

# Cartilhas

GEDIB

## Transplante de Medula Óssea nas DIIs



## O TMO nas DIIs

O Transplante de Medula Óssea (TMO), também denominado de Transplante de células tronco hematopoéticas, é um procedimento consagrado, ganhador de prêmio Nobel, e utilizado para tratar pacientes com doenças malignas do sangue, doenças hereditárias incuráveis e

doenças autoimunes graves onde os tratamentos habituais não controlam a moléstia. As doenças inflamatórias intestinais, em especial a Doença de Crohn, se encaixam entre as doenças autoimunes passíveis de serem beneficiadas com o Transplante de células tronco hematopoéticas (TMO).

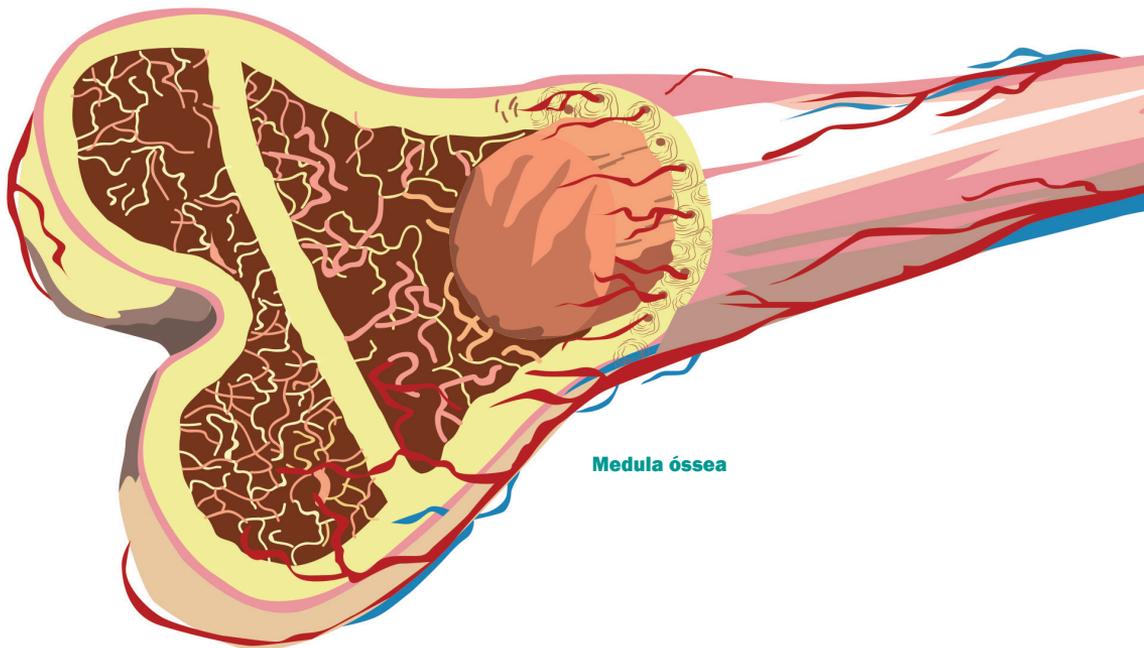


Esta é uma iniciativa do GEDIB para favorecer o acesso dos Médicos especialistas em DII e profissionais com atividades multidisciplinares, uma forma lúdica de informar seus pacientes sobre aspectos decisivos das doenças. Este material foi produzido por médicos com o intuito de fornecer subsídios lúdicos para especialistas explicarem as Doenças inflamatórias intestinais aos seus pacientes.

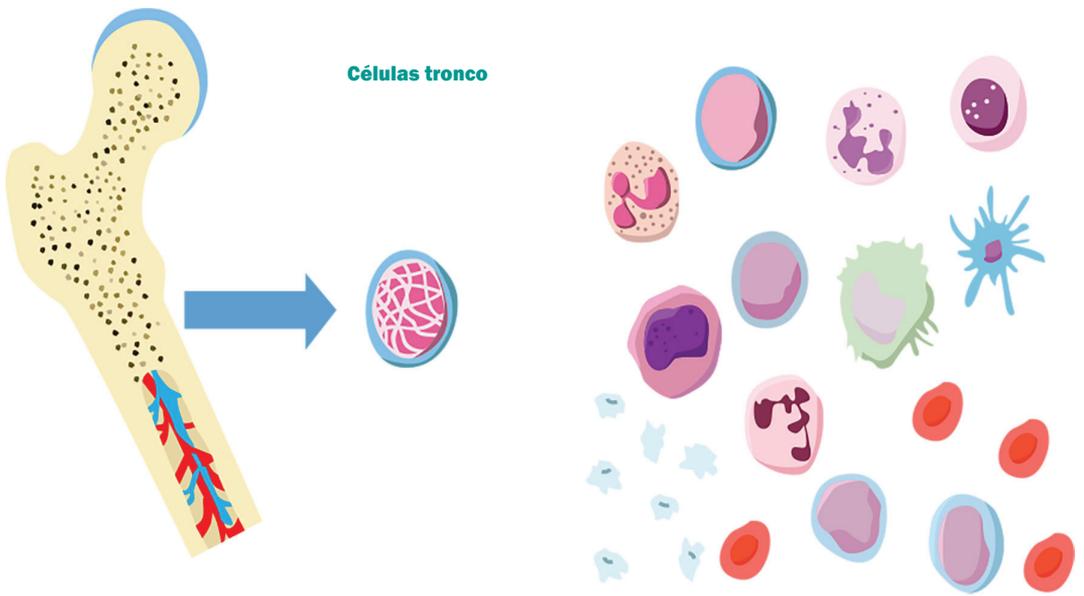
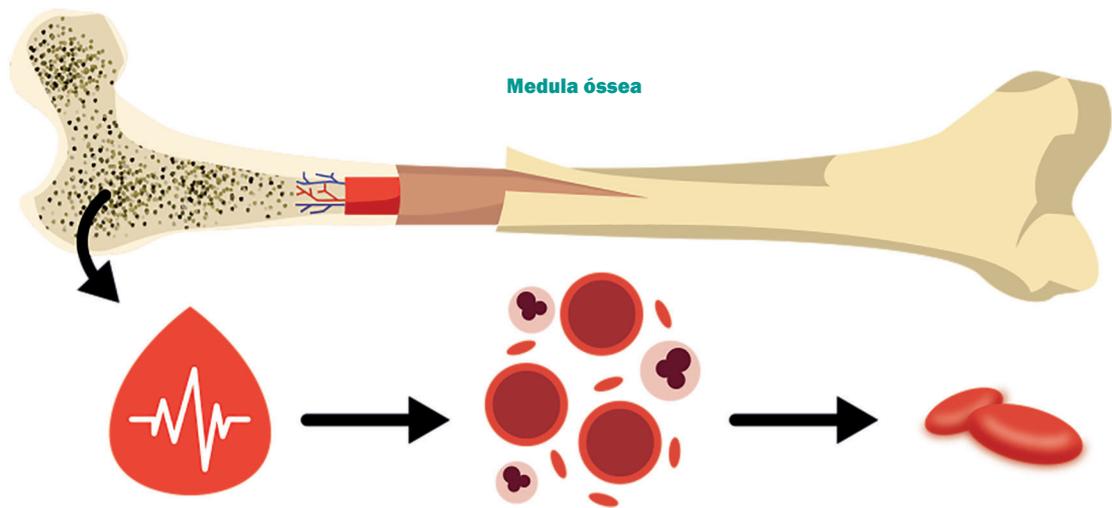
A Medula óssea, tutano do osso, é o local produtor dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas que circulam por todo o corpo. Possui uma estrutura de células de apoio e interfere em todo o organismo. Os glóbulos vermelhos tem função de levar o oxigênio a todo o organismo. As plaquetas cuidam do equilíbrio da coagulação do sangue e de conter sangramentos. Os glóbulos brancos nos defendem contra os agressores de nosso organismo como infecções, e são específicos



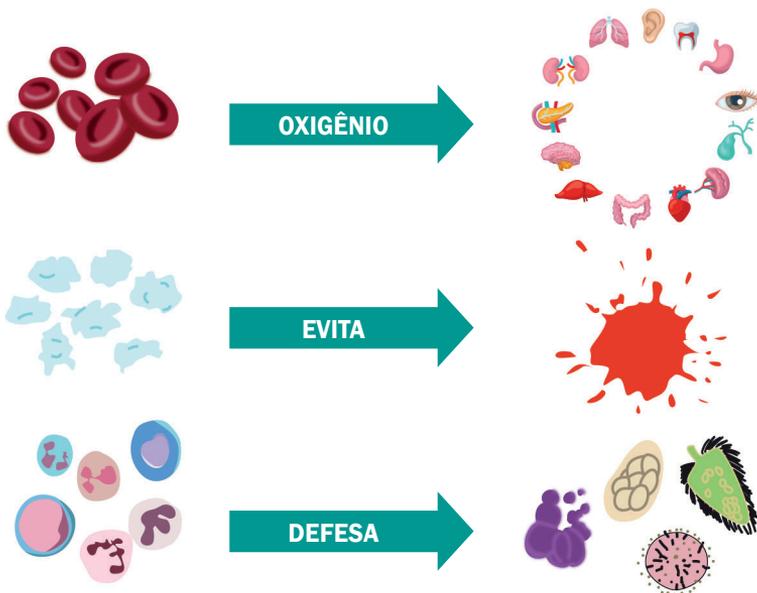
**Glóbulos vermelhos**



**Medula óssea**



em suas funções e qualificações. Dentre estes estão os linfócitos que se relacionam com outros órgãos como o timo, gânglios, baço e fígado, de vários tipos e cuidam do sistema imune. Nas doenças autoimunes, como a Doença de Crohn, o sistema imune está desregulado e é o responsável pela doença.



O TMO depende do local de onde vem as células para o transplante. Quando as células são do próprio paciente ele é denominado autólogo ou autogênico. Quando provém de outra pessoa, ou seja, de um doador, é denominado alogênico. As células para o transplante podem vir diretamente da medula óssea, obtidas por punções na medula óssea, do sangue periférico obtidas como se fosse uma doação de sangue em máquinas de coletas espe-

ciais, ou de sangue de cordão umbilical colhidas de recém nascidos na hora do nascimento, congeladas e guardadas em bancos de sangue de cordão. O doador pode ou não ser parente e os resultados das modalidades difere. A decisão quanto ao tipo de transplante mais indicado é do médico, considerando o tipo de doença a tratar. Nas doenças autoimunes o transplante autólogo é o mais utilizado.

## O uso do TMO nas DIIs

O TMO é utilizado na Doença de Crohn com o objetivo de reorganizar o sistema imune desregulado que está atuando contra o próprio organismo e causando inflamações e lesões em todo intestino, interferindo na qualidade de vida e nas mínimas ações diárias dos pacientes. O TMO não é garantia de cura da moléstia, mas é um procedimento utilizado para a doença desde 1993, em pacientes que tivessem também uma doença maligna do sangue. Desde 2010 o TMO é feito em pacientes com Crohn, com resulta-

dos de desaparecimento dos sintomas, suspensão dos medicamentos e melhora imediata na qualidade de vida. A melhora das lesões intestinais, dos sintomas como diarreia, dor abdominal é observado, e também a cicatrização das lesões após o transplante.

O TMO, diferentemente dos outros tratamentos (antinflamatórios, corticoides, imunossupressores ou biológicos), geralmente usados continuamente durante anos, é realizado uma única vez e visa livrar o paciente deste uso contínuo que, inclusive não os isenta do risco





de cirurgias futuras. Estudos demonstraram redução do uso de medicamentos por longos períodos e redução de novas cirurgias. Novos estudos continuam a ser realizados para determinar a real posição do TMO no tratamento da Doença de Crohn. A indicação de quem deve fazer o TMO ainda está para ser determinada. Estudos internacionais e brasileiros demonstram que pacientes com Doença grave, em que os remédios não são eficazes, que tenham passado por cirurgias de repetição ou apresentem risco de novas cirurgias, que apresentem histórico de terem utilizado pelo

menos 2 agentes biológicos com perda de resposta, podem indicar os candidatos ao TMO.

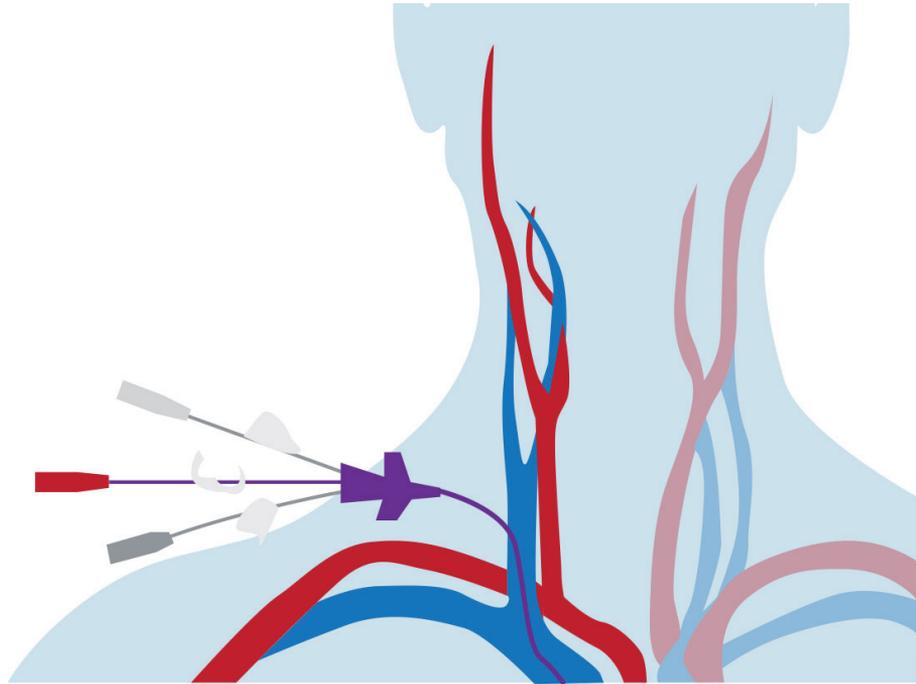
## Passo a passo

O TMO consta dos seguintes passos:

- Avaliação criteriosa sobre a existência algum tipo de doença anterior, ou problema que possa interferir no bom andamento do Transplante. O TMO é um procedimento clínico e não cirúrgico.
- Realização prévia de exames laboratoriais, colonoscopia, exames de imagem como enterorressonância, visan-

do determinar o grau de gravidade da doença e obter resultados para se avaliar a melhoria da doença ao TMO no longo prazo.

- Implante de cateter venoso central. O tipo de cateter é definido pelas características do paciente e da disponibilidade de pessoal para cuidar do cateter durante todo TMO



### **Implante de Cateter Venoso Central.**

- Ao lado um tipo de cateter Permicath, que permite medicações, transfusões e coleta das células progenitoras Hematopoéticas em bancos de sangues.
- O implante do cateter é realizado em Centro cirúrgico sob anestesia e guiado por ultrassom.
- O Permicath é um cateter de longa permanência que pode ficar implantado durante todo o procedimento e em domicílio caso o

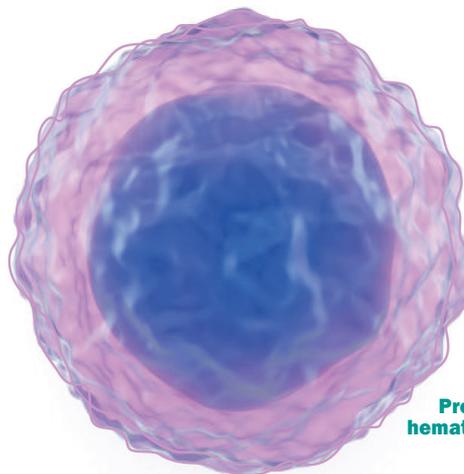
paciente não esteja internado.

- Existem outros tipos de cateteres que poderão ser utilizados a depender de cada caso.
- Após este passo se iniciará a fase de mobilização.

### **Mobilização**

É a fase em que se procura iniciar o tratamento da doença com imunossu-

pressão com a Ciclofosfamida, junto ao medicamento filgrastima para aumentar o número de células progenitoras do sangue para serem colhidas na fase seguinte, denominada de aferese. Estas células são importantes para o transplante e visam reduzir o tempo em que o organismo após o transplante fica com baixo número de células e risco de infecções. Não é necessário estar internado



**Célula  
Progenitora  
hematopoética**



**Coleta de sangue**

nesta fase inteira, mas o paciente dependerá dos cuidados médicos e uso de medicamentos para reduzir efeitos tóxicos da imunossupressão. Após 5 (cinco) ou 10 (dez) dias em média, na dependência da decisão médica, ocorrerá a fase de coleta de células progenitoras do sangue para o transplante.

## Coleta de Células Progenitoras Hematopoiéticas

A coleta se realiza em banco de sangue, sob acompanhamento médico, em máquinas especializadas de aferesis. Geralmente em sessão de 4 horas em média, são coletadas e separadas um número de células suficientes para o TMO. O procedimento poderá ser repetido nos dias subsequentes a depender do número de células obtidas.

Após, as células são enviadas ao laboratório de CTC da Unidade para os procedimentos de manipulação do material para congelamento.

### **Criopreservação**

O material coletado é manipulado para ser congelado pela equipe do CTC e preservado com substâncias crioprotetoras intracelulares para evitar que as suas células se arrebetem,



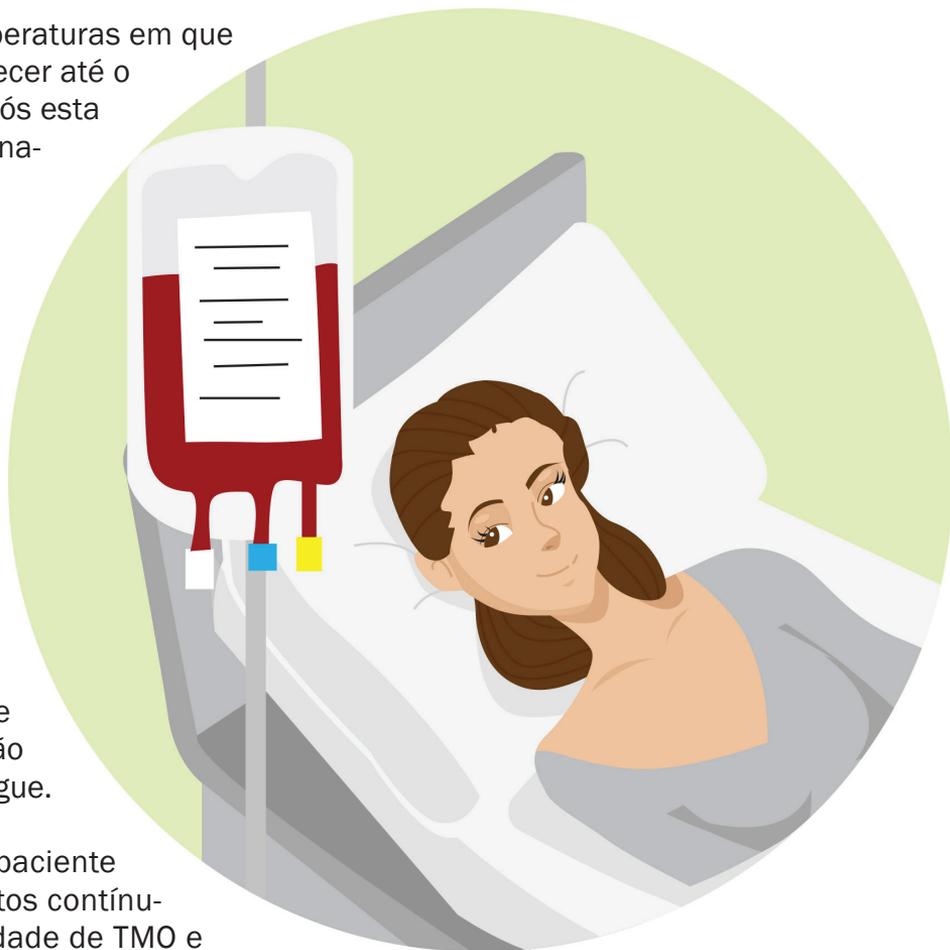
devido às baixas temperaturas em que elas terão de permanecer até o dia do transplante. Após esta fase temos o condicionamento.

### **Condicionamento**

Os pacientes deverão permanecer em repouso por um período entre 7 e 10 dias, após a coleta. O condicionamento é a fase de tratamento sobre a sua medula óssea com o uso de medicamentos imunossupressores em altas doses que interferirão na produção dos elementos do sangue.

Durante 4 a 5 dias o paciente receberá medicamentos contínuos, internado, na Unidade de TMO e permanecerá sob cuidados médicos, hidratação e medicamentos para o controle dos efeitos negativos das drogas utilizadas. Medidas de prevenção

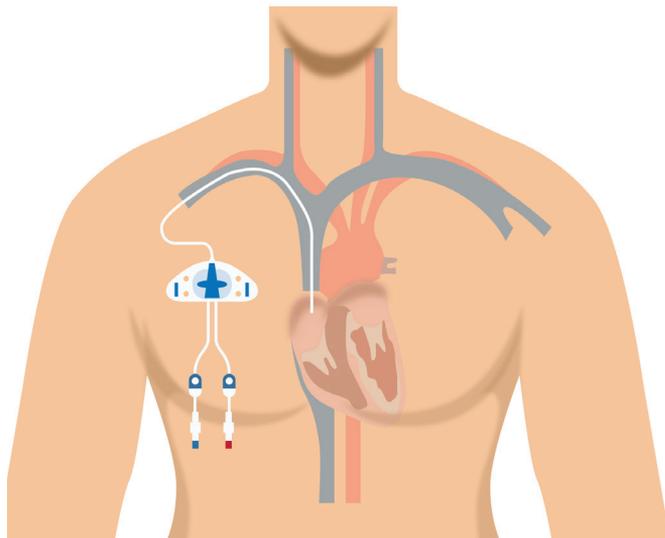
serão utilizadas para se evitar estes efeitos que podem se prolongar durante todo Transplante.



## Dia do Transplante

Este é o dia da reinfusão das células que foram coletadas no dia da Aféresis, e que estavam congeladas e criopreservadas a  $-86^{\circ}\text{C}$ .

O material é reconstituído e, sob supervisão da equipe, é realizada a infusão das células direta-



mente no Cateter Venoso Central que já está implantado.

## Aplasia

Após o dia do transplante vários eventos podem ocorrer, dentre eles, infecções e pancitopenia periférica (queda do número de glóbulos). Antibióticos profiláticos e transfusões podem ser necessárias e manifestações como, queda de cabelo, alterações na alimentação e dificuldades para ingerir alimentos podem ocorrer. Cansaço e mal estar geral também podem ocorrer. Neste período, os cuidados médicos da hematologia e gastroenterologia são fundamentais. Outros profissionais também podem contribuir para prevenir efeitos colaterais, que são previsíveis em uma equipe afeita ao TMO em Doenças Autoimunes e em especial na Doença de Crohn. Após 10 dias do dia da infusão ocorre a recuperação dos glóbulos no sangue periférico.



## Enxertia (pega)

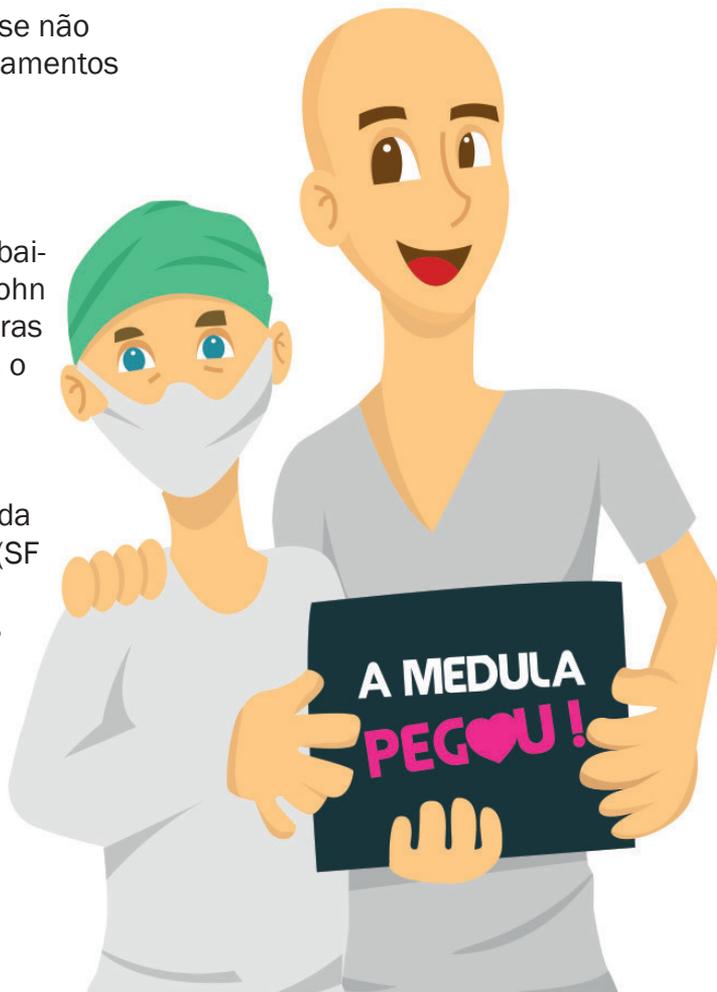
Este é o dia da recuperação dos glóbulos no sangue, um dia de festa em que o paciente sente no corpo a recuperação. A alta hospitalar ocorrerá após a retirada do cateter venoso central e se não houver necessidades de medicamentos ou transfusões.

## Conclusões

- O TMO é seguro e apresenta baixa toxicidade na Doença e Crohn
- A Coleta de Células Progenitoras hematopoéticas é eficaz para o TMO.
- Impacto clínico imediato na Qualidade de vida é imediato
- A Melhora na qualidade de vida de longo prazo é constatada (SF 36 e IBDQ)
- Foram observadas remissões clínicas, endoscópicas, de imagens e histologia.
- A suspensão de Imunossuppressores, de corticoesteróides e de agentes biológicos foram observados no longo

prazo.

- Estudos clínicos e controlados são necessários para se determinar a importância do TMO no tratamento da Doença de Crohn.



## REFERÊNCIAS

1. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol.* 1993 Jun;43(2):157-8. doi: 10.1002/ajh.2830430223. PMID: 8342550.
2. Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(3):651-2. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.01059.x. PMID: 9858212.
3. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y, Karpus WJ, Luo K, Jovanovic B, Traynor A, Karlin K, Stefoski D, Burns WH. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood.* 2003 Oct 1;102(7):2373-8. doi: 10.1182/blood-2003-03-0877. Epub 2003 Jul 3. PMID: 12842989.
4. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziaik P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010 Dec 23;116(26):6123-32. doi: 10.1182/blood-2010-06-292391. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837778.
5. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, Gouvêa Faria MA, de Quadros LG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015 Mar-Apr;37(2):136-9. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.01.002. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25818827; PMCID: PMC4382571.
6. Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, Rovira M, Satsangi J, Farge D, Hawkey CJ; ASTIC trial group; European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party; European Crohn's and Colitis Organisation. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;2(6):399-406. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28497755.
7. Ruiz MA, Kaiser RL Jr, de Quadros LG, Piron-Ruiz L, Peña-Arciniegas T, Faria MAG, Siqueira RC, Pirozzi FF, Kaiser FSL, Burt RK. Low toxicity and favorable clinical and quality of life impact after non-myeloablative autologous hematopoietic stem cell transplant in Crohn's disease. *BMC Res Notes.* 2017 Oct 6;10(1):495. doi: 10.1186/s13104-017-2824-1. PMID: 28985769; PMCID: PMC5639601.
8. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, de Quadros LG, Caseiro GHX, Oliveira AF, Peña-Arciniegas T, Piron-Ruiz L, Kaiser FSL, Oliveira VL. Hematopoietic stem cell transplantation in a severe refractory Crohn's disease patient with intestinal stoma: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2017 Oct 24;10:353-359. doi: 10.2147/IMCRJ.S139552. PMID: 29123428; PMCID: PMC5661443.
9. Ruiz MA, Junior RLK, Piron-Ruiz L, Saran PS, Castiglioni L, Quadros LG, Pinho TS, Burt RK. Medical, ethical, and legal aspects of hematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease in Brazil *World J Stem Cells.* Oct 26, 2020; 12(10): 1113-1123. doi: 10.4252/wjsc.v12.i10.1113

Autores:

### **Milton Artur Ruiz**

Coordenador da Unidade de TMO e Terapia celular do Hospital da Beneficência Portuguesa de S. José do Rio Preto, SP.

### **Roberto Luiz Kaiser Junior**

Diretor Clínico da Kaiser Clínica Hospital Dia. Serviço de Gastroenterologia do Hospital da Beneficência de São José do Rio Preto, SP

Copyright @ gediib, 2021 - Direitos totais reservados com exclusividade pelo Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB - Reprodução total ou parcial proibida. Av. Brigadeiro Faria Lima 2391 - 10 andar - CEP 01452-000 - www.gediib.org.br

Cartilhas



ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE