

PERFIL DE REJEIÇÃO DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 02/05/2023

Ana Beatriz Fonseca Coelho

Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Campus Alfenas.

Bruno César Correa Salles

Professor do curso de Biomedicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Campus Alfenas.

RESUMO: A rejeição de medula óssea é uma complicação que pode ocorrer após um transplante de medula óssea. Este estudo teve como objetivo analisar o nível de rejeição, considerando fatores do doador e do receptor. A revisão sistemática da literatura revelou que fatores como compatibilidade genética, idade, disparidade HLA, presença de anticorpos pré-formados, estado imunológico e regime de condicionamento pré-transplante podem influenciar o risco de rejeição. Conclui-se que a rejeição é um fenômeno complexo e multifatorial, exigindo uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco e o desenvolvimento de estratégias personalizadas para minimizá-la. Estudos futuros são necessários para aprofundar o entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos e investigar novas

terapias para melhorar os resultados dos transplantes de medula óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante de medula óssea, leucemia mielóide crônica, Leucemia Linfóide crônica, Nível de rejeição de medula óssea, Pacientes transplantados.

ABSTRACT: Bone marrow rejection is a complication that can occur after a bone marrow transplant. This study aimed to analyze the level of rejection, considering both donor and recipient factors. A systematic literature review revealed that genetic compatibility, age, HLA disparity, presence of pre-formed antibodies, immune status, and pre-transplant conditioning regimen can influence the risk of rejection. The findings indicate that rejection is a complex and multifactorial phenomenon, necessitating a careful assessment of risk factors and the development of personalized strategies to minimize its occurrence. Future studies are needed to deepen our understanding of the immune mechanisms involved and explore new therapies to enhance bone marrow transplant outcomes.

KEYWORDS: Bone marrow transplantation, Chronic myeloid leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Bone marrow rejection level, Transplant patients.

INTRODUÇÃO

Em decorrência de inúmeras doenças imunológicas e hematológicas, surgiu o Transplante de Medula Óssea, um tipo de tratamento e cura para essas doenças que consiste na recepção e enxerto de células da medula óssea do próprio indivíduo ou de uma pessoa compatível a ele (SILVA; SOUZA, 2020). Essa renovação celular busca induzir a medula óssea do receptor a obter as suas funções fisiológicas novamente, ou seja, a produção de todas as células sanguíneas de forma adequada (SILVA et al., 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (2022), o Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) é o terceiro maior banco mundial de doadores, possuindo cerca de 5,5 milhões de indivíduos cadastrados (BRASIL, 2022). Atualmente, cerca de 650 pessoas no Brasil estão na fila de espera em busca de um doador não aparentado, e apenas em 2022, 190 pacientes já foram submetidos ao transplante de medula óssea. Em Minas Gerais há cerca de 605 mil indivíduos cadastrados como doadores e nos últimos 12 anos cerca de 2,154 indivíduos se cadastraram como receptores (REDOME, 2022).

Sabe-se que o transplante de medula óssea pode auxiliar no tratamento de mais de 80 tipos de doenças, incluindo as leucemias em diferentes estágios da doença e em qualquer faixa etária. Estudos evidenciam que esse transplante pode curar ou gerar uma remissão prolongada em pacientes acometidos por essas doenças (GONÇALVES et al., 2019).

O transplante de medula óssea pode ocorrer de duas formas: autogênico, quando o receptor e o doador da medula são a mesma pessoa, e o alogênico, quando receptor e doador são pessoas distintas. Nos casos onde ocorre o transplante alogênico, há maior probabilidade de ocorrer a rejeição da medula. De acordo com dados do Ministério da Saúde, entre os anos de 2014 e 2019 houveram 1683 internações de pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico no país, sendo que 7,72% desses pacientes vieram a óbito por complicações (SANT'ANA; REIS, 2021).

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho realizado não envolveu o uso de dados de seres humanos, não necessitando de qualquer tipo de avaliação clínico-laboratorial e, assim, não foi necessário a aprovação pelo Comitê de Ética. O estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, constituída de livros e artigos científicos. Foi efetuada uma revisão de literatura sobre o tema através de revistas acadêmicas científicas e artigos, através de bancos de dados, tais como Scielo, Pubmed, Science direct e Google Scholar, de modo que se comparou as diferentes informações encontradas nestas plataformas, listando as principais condições que aborda o perfil de rejeição de medula óssea em pacientes transplantados. Os artigos foram pesquisados usando os seguintes descritores: Nível de rejeição, Cuidados Convencionais, Terapia Alternativa, Quimioterapias, Riscos e Exames confirmatórios. Os

critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2002 e 2022, originais, em língua portuguesa e inglesa, que obedeciam às palavras chaves descritas. Foram excluídos editoriais e opiniões, bem como trabalhos que não seguiram os critérios de inclusão que abrangiam o foco do estudo.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram pesquisados 68 artigos no total referentes ao tema do trabalho, porém após a análise dos critérios de inclusão e exclusão utilizados na metodologia, foram utilizados 27 artigos nesta revisão.

A rejeição de órgãos sólidos após um transplante pode ser classificada em diferentes categorias: hiperaguda, acelerada, aguda e crônica. A rejeição hiperaguda ocorre logo após o transplante e é causada por anticorpos pré-existentes no receptor. A rejeição acelerada também ocorre logo após o transplante, mas é causada por anticorpos não fixadores de complemento. A rejeição aguda acontece alguns dias após o transplante e é mediada por uma resposta de linfócitos T do receptor. Já a rejeição crônica ocorre meses ou até anos após o transplante e é caracterizada por disfunção gradual do enxerto. Cada tipo de rejeição tem suas características histológicas e requer diferentes formas de tratamento. (CHANG et al., 2021)

Dito isso, não há uma leucemia específica que “rejeita” a medula óssea com mais frequência do que outras. A DECH pode ocorrer em qualquer tipo de leucemia quando um transplante de medula óssea é realizado. No entanto, alguns fatores podem aumentar o risco de DECH, como a incompatibilidade HLA entre o doador e o receptor, a idade do paciente e o grau de compatibilidade genética. (CHANG et al., 2021)

A principal causa da rejeição de medula óssea em um transplante é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A DECH ocorre quando as células imunocompetentes presentes na medula óssea do doador reconhecem os tecidos do receptor como estranhos e desencadeiam uma resposta imunológica para atacá-los. (CHANG et al., 2021)

Autor	Objetivo	Conclusão
CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012	Realizar uma reflexão bioética sobre a prática dos transplantes de medula óssea no Brasil, incluindo a questão do acesso aos serviços médicos.	Transplantes de órgãos e tecidos podem ser vistos como os limites e freios necessários a partir de um novo poder que o homem alcançou através do conhecimento científico, necessário à preservação da vida, em consonância e <u>responsabilidade</u> .
DAMBROS et al., 2021	É analisar o número de transplantes de medula óssea (TMO), na população em geral, realizados no Brasil entre os anos de 2015 a 2020.	Portanto, o aumento do número de transplantes no período de 2015 a 2019 decorre do aumento da expectativa de vida e da evolução em tecnologia e no sistema de saúde. Inclusive, nosso sistema nacional de transplantes é referência para o mundo.
MAGEDANZ et al., 2022	Estudo descritivo, que reúne informações sobre a distribuição de CTs e o número de procedimentos realizados entre 2001 e 2020, a partir dos dados da Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplantes de Medula Óssea (SBTMO).	O presente apontou um crescimento significativo no número de TCTHs realizados no Brasil nas últimas duas décadas.

Tabela 1: Objetivo e conclusão propostos nas pesquisas bibliográfica, executadas para os estudos sobre Perfil de rejeição de medula óssea em pacientes transplantados.

O índice de rejeição de transplante de medula óssea (TMO) pode variar dependendo de diversos fatores, como a compatibilidade genética entre o doador e o receptor, o tipo de doença tratada, o regime de condicionamento pré-transplante e a idade do receptor. Em geral, o TMO alogênico (quando o doador é geneticamente diferente do receptor) apresenta um risco maior de rejeição em comparação com o TMO autólogo (quando o doador é o próprio paciente). (PASSWEG et al., 2016)

O índice de rejeição em TMO alogênico varia amplamente e está relacionado principalmente à ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que é uma resposta imunológica do doador contra os tecidos do receptor. Estima-se que a DECH aguda ocorra em aproximadamente 30-60% dos pacientes submetidos a TMO alogênico não relacionado, enquanto a DECH crônica ocorre em cerca de 40-70% dos casos. (PASSWEG et al., 2016)

Para diminuir a taxa de rejeição em transplantes de medula óssea (TMO), podem ser adotadas algumas estratégias, como: aumentar a compatibilidade HLA entre doador e receptor; Utilizar regimes de condicionamento pré-transplante mais intensivos e individualizados; Administrar medicamentos imunossupressores para prevenir ou controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH); Selecionar cuidadosamente doadores compatíveis, considerando outros fatores além da compatibilidade HLA; Utilizar terapias de redução de células T para diminuir a resposta imunológica; Realizar acompanhamento e suporte pós-transplante, monitorando o paciente e tratando complicações precocemente;

É importante consultar a equipe médica especializada para desenvolver um plano de tratamento personalizado, levando em conta os fatores individuais de cada paciente. (PASSWEG et al., 2016)

CONCLUSÃO

Em suma, a rejeição de medula óssea é um desafio significativo nos transplantes, que requer uma compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos envolvidos e uma abordagem multidisciplinar para o seu manejo. Durante esta pesquisa, foi possível observar que a rejeição aguda e crônica de medula óssea podem ocorrer em diferentes momentos após o transplante, apresentando sintomas variados e exigindo estratégias de tratamento distintas.

Ao longo deste estudo, foram analisados fatores de risco, métodos de diagnóstico, tratamentos disponíveis e possíveis medidas preventivas. Foi observado que avanços significativos têm sido feitos na compreensão e no tratamento da rejeição de medula óssea, porém, ainda há muito a ser explorado e aprimorado nessa área.

É fundamental que a equipe médica esteja preparada para identificar precocemente os sinais de rejeição, a fim de implementar estratégias terapêuticas eficazes e minimizar as complicações associadas. Além disso, é importante fornecer suporte emocional e cuidados contínuos aos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, considerando o impacto físico e psicológico que a rejeição pode causar.

No contexto do estudo, é válido ressaltar que a prevenção da rejeição de medula óssea continua sendo um objetivo importante, e as pesquisas futuras devem se concentrar em novas abordagens terapêuticas, como terapias imunomoduladoras e personalizadas, para melhorar os resultados dos transplantes.

Em suma, a rejeição de medula óssea representa um desafio complexo e significativo nos transplantes, exigindo aprimoramentos contínuos e pesquisa adicional. Espera-se que os resultados desta pesquisa contribuam para o avanço do conhecimento científico nessa área e inspirem futuros estudos e inovações para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do nível de rejeição de medula óssea desempenha um papel crucial na melhoria dos resultados dos transplantes de medula óssea e no bem-estar dos pacientes. Ao compreender os mecanismos da rejeição e identificar os fatores de risco, os médicos podem adotar medidas preventivas e personalizar o tratamento para cada paciente, aumentando as chances de sucesso do transplante. Essas pesquisas também são importantes para o avanço contínuo da medicina e o desenvolvimento de novas terapias e abordagens para minimizar a rejeição e melhorar a qualidade de vida dos pacientes

submetidos ao transplante de medula óssea. É essencial que os profissionais de saúde continuem a investigar e aprimorar seu conhecimento sobre a rejeição de medula óssea, a fim de avançar na área de transplantes e oferecer aos pacientes opções mais seguras e eficazes de tratamento. No geral, o estudo do nível de rejeição de medula óssea é uma área de pesquisa em constante evolução que busca melhorar os resultados clínicos, a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes que necessitam de transplantes de medula óssea.

REFERÊNCIAS

ANDRADE FILHO, Eládio Pessoa; PEREIRA, Francisco Carlos Ferreira. **Anatomia Geral**. 1 ed. Sobral: INTA. 2015.

ANDRES, Jane Cristina; LIMA, Regina Aparecida Garcia de; ROCHA, Semiramis Melani Melo. Experiência de pais e outros familiares no cuidado à criança e ao adolescente após o transplante de medula óssea. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, p. 416-421, 2005.

BRASIL. **Redome: Ministério da Saúde reforça a importância de manter cadastro atualizado**. 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/redome-ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-de-manter-cadastro-atualizado>>. Acesso em: 20 set. 2022.

BICALHO, Adriane Pimenta da Costa Val; CARNEIRO, Rubens Antônio. **Apostila de patologia clínica**. 2002. Disponível em: < https://www.academia.edu/download/55732578/Apostila_de_patologia_clinica_1_.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.

CHANG, Y.-J. et al. **Recent Developments in Haploidentical Stem Cell Transplantation: Therapy and Complications**. [s.l.] Frontiers Media SA, 2021.

CORDEIRO, Ingrid Raiane Renê et al. Cuidados de enfermagem a pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v. 15, p. 1-17, 2021.

CORGOZINHO, Marcelo Moreira; GOMES, Jacqueline RAA; GARRAFA, Volnei. Transplantes de medula óssea no Brasil: dimensão bioética. **Revista Latinoamericana de Bioética**, v. 12, n. 1, p. 36-45, 2012.

DAMBROS, V. et al. ANÁLISE DOS TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA REALIZADOS NO BRASIL ENTRE 2015 E 2020. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S247–S248, out. 2021.

DUTRA, Robson Azevedo et al. A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 7, p. e3529-e3529, 2020.

FERNANDES, Rosa Anita Rodrigues. **Fisiopatologia, caracterização clínica e laboratorial da leucemia mielóide crônica BCR-ABL positiva**. Tese de Doutorado – Universidade de Coimbra. 2012.

GONÇALVES, Sandra Elisa Adami Batista et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Idosos. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, 2019.

LIRA, Andreza de Oliveira; PEREIRA, Adriano. Métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da leucemia linfóide crônica: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2862-2932, 2019.

LAGO, Camila; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da leucemia mieloide crônica. **Revista Saúde UniToledo**, v. 1, n. 1, 2017.

LUCENA, Lorena Vasconcelos de et al. **Avaliação clínica, diagnóstica e histopatológica de leucemia mielomonocítica aguda (LMA M4) em cão**. Neoplasias hematopoiéticas na clínica de pequenos animais: capítulo . Michele Costa e Silva, Isaac Neto Gomes da Silva. Fortaleza: In Vivo, 2021.

MAGEDANZ, L. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 3239– 3247, 22 jul. 2022.

MARRERO, Yenisey Triana et al. Leucemia linfóide crônica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 35, n. 1, p. 1-14, 2019.

MORALES, Catalina et al. Leucemia mieloide crônica: diagnóstico e tratamento. **CES Medicina**, v. 24, n. 1, p. 97-108, 2010.

OLIVEIRA, Thaisa Gabriela da Páscoa. Assistência de enfermagem no transplante de medula óssea em pediatria: uma revisão narrativa. **Brasília Med**, v. 59, p. 1-20, 2022.

PASSWEG, J. R. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. **Bone Marrow Transplantation**, v. 51, n. 6, p. 786–792, 22 fev. 2016.

PELCOVITS, Ari; NIROULA, Rabin. Leucemia mieloide aguda: uma revisão. **Rhode Island Medical Journal**, v. 103, n. 3, p. 38-40, 2020.

PEREIRA, Daphne Rodrigues et al. Sala de espera do ambulatório de transplante de medula óssea: experiências de pacientes e acompanhantes. **Psicologia USP**, v. 30, 2019.

PFISTER, Verena. **Comparação das características clínicas, laboratoriais e dos desfechos de pacientes com leucemia linfocítica crônica acompanhados em hospitais públicos ou privados no Brasil: uma análise retrospectiva do Registro Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica**. 122 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de São Paulo. 2020.

PINHEIRO, Danielle Mendes et al. Leucemia Linfóide Aguda Tipo B: Relato de um Caso sem Transplante de Medula Óssea. **Anais do Seminário Científico do UNIFACIG**, n. 5, 2019.

REDOME. **Dados**. 2022. Disponível em: < <http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados/>>. Acesso em: 20 set. 2022.

ROCHA, Luis Klaus Alves da. **Avaliação da reconstituição da função tímica e a caracterização das subpopulações de linfócitos T e do perfil de citocinas em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas que desenvolveram doenças do enxerto-contras-hospedeiro**. 212 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo.

SANCHEZ, Laís de Holanda Bezerra. Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas. Academia de ciência e tecnologia, 2020.

SANT'ANA, Isabella Cristine da Silva; REIS, Bruno Cezário Costa. Análise epidemiológica dos procedimentos cirúrgicos por transplante de células-tronco hematopoieticas de medula óssea: autogênico versus alogênico. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 53-58, 2022.

SANTOS, Mirella Meireles Ferreira et al. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. **Revista Saúde em foco**, v. 11, p. 279-294, 2019.

SILVA, Bruna Siqueira da et al. Transplante de medula óssea e os cuidados de enfermagem. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 10, n. especial, p. 124-130, 2020.

SILVA, Maria Jaenny Siqueira; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias. Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 98279-98294, 2020.

VENDRAMINI, Denise Maria; CARDOSO, Érika Arantes de Oliveira. Cuidados paliativos e transplante de medula óssea: uma revisão integrativa da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 10, 2022.

VIEIRA, A. F.; NEVES, B.; TONELLI, S. R. Perfil epidemiológico da leucemia linfóide nas regiões do Brasil. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 37, p. 130-143, 2018.

VIGORITO, Afonso Celso et al. **Diretrizes para profilaxia da Doença do enxerto contra hospedeiro**. 2021. Disponível em: < https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/01_DECH.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.

WHITELEY, Andrew E. et al. Leukaemia: A model metastatic disease. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 7, p. 461-475, 2021.