias que se seguem à in-

fusão com o intuito de destruir os linfócitos T alorreativos presentes no enxerto. Os resultados foram impressionantes. Os pacientes apresentaram sobrevida e incidência de GVHD similares às daqueles transplantados com um doador HLA idêntico e superiores às daqueles transplantados com células de cordão umbilical.

Atualmente diversos regimes de condicionamento estão disponíveis e podem ser distinguidos pelo poder mielotóxico e imunomodulador: **Condicionamento mieloablativo** – utilização de altas doses de drogas mielotóxicas com ou sem irradiação corpórea total em doses igualmente altas.

**Condicionamento não mieloablativo** – utilização de doses relativamente menores de quimioterapia e radioterapia com intensa atividade imunossupressora para permitir a enxertia das células do doador, porém em doses não mielotóxicas, o que garante uma toxicidade menor.

**Condicionamento mieloablativo de toxicidade reduzida** – baseia-se na utilização de drogas em doses mielotóxicas que, por sua formulação (ex. trosulfano, bussulfano intravenoso) ou pelo monitoramento do nível sérico, não estão associadas a efeitos tóxicos significantes.

A escolha do regime de condicionamento é feita com base nas características gerais do paciente, levando-se em consideração a idade, a pontuação comorbidade. Os pacientes idosos e/ou com fragilidade orgânica são preferencialmente tratados com condicionamentos não mieloablativos, enquanto os pacientes mais jovens são naturalmente candidatos ao condicionamento mieloablativo. Ultimamente, com a disponibilidade de formulações intravenosas de busulfano e do efetivo monitoramento dos níveis séricos, pacientes com idade superior a 65 podem ser submetidos a regimes mieloablativos sem que padeçam das complicações comumente causadas pelos regimes mielotóxicos tradicionais.

Existem, é claro, algumas complicações dos transplantes que precisamos levar em consideração. Uma delas é a rejeição do enxerto, uma ocorrência muito rara e geralmente associada à disparidade HLA, condicionamentos não mieloablativos, baixo número de células progenitoras no enxerto, exposição a medicamentos mielotóxicos no período da enxertia e a algumas infecções virais intercorrentes.

Outra ocorrência é a doença enxerto-contrá-hospedeiro GVHD, que pode ocorrer em até 70% a 80% dos pacientes. Comumente inicia-se a profilaxia antes da infusão do enxerto e mantém-se por até 180 dias nos pacientes que não desenvolvem GVHD e pelo tempo necessário para o controle da doença naqueles que a desenvolvem. As drogas utilizadas são os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) associados a doses baixas intermitentes de metotrexato ou mofetil micofenolato. É uma das principais complicações do transplante e uma das mais associadas à mortalidade. Caracteriza-se pelo surgimento de erupções maculopapulares na pele, principalmente no rosto, no colo e no tronco, algumas vezes pruriginosas, que diferentemente das reações alérgicas comentem palmas e plantas. Nos casos mais graves (menos que 4%) cursa com eritrodermia generalizada e formação de bolhas. No tubo digestivo os sintomas mais comuns são náuseas e vômitos e diarreia volumosa. Outro órgão potencialmente envolvido é o fígado, cujo acometimento se traduz pela observação de

icterícia (elevação da bilirrubina direta) pela destruição dos canaliculos biliares.

Alguns fatores estão associados à ocorrência de GVHD. Os mais importantes são a disparidade HLA, a idade do paciente e do doador e doadores do sexo feminino. A maioria dos pacientes apresenta formas leves e tratáveis. O tratamento, baseado na adição de corticosteroides em doses relativamente altas ao esquema imunossupressor nas formas cutâneas, na adição de Psoralen e na radiação ultravioleta, tem se mostrado muito efetivo. Os poucos pacientes que não respondem rapidamente são tratados com imunossuppressores alternativos, como etanercept, timoglobulina, infliximabe, fotoférese, anticorpos anti-interleucina-2, entre outros, infelizmente sem os resultados desejáveis. O excesso de imunossupressão associado à GVHD e seu tratamento impactam fortemente na mortalidade por causa da elevada incidência de infecções oportunistas.

Há também a ocorrência da GVHD crônica, que surge tardiamente após o transplante por mecanismos imunológicos diferentes dos de flagradores da GVHD aguda. Pode apresentar-se de maneira muito variada, desde complicações orais, cutâneas e oculares localizadas até formas extensas que envolvem pulmões, tecido subcutâneo, fâscias e articulações. Geralmente é tratada com corticosteroides e imunossuppressores por tempo prolongado nas formas mais graves.

Os pacientes também podem ser acometidos por complicações infecciosas por causa da intensa imunossupressão a que são submetidos, com o surgimento de algumas infecções oportunistas ou não comumente observadas.

No período inicial, durante a neutropenia decorrente da toxicidade do condicionamento até a enxertia, as infecções mais frequentes são as da corrente sanguínea originadas da translocação das bactérias gram-negativas intestinais e das bactérias gram-positivas da boca e pele. Com a utilização rápida e agressiva de antimicrobianos de amplo espectro, a mortalidade nesse período é geralmente muito baixa.

No período após a enxertia até cerca de 120 dias, as infecções mais frequentes são a reativação do citomegalovírus e a infecção por fungos filamentosos. Alguns pacientes submetidos a condicionamentos mais imunossupressivos estão sujeitos a infecções por adenovírus, poliomavírus e vírus Epstein-baar. O monitoramento da circulação do citomegalovírus por antigenemia ou PCR quantitativo diminuiu muito a mortalidade associada por causa da instituição precoce dos medicamentos antivirais.

Em suma, a utilização do transplante de medula como alternativa terapêutica para as doenças hematológicas de alto risco é de grande valor no aumento da sobrevida dos pacientes. As novas técnicas de transplante, como a utilização de doadores haploidênticos, devem expandir em muito o número de pacientes que podem se beneficiar. A melhora constante na profilaxia e no tratamento das infecções intercorrentes contribuiu para os melhores resultados na atualidade, assim como a diminuição na toxicidade dos regimes de condicionamento. Infelizmente a GVHD ainda está associada a uma grande morbimortalidade e o seu tratamento tem evoluído pouco nos últimos anos. ❖❖