



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

| | |
|---------------------|--|
| INTERESSADO: | Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde |
| ASSUNTO: | Uso de Transplante de Medula Óssea na Esclerose Múltipla |
| RELATOR: | Cons. José Luiz Bonamigo Filho |

EMENTA: O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é parte integrante do arsenal terapêutico em casos selecionados de esclerose múltipla.

DA CONSULTA

Solicita parecer ao Conselho Federal de Medicina (CFM) sobre a indicação de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) para tratamento e controle da Esclerose Múltipla.

DO PARECER

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) compreende a infusão intravenosa de células-tronco autólogas (do próprio paciente) ou alogênicas (de doadores) coletadas da medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical para restabelecer a função hematopoiética em pacientes cuja medula óssea ou sistema imunológico esteja danificado ou defeituoso.

Este procedimento é frequentemente realizado para tratar doenças hematológicas primárias, como o linfoma e a leucemia, ou corrigir distúrbios imunológicos, como erros inatos na imunidade. Indicações emergentes para o TCTH incluem a substituição de células progenitoras da medula óssea, com a finalidade de formar eritrócitos normais, e corrigir hemoglobinopatias; produzir enzimas normais em certas doenças causadas por erros inatos do metabolismo e mediar o reparo tecidual, por exemplo, na epidermólise bolhosa.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O primeiro transplante de medula óssea no Brasil foi realizado em 1979, em Curitiba, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelos hematologistas Ricardo Pasquini e Euripedes Ferreira.

Mais de 50 mil TCTHs são realizados anualmente em todo o mundo, de acordo com a Rede Mundial de Transplante de Sangue e Medula Óssea. A lista de doenças para as quais o TCTH vem sendo usado aumenta rapidamente e, atualmente, soma mais de 70 indicações clínicas.

Esclerose Múltipla e o TCTH autólogo

Mais de 2,3 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela esclerose múltipla (EM). A doença geralmente se manifesta na idade adulta jovem e pode causar incapacidade neurológica grave, com repercussões sociais e econômicas para os doentes e suas famílias.

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente (EM-RR), também conhecidas como drogas modificadoras do curso da doença, atuam aumentando o espaçamento entre os surtos, sem, contudo, eliminá-los. Entre estas incluem-se o interferon, os quimioterápicos e os anticorpos monoclonais. Pacientes com um curso agressivo de EM-RR frequentemente falham a várias linhas de tratamento modificador da doença e sua condição pode se deteriorar em poucos anos. Os tipos progressivos e mais raros de Esclerose Múltipla (10 a 15% dos casos) ainda carecem de tratamentos farmacológicos eficazes.

No mundo há registro do uso do TCTH autólogo para EM desde 1995. No Brasil, TCTHs autólogos são realizados para EM desde 2002. Em publicação do registro europeu de TCTH em 2019, a EM foi o diagnóstico de 1.415 de um total de 2.809 pacientes transplantados por causa de doenças autoimunes.

A publicação em 2017 de um estudo retrospectivo e colaborativo, com a participação de 13 países, incluindo o Brasil, demonstrou os benefícios do método e identificou os grupos que teriam os melhores benefícios. Outro estudo, prospectivo, comparativo e randomizado ainda em curso, com previsão para término em 2021, publicou em 2019 os resultados de 3 anos de pesquisas, que foram considerados pelos especialistas como surpreendentes. Mostram não só a estabilização da função neurológica, mas também uma tendência de recuperação das funções perdidas em boa parcela de doentes que receberam o TCTH autólogo.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O racional dessa abordagem é a reconstituição imunológica do paciente afetado pela esclerose múltipla, por meio de um procedimento que não difere do habitual em um TCTH autólogo: usa-se terapia imunossupressora de alta dose para suprimir o processo inflamatório autoimune, seguida da infusão de células-tronco hematopoiéticas previamente colhidas do sangue do próprio paciente, o que estimulará a recuperação da medula óssea e a regressão da doença.

Evidências Científicas

Os primeiros ensaios clínicos sobre o uso de TCTH autólogo em EM estabeleceram a prova de conceito de que o TCTH poderia induzir à remissão da doença em pacientes com EM grave, ao provocar uma recomposição imunológica, evitando o agravamento da incapacidade neurológica e acarretando um intervalo livre de medicação prolongado. Os estudos mostraram que o TCTH autólogo é eficaz na supressão da reativação da doença, avaliada clinicamente e pela ressonância magnética (RM), podendo resultar em melhora neurológica dos pacientes e, ainda, na interrupção de toda a atividade inflamatória detectável no sistema nervoso central, por um período longo.

O estudo “ASTIMS”, publicado por Mancardy *et al.* em 2015, comparou de forma randomizada o TCTH autólogo versus a mitoxantrona em 21 pacientes. Após quatro anos, o número de novas lesões detectadas por ressonância magnética em T2 foi de 2,5 no grupo de TCTH versus 8 no grupo que recebeu mitoxantrona ($p=0,00016$). A progressão da escala expandida de estado de incapacidade (EDSS) foi similar nos dois grupos.

O estudo “Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis”, de Muraro *et al.*, publicado em 2017, é um trabalho retrospectivo que avaliou 281 pacientes com EM, tratados com TCTH autólogo em 25 centros de 13 países, entre 1995 e 2006. Nessa grande coorte observacional de pacientes com EM, com formas predominantemente progressivas de EM (77% dos casos), tratadas com TCTH autólogo e acompanhadas em longo prazo (mediana de 6,6 anos), quase metade deles (46%) sobreviveu livre de progressão neurológica por 5 anos após o transplante. Levando em conta as estatísticas multivariadas obtidas a partir dessa coorte, estima-se que o perfil com as maiores chances de sobreviver sem progressão neurológica é a do indivíduo mais jovem com esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR), que falhou a não mais de 2 tratamentos modificadores da doença e



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

que ainda não atingiu altos níveis de incapacidade. Essas correlações entre maior benefício e melhor perfil do doente fortalecem a necessidade de uma avaliação da segurança e eficácia do TCTH autólogo, por meio de um ensaio clínico controlado randomizado (ECR) contra terapias aprovadas de alta eficácia, como tratamentos farmacológicos de primeira ou de segunda linha em pacientes com EM-RR altamente ativa. Além disso, os resultados levantaram a questão sobre a possibilidade de o TCTH autólogo poder atenuar a progressão da incapacidade em pacientes com formas progressivas de EM, para as quais ainda não há tratamento eficaz.

Essas questões deveriam ser abordadas em um ensaio randomizado controlado de TCTH autólogo contra o tratamento-padrão, o que foi desenvolvido no estudo descrito a seguir.

O estudo “Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Randomized Clinical Trial”, de Burt *et al.*, incluiu 110 pacientes e foi realizado entre 2005 e 2016. A análise interina dos resultados de três anos do estudo foi apresentada na reunião anual da Sociedade Europeia de Transplantes de Medula Óssea e publicado no JAMA em janeiro de 2019. No estudo, 110 pacientes com EM e recaídas frequentes, apesar da terapia medicamentosa, foram randomizados para o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ou para a melhor terapia medicamentosa disponível. Durante o período de seguimento, os níveis de incapacidade melhoraram significativamente após o transplante. A pontuação na EDSS dos pacientes que receberam células-tronco melhorou de uma média de 3,5 para 2,4. Para aqueles que receberam tratamento-padrão com drogas, os escores de EDSS pioraram de 3,3 para 3,9. Trinta pessoas do braço comparador que tiveram piora nos escores EDSS migraram para o braço TCTH autólogo e receberam o transplante. Relembremos que os níveis mais baixos da escala EDSS (1,0 a 4,0) indicam pessoas que ainda são capazes de andar, mas têm algumas dificuldades com a visão, movimento, sensação, coordenação e controle da bexiga. Os níveis intermediários (4,5 a 6,5) correspondem aos indivíduos com dificuldades de mobilidade. Os níveis mais altos representam as deficiências mais graves, incluindo o confinamento total no leito.

Após 1 ano do estudo, apenas um receptor de células-tronco havia sofrido uma recaída, contra 39 recaídas em pacientes que receberam a terapia medicamentosa. Durante um seguimento médio de 3 anos, a falha do tratamento (recaída) ocorreu em apenas 6% dos pacientes



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

com células-tronco, em comparação com 60% daqueles em terapia medicamentosa. Não houve efeitos colaterais significativos com o tratamento. O término do estudo está previsto para 2021, depois de acompanhar os pacientes por pelo menos 5 anos.

Em junho de 2021 a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea publicou um posicionamento sobre o uso de TCTH autólogo em doenças autoimunes, com base nos artigos acima citados e em séries menores de casos, indicando o procedimento em pacientes com menos de 60 anos que não responderam ao tratamento-padrão de primeira linha e que apresentaram EDSS entre 3 e 6. A forma mais bem estudada de EM na qual se aplicou o TCTH foi a remitente recorrente. Porém, a indicação também é válida para casos selecionados de formas primária e secundariamente progressivas, com atividade inflamatória documentada clínica e radiologicamente, e para a forma “maligna” de EM em pacientes que desenvolveram deficiências graves no último ano. As contraindicações para TCTH em EM incluem doença avançada sem atividade inflamatória, escore EDSS maior que 6, insuficiência renal, hepática ou cardíaca, conforme parâmetros estabelecidos no consenso, entre outros.

Considerações finais

O TCTH autólogo é procedimento convencional em medicina, amplamente realizado no país e com excelentes resultados.

A Esclerose múltipla é doença grave, progressivamente incapacitante e para a qual os tratamentos existentes são falhos ou pouco efetivos.

Estudos recentes apresentados neste documento concluem que o TCTH autólogo é uma terapêutica segura e efetiva em suprimir os surtos da doença e reduzir incapacidades.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

DA CONCLUSÃO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é parte integrante do arsenal terapêutico em casos selecionados de esclerose múltipla.

É o parecer, s.m.j.

Brasília-DF, 2 de setembro de 2021.

JOSÉ LUIZ BONAMIGO FILHO

Conselheiro Relator



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS:

Hematopoietic Stem Cell transplantation - Medscape, atualizado em junho de 2021

<https://emedicine.medscape.com/article/208954-overview>

Multiple Sclerosis Treatment and management - Medscape, atualizado em setembro de 2020

<https://emedicine.medscape.com/article/1146199-treatment#d21>

Snowden JA, Badoglio M, Alexander T. The rise of autologous HCT for autoimmune diseases: what is behind it and what does it mean for the future of treatment? An update on behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. Expert review of clinical immunology. 2019 Oct 3;15(10):981-5. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656526

Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bartolomeo P, Rottoli MR, Rambaldi A, Amato MP, Massacesi L, Di Gioia M, Vuolo L, Currò D, Roccatagliata L, Filippi M, Aguglia U, Iacopino P, Farge D, Saccardi R; ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology. 2015 Mar 10;84(10):981-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001329. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25672923.

Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, Freedman MS, Georges GE, Gualandi F, Hamerschlak N, Havrdova E, Kimiskidis VK, Kozak T, Mancardi GL, Massacesi L, Moraes DA, Nash RA, Pavletic S, Ouyang J, Rovira M, Saiz A, Simoes B, Trnený M, Zhu L, Badoglio M, Zhong X, Sormani MP, Saccardi R; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):459-469. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867. PMID: 28241268; PMCID: PMC5744858.

Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, Fagius J, Rose J, Nelson F, Barreira AA, Carlson K, Han X, Moraes D, Morgan A, Quigley K, Yaung K, Buckley R, Alldredge C, Clendenan A, Calvario MA, Henry J, Jovanovic B, Helenowski IB. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):165-174. doi: 10.1001/jama.2018.18743. PMID: 30644983; PMCID: PMC6439765.

Oliveira MC, Elias JB, Moraes DA, Simões BP, Rodrigues M, Ribeiro AAF, Piron-Ruiz L, Ruiz MA, Hamerschlak N. A review of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: multiple sclerosis, systemic sclerosis and Crohn's disease. Position paper of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jan-Mar;43(1):65-86. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.002. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32418777; PMCID: PMC7910166.