

# O TRANSPLANTE AUTÓLOGO COMO FORMA DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA

## Paulo Henrique Marquiori Visacre

Biólogo formado pelo Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; Mestrando em Genética e Melhoramento na Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: paulo@visafer.com.br

## Cláudia Regina das Neves Saez

Bióloga formada pelo Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; Mestranda em Genética e Melhoramento na Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: clairsaez@hotmail.com

## Alessandra Valéria de Oliveira

Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. alessoli@cesumar.br

**RESUMO:** O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem sido utilizado no tratamento de doenças hematológicas há mais de trinta anos. Avanços na imunologia, como a identificação dos mediadores do processo imune, e na infectologia, como o surgimento de novos métodos diagnósticos e novos antibióticos, contribuíram muito para a expansão das indicações e para o aumento da taxa de sucesso do procedimento. Existem três tipos de transplante: o alogênico, o singênico e o autólogo. No transplante alogênico, a medula óssea é retirada de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade sanguínea. O transplante singênico se dá entre gêmeos idênticos e no transplante autólogo, as células progenitoras utilizadas são do próprio paciente. O transplante autólogo constitui uma importante terapia para o tratamento da leucemia em casos onde o paciente a ser transplantado não possui um doador compatível. Este ganhou impulso durante a década de 1970, como alternativa ao transplante alogênico, pois havia a dificuldade de se localizar um doador compatível. A leucemia é uma doença em que, na maioria das vezes, o paciente necessita de transplante para que possa ter uma sobrevida livre da doença. Sendo assim, o transplante autólogo constitui uma importante terapia para tratamento da leucemia já que se trata de um procedimento onde o doador é o próprio paciente a ser transplantado. Dessa forma, é importante a discussão desse tipo de terapia no tratamento da leucemia, pois cada vez mais se tem aumentado sua aplicabilidade e seus resultados positivos na sobrevida do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transplante Autólogo; Leucemia; Formas de Tratamento.

## AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF LEUKEMIA

**ABSTRACT:** Hematopoietic stem cells transplant (HSCT) has been used in the treatment of hematologic diseases for more than thirty years. Progress in immunology, such as identification immune process mediators, and advances in infectiology, such as new diagnostic methods and new antibiotics, have contributed towards the expansion of indications and the increase in the procedure's success rate. There are three transplantation's types: allogenic, autologous and the singenic. The bone marrow in allogenic transplant is taken from a previously selected donor to test blood compatibility. Whereas the singenic transplant occurs between identical twins, in the autologous transplant, the progenitor cells are the patient's. The autologous transplantation is an important therapy for the treatment of

leukemia in cases where the would-be transplant patient does not have a compatible donor. This type of transplantation was enhanced during the 1970s as an alternative to allogenic transplant because of difficulties in finding compatible donors. Leukemia is a disease in which frequently the patients need a transplant so that they may survive free from the disease. Thus, the autologous transplantation is an important therapy for the treatment of leukemia as it is a procedure where the donor is the very patient who will undergo the transplant. This type of therapy in the treatment of leukemia is important because its applicability and its positive results in the patients' survival have increased.

**KEYWORDS:** Autologous Transplant; Leukemia; Forms of Treatment.

## INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação de células progenitoras imaturas da hematopoese, sendo, portanto, originadas na medula óssea e, com a sua evolução, atingem a corrente sanguínea e outros órgãos como baço, fígado e linfonodos (FERREIRA; CARVALHO, 2004). Os principais sintomas da leucemia decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, prejudicando ou até mesmo impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), dos glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias). Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação desta (CARVALHO, 2002).

Existem dois tipos de leucemia, aguda e crônica, podendo ainda ser dividida entre mielóide e linfóide. A leucemia aguda é caracterizada pelo rápido avanço de células cancerosas imaturas na medula óssea e no sangue periférico. Já em sua forma crônica a capacidade de diferenciação/maturação é mantida, havendo um aumento característico de células maduras na medula óssea e no sangue periférico (ABRAMOVICI; WAKSMAN, 2003). Ainda, esta pode ser classificada de acordo com o tipo de células anormais mais encontradas no sangue. Quando a leucemia afeta células linfóides passa a ser chamada de linfóide e quando afeta as células mielóides é denominada mielóide (FERREIRA; CARVALHO, 2004).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem sido utilizado no tratamento de doenças hematológicas há mais de trinta anos. Avanços na imunologia, com a identificação dos mediadores do processo imune, e na infectologia, com o surgimento de novos métodos diagnósticos e novos antibióticos, contribuíram muito para a expansão das indicações e para o

aumento da taxa de sucesso do procedimento (GUIMARÃES; ROSA, 2008). Existem três tipos de transplante: o alogênico, o autólogo e o singênico. No transplante alogênico, a medula óssea é retirada de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade sanguínea (AZEVEDO; RIBEIRO, 2000). Para evitar reações desencadeadas pelos grupos sanguíneos, são feitos testes pré-transfusionais como tipagem fenotípica, testes cruzados e teste de Coombs. A tipagem fenotípica é realizada de rotina apenas para os grupos ABO e Rh. Nos testes cruzados pesquisa-se a ocorrência de aglutinação ao contato dos sangues do receptor e do doador. No teste de Coombs, ou teste antiglobulina humana, pesquisa-se a existência de anticorpos anti-hemácias. O teste de Coombs direto serve para identificar a presença de imunocomplexos nas hemácias do paciente e consiste na adição de um anti-soro policlonal contendo anticorpos contra imunoglobulinas e componentes do complemento ligados às hemácias lavadas do paciente. O teste de Coombs indireto permite identificar anticorpos para antígenos sanguíneos no soro do paciente. O soro do paciente é incubado em um painel de hemácias sorologicamente diferentes, que depois são lavadas, e adiciona-se um anti-soro policlonal contra imunoglobulinas e componentes do complemento (FISCHER; SCROFERNEKER, 2007).

No transplante autólogo as células progenitoras utilizadas são do próprio paciente e o transplante entre gêmeos idênticos é denominado de singênico (AZEVEDO; RIBEIRO, 2000). O transplante autólogo constitui uma importante terapia para o tratamento da leucemia em casos onde o paciente a ser transplantado não possui um doador compatível (TABAK, 2000). Dentre os transplantes autólogos, mais de 90% são feitos com células-tronco hematopoéticas (CTH) colhidas do sangue periférico (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Este tipo de transplante é um procedimento factível até os 70 anos de idade e tem baixa mortalidade (SOUZA, 2005).

Uma etapa muito importante no transplante autólogo é a criopreservação da medula óssea ou das células do sangue periférico. O fato de que essas células possam ser criopreservadas com sucesso é evidenciado pela capacidade da mesma de regenerar a função da medula após regimes com altas doses de quimioterapia. Um dos principais problemas do transplante autólogo de medula óssea é a alta taxa de recidiva (MASSUMOTO; MIZUKAMI, 2000). Apesar disso, o transplante autólogo constitui uma importante técnica para tratamento de pacientes que necessitam do

transplante principalmente de idade avançada, visando uma melhor sobrevida livre da doença por parte dos pacientes transplantados.

A leucemia é uma doença em que, na maioria das vezes, o paciente necessita de transplante para que possa ter uma sobrevida livre da doença. Como a compatibilidade HLA, ou seja, quando as pessoas compartilham os mesmos antígenos (Antígenos Leucocitários Humanos) é difícil de ser encontrada para a modalidade de transplante alogênico ou até mesmo singênico para esses pacientes, o transplante autólogo constitui uma importante terapia para tratamento da leucemia já que se trata de um procedimento onde o doador é o próprio paciente a ser transplantado.

O objetivo deste trabalho foi discutir a utilização do transplante autólogo no tratamento das leucemias e sua eficácia para cada uma delas.

## 2 DESENVOLVIMENTO

As neoplasias hematológicas são distúrbios clonais originados a partir de uma célula da linhagem hematopoética que sofreu alterações genéticas em uma determinada fase ao longo de sua via de diferenciação. Ocorrem como consequência de anormalidades em genes que controlam os mecanismos naturais de proliferação e/ou diferenciação e/ou de morte celular programada. Abrangem as leucemias agudas, síndromes mieloproliferativas e linfoproliferações (OLIVEIRA, 2004).

As leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas. Estas possuem uma fase crônica e uma fase aguda, sendo que a fase crônica corresponde ao estágio inicial da doença, quando as células anormais proliferam e se tornam dominantes. Há um aparente equilíbrio entre células normais e anormais. Essa fase dura mais de quatro anos, mesmo sem tratamento. Em algum momento, o equilíbrio da fase crônica se rompe gerando uma instabilidade que leva ao aumento do número de células afetadas, sendo esta a fase de aceleração que na realidade é uma transição entre a fase crônica e aguda. Na fase aguda temos um sistema instável, onde as células afetadas se proliferam com uma velocidade muito alta (PRAXEDES; YONEYAMA, 2006).

Embora o diagnóstico da leucemia seja relativamente fácil, alguns pacientes ainda permanecem longos períodos sem que

os clínicos ou pediatras suspeitem da doença. Muitas vezes, o atraso no diagnóstico ou o uso de tratamento inadequado têm consequências negativas e podem constituir um fator prognóstico adverso (RIBEIRO, 2001). Os principais sintomas decorrem do acúmulo de células defeituosas na medula óssea, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia, que por sua vez causa fadiga e palpitação), dos glóbulos brancos (deixando o organismo mais sujeito a infecções) e das plaquetas (ocasionando sangramentos das gengivas e pelo nariz, manchas roxas na pele ou pontos vermelhos sob a pele). O paciente pode apresentar gânglios linfáticos inchados, mas sem dor, principalmente na região do pescoço e das axilas; febre ou suores noturnos; perda de peso sem motivo aparente; desconforto abdominal (provocado pelo inchaço do baço ou fígado); dores nos ossos e nas articulações. Caso a doença afete o Sistema Nervoso Central (SNC), podem surgir dores de cabeça, náuseas, vômitos, visão dupla e desorientação (INCA, 2011).

### 2.1 LEUCEMIAS AGUDAS

Os estudos morfológicos e de cinética celular indicam que, nas leucemias agudas, existe um bloqueio na diferenciação das células primitivas leucêmicas e que os blastos leucêmicos apresentam um tempo de geração prolongado e não encurtado; assim o cálculo de blastos leucêmicos na leucemia aguda resulta da expansão clonal das células primitivas transformadas, bem como da falha na maturação até células terminais funcionais. À medida que se acumulam na medula óssea, as células precursoras leucêmicas (blastos) suprimem as células primitivas hematopoéticas normais através de substituição física e outros mecanismos pouco conhecidos (LORENZI, 1999).

A leucemia aguda é rapidamente progressiva e afeta a maioria das células primitivas imaturas (ainda não totalmente diferenciadas ou desenvolvidas), que perdem a capacidade de desempenhar as suas funções normais. As células imaturas são denominadas linfoblastos nos casos de leucemia linfóide aguda e mieloblastos no caso de leucemia mielóide aguda, multiplicando-se de forma incontrolável, acumulando-se e impedindo que sejam produzidas células sanguíneas normais (PRAXEDES; YONEYAMA, 2006).

#### 2.1.1 Leucemia Mielóide Aguda

As leucemias mielóides agudas (LMA) são proliferações neoplásicas que surgem a partir das células progenitoras mielóides, resultando no aumento de mieloblastos e outras células imaturas da linhagem mielóide, na medula óssea e/ou no sangue periférico (OLIVEIRA, 2004). Na LMA ocorre um crescimento exagerado de células imaturas chamadas mieloblastos, que deixam de funcionar como células sanguíneas normais. Com isto, sucedem-se uma acumulação anormal de mieloblastos na medula óssea, suprimindo a atividade hematopoética normal, acarretando, então, diminuição na produção e no número total de hemácias, leucócitos e plaquetas (WUJEIK, 2000). A diminuição de hemácias acarreta em anemia e fadiga do paciente. Quando há escassez de plaquetas o paciente torna-se mais suscetível a sangramentos, enquanto que a redução no número de leucócitos predispõe o paciente a um risco maior de adquirir algum tipo de infecção (CARVALHO, 2002).

#### 2.1.2 Leucemia Linfóide Aguda

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma doença maligna derivada das células linfóides indiferenciadas (linfoblastos) que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos (UCKUN et al., 1998; LORENZI, 1999).

O portador da LLA tem um grande acúmulo de linfoblastos em diferentes etapas da maturação, pois os mesmos mantêm a capacidade de multiplicação, mas não de diferenciação até formas maduras normais (UCKUN et al., 1998; LORENZI, 1999). O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar de centro para centro, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (PEDROSA; LINS, 2002).

## 2.2 LEUCEMIAS CRÔNICAS

Leucemias crônicas são patologias de curso lento e progressivo, que tem como denominador comum a proliferação anormal de uma célula neoplásica que mantém sua capacidade de maturação e resulta na presença característica de grande número de células maduras na circulação e podem ser divididas

em linfóides e mielóides. São caracterizadas por evidente proliferação de granulócitos maduros para as leucemias mielóides crônicas e linfócitos maduros para as leucemias linfóides crônicas havendo raras ou ausentes formas blásticas na circulação periférica ou medula óssea. Apesar de algumas vezes demonstrarem aparência morfológica normal, as células maduras descendentes do clone neoplásico possuem funções alteradas (OLIVEIRA, 2004).

#### 2.2.1 Leucemia Mielóide Crônica

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa de células-mãe pluripotentes que mantém sua capacidade de diferenciação e amadurecimento e que resulta em grande aumento de granulócitos circundantes. Essa doença progride através de três fases: uma fase inicial crônica (FC) com duração de 3 a 5 anos, uma fase acelerada (FA) duradoura de 6 a 18 meses e a fase final chamada de crise blástica (CB) ou aguda da leucemia com duração de 3 a 6 meses. Mais de 95% dos pacientes com caracteres morfológicos em sangue e/ou medula óssea apresentam translocação recíproca do braço longo do cromossomo 22, usualmente com um dos cromossomos 9, t(9; 22) (q34; q11), conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph) (OLIVEIRA, 2004).

Como resultado desta translocação há formação de um gene de fusão, BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region) responsável pela síntese de uma proteína com atividade de tirosina quinase elevada e estimula o crescimento celular, induzindo a LMC (VENDRAME, 2006). A tirosina quinase se liga ao ATP e transfere fosfato do ATP para resíduos de tirosinas em proteínas específicas, essas proteínas agora fosforiladas, tornam-se responsáveis por toda uma série de etapas que levam aos efeitos fisiopatológicos observados na LMC (VIANNA; ALMEIDA, 2006).

#### 2.2.2 Leucemia Linfóide Crônica

O conhecimento sobre a leucemia linfóide crônica (LLC), a leucemia mais frequente nos países ocidentais, sofreu uma verdadeira transformação nos últimos anos. A visão clássica da LLC como doença homogeneamente indolente, de acúmulo lento e progressivo de linfócitos no organismo e de incidência em indivíduos idosos, com curta expectativa biológica de sobrevivência não mais se aplica com facilidade a todos os pacientes

acometidos pela doença. A LLC é vista hoje como uma doença heterogênea com um curso clínico variável (CHIATTONE; FALCÃO, 2005).

Trata-se de doença de proliferação clonal de pequenos linfócitos B, inicialmente presentes na medula óssea e sangue periférico e que, em estágios superiores, podem acumular-se no fígado, baço e linfonodos. Há acúmulo de linfócitos maduros funcionalmente incompetentes e com vida prolongada na medula óssea e sangue periférico. Geralmente é acompanhada por deficiências imuno-humorais e mediadas por células (OLIVEIRA, 2004). As estimativas atuais (2010) de novos casos de leucemia, segundo o site do INCA (Instituto Nacional de Câncer), são de 9.580 casos sendo a maior prevalência em homens (5.240) do que em mulheres (4.340). O número de mortes de pacientes (dados obtidos em 2008) são de 5.686 mortes, sendo a maior prevalência em homens (3.028) do que em mulheres (2.658) (INCA, 2011).

### 3 FORMAS DE TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS

#### 3.1 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é uma técnica de tratamento onde se utilizam compostos químicos isoladamente ou em combinações (poliquimioterapia) a fim de tratar tumores malignos. Constitui uma maneira de se combater o câncer por apresentar uma abordagem sistêmica, tornando possível a cura de leucemias (BONASSA, 2000). O tratamento por quimioterápicos na leucemia é realizado em 4 fases visando a se alcançar a remissão completa. São estas: indução da remissão, que requer a hospitalização do indivíduo; consolidação, em que substâncias não utilizadas anteriormente são empregadas; reindução, na qual são repetidas as drogas utilizadas na fase de indução da remissão e, por fim, a fase de manutenção, utilizando um tratamento mais leve e contínuo por vários meses podendo chegar a 1 ou 2 anos dependendo do tipo de leucemia (DOBBIN, 2008).

#### 3.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O conceito de altas doses de quimioterapia seguidas pela infusão de células-tronco hematopoéticas foi incorporado ao contexto terapêutico de neoplasias hematológicas com a finalidade de cura para estas e também de tumores sólidos.

A utilização dessa estratégia terapêutica denominada de transplante de medula óssea (TMO) tem crescido muito nos últimos anos (GULATI; YAHALOM; PORTLOCK, 1991).

Como parte do procedimento de TMO, seja ele utilizando células do próprio paciente (autólogo) ou de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade (alogênico), a medula óssea ou o sangue periférico são utilizados como fonte de células-tronco hematopoéticas que irão promover a recuperação hematológica após o tratamento com quimioterapia em altas doses. Mais recentemente, as células do cordão umbilical vêm sendo empregadas como fonte alternativa (ROCHA et al., 1998).

Vários estudos demonstraram as vantagens clínicas do emprego do transplante de medula óssea, utilizando células do sangue periférico em relação à medula óssea, dentre elas podem ser evidenciadas uma recuperação hematopoética mais rápida, resultando em uma menor morbidade, redução do número de transfusões de plaquetas e glóbulos vermelhos e, por fim, uma diminuição na utilização de antibióticos como terapia (antibioticoterapia). Além de todos esses benefícios, as células-tronco do sangue periférico podem ser coletadas sem anestesia geral e não há necessidade do emprego de técnicas invasivas, como na coleta da medula óssea por via pélvica em centro cirúrgico (JUTTNER et al., 1985).

As células-tronco hematopoéticas (CTH) podem ser obtidas através da aspiração direta da medula óssea. Esse procedimento é realizado sob anestesia geral com o paciente em decúbito ventral (GUIMARÃES; ROSA, 2008).

Dentre estas formas de tratamento, o transplante autólogo tem sido amplamente empregado devido à sua extrema importância para pacientes sem doadores HLA compatíveis.

### 4 TRANSPLANTE AUTÓLOGO

O transplante autólogo de células tronco hematopoéticas consiste no uso de doses mieloablativas de quimioterapia em altas doses, associada ou não à radioterapia, com o intuito de contornar a resistência das células neoplásicas às doses usuais, seguida do uso de células-tronco para resgatar ou acelerar a recuperação da hematopoese. O transplante autólogo ganhou impulso durante a década de 1970, como alternativa ao transplante alogênico, pois havia a dificuldade de se localizar um doador compatível e não havia o problema da DECH

(doença do enxerto contra hospedeiro). Inicialmente havia muitas dúvidas sobre o real papel da reinfusão das células tronco autólogas na reconstituição hematopoética (GORIN et al., 1978). Um estudo realizado por Appelbaum e colaboradores (1978), mostrou definitivamente que as células-tronco eram essenciais para a boa evolução do transplante.

Usada inicialmente como fonte de células-tronco, a medula óssea hoje praticamente não é mais utilizada no transplante autólogo, sendo largamente substituída pelas células-tronco obtidas do sangue periférico. Desde a década de 1960 já se havia demonstrado a existência de células-tronco circulando no sangue periférico. A quantidade, porém, era insuficiente para reconstituição da hematopoese após o transplante (COTTLER-FOX et al., 2003). No início da década de 1980, demonstrou-se que, após o tratamento com quimioterapia (ciclofosfamida), ocorreu um aumento no número de células-tronco em circulação (ABRAMS et al., 1981).

Uma série de ensaios clínicos demonstrou as vantagens de se utilizar células-tronco do sangue periférico para o transplante autólogo: a recuperação hematopoética (neutrófilos e plaquetas) era mais rápida, assim como o tempo de hospitalização, a necessidade transfusional e os custos totais eram menores (SCHMITZ et al., 1996). Existe o risco de, durante a coleta das células-tronco hematopoéticas, serem também coletadas células neoplásicas. Embora seja evidenciada uma alta taxa de contaminação no material coletado, tanto na medula óssea quanto no sangue periférico, a maior parte das recidivas ocorre por persistência da neoplasia no paciente (NARAYANASAMI et al., 2001).

Uma etapa muito importante no transplante autólogo de medula óssea é a criopreservação da medula óssea ou das células tronco hematopoéticas periféricas. A criopreservação permite o armazenamento dessas células por longos períodos para os casos em que os pacientes fossem transplantados meses ou anos mais tarde.

O sucesso do processo de criopreservação dessas células fica evidente quando as mesmas regeneram a função da medula após altas doses de quimioterapia. A falha na recuperação hematopoética geralmente não é atribuída à criopreservação das células pluripotentes hematopoéticas, mas alguns investigadores correlacionam uma má criopreservação dessas células com o atraso na recuperação hematopoética após o transplante (MASSUMOTO et al., 1996).

#### 4.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Para pacientes que não possuem um doador compatível, o transplante autólogo de células hematopoéticas constitui uma alternativa terapêutica. Os primeiros estudos começaram a surgir em 1980, com a ideia de que o tratamento mieloablativo poderia ser utilizado de forma segura em pacientes com idade de até 60 anos, conforme a experiência nos transplantes singênicos (STOCKERL-GOLDSTEIN; BLUME, 1999). Esta estratégia poderia ser oferecida para um grande número de pacientes que entrasse em remissão. Apesar da preocupação com a reinfusão de células neoplásicas, modelos matemáticos, na época, sugeriam um significado menor para este problema. Estudos mais recentes, entretanto, demonstram a importância de células residuais como fontes de recidivas. Este fenômeno mostrou-se importante mesmo quando estudos moleculares eram incapazes de caracterizar a presença de doença neoplásica residual (BRENNER et al., 1993).

O transplante autólogo oferece baixos índices de complicações (5 a 10%) e sobrevida livre de doença em cinco anos de 20 a 25%. Já o transplante alogênico de doador aparentado tem mortalidade associada ao procedimento de 15 a 20% e sobrevida livre de doença em cinco anos de 35 a 45% e o procedimento com doador não aparentado tem mortalidade de 30% e sobrevida em cinco anos de 30%. O transplante autólogo tem papel limitado para pacientes com LMA em segunda remissão completa. O transplante alogênico deve ser considerado sempre que possível. Os índices de sobrevida são de 10 a 15% inferiores aos obtidos em primeira remissão completa (GUIMARÃES; ROSA, 2008).

#### 4.2 TRANSPLANTE AUTÓLOGO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

A quimioterapia combinada constitui o eixo principal de tratamento da LLA a mais de 25 anos. A maioria dos regimes terapêuticos modernos compreende uma fase de indução da remissão seguida das fases de consolidação da remissão e de manutenção. Um programa de tratamento pré-sintomático do sistema nervoso central deve sempre ser instituído precocemente (OLIVEIRA, 2004).

O transplante autólogo de células-tronco periféricas em pacientes com LLA, em primeira remissão não oferece

vantagens sobre a quimioterapia convencional. Entretanto, em segunda remissão, o transplante autólogo pode prolongar a sobrevida livre de doença (LAPORTE; LARSON, 1997).

Pacientes selecionados com mau prognóstico são considerados para TMO alogênico em primeira remissão se tiverem um doador aparentado HLA idêntico ou, em alguns centros, um doador não aparentado. Os transplantes autólogos não são recomendados devido à alta frequência de recaídas. A situação em pacientes em segunda remissão é mais complicada. Quando a recaída ocorre muito precocemente (durante o primeiro ano de tratamento), a quimioterapia convencional não tem potencial curativo. Portanto, nesta situação o TMO alogênico aparentado, ou não, é indicado. Em recaídas mais tardias da doença pode-se recomendar o transplante autólogo de medula óssea em segunda remissão dentro de protocolos de pesquisa (BILLET et al., 1993).

#### 4.3 TRANSPLANTE AUTÓLOGO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

O uso clínico do transplante autólogo, em LMC, continua limitado, apesar das várias tentativas de expandir sua indicação. Inicialmente, o procedimento era utilizado em pacientes com fases avançadas da doença e células coletadas em fase crônica. Um grande número de pacientes obteve um retorno da fase estável de doença, determinando a continuidade dos estudos em pacientes tratados ainda em fase crônica. Em 1997, uma análise de duzentos transplantados em vários centros observou uma probabilidade de sobrevida de 50% em seis anos (McGLAVE et al., 1994).

A possibilidade de se utilizar o transplante autólogo de medula óssea para pacientes com LMC como opção de tratamento foi considerada a partir da identificação de precursores hematológicos normais coexistindo com precursores com o cromossomo Philadelphia (Ph), particularmente em pacientes na fase inicial da doença (FRASSONI; PODESTA; PIAGGIO, 1999).

O transplante autólogo realizado com célula precursora obtida do sangue periférico ou medula óssea após mobilização com quimioterápicos e citocinas, determinou pelo menos temporariamente a restauração da hematopoese normal em pacientes com LMC (PIGNEUX et al., 2001).

O transplante de medula óssea autólogo em associação

com o Interferon IFN possibilitou que pacientes com LMC obtivessem respostas hematológicas, citogenéticas, citogenética molecular e molecular. As porcentagens menores de cromossomo Ph e de núcleos interfásicos com o gene BCR-ABL em amostras de medula óssea obtidas após transplante autólogo, em comparação às porcentagens das anormalidades cromossômica e gênica em amostras de medula óssea obtidas ao diagnóstico, indicaram que o procedimento não determinou a extinção do clone anormal na medula óssea dos pacientes avaliados, mas a diminuição numérica dos mesmos (CARVALHO, 2003).

#### 4.4 TRANSPLANTE AUTÓLOGO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

O tratamento da leucemia linfóide crônica (LLC) deve considerar uma série de variáveis desde dados individualizados do paciente até os recursos terapêuticos mais recentes disponíveis para a mesma sendo estas associações de terapias de alta dose seguida por transplante alogênico ou autólogo, anticorpos monoclonais (rituximab e/ou alemtuzumab) em combinação com análogos da purina (fludarabina) entre outros (SOUZA, 2005).

Pacientes com LLC têm benefício questionável e temporário com o transplante autólogo (GUIMARÃES; ROSA, 2008). Os transplantes de célula progenitora hematopoética, tanto de medula óssea como do sangue periférico, são alternativas terapêuticas de uso eventual e em casos muito bem selecionados na LLC. A rigor, tanto o transplante autólogo como alogênico são possíveis, porém em circunstâncias diferentes. O transplante autólogo é um procedimento viável até os 70 anos de idade e tem baixa mortalidade (4% - 19%). Na LLC a cuidadosa seleção de pacientes, com adequado manuseio das complicações, incluindo as infecções oportunistas é crítico. A coleta da célula progenitora, por aférese, esta sempre contaminada com células residuais da LLC e essa coleta pode ter uma quantidade muito pequena de células, principalmente em pacientes politratados. O principal critério para a utilização do transplante autólogo é de pacientes com doença ainda sensível preferencialmente em remissão completa (DREGER; MONTSERRAT, 2002). Dentro deste critério, a sobrevida global em quatro anos é de 50 a 80%, porém este não é um procedimento de potencial curativo (SOUZA, 2005).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os diversos tipos de tratamento das leucemias visam a uma sobrevida livre de doença para os pacientes por um longo período de tempo. Foi neste contexto que o presente trabalho buscou evidenciar a eficácia dessas formas de tratamento com o principal foco ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Este tipo de transplante constitui uma importante terapia para tratamento das leucemias em casos onde o paciente a ser transplantado não possui um doador HLA compatível. Porém, um dos principais problemas do transplante autólogo é a sua alta taxa de recaída.

Na leucemia mielóide aguda o transplante autólogo oferece baixos índices de complicações (5% a 10%) e sobrevida livre de doença em 5 anos de 20% a 25%. O transplante autólogo para a LMA em segunda remissão tem papel limitado, o transplante alogênico deve ser considerado sempre que possível.

Para a leucemia linfóide aguda, o transplante autólogo não oferece vantagens para pacientes em primeira remissão sobre a quimioterapia convencional. Entretanto, em segunda remissão, o transplante autólogo pode prolongar a sobrevida livre da doença.

Na leucemia mielóide crônica, o transplante autólogo continua limitado e a possibilidade de utilização deste como opção de tratamento foi considerada pela identificação de precursores hematológicos normais coexistindo com os precursores com o cromossomo Philadelphia, particularmente em pacientes na fase inicial da doença. O transplante autólogo realizado com célula precursora obtida do sangue periférico ou medula óssea após mobilização com quimioterápicos determinou, pelo menos temporariamente, a restauração da hematopoese normal.

Em associação com o interferon (IFN) o transplante autólogo possibilitou respostas hematológicas constatando-se porcentagens menores de cromossomo Philadelphia e de núcleos interfásicos com o gene BCR-ABL. Em comparação às porcentagens das anormalidades cromossômicas e gênicas em amostras de medula obtidas ao diagnóstico, indicaram que o procedimento não determinou a extinção do clone anormal, mas a diminuição numérica dos mesmos.

Pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) têm benefícios questionáveis e temporários com o transplante autólogo, porém este é um procedimento viável até os 70 anos

de idade e tem baixa mortalidade. O principal critério para a utilização de transplante autólogo na LLC é de pacientes com doença ainda sensível, preferencialmente em remissão completa. Nesta perspectiva a sobrevida em quatro anos é de 50% a 80%, porém este não é um procedimento com potencial curativo.

Ao final deste trabalho pôde-se concluir que o transplante autólogo constitui uma importante terapia para o tratamento da leucemia, pois a disponibilidade de doadores para as outras modalidades de tratamento é realidade para poucos. Mesmo que considerando sua baixa aplicabilidade para algumas leucemias, esta deve ser uma técnica sempre colocada em evidência, pois cada vez mais se têm aumentado os estudos com relação a esta, bem como sua aplicabilidade para que o paciente possa ter uma sobrevida livre da doença cada vez maior.

## REFERÊNCIAS

ABRAMOVICI, S.; WAKSMAN, R. **Pediatria: Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo, SP: Cultura Médica, 2003.

ABRAMS, R. A. et al.. Cyclophosphamide treatment expands the circulating hematopoietic stem cell pool in dogs. **Journal of Clinical Investigation**, v. 67, p. 1392-1399, 1981.

APPELBAUM, F. R. et al.. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. **Blood**, v. 52, p. 85-95, 1978.

AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C.. Fontes de Células Tronco – Hematopoéticas para Transplantes. **Medicina**, v. 33, p. 381-389, 2000.

BILLET, A. L. et al.. Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, n. 81, p. 1651-1657, 1993.

BONASSA, E. M. A.. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 2. ed.. São Paulo, SP: Atheneu, 2000.

BRENNER, M. K. et al.. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. **Lancet**, v. 341, p. 85-86, 1993.

CARVALHO, W. F.. **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-Hematologia**. 7. ed.. Belo Horizonte, MG:

Coopmedp, 2002.

CARVALHO, P. V. B. **O transplante autólogo de medula óssea como terapêutica para pacientes com leucemia mielóide crônica.** 2003. 90fls. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP: Unicamp, 2003.

CHIATTONE, C. S.; FALCÃO, R. P. Leucemia Linfóide Crônica: nova visão de uma velha doença. 27. ed.. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 4, p. 227-228, 2005.

COTTLER-FOX, M. H. et al. Stem cell mobilization. **Hematology**, p. 419-437, 2003.

DOBBIN, J. Serviço de Hematologia. [S. l.]: Hospital do Câncer; **INCA**, 2008.

DREGER, P.; MONTERRAT, E.. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia**, n. 16, p. 985-992, 2002.

FERREIRA, M. L.; CARVALHO, J. C. M.. Leucemia Linfóide Aguda em adulto: relato de caso. **Revista Médica Ana Costa**, v. 9, n. 3, p. 63-65, 2004.

FISCHER, G. B.; SCROFERNEKER, M. L.. **Imunologia básica e aplicada.** São Paulo, SP: Segmento Farma, 2007.

FRASSONI, F.; PODESTA, M.; PIAGGIO, G.. Normal and leukemia haematopoiesis in bone marrow and peripheral blood of patients with chronic myeloid leukemia. **Baillieres Best Practice Research Clinical Haematology**, v. 12, n. 1-2, p. 199, 1999.

GORIN, N. C. et al. High dose combination chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in patients with solid tumors and acute leukemias. **Nouvelle Presse Médicale**, v. 7, p. 4105-4110, 1978.

GULATI, S. C.; YAHALOM, J.; PORTLOCK, C.. Autologous bone marrow transplantation. **Current Problems in Cancer**, v. 15, p. 1-57, 1991.

GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D.. **Rotinas em oncologia.** Porto Alegre, RS: Artmed, 2008.

JUTTNER, C. A. et al. Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia produce prompt but incomplete hemopoietic

reconstitution after high dose melphalan or supralethal chemoradiotherapy. **British Journal of Haematology**, v. 61, p. 739-745, 1985.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer:** Tipos de Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>>. Acesso em: 17 fev. 2011.

LAPORTE, G. F.; LARSON, R. A.. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **Seminars in Oncology**, v. 24, p. 70-78, 1997.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia propedêutica e clínica.** 2. ed.. Rio de Janeiro, RJ: MEDSI, 1999.

MASSUMOTO, C. M. et al. Close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Bone marrow transplant**, v. 17, p. 351-356, 1996.

MASSUMOTO, C.; MIZUKAMI, S.. Transplante Autólogo de Medula Óssea e Imunoterapia Pós-Transplante. **Medicina**, v. 33, p. 405-414, 2000.

McGLAVE, P. B. et al. Autologous transplants for chronic myelogenous leukemia: results from eight transplant groups. **Lancet**, v. 343, p. 1486-1488, 1994.

NARAYANASAMI, U. et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. **Blood**, v. 98, p. 2059-2064, 2001.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A.. Infecções em Transplante de Medula Óssea. **Medicina**, v. 33, p. 278-293, 2000.

OLIVEIRA, R. A. G.. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo, SP: Roca, 2004.

PEDROSA, F.; LINS, M.. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, p. 63-68, 2002.

PIGNEUX, A. et al. Autografting with unmanipulated stem cells: The European experience. In: CARRELA, A. M. et al. **Chronic Myeloid Leukemia.** London: Martin Dunitz, 2001. p. 421-430.

PRAXEDES, L. G.; YONEYAMA, T.. Controle ótimo para o

tratamento quimioterápico da leucemia. In: ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E PÓS-GRADUAÇÃO DO ITA, 12., 2006, São José dos Campos. **Anais...** São José dos Campos, SP: Instituto Tecnológico de Aeronáutica, 2006. p. 16-19.

RIBEIRO, R.. Leucemia linfóide aguda na infância e adolescência. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (Eds.). **Hematologia: Fundamentos e prática**. São Paulo, SP: Ateneu, 2001. p. 487-518.

ROCHA, V. et al.. Related cord blood transplant: the Eurocord experience from 78 transplants. **Bone Marrow Transplant**, v. 21, p. 59-62, 1998.

SCHMITZ, N. et al.. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. **Lancet**, v. 347, p. 353-357, 1996.

SOUZA, C. A.. Estratégias de Tratamento da Leucemia Linfóide Crônica Recidivada ou Resistente Incluindo Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 283-286, 2005.

STOCKERL-GOLDSTEIN, K. E.; BLUME, K. G.. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. In: THOMAS, E. D. et al. (Eds.). **Hematopoietic cell transplantation**. Boston: Blackwell-Science, 1999. p. 823-834.

TABAK, D. G.. Transplante de Medula Óssea em Leucemia Mielóide Aguda. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 22, p. 55-62, 2000.

UCKUN, F. M. et al.. Clinical significance of MLL-AF4 fusion transcript expression in the absence of cytogenetically detectable t(4;11) (q21;q23) chromosomal translocation. **Blood**, v. 3, n. 92, p. 810-821, 1998.

VENDRAME, G. C. B.. Alterações cromossômicas e frequência do rearranjo gênico BCR/ABL ao diagnóstico, tratamento com mesilato de imatinibe e após transplante de medula óssea em leucemia mielóide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 1, n. 28, p. 79-80, 2006.

VIANA, M. B.. Leucemias e linfomas pediátricos. In: MURAD, A. M. (Ed.). **Oncologia: Bases clínicas do tratamento**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1996. p. 372-383.

VIANNA, J. C. C.; ALMEIDA, E. C. P.. Leucemia Mielóide Crônica: Tratamentos Empregados Nas Diferentes Fases da Doença. **Saúde e Ambiente em Revista**, Duque de Caxias, v. 1, n. 2, p. 60-69, jul./dez. 2006.

WUJEIK, D. Leukemia. In: YARBO, C. H. et al.. **Cancer nursing: principles and practice**. 5. ed.. Toronto: Jones and Bartlett, 2000. p. 1244-1268.

Recebido em: 18 Abril 2010

Aceito em: 21 Fevereiro 2011