



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

FERNANDA SOUZA GRACÍLIO DA SILVA

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS
NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR

2023

FERNANDA SOUZA GRACÍLIO DA SILVA

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS
NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para
aprovação parcial no 4º ano do curso

Orientador: Dr. Daniel Abreu Santos

SALVADOR

2023

RESUMO

INTRODUÇÃO: A EM (Esclerose Múltipla) é a principal doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central. O AHSCT (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) tem sido utilizado para o tratamento da EM há mais de 20 anos e, atualmente, está sendo usado como uma terapia de resgate após uma sequência de escalonamento na qual mais uma linha de tratamento falhou. Contudo, ainda existe certa relutância para utilização dessa terapia. **OBJETIVO:** Sumarizar as evidências científicas acerca da eficácia do AHSCT na população de pacientes portadores de EM que foram submetidos a esse tratamento. **MÉTODOS:** Os processos de seleção foram feitos de acordo com a estrutura do PRISMA para revisões sistemáticas. A busca de artigos foi feita nas bases de dados PUBMED, Scielo e Lilacs, a partir de descritores do DeCS/ MeSH. **RESULTADOS:** Foram encontrados 14 artigos na estratégia de busca e 3 artigos foram adicionados através de busca manual. Desses, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, apenas 7 ensaios clínicos foram selecionados. Tanto o NEDA (*No evidence of disease activity*) quanto o ARR (*Annualized Relapse Rate*) foram desfechos avaliados apenas em 2 dos artigos, os quais apresentaram resultados favoráveis para o AHSCT. Já o EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e as lesões na RM (Ressonância Magnética) foram avaliados em mais estudos e, em sua maioria, foram obtidos dados que são a favor do transplante. **CONCLUSÃO:** O AHSCT pode ser considerado uma alternativa potencialmente eficaz para pacientes selecionados, principalmente para pacientes com EMRR (Esclerose Múltipla Remitente Recorrente) altamente ativa. Para obtenção de uma compreensão clara do papel do AHSCT no tratamento de pacientes de EM, mais estudos braço-duplo, randomizados e com *follow-up* de mais longo prazo são necessários para maior nível de evidência científica.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas. Transplante de Medula Óssea. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

INTRODUCTION: MS (Multiple Sclerosis) is the leading autoimmune, inflammatory, demyelinating, chronic disease of the central nervous system. AHSCT (Autologous hematopoietic stem cell transplantation) has been used for the treatment of MS for over 20 years and is currently being used as a rescue therapy after an escalation sequence in which another line of treatment has failed. However, there is still some reluctance to use this therapy. **OBJECTIVE:** To summarize the scientific evidence on the efficacy of AHSCT in the MS patient population who have undergone this treatment. **METHODS:** Selection procedures were performed according to the PRISMA framework for systematic reviews. Articles were searched in PUBMED, Scielo and Lilacs databases using DeCS/ MeSH descriptors. **RESULTS:** Fourteen articles were found in the search strategy and 3 articles were added through manual search. Of these, after applying the inclusion and exclusion criteria, only 7 clinical trials were selected. Both NEDA (*No evidence of disease activity*) and ARR (*Annualized Relapse Rate*) were outcomes evaluated in only 2 of the articles, which showed favorable results for AHSCT. EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) and MRI (magnetic resonance imaging) lesions, on the other hand, were evaluated in more studies, and mostly data were obtained that are in favor of transplantation. **CONCLUSION:** AHSCT can be considered a potentially effective alternative for selected patients, especially for patients with strongly active RRMS (Relapsing remitting MS). To obtain a clear understanding of the role of AHSCT in the treatment of MS patients, more double-arm, randomized studies with longer-term follow-up are needed for higher level of scientific evidence.

Keywords: Multiple Sclerosis. Bone Marrow Transplantation. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Systematic Review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS	7
2.1 Geral	7
2.2 Específicos	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Manifestações Clínicas	8
3.2 Escalas de Avaliação	9
3.3 Tratamento	9
4 MÉTODOS	12
4.1 Tipo de estudo	11
4.2 Bases e procedimentos da coleta de dados	11
4.3 Critérios de inclusão	11
4.4 Identificação e seleção dos estudos	11
4.5 Aspectos éticos	13
5 RESULTADOS	14
5.1 Identificação e seleção dos estudos	14
5.2 Traçado metodológico dos estudos	15
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a principal doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central (SNC)¹⁻³. A EM afeta cerca de 2,3 milhões de pessoas pelo mundo, sendo a causa de incapacidade não traumática mais comum em adultos jovens ^{4,5}. Além disso, pode causar disfunção neurológica progressiva nessa população, gerando danos funcionais e econômicos importantes.

A EM possui uma grande diversidade de manifestações clínicas, sendo caracterizada por episódios de incapacidade neurológica na forma de surtos, que podem durar dias ou semanas⁶. Manifestações frequentes incluem: neurite óptica, mielite aguda, síndrome de tronco encefálico e cerebelar, dores, declínio cognitivo, entre outros ⁷⁻⁹.

Até o momento, a EM não tem cura. Entretanto, existe tratamento que visa a melhora sintomática e prevenção dos efeitos deletérios da inflamação crônica sobre o SNC ⁷. Desde 2017, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou 15 Drogas Modificadoras de Doença (DMD) para a EM, as quais objetivam a redução da frequência dos surtos e a limitação do acúmulo de novas lesões no sistema nervoso central ⁶. Nenhum medicamento, no entanto, impede completamente a deterioração neurológica progressiva, a qual tem o maior impacto na vida das pessoas com EM ^{4,6}. Ademais, apesar do uso de tais fármacos, uma grande parte dos pacientes que possuem EM continuam com a doença ativa⁴. Nesses casos, o AHSCT pode ser considerado como uma opção terapêutica.

A ablação do sistema imune seguida pelo transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é usada para substituir as células sanguíneas e os sistemas linfóides de um paciente por

um novo derivado de células-tronco hematopoiéticas^{4,10}. O AHSCT tem sido utilizado para o tratamento da esclerose múltipla há mais de 20 anos e, atualmente, está sendo usado no tratamento da EM como uma terapia de resgate após uma sequência de escalonamento na qual mais uma linha de tratamento falhou ^{4,10}. Estudos têm demonstrado alta efetividade para a supressão da atividade inflamatória e melhora neurológica em pacientes com EM na forma clínica recorrente-remitente ⁴.

Entretanto, ainda existe certa relutância para a utilização dessa terapia, tendo em vista o risco da morte relacionada ao transplante (TRM)¹⁰. Ademais, verifica-se um certo desconhecimento e expectativas irrealistas relacionadas a essa terapia entre médicos e pacientes.

No que tange à literatura científica, faltam revisões sistemáticas atuais acerca da eficácia do AHSCT e do perfil que mais se beneficiaria com essa terapia, visto que novos estudos foram publicados desde a última revisão sistemática feita. Nessa esfera, o objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia e o impacto do AHSCT entre portadores de EM submetidos ao referido tratamento, avaliando como desfechos: grau de funcionalidade (EDSS) dos pacientes no *follow-up* pós transplante, taxa anualizada de surtos (ARR), surgimento ou não de novas lesões na RM, taxa de não evidência de doença (NEDA).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Sumarizar as evidências científicas acerca da eficácia do AHSCT na população de pacientes portadores de EM que foram submetidos a esse tratamento.

2.2 Específicos

Comparar os artigos em relação ao país, tempo de *follow-up*, métodos e ano do estudo.

Descrever o tipo de intervenção utilizada em cada estudo.

Comparar as características gerais da população dos estudos.

Descrever a ação do AHSCT nos marcadores clínicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A esclerose múltipla (EM) é a principal doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central (SNC)¹⁻³. A EM afeta cerca de 2,3 milhões de pessoas pelo mundo^{4,5}, sendo que sua prevalência aumentou em todas as regiões do mundo desde 2013¹¹. Apesar da prevalência na América Latina ser inferior à encontrada nos países europeus e na América do Norte, estima-se que se encontre entre 0,83 a 38,2 casos por 100.000 habitantes.⁷

A EM é um distúrbio heterogêneo com características clínicas e patológicas variáveis. A inflamação, desmielinização e degeneração axonal são os principais mecanismos patológicos que causam as manifestações clínicas^{5,12}. O processo inflamatório causado pela resposta autoimune gera lesão da mielina, oligodendrócitos e axônios em graus variáveis. Tais lesões podem acometer diversos locais do SNC, gerando sintomas de acordo com o local acometido⁷. Além disso, é uma doença que se manifesta por surtos, ou seja, episódios de incapacidade neurológica completa ou parcialmente reversíveis, com duração de dias ou semanas⁶.

3.1 Manifestações Clínicas

A EM possui uma grande variedade de manifestações clínicas. Parte delas estão associadas a uma lesão focal no SNC, já outras surgem pela evolução do processo neurodegenerativo habitualmente em fases mais avançadas da doença^{7,8}.

Figura 1 - Manifestações mais comuns da Esclerose Múltipla. Adaptado Uptodate⁵.

SINAIS E SINTOMAS	Total (%)
Sensoriais nos membros	31
Perda visual	16
Motor (subagudo)	9
Diplopia	7
Distúrbios da marcha	5
Motor (agudo)	4
Problemas de equilíbrio	3

Sensorial na face	3
Sinal de Lhermitte	2
Vertigem	2
Distúrbios da bexiga	1
Mielopatia transversa aguda	1
Dor	<1

3.2 Escalas de Avaliação e Desfechos Clínicos

O NEDA (*No evidence of disease activity*) constitui-se como um desfecho clínico e é composto por 3 medidas de atividade da doença: ausência de surtos, ausência de progressão da incapacidade funcional e ausência de lesões novas ou ampliadas em T2 e/ ou com realce de gadolínio. ¹⁰ Outro desfecho clínico importante é o ARR (*Annualized Relapse Rate*), o qual é calculado como o número total de surtos em um determinado período dividido pelo número de anos daquele período. ¹³

O EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), por sua vez, é uma escala de avaliação utilizada para descrever a progressão da doença em pacientes com EM e para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas. Tal escala consiste em um sistema de classificação que varia de 0 (estado neurológico normal) a 10 (morte devido a EM) ¹⁴.

3.3 Tratamento

Até o momento, a EM não tem cura. Entretanto, existe tratamento que visa a melhora sintomática e prevenção dos efeitos deletérios da inflamação crônica sobre o SNC ⁷. Desde 2017, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou 15 Drogas Modificadoras de Doença (DMD) para a EM, as quais objetivam a redução da frequência dos surtos e a limitação do acúmulo de novas lesões ⁶.

Vários agentes imunomoduladores têm efeitos benéficos importantes para pacientes com EMRR, principalmente uma diminuição da taxa de surtos e um acúmulo mais lento de lesões cerebrais na ressonância magnética¹⁵.

Nenhum medicamento, no entanto, impede completamente a deterioração neurológica progressiva, a qual tem o maior impacto na vida das pessoas com EM^{4,6}. Ademais, apesar do uso de tais fármacos, uma grande parte dos pacientes que possuem EM continuam com a doença ativa⁴.

3.3.1 Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é um procedimento de várias etapas, projetado para substituir o sangue e os sistemas linfoides de um paciente por um novo derivado de células-tronco hematopoiéticas (CTHs). Esse procedimento tem sido amplamente utilizado nos últimos 50 anos para o tratamento de neoplasias hematológicas agressivas.⁴

As CTHs podem ser coletadas de um doador saudável (transplante alogênico) ou do próprio paciente (transplante autólogo). O transplante alogênico possui risco de desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro, aumentando a taxa de mortalidade relacionada ao transplante. Logo, o risco de mortalidade relacionada ao transplante alogênico geralmente é considerado inaceitável em pacientes que não possuem doenças neoplásicas. Conseqüentemente, apenas o transplante autólogo está sendo desenvolvido para o tratamento da EM e já tem sido explorado para este fim por aproximadamente duas décadas como uma terapia de resgate após uma seqüência de escalonamento na qual mais uma linha de tratamento falhou^{4,10}.

O AHSCT compreende quatro etapas principais: mobilização das CTHs, coleta das CTHs, condicionamento e reinfusão das CTHs e recuperação sanguínea e imune⁴.

As CTHs são colhidas do sangue periférico após a mobilização, sendo geralmente feita após a administração de ciclofosfamida, seguida por fator de estimulação de colônia de crescimento de granulócitos (G-CFS) diariamente até a colheita completa, ou apenas com G-CFS isolado. Após aproximadamente 10 dias, as CTHs são coletadas através de leucoafereze. As CTHs são criopreservadas e armazenadas congeladas até que o paciente esteja pronto para o transplante.^{4,16}

Antes do transplante, a ablação do sistema hemato-linfopoiético é realizada com quimioterapia de alta dose (ou quimiorradioterapia). Esta fase é conhecida como

regime preparativo ou de condicionamento e ocorre em média 30 dias após a coleta⁴.

Imediatamente após a conclusão do regime de condicionamento, os pacientes desenvolvem pancitopenia e uma aplasia transitória da medula óssea, e a infusão intravenosa das CTHs armazenadas (transplante) é necessária para permitir o repovoamento da medula, recuperação da hematopoiese e reconstituição imune. A reinfusão das CTHs ocorre em média dez a quinze dias após o condicionamento.⁴

Os riscos e efeitos adversos do AHSCT são influenciados pela intensidade do procedimento, do regime de condicionamento, além da condição clínica do paciente, da idade e da presença de comorbidade⁴. A mortalidade relacionada ao transplante (TRM) é o fator mais limitante do uso abrangente do AHSCT. TRM era de 7,3% para os procedimentos realizados entre 1995-2000, com redução progressiva para 0,2% para os realizados entre 2012-2016.

No que tange à funcionalidade, a progressão de incapacidade a longo prazo foi reduzida em pelo menos 40% dos casos, alcançando valores de taxas livres de progressão de até 100% em 10 anos¹⁷.

Sendo assim, a AHSCT fornece uma abordagem diferente no tratamento da EM ao basear-se na ablação do sistema imune e do sistema mieloide, seguida pela reconstituição de um sistema imunológico modificado, em um processo de redefinição imunológica. A abordagem está associada a riscos geralmente maiores do que os associados aos das DMDs, mas que, na maioria das vezes, ocorre no início do tratamento, enquanto que os riscos de modulação imunológica crônica aumentam com o tempo⁴.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise.

4.2 Bases e Procedimentos da Coleta de Dados

Para responder à pergunta de investigação, a busca de artigos foi feita nas bases de dados PUBMED, Scielo e Lilacs, a partir dos descritores: ("Multiple Sclerosis" OR MS) AND ("Bone Marrow Transplantation" OR "Bone Marrow Cell Transplantation " OR "Bone Marrow Grafting" OR "Transplantation Autologous" OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation") obtidos no DeCS/ MeSH.

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos publicados a partir de janeiro de 2012 até dezembro de 2022. Aqueles artigos que, com base na leitura do título e do abstract, não foram condizentes com o objetivo dessa revisão foram eliminados, bem como aqueles que se enquadraram nos critérios de exclusão, sendo eles: estudos que não estavam na língua inglesa ou portuguesa, estudos não disponíveis por completo online; relatos de caso, revisões sistemáticas, análises de custo-benefício, cartas a editor e *guidelines*.

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos

Uma vez feita a estratégia de busca, a análise dos artigos foi realizada por dois revisores, separadamente, através da leitura do título e, em seguida, do resumo de cada publicação, identificando quais preencheram os critérios de elegibilidade. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática.

A qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada com base na Avaliação Crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para uso em revisões sistemáticas, a qual objetiva avaliar a qualidade metodológica do estudo e determinar seu possível risco de viés em seu desenho, condução e análise. Essa ferramenta de avaliação do risco de viés

nos estudos selecionados foi utilizada por dois dos pesquisadores. Em caso de conflito, a situação seria resolvida a partir de discussão com um terceiro pesquisador.

Ademais, o protocolo PRISMA foi utilizado como guia para a realização da revisão sistemática¹⁸.

4.5 Aspectos Éticos

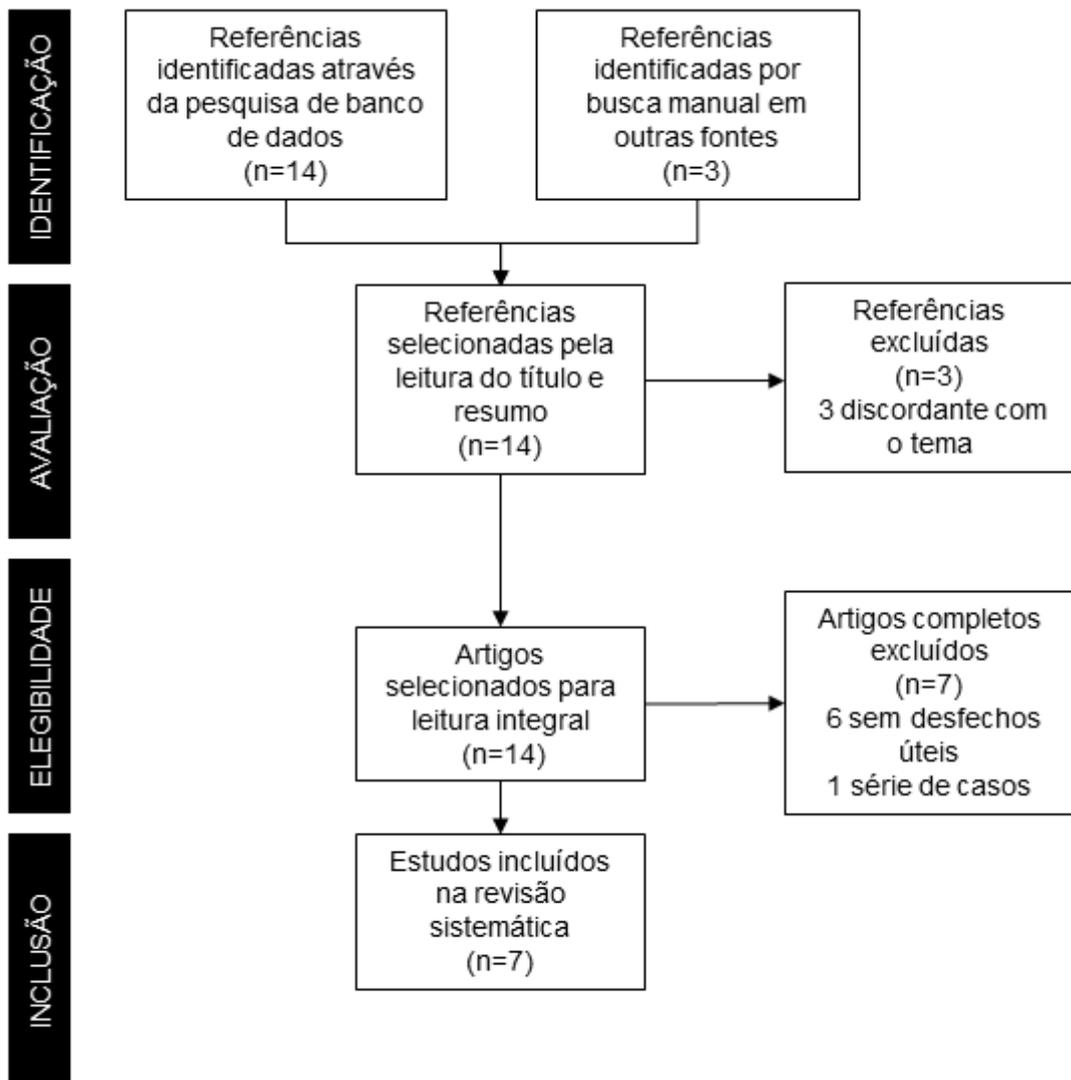
Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5.0 RESULTADOS

5.1 Identificação e Seleção dos Estudos

Os artigos foram selecionados a partir das bases de dados Pubmed/Medline, LILACS e Scielo. Quatorze artigos foram encontrados na estratégia de busca e 3 artigos foram adicionados através de busca manual. Desses, 3 estudos foram excluídos a partir da leitura do título e do abstract, devido à discordância com o tema da revisão. Com isso, 11 estudos foram selecionados para leitura integral, na qual 1 artigo foi excluído por ser uma série de casos, e os outros 6 foram excluídos por não possuírem nenhum dos desfechos propostos a serem analisados na presente revisão. Em conclusão, 7 artigos foram incluídos na revisão sistemática.

Figura 2 – Fluxograma da Seleção dos Estudos realizado pelo próprio autor e adaptado do protocolo PRISMA.



5.2 Traçados Metodológicos dos Estudos

As características metodológicas dos estudos, em relação ao ano, local de realização, tempo médio de *follow-up* e tipo de estudo podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características Gerais dos estudos. (N=7)

AUTOR	ANO	LOCAL	TEMPO MÉDIO DE FOLLOW UP (anos)	TIPO DE ESTUDO
Burt et al. ¹⁹	2019	EUA, Brasil, Inglaterra, Europa	2,8	ECR aberto
Ruiz-Argüell et al. ²³	2019	México	1	Ensaio clínico
Moore et al. ²⁰	2018	Austrália	3	Ensaio clínico, fase II
Nash et al. ²¹	2017	EUA	5,1	Ensaio clínico, fase II
Atkins et al. ²⁵	2016	Canadá	6,7	Ensaio clínico, fase II
Mancardi et al. ²²	2015	Itália e Espanha	4	ECR, fase II
Shevchenko et al. ²⁴	2012	Rússia	3,8	Ensaio clínico, fase II

Legenda: ECR – ensaio clínico randomizado, EUA – Estados Unidos da América.

Na tabela acima, observa-se que o tempo médio de *follow-up* dos estudos variou entre 1 e 6,7 anos. Cinquenta por cento dos estudos foram multicêntricos. Outrossim, apenas dois dos estudos foram ensaios clínicos randomizados e braço-duplo, os demais foram braço-único.

O risco de viés dos artigos foi avaliado a partir da Ferramenta da Joanna Briggs Institute (JBI). Os dois artigos que são ensaios clínicos randomizados e braço-duplo foram analisados a partir da ferramenta própria para avaliação de risco de viés para ensaios controlados randomizados²⁹. Nessa avaliação, ambos os estudos apresentaram resultados parecidos, no que tange à sua qualidade metodológica.

Já os 5 demais estudos que são braço-único foram avaliados através da lista de verificação para estudos quase-experimentais (estudos experimentais não-randomizados)³⁰. Nessa ferramenta, os artigos possuíram resultado bastante semelhante entre os estudos.

As características gerais dos pacientes dos estudos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2 – Características Gerais dos pacientes dos estudos. (N=7)

AUTOR	Nº DE PARTICIPANTES	MÉDIA DE IDADE (anos)	PROPORÇÃO ENTRE SEXO F/M (%)	FORMA CLÍNICA DA EM
Burt et al. ¹⁹	110	35,6	66,36/33,63	100% EMRR
Ruiz-Argüell et al. ²³	617	46	65/35	42% EMRR 37% EMSP 21% EMPP
Moore et al. ²⁰	35	37	69/31	57% EMRR 43% EMSP
Nash et al. ²¹	25	37	68/32	100% EMRR
Atkins et al. ²⁵	24	34	58/42	50% EMRR 50% EMSP
Mancardi et al. ²²	21	35,5	67/33	33% EMRR 62% EMSP 5% EMRP
Shevchenko et al. ²⁴	95	34,5	59/36	44,2% EMRR 36,8% EMSP 15,78% EMPP 3,15% EMRP

Legenda: EMRR – esclerose múltipla remitente recorrente. EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva. EMRP: esclerose múltipla recorrente progressiva. EMPP: esclerose múltipla primária progressiva.

Na tabela acima, percebe-se que todos os artigos incluíram apenas pacientes acima de 18 anos e que a média de idade entre os participantes dos estudos foi de 37 anos. Ademais, nota-se, ainda, que a porcentagem de mulheres é maior em todos os estudos. Além disso, apenas dois dos estudos utilizou uma população homogênea de apenas uma forma clínica da EM (EMRR).

A tabela 3 descreve o tipo de intervenção empregada em cada estudo.

Tabela 3 – Intervenções utilizadas nos estudos. (N=7)

AUTOR	INTERVENÇÕES UTILIZADAS	
Burt et al. ¹⁹	Intervenção	Condicionamento com ciclofosfamida (200mg/kg) + ATG (6mg/kg)
	Controle	DMD (21 natalizumabe, 14 fumarato de dimetila, 14 fingolimode, 9 acetato glatirâmer, 7 interferon beta-1a, 6 mitoxantrona, 1 teriflunomida)
Ruiz-Argüell et al. ²³	Intervenção	Condicionamento com ciclofosfamida (50mg/kg)
	Controle	Não se aplica
Moore et al. ²⁰	Intervenção	Condicionamento com BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano) + ATG
	Controle	Não se aplica
Nash et al. ²¹	Intervenção	Condicionamento com BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano) + ATG
	Controle	Não se aplica
Atkins et al. ²⁵	Intervenção	Condicionamento com busulfan
	Controle	Não se aplica
Mancardi et al. ²²	Intervenção	Condicionamento com BEAM (carmustina, citosinaarabinósido, etoposídeo, melfalano) + ATG
	Controle	Mitoxantrona (MTX) – 20mg/mês por 6 meses
Shevchenko et al. ²⁴	Intervenção	Condicionamento com BCNU/CCNU e melfalana ou BCNU/CCNU, etoposídeo, Ara-C, e melfalana
	Controle	Não se aplica

Legenda: DMD: droga modificadora de doença. AHSCT: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. BCNU/CCNU: carmustina/ lomustina. ATG: globulina anti-timócítica.

É perceptível, na tabela acima, que os estudos apresentaram diferenças na técnica da realização do AHSCT, diferindo principalmente entre a intensidade do regime do condicionamento. Ademais, dentre os dois estudos que tiveram grupo-controle, um utilizou DMDs e o outro mitoxantrona.

No estudo de Burt et al ¹⁹ a proporção de pacientes que alcançaram NEDA foi significativamente diferente ($p < 0,001$) entre os grupos do AHSCT e o grupo das DMDs. A proporção de pacientes em estado de NEDA no grupo que realizou o AHSCT era de 98,1% (Intervalo de Confiança (IC) 95%, 87,4%-99,7%) em 6 meses

após o transplante, 93,3% (IC 95%, 75,9%-96,3%) em 1 ano, 90,3% (IC 95%, 75,9%-96,3%) em 3 anos e 78,5% (IC 95%, 59,8%-89,5%) em 4 e 5 anos. Já no grupo das DMDs, a proporção dos pacientes com NEDA era de 39,6% (IC 95%, 26,6%-52,3%) em 6 meses e 20,8% (IC 95%, 11%-32,5%) em 1 ano.

O estudo de Burt et al ¹⁹ foi o único que avaliou o NEDA dos pacientes, entretanto, dois outros artigos avaliaram o EFS (*Event-free survival*), desfecho equivalente ao NEDA. O EFS é definido como a ausência dos seguintes pontos: retorno dos surtos, novas lesões na RM em T2 e/ou novas lesões realçadas por gadolínio na RM após exame aos 6 meses e progressão sustentada do EDSS. No estudo de Moore et al²⁰, a probabilidade estimada de EFS foi de 82% (n=34, IC 95%, 65%-92%) em 1 ano, 65% (n=20, IC 95%, 45%-79%) em 2 anos e 60% (n=14, IC 95%, 40%-75%) em 3 anos. Em pacientes com EMRR, EFS foi de 90% (n=20, IC 95%, 66%-97%) em 1 ano e 70% (IC 95%, 41%-87%) em 2 e 3 anos. Já no estudo de Nash et al ²¹, a probabilidade estimada de EFS foi de 73,8% (IC 90%, 55%-85,7%) aos 4 anos após o transplante e 69,2% (IC 90%, 50,2%-82,1%) aos 5 anos. Dos 24 participantes transplantados, 7 não mantiveram a EFS no final do acompanhamento por um aumento na EDSS >0,5, recidiva clínica ou desenvolvimento de novas lesões de ressonância magnética. A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 91,3% (IC 90%, 74,7%-97,2%), a sobrevida livre de recaída foi de 86,9% (IC 90%, 69,5%-94,7%), e a sobrevida livre de atividade de ressonância magnética foi de 86,3% (IC 90%, 68,3%-94,5%)

Com relação ao ARR, desfecho analisado apenas no artigo de Mancardi et al ²², o ARR foi de 0,6 para o grupo MTX e 0,19 para o grupo do AHSCT, possuindo diferença estatisticamente relevante (*rate ratio*=0,36, $p=0,026$).

No que diz respeito ao EDSS, a progressão da doença (aumento do score EDSS maior ou igual a 1) ocorreu em 3 pacientes no grupo AHSCT e em 34 pacientes no grupo das drogas modificadoras de doença (DMDs) no estudo de Burt et al ¹⁹ com tempo médio de follow-up de 2 anos (média 2,8 anos). O mesmo estudo, encontrou diferença estatística ($p<0,001$) entre os dois grupos em 6 meses e 1 ano após o transplante. A queda no EDSS também foi encontrada no estudo de Ruiz-Argüell et al²³, no qual em todo o grupo do AHSCT, o EDSS foi avaliado 3, 6, 9, 12 e 15 meses pós transplante e a média reduziu de um valor inicial de 5,1 pontos para 4,5 pontos ($p=0,0002$). De forma semelhante, no estudo de Shevchenko et al ²⁴ também houve

uma diminuição significativa de EDSS após AHSCT, principalmente no período a partir de 18 meses pós-transplante.

No estudo de Moore et al ²¹, a probabilidade de sobrevida livre de progressão da EDSS foi de 85% (IC 95%, 68%-94%) em 1 ano, 78% (IC 95%, 59%-89%) em 2 anos e 73% (IC 95%, 53%-86%) em 3 anos. Em pacientes com EMRR, a sobrevida livre de progressão da EDSS foi de 95% (IC 95%, 72%-99%) em 1 ano e 88% (IC 95%, 60%-97%) em 2 e 3 anos. Oito pacientes (23%) desenvolveram progressão sustentada da incapacidade durante o tempo de *follow-up*. Desses 2 eram EMRR e 6 EMSP. Uma melhora significativa sustentada em EDSS foi documentada em 13 (37%) pacientes, 12 destes têm ou tiveram EMRR.

No estudo de Nash et al²¹, a pontuação EDSS, para os participantes que sobreviveram e completaram o estudo, melhorou após o transplante com uma mudança média desde a linha de base de -0,50 (Intervalo interquartil -1,5 até 0,0) em 5 anos. Especificamente, em comparação com a linha de base pré-transplante, 15 participantes tiveram melhora ($\geq 0,5$ queda) no EDSS, 5 permaneceram estáveis (sem alteração) e 4 progrediram ($>$ ou $- 0,5$) no momento da última avaliação EDSS. No estudo de Atkins et al ²⁵ após AHSCT, 17 pacientes (70%) não tiveram mais progressão de EDSS com um *follow-up* médio de 6-7 anos. No estudo de Mancardi et al²², por outro lado, não houve diferença estatística entre os grupos no que tange ao EDSS no 1º, 2º, 3º ou 4º ano pós-intervenção.

No que tange às lesões na RNM de crânio, estas foram avaliadas por cinco dos estudos. No estudo de Burt et al¹⁹, no grupo do AHSCT o volume de lesão da RNM ponderada em T2 diminuiu de uma linha de base de 100% para 75,5% em 6 meses e 68,3% em 1 ano. Já no grupo das DMDs, a média de volume de lesão aumentou de 100% para 129% em 6 meses da linha de base e 134,3% em 1 ano. A diferença entre os grupos no volume da lesão ponderada em T2 em 1 ano foi de -66% (IC 95%, -70,6% a -61,3%). No estudo de Mancardi et al²² o número cumulativo de novas lesões ponderadas em T2 na RNM contadas em 4 anos de *follow-up* foi significativamente menor no grupo do AHSCT (mediana=2,5), comparado com o grupo da MTX (mediana=8), (RR= 0,21, p=0,00016).

No artigo de Nash et al²¹, todos os participantes que realizaram o transplante tiveram diminuição do volume da lesão T2 durante o acompanhamento a partir de 6 meses. O volume da lesão T1 apresentou um aumento mediano desde o início e no ano 5

permaneceu diferente de zero ($p=0,015$). O volume cerebral diminuiu aos 6 meses em comparação com a linha de base, mas subsequentemente pareceu estabilizar. Assim, embora o volume cerebral no final do estudo tenha diminuído em comparação com a linha de base, não houve alteração no volume cerebral do ano 3 até o final do estudo. No estudo de Moore et al ²⁰, dado o tempo variável entre o exame pré-AHSCT e a data do transplante (mediana 3,72 meses), a atividade da lesão T2 foi avaliada apenas entre o exame inicial (6 meses) e o último acompanhamento (diferença mediana 23 meses). A contagem média anualizada de lesões novas e ampliadas entre 6 meses e o último acompanhamento foi de 0,14 (intervalo 0-4). A contagem média de lesões de ressonância magnética pré-AHSCT com gadolínio foi de 1,32, caindo 94% em 6 meses e no acompanhamento mais recente. A variação média anualizada do volume total da lesão T2 entre a *rebaseline* (6 meses) e o último exame de ressonância magnética de acompanhamento foi de -2,8% (-22,6% a +1%).

No estudo de Atkins et al ²⁵, havia 93 lesões com realce de gadolínio (Gd+) em 24 imagens iniciais de ressonância magnética (média de 3,9 lesões por imagem, IC 95%, 1,3-6,5) e 95 lesões realces de Gd+ em 24 imagens de pré-tratamento (média de 4,0 lesões por varredura). Havia 94 lesões T2 na segunda ressonância magnética pré-tratamento não observadas na ressonância magnética pré-tratamento inicial (média de 3,9 lesões por varredura, 95% CI 1,3–6,5). No geral, 26 de 53 varreduras pré-tratamento (49,1%, 95% CI 35,1–63,2) apresentaram lesões com realce de Gd+ e 19 de 29 varreduras de pré-tratamento (65,5%, 95% CI 45,7–82,1) tinha novas lesões T2. Após o transplante, nenhuma das 327 varreduras mostrou lesões com aumento de Gd+ (0% dos pacientes, 95% CI 0–14,8) e uma varredura, realizada 1 mês após o AHSCT, apresentou quatro novas lesões T2 (média de 0,013 lesões por varredura) que não haviam sido vistas na ressonância magnética realizada 5 meses antes.

5.0 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, foi observado que, apesar da eficácia do AHSCT nos desfechos analisados ser comprovada, esse resultado não foi apresentado de forma uniforme para todas as variáveis estudadas entre os sete estudos analisados.

Dentre os desfechos observados, o NEDA foi avaliado somente no estudo de Burt et al¹⁹ e nele houve diferença significativa entre os grupos do AHSCT e o grupo das DMDs, sendo que o grupo do transplante manteve uma porcentagem maior de pacientes nessa posição. Sendo o EFS um desfecho equivalente ao NEDA, esse foi analisado nos estudos de Nash et al²¹ e de Moore et al²⁰ e neles foi visto uma porcentagem alta de pacientes que se mantiveram em EFS.

Em relação ao ARR, é importante ressaltar que apenas o estudo de Mancardi et al²² avaliou esse desfecho, no qual foi observado que o AHSCT resultou em uma redução significativa do ARR quando comparado ao grupo que utilizou a mitoxantrona (MTX).

Seis dos estudos avaliaram o EDSS. Destes, cinco apresentaram resultado favorável para o transplante, representado pela queda no EDSS. O artigo de Burt et al¹⁹ encontrou diferença estatística entre os grupos do AHSCT e das DMDs, revelando a progressão da doença em mais pacientes do grupo controle do que no grupo do transplante. Ademais, a queda do EDSS foi encontrada também nos estudos de Ruiz-Argüell et al²³, de Moore et al²⁰, de Atkins et al²⁵ e o de Nash et al²¹. No trabalho de Mancardi et al²², por outro lado, não houve diferença estatística entre os grupos no que tange ao EDSS nos quatro primeiros anos pós-intervenção.

Com relação às lesões na RM de crânio, é importante notar que a avaliação foi realizada por cinco dos estudos incluídos nesta revisão. No estudo de Burt et al¹⁹, houve diferença estatisticamente relevante entre o grupo do AHSCT e o grupo das DMDs, sendo que no grupo do transplante houve redução das lesões na RNM ponderada em T2, enquanto no grupo das DMDs houve aumento das lesões. De forma semelhante, no artigo de Mancardi et al²², o número cumulativo de novas lesões ponderadas em T2 na RM foi significativamente menor no grupo do AHSCT, comparado com o grupo da MTX. Da mesma maneira, no artigo de Nash et al²¹, todos os participantes que realizaram o AHSCT tiveram diminuição do volume T2 durante o acompanhamento a partir de seis meses. No estudo de Moore et al²⁰,

foram comparados o exame inicial e o último acompanhamento e houve queda na contagem média de lesões tanto na lesão T2 tanto na com gadolínio. No artigo de Atkins et al ²⁵, nenhuma das varreduras mostrou lesões com aumento de Gd após o transplante e apenas uma varredura realizada após o AHSCT apresentou novas lesões T2.

Segundo as recomendações e diretrizes do EBMT (Sociedade Europeia para Transplante de Sangue e Medula Óssea)²⁶, o AHSCT deve ser realizado e possui eficácia em pacientes com EMRR com alta atividade clínica e de lesões na RNM apesar do uso de uma ou mais linhas de DMDs aprovadas. Tal recomendação dialoga com os achados da presente revisão, principalmente com os resultados do estudo de Burt et al¹⁹.

De forma semelhante na revisão de Karussis et al ²⁷, os efeitos benéficos mais importantes do AHSCT foram mais proeminentes nos casos malignos de EM. O AHSCT se mostrou muito eficaz na supressão da inflamação na EM, através da eliminação das lesões realçadas pelo gadolínio na RNM e pela parada das recaídas clínicas. Tais achados clínicos, se assemelham com os encontrados nos estudos analisados na presente revisão.

Na revisão da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Oliveira et al ²⁸, também encontraram 6 ensaios clínicos de braço único e apenas 2 ensaios clínicos randomizados comparando o AHSCT com outras terapias. Segundo a revisão, esses estudos juntos apoiam a eficácia do AHSCT em pacientes com forma remitente recorrente de EM. A revisão brasileira encontrou divergências em desenho, população e protocolo de condicionamento de forma semelhante ao presente estudo. E, de maneira semelhante, muitos pacientes experimentaram controle da atividade da doença por um longo período de tempo. As indicações para realização do AHSCT da Sociedade Brasileira são para pacientes com menos de 60 anos que não respondem à atual terapia padrão de primeira linha e que apresentam EDSS entre 3 e 6, pacientes com atividade inflamatória nas formas remitente recorrente, progressiva secundária com atividade inflamatória e primária progressiva com atividade inflamatória e pacientes com a forma “maligna” de esclerose múltipla que desenvolveram incapacidade grave no ano anterior.

Houve limitações na presente revisão, tendo, entre elas, a pequena quantidade de artigos incluídos, tendo em vista a escassez de ensaios clínicos com o AHSCT. Ademais, apenas dois dos sete estudos são braço-duplo e randomizado, enquanto os demais são braço único. Os desfechos não foram avaliados em todos os estudos, tendo alguns desfechos como o NEDA e o ARR avaliados apenas em um dos sete estudos. Existe, também, grande heterogeneidade no que tange ao tempo de avaliação dos desfechos, tornando difícil a comparação entre seus valores. Além disso, as populações dos pacientes com EM entre os estudos foi heterogênea em relação à forma clínica da EM; dois dos estudos possuem 100% da sua população de EMRR e os demais incluem as outras formas clínicas. Outrossim, a técnica do AHSCT não é uniforme entre os estudos, destoando principalmente entre a sua intensidade do regime de condicionamento. Entretanto, apesar da heterogeneidade entre os estudos, encontramos resultados semelhantes no que tange às variáveis analisadas e a eficácia do AHSCT.

Em suma, conclui-se que o AHSCT pode ser considerado uma alternativa potencialmente eficaz para pacientes selecionados, principalmente para pacientes com EMRR altamente ativa. Para obtenção de uma compreensão clara do papel do AHSCT no tratamento de pacientes de EM, mais estudos braço-duplo, randomizados e com *follow-up* de mais longo prazo são necessários para maior nível de evidência científica.

6.0 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos analisados pela presente revisão, embora de forma não uniforme, foi identificada eficácia na realização do AHSCT para pacientes com Esclerose Múltipla, principalmente no que diz respeito à queda no EDSS e na diminuição das lesões em T2 e realçadas por gadolínio na RM. Por sua vez, sobre a melhora do NEDA e do ARR há pouca evidência para validar esses dados, visto que poucos estudos analisaram esses desfechos. Apesar dos resultados favoráveis, faz-se necessária a realização de novas pesquisas braço-duplo, randomizados e com follow-up maior para maior nível de evidência científica.

REFERÊNCIAS

1. Comini ER, Maria F, Mendes F, Ferreira Vasconcelos CC. ESCLEROSE MÚLTIPLA E NEUROMIELITE ÓPTICA ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA RECOMENDAÇÕES NO TRATAMENTO DA.
2. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis/print?search=multiplesclerosis&source=search_result...1/23OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
3. Multiple sclerosis – a review _ Enhanced Reader.
4. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Vol. 13, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2017. p. 391–405.
5. Olek MJ, Howard J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults/print?search=multiplesclerosis&so...1/37OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
6. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, organizador. New England Journal of Medicine [Internet]. 11 de janeiro de 2018;378(2):169–80. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401483>
7. Gagliardi R, Takayanagui O. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2º ed. 2019.
8. Olek MJ, Howard J. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults/print?search=multiplesclerosis&source=search_res...1/62OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
9. Olek MJ, Narayan RN, Frohman EM, Frohman TC. Manifestations of multiple sclerosis in adults [Internet]. 2021. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-multiple-sclerosis-in-adults/print?search=multiplesclerosis&source=search_result&selecte...1/28OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com

10. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. Vol. 23, Multiple Sclerosis. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 201–4.
11. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis Journal. 1º de dezembro de 2020;26(14):1816–21.
12. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis [Internet]. 2019. Disponível em: <http://journals.lww.com/continuum>
13. Okwuokenye M, Zhang A, Pace A, Peace KE. Number Needed to Treat in Multiple Sclerosis Clinical Trials. Vol. 6, Neurology and Therapy. Springer Healthcare; 2017.
14. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis [Internet]. 2014. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/14/58>
15. Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults-UpToDate
<https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults/print?search=multiple scl... 1/25>
Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults [Internet]. 2022. Disponível em: www.uptodate.com
16. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A meta-analysis. 2017.
17. Tolf A, Fagius J, Carlson K, Åkerfeldt T, Granberg T, Larsson EM, et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. Acta Neurol Scand. 1º de novembro de 2019;140(5):320–7.

18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.
19. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. 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 - Journal of the American Medical Association*. 15 de janeiro de 2019;321(2):165–74.
20. Moore JJ, Massey JC, Ford CD, Khoo ML, Zaunders JJ, Hendrawan K, et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment refractory multiple sclerosis. Vol. 90, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 514–21.
21. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.itntrialshare.org/HALTMS_5yr.url
22. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A phase II trial. 2015.
23. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol*. 1º de dezembro de 2019;198(3):351–8.
24. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov A V., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol*. novembro de 2012;40(11):892–8.
25. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *The Lancet*. 6 de agosto de 2016;388(10044):576–85.

26. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 1º de fevereiro de 2020;55(2):283–306.
27. Karussis D, Petrou P, Vourka-Karussis U, Kassis I. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. Vol. 13, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013. p. 567–78.
28. Oliveira MC, Elias JB, Moraes DA de, Simões BP, Rodrigues M, Ribeiro AAF, et al. 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. Vol. 43, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Elsevier Editora Ltda; 2021. p. 65–86.
29. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, Aromataris E, Munn Z. A ferramenta de avaliação crítica JBI revisada para a avaliação do risco de viés para ensaios controlados randomizados . Síntese de evidências JBI. 2023;21(3):494-506
30. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: *Systematic reviews of effectiveness*. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>