

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Amanda Azzoni Carbonari**

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA: EXPLORANDO O PAPEL DAS TERAPIAS  
REGENERATIVAS NO CONTROLE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

**São Paulo**

**2024**

**Amanda Azzoni Carbonari – RA: 010783**

**Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas na Esclerose  
Múltipla: Explorando o Papel das Terapias Regenerativas no Controle da  
Progressão da Doença.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Juliana Vieira S. Bianchi, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Carbonari, Amanda Azzoni

Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas na esclerose múltipla: explorando o papel das terapias regenerativas no controle da progressão da doença / Amanda Azzoni Carbonari. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2024.

53 p.

Orientação de Juliana Vieira S. Bianchi.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2024.

1. Diagnóstico 2. Escala de avaliação 3. Esclerose múltipla 4. Remoção de componentes sanguíneos 5. Transplante de células-tronco hematopoéticas I. Bianchi, Juliana Vieira S. II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8

**Amanda Azzoni Carbonari – RA: 010783**

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA: EXPLORANDO O PAPEL DAS TERAPIAS  
REGENERATIVAS NO CONTROLE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

---

**Juliana Vieira S. Bianchi**

---

**Professor Examinador**

## RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica, crônica e autoimune, ou seja, as células de defesa do organismo atacam o próprio sistema nervoso central, provocando lesões cerebrais e medulares que, com a progressão da doença, causam incapacidade no portador. Atualmente, não existe um marcador biológico específico para o diagnóstico da esclerose múltipla, o mesmo é obtido baseado em um conjunto de informações adquiridas por meio de exames laboratoriais, de imagem e sintomas característicos da doença. Após o diagnóstico, o médico neurologista utiliza a escala expandida de estado de incapacidade (EDSS) para determinar o grau de incapacidade do paciente no momento da avaliação e, após o início do tratamento, acompanhar a sua regressão, estabilidade ou progressão. Os métodos de tratamento utilizados atualmente para essa doença são à base de fármacos imunossupressores. Nas últimas décadas, uma nova terapia vem sendo testada em relação à segurança e eficácia para o controle da progressão da doença. A terapia em questão utiliza o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Nesse trabalho, foram revisados dois estudos clínicos com resultados publicados na revista médica *JAMA Neurology* (2015). Avaliando os métodos, desenho, população, esquema terapêutico e resultados de dois estudos que testaram o TCTH para a EM, foi apresentado que o TCTH possui um possível potencial terapêutico no controle da progressão da doença. A partir da revisão realizada sob o primeiro estudo, foi identificado que, após os 5 anos de estudo, 41,66% dos participantes não apresentaram uma progressão da doença. Embora a taxa não seja elevada, considera-se que a terapia tenha uma possível e considerável influência no controle da progressão da doença. Ademais, após a revisão do segundo estudo, foi possível identificar uma sobrevida livre de progressão consideravelmente maior do que a apresentada no primeiro estudo. Após os 5 anos de acompanhamento, foi observado que 84,6% dos seus participantes não apresentaram uma progressão da doença. Entretanto, a quantidade de estudos realizados até hoje e o baixo número de participantes testados nesses estudos, não nos permite alegar com convicção a segurança e eficácia desse tratamento. Dessa forma, ainda se vê a necessidade da condução de mais estudos clínicos, com um maior número de participantes, para assim, determinar de forma assertiva a segurança e eficácia desse método de tratamento.

Palavras-chave: esclerose múltipla; transplante de células tronco hematopoiéticas; diagnóstico; apresentação clínica; aférese; EDSS.

## **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is a neurological, chronic and autoimmune disease, in other words, the body's defense cells attack its own central nervous system, causing brain and spinal cord lesions which, as the disease progresses, cause disability in the sufferer. Currently, there is no specific biological marker for diagnosing multiple sclerosis, which is obtained based on a set of information acquired through laboratory tests, imaging and symptoms characteristic of the disease. After diagnosis, the neurologist uses the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to determine the patient's degree of disability at the time of assessment and, after starting treatment, to monitor its regression, stability or progression. The treatment methods currently used for this disease are based on immunosuppressive drugs. In recent decades, a new therapy has been tested for safety and efficacy in controlling the progression of the disease. The therapy in question uses Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). In this study, we reviewed two clinical studies with results published in the medical journal JAMA Neurology (2015). By evaluating the methods, design, population, therapeutic regimen and results of two studies that tested HSCT for MS, it was shown that HSCT has possible therapeutic potential in controlling disease progression. From the review carried out under the first study, it was identified that after 5 years of study, 41.66% of the participants had not shown progression of the disease. Although the rate is not high, therapy is considered a possible and considerable influence on controlling the disease's progression. Furthermore, after reviewing the second study, it was possible to identify a considerably higher progression-free survival rate than that shown in the first study. After 5 years of follow-up, it was observed that 84.6% of its participants had not progressed with the disease. However, the number of studies carried out to date and the low number of participants tested in these studies do not allow us to claim with conviction the safety and efficacy of this treatment. Therefore, there is still a need to conduct more clinical studies with a larger number of participants to assertively determine the safety and efficacy of this treatment method.

Keywords: multiple sclerosis; hematopoietic stem cell transplantation; diagnosis; clinical presentation; apheresis; EDSS.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Filtros utilizados para a realização da busca inicial na plataforma <i>Clinical Trials</i> referente aos estudos clínicos .....	17
<b>Figura 2</b> - Critério utilizado para selecionar quais estudos seriam utilizados como base central para execução do trabalho .....	17
<b>Figura 3</b> - Cursos da Esclerose Múltipla .....	19
<b>Figura 4</b> - Lesões encontradas em Esclerose Múltipla.....	21
<b>Figura 5</b> - Pontos importantes relacionados ao desenho dos estudos 13 e 14 .....	30
<b>Figura 6</b> - Pontos importantes relacionados a população dos estudos 13 e 14 .....	31
<b>Figura 7</b> - Esquemas Terapêuticos dos estudos 13 e 14.....	33
<b>Figura 8</b> - Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo 13.....	36
<b>Figura 9</b> - Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo 14.....	43

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Resumo dos Resultados Obtidos a Partir da Busca Realizada no <i>Clinical Trials</i> .....	28
<b>Gráfico 2</b> - Status dos pacientes após 5 anos do transplante de células tronco.....	39
<b>Gráfico 3</b> - Resultados obtidos após 5 anos do transplante de células tronco hematopoiéticas.....	40
<b>Gráfico 4</b> - Resultados referentes ao número de participantes que sofreram progressão de doença após 5 anos de estudo.....	46
<b>Gráfico 5</b> - Resultados referentes a porcentagem de participantes que sofreram progressão de doença ao longo dos 5 anos de estudo.....	46

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Sistemas Funcionais avaliados no EDSS.....	22
<b>Quadro 2</b> - Interpretação dos sistemas funcionais e resultados do EDSS.....	23
<b>Quadro 3</b> - Estudos encontrados por meio da busca realizada no <i>Clinical Trials</i> .....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

EM - Esclerose Múltipla

SNC - Sistema Nervoso Central

EMRR - Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMPP - Esclerose Múltipla Progressiva Primária

EMRP - Esclerose Múltipla Recorrente Progressiva

EMSP - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

BO - Bandas Oligoclonais

LCR - Líquido Cefaloraquidiano

DMT - *Disease-Modifying Therapy*

RM - Ressonância Magnética

SF - Sistemas Funcionais

TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

EA - Evento Adverso

QT - Quimioterapia

CY - Ciclofosfamida

aHSC - *Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

CTH - Célula Tronco Hematopoiética

RR - Remitente Recorrente

EUA - Estados Unidos da América

mg – Miligrama

Kg - Kilograma

## **LISTA DE SIGLAS**

EFS - Sobrevivência sem morte ou sem atividade de doença

PPC-TCTH - Porcentagem de participantes que concluíram os 5 anos de acompanhamento após o TCTH

DIT - Disseminação no Tempo

DIS - Disseminação no Espaço

EDSS - Escala Expandida do Estado de Incapacidade

G-CSF - Fator Estimulante de Colônias Granulocíticas

FDA - *Food and Drug Administration*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. OBJETIVO</b> .....	15
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
4.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ESCLEROSE MULTIPLA.....	18
4.2 DIAGNÓSTICO.....	20
4.3 ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE (EDSS).....	22
4.4 TRANSPLANTE DE CELULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	25
4.4.1 <b>Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas na Esclerose Múltipla</b> ..	25
4.4.2 <b>Estudos com resultados publicados em bibliotecas científicas</b> .....	29
4.4.2.1 Estudo 13.....	34
4.4.2.2 Estudo 14.....	41
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é a principal doença desmielinizante do SNC (Sistema Nervoso Central) e uma das doenças neurológicas mais prevalentes no mundo, apresentando cerca de 2,8 milhões de portadores no contexto global e, em muitos países, é a principal causa de comprometimento neurológico não traumático em jovens (MSIF, Atlas da EM, 3ª Edição, 2020).

Atinge com maior incidência o gênero feminino e surge mais frequentemente no jovem adulto (entre os 18 e os 40 anos), apesar de, nos dias de hoje, a EM começar a se manifestar em idades mais precoces e/ou mais tardias (ANEM, 2023). Há pelo menos 30 mil pessoas vivendo com EM que são menores de 18 anos. (MSIF, Atlas da EM, 3ª Edição, 2020).

A EM é uma doença neurológica, crônica e autoimune, ou seja, as células de defesa do organismo atacam o próprio sistema nervoso central, provocando lesões cerebrais e medulares (ABEM, 2023).

Nesta doença, o sistema de defesa do organismo não consegue distinguir as células saudáveis das células invasoras, resultando na destruição dos tecidos do próprio corpo. A mielina, responsável por proteger as fibras nervosas e facilitar a transmissão de informações pelo corpo, é frequentemente atacada nesse processo, causando uma desmielinização dessas fibras. Essa perda da mielina acaba por desencadear uma série de sintomas da EM como, visão desfocada, membros fracos, sensação de formigamento, tonturas e fadiga (ANEM, 2023).

A Esclerose Múltipla é classificada em diferentes subtipos e a identificação de cada um é crucial não só para a previsão do curso da doença, mas também para orientar as opções de tratamento ideal para aquele subtipo. Esses podem ser: EMRR (Esclerose Múltipla Remitente Recorrente), EMPP (Esclerose Múltipla Primária Progressiva), EMSP (Esclerose Múltipla Secundária Progressiva) e EMRP (Esclerose Múltipla Recorrente Progressiva). A EMRR é o subtipo mais frequente (cerca de 87% dos casos), caracterizado por surtos agudos e imprevisíveis seguidos de períodos de remissão (Ghasemi *et al.*, 2016).

Com o passar do tempo, a maioria dos indivíduos com Esclerose Múltipla portadores do subtipo EMRR entra em uma fase progressiva da doença, na qual

ocorre uma gradual redução da sua capacidade clínica, com ou sem surtos sobrepostos, e acaba evoluindo para a Esclerose Múltipla do subtipo Progressiva Secundária (Ghasemi *et al.*, 2016).

A etiologia da EM permanece obscura, porém já se sabe que se trata de uma doença multifatorial a qual inclui fatores como, uma predisposição genética, fatores infecciosos, níveis de vitamina D e influências ambientais (Dighriri *et al.*, 2023).

Apesar de as origens da doença ainda serem incertas, a Esclerose Múltipla vem sendo alvo de diversas pesquisas ao redor do mundo, o que vem resultando em avanços consistentes e significativos na melhora da vida dos pacientes, principalmente em indivíduos jovens, especialmente mulheres com idade entre 20 e 40 anos (ABEM, 2023).

Atualmente, o esquema terapêutico considerado como método de primeira linha para o tratamento da EM é baseado na utilização de imunossupressores. Esses medicamentos, dependendo da sua fórmula e forma farmacêutica e do fenótipo da doença, são administrados com certa frequência, podendo variar entre medicamentos que são utilizados diariamente pelo portador, quinzenalmente, mensalmente ou semestralmente, porém sendo um tratamento no qual o paciente deve realizar ao longo de toda a sua vida (Goldenberg *et al.*, 2012).

Ademais, os imunossupressores podem desencadear em diversos efeitos colaterais como fadiga, náuseas, dores de cabeça, problemas no fígado e aumento do risco de infecções. Os pacientes imunossuprimidos são mais propensos a desenvolver doenças oportunistas, causadas por bactérias ou vírus que normalmente não causam doenças em pessoas com sistema imunológico saudável (Alves *et al.*, 2014). O acompanhamento médico frequente e a necessidade de tomar medicações contínuas podem ser um fator de estresse para alguns pacientes e pode ter um impacto negativo na saúde mental dos pacientes, levando a ansiedade, depressão e baixa autoestima (Margoni *et al.*, 2023).

A qualidade de vida de cada paciente é individual, pode variar ao longo do tempo e de acordo com o tipo de imunossupressor utilizado por ele. Diferentes imunossupressores podem levar a diferentes efeitos colaterais e riscos de infecções (Alves *et al.*, 2014).

Contudo, recentemente, novos métodos estão sendo pesquisados como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da Esclerose Múltipla. Entre esses, podemos citar o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Esse procedimento consiste na coleta de células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente, em casos de um transplante do tipo autólogo, ou de um doador com compatibilidade genética, em casos de transplante do tipo alogênico. Após a coleta, o paciente passa por um tratamento com quimioterápicos a fim de eliminar o sistema imunológico defeituoso e, em seguida, as células-tronco são reinfundidas para repovoar a medula óssea e restabelecer a imunidade saudável (Voltareli *et al.*, 2010).

Embora o transplante de células-tronco hematopoiéticas ainda esteja em estágios iniciais de investigação clínica, estudos preliminares têm demonstrado resultados encorajadores. Pacientes submetidos a esse procedimento têm experimentado redução da atividade inflamatória, estabilização da progressão da doença e, em alguns casos, recuperação de parte da função neurológica perdida.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo central deste trabalho é apresentar os resultados de estudos clínicos intervencionistas que testam a segurança e eficácia do transplante de células-tronco hematopoiéticas no controle da progressão da doença, apresentando informações sobre a população do estudo, metodologia utilizada e os resultados obtidos. Ademais, de forma breve, realizar uma revisão da literatura disponível em bibliotecas científicas e bases de dados acerca da apresentação clínica, diagnóstico e escalas utilizadas para o acompanhamento da Esclerose Múltipla.

### 3. METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizada uma pesquisa nas bibliotecas científicas como PubMed e Google Scholar, a fim de adquirir breves dados sobre a apresentação clínica, diagnóstico e escalas para acompanhamento da Esclerose Múltipla, com o objetivo de apresentar informações que possam auxiliar leitores no entendimento da metodologia e população utilizada nos estudos clínicos, e dos resultados obtidos.

Para essa pesquisa inicial foram utilizadas as palavras-chave: esclerose múltipla; transplante de células tronco hematopoiéticas; diagnóstico; apresentação clínica; aférese.

Na plataforma *Clinical Trials*, foram utilizados filtros a fim de identificar, de forma mais abrangente, o número de estudos clínicos que já tenham sido concluídos ou que ainda estejam em andamento, sobre o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para o tratamento da esclerose múltipla. Para isso, foram utilizadas as palavras-chave, na língua inglesa, “*Multiple Sclerosis*”, e “*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant*”.

Além disso foram utilizados os filtros: Estudos Intervencionais com resultados e sem resultados, ativos e não ativos e população do sexo feminino e masculino (Figura 1).

**Figura 1:** Filtros utilizados para a realização da busca inicial na plataforma *Clinical Trials* referente aos estudos clínicos.

Filtros Clinical Trials	
Doença / Condição	Multiple Sclerosis
Intervenção / Tratamento	Autologous hematopoietic stem cell transplant
Critério de Elegibilidade	Sexo: Todos
	Idade: Todas
Tipo de Estudo	Intervencional
Status do Estudo	Ativo, recrutando
	Ativo, não recrutando
	Concluído
	Terminado
Resultados no Clinical Trials	Publicados
	Não publicados

Fonte: do Autor.

Por meio desse levantamento bibliográfico, foram selecionados os estudos que já estivessem finalizados e que apresentassem resultados publicados em bibliotecas científicas, com o período de publicação definido entre 2015 e 2023 (Figura 2).

**Figura 2:** Critério utilizado para selecionar quais estudos seriam utilizados como base central para execução do trabalho.

Critério de Seleção	
Resultados em Bibliotecas Científicas	Artigo Publicado

Fonte: do Autor.

Os estudos selecionados foram analisados quanto aos seus objetivos, metodologia, intervenção, população alvo e resultados obtidos sobre a segurança e eficácia do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para o controle da progressão da esclerose múltipla.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ESCLEROSE MULTIPLA

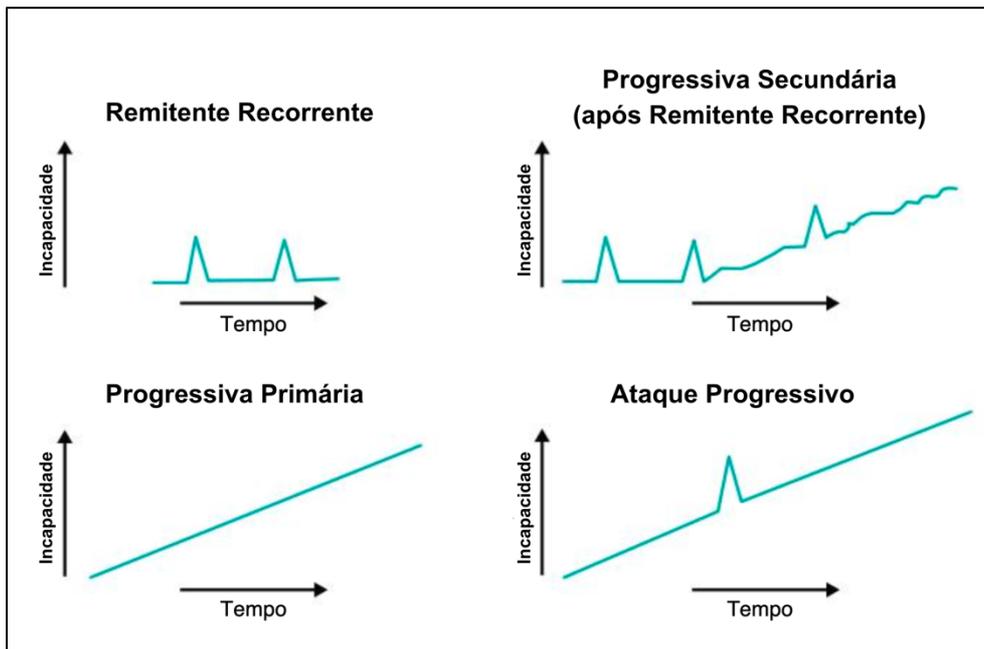
A Esclerose Múltipla é uma doença que afeta o sistema nervoso central e que se caracteriza por danos na mielina em áreas como os nervos ópticos, tronco cerebral, cerebelo, periventricular e medula espinhal. Os sintomas de um ataque de Esclerose Múltipla variam dependendo das regiões do cérebro ou da medula espinhal afetadas. (Ford *et al.*, 2020).

O ataque, na esclerose múltipla, se trata de um episódio clínico monofásico com sintomas relatados pelo paciente e achados objetivos típicos de esclerose múltipla, refletindo um evento desmielinizante inflamatório focal ou multifocal no SNC, desenvolvendo-se de forma aguda ou subaguda, com duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação, e em a ausência de febre ou infecção. Os termos ataque, recidiva, exacerbação e (quando for o primeiro episódio) síndrome clinicamente isolada, são sinônimos (Thompson *et al.*, 2018).

O curso progressivo da esclerose múltipla é caracterizado por aumento constante da incapacidade neurológica objetivamente documentada, independente de ataques. Podem ocorrer flutuações, períodos de estabilidade e recaídas sobrepostas. Existem dois subtipos do curso progressivo da doença, um é o curso progressivo primário, o qual se trata de um curso progressivo desde o início da doença e o outro é o curso progressivo secundário o qual se trata de um curso progressivo que evolui a partir de um diagnóstico inicial de uma esclerose múltipla do subtipo remitente-recorrente (Thompson *et al.*, 2018).

A EM com o curso remitente recorrente é a mais comum entre todos os subtipos. Essa é caracterizada por episódios de ataques que não causam uma progressão intensa de incapacidade neurológica. Por se tratar de uma condição inflamatória, o início dos sintomas de uma crise de EMRR costuma ser gradual e pode evoluir ao longo de dias (Thompson *et al.*, 2018).

**Figura 3** - Cursos da Esclerose Múltipla



Fonte: Ford, p. 381, 2020

**Nota** - A figura 3 representa como acontece curso de cada subtipo da esclerose múltipla. Na EM Remitente Recorrente observa-se picos que representam as recidivas do paciente, porém, após as recidivas, o paciente retorna ao seu estado fisiológico sem o aumento da sua incapacidade. Na EM Progressiva Primária podemos observar a ausência de picos e uma presença do aumento da incapacidade independentemente da presença de recidivas. Na EM Progressiva Secundária observamos um início da doença igualmente a remitente recorrente, porém, com uma evolução para o estado progressivo, no qual ocorre uma progressiva evolução do estado de incapacidade do paciente. Na imagem que demonstra o Ataque Progressivo podemos observar um pico que desencadeou em uma progressão, ou seja, o paciente experimentou uma recidiva e a mesma causou um aumento da sua incapacidade.

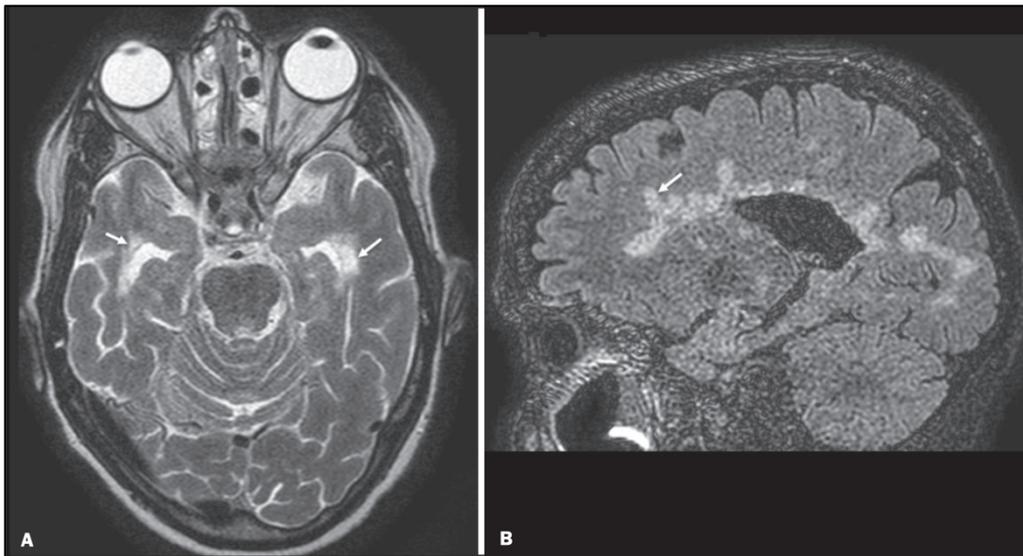
Um dos sinais mais comuns de um ataque na Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente é a neurite óptica unilateral, que se caracteriza pela perda gradual da visão em um dos olhos, dor ao mover o globo ocular e mudanças na percepção das cores. Geralmente, a perda de visão não avança além de 2 semanas desde o início dos sintomas. A recuperação da visão costuma levar mais de 2 semanas e, em alguns casos, não chega ao nível prévio ao ataque. Durante o exame, é comum encontrar diminuição da acuidade visual, possível defeito pupilar aferente relativo, escotoma central ou comprometimento na visão das cores. O diagnóstico de Esclerose Múltipla é feito com base nas características clínicas desses episódios, levando em consideração a história clínica do paciente e os resultados de exames de imagem (Ford *et al.*, 2020).

## 4.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esclerose múltipla geralmente é realizado por meio da aquisição de um conjunto de informações detalhadas sobre o paciente. Dentre essas informações temos a história médica do paciente, relatos de sintomas percebidos pelo mesmo, alguns sinais característicos da doença, os quais podem ser detectados pelo médico durante um exame físico, análises laboratoriais e exames de imagem. O exame laboratorial frequentemente utilizado para auxiliar no diagnóstico é a pesquisa de BO (Bandas Oligoclonais) no LCR (Líquido Cefalorraquidiano), a qual, quando positiva, demonstra que o paciente apresenta síntese intratecal de imunoglobulinas, ou seja, a presença de anticorpos no seu próprio LCR (Ford *et al.*, 2020).

O principal exame de imagem utilizado para esse auxílio no diagnóstico é a RM (Ressonância Magnética) do encéfalo e medula espinhal e, a partir das imagens obtidas, pode se observar a presença ou ausência de lesões ressaltadas por contraste ou outras características radiológicas atípicas que argumentem contra este diagnóstico (Ford *et al.*, 2020). Aproximadamente 90% das lesões ocorrem acima do tentório, enquanto 10% ocorrem abaixo dele, podendo afetar a substância branca profunda, adjacente à córtex, assim como a substância branca e cinzenta simultaneamente. As placas da esclerose múltipla se posicionam perpendicularmente aos ventrículos laterais, criando os chamados "dedos de Dawson" (Figura 4-B). As lesões no lobo temporal costumam ter formato oval, localizadas em pontos específicos, com contornos pouco definidos e propensas a se fundirem. Lesões crônicas apresentam um baixo sinal no exame de ressonância magnética, sem realce após a administração do contraste. Já as lesões ativas exibem intensificação pelo contraste (Figura 4-A) (Santana; Valadares; Rosa-Júnior, 2020).

**Figura 4** - Lesões encontradas em Esclerose Múltipla



Fonte: Santana; Valadares; Rosa-Júnior, 2020.

**Nota - Imagem A:** Axial T2 com áreas de hipersinal periventricular e subcortical nos lobos temporais. **Imagem B:** Sagital FLAIR demonstrando os “dedos de Dawson”.

Baseado nos critérios de McDonald de 2017, o princípio norteador do diagnóstico é o critério da disseminação no tempo (DIT), o qual se baseia no surgimento de uma nova lesão no SNC que seja em um momento diferente do aparecimento da primeira lesão, e o critério da disseminação no espaço (DIS), o qual se baseia no desenvolvimento de lesões em locais do sistema nervoso anatomicamente distintos (Thompson *et al.*, 2018).

Até agora, não há nenhum marcador biológico totalmente específico para a Esclerose Múltipla disponível, o que torna fundamental a exclusão criteriosa de outras potenciais causas dos sintomas clínicos observados. Dessa forma, antes de fechar um diagnóstico de EM é realizada uma exclusão de qualquer outra doença do SNC que possa se enquadrar no caso do paciente em questão (Wildner *et al.*, 2020). O diagnóstico depende dos resultados clínicos apoiados por exames e é crucial para que o paciente possa receber a terapia adequada e, assim, ter um prognóstico favorável em relação à progressão de sua condição médica (Ford *et al.*, 2020).

### 4.3 ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE (EDSS)

Durante as últimas décadas surgiram diversos métodos para avaliar a gravidade dos sintomas e das limitações funcionais causadas pela esclerose múltipla. Esses métodos estão sendo amplamente empregados em estudos clínicos para medir a eficácia de tratamentos pois, a partir desses, pode-se avaliar e acompanhar a progressão ou não progressão da doença dos pacientes em tratamento (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

A ferramenta mais popular e amplamente reconhecida é a Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) de Kurtzke. A EDSS consiste em uma avaliação conduzida por um médico neurologista que analisa os sistemas funcionais do sistema nervoso central. Essa escala é frequentemente utilizada em estudos clínicos para acompanhar a evolução da doença e, conseqüentemente, a eficácia do tratamento em pacientes com Esclerose Múltipla. Ela é composta por uma classificação que varia de 0 (sem problemas neurológicos) a 10 (óbito por Esclerose Múltipla), com intervalos de 0,5 (a partir de EDSS 1), (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

Para identificar o valor de EDSS referente a cada paciente, o médico neurologista avalia o estado de funcionalidade de alguns sistemas do organismo. As funções avaliadas estão apresentadas na tabela 1.

**Quadro 1** - Sistemas Funcionais avaliados no EDSS

Sistemas Funcionais (SF)		Grau
1 <sup>a</sup>	Funções Piramidais	0 a 6 ou (*) desconhecido
2 <sup>a</sup>	Funções Cerebelares	0 a 6 ou (*) desconhecido
3 <sup>a</sup>	Funções do Tronco Cerebral	0 a 6 ou (*) desconhecido
4 <sup>a</sup>	Funções Sensitivas	0 a 6 ou (*) desconhecido
5 <sup>a</sup>	Funções Vesicais	0 a 6 ou (*) desconhecido
6 <sup>a</sup>	Funções Intestinais	0 a 6 ou (*) desconhecido

<b>7<sup>a</sup></b>	Funções Visuais	0 a 6 ou (*) desconhecido
<b>8<sup>a</sup></b>	Funções Mentais	0 a 6 ou (*) desconhecido

Fonte: Márcia L F Chaves; Alessandro Finkelsztejn; Marco Antonio Stefani, 2008.

Cada função é avaliada em uma escala que varia do grau 0 ao grau 6 e, ao final da avaliação, contabilizando o número de funções alteradas e o grau de alteração, pode-se determinar o valor do EDSS para os pacientes (Márcia L F Chaves; Alessandro Finkelsztejn; Marco Antonio Stefani, 2008).

Os valores mais baixos da escala representam as deficiências encontradas no exame neurológico, enquanto os valores mais altos (> EDSS 6) indicam graves limitações físicas nos pacientes com EM. Um resultado de EDSS entre 4 e 6 está diretamente relacionado à capacidade de locomoção (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

#### **Quadro 2 – Interpretação dos SF (Sistema Funcionais) e resultados do EDSS**

<b>Interpretação dos Sistemas Funcionais e Escala de EDSS</b>	<b>EDSS</b>
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	<b>0</b>
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	<b>1</b>
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	<b>1.5</b>
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	<b>2</b>
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	<b>2.5</b>
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	<b>3</b>
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	<b>3.5</b>
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	<b>4</b>

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	<b>4.5</b>
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 -outros 0 ou 1 -ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	<b>5</b>
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	<b>5,5</b>
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas,muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	<b>6</b>
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	<b>6.5</b>
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	<b>7</b>
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	<b>7.5</b>
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	<b>8</b>
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	<b>8.5</b>
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	<b>9</b>
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	<b>9.5</b>
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	<b>10</b>

Fonte: Márcia L F Chaves; Alessandro Finkelsztejn; Marco Antonio Stefani, 2008.

#### 4.4. TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células-tronco é um processo em que um indivíduo recebe células-tronco saudáveis para substituir as danificadas. As células-tronco saudáveis podem ser obtidas diretamente da medula óssea, do sangue periférico pelo método de aférese ou do sangue do cordão umbilical. Esse tipo de terapia tem por finalidade proporcionar ao paciente um novo sistema imunológico que se comporte de maneira fisiológica. Esse método utiliza a quimioterapia para eliminar as células imunológicas danificadas do paciente e, posteriormente, reconstrói o sistema imunológico com novas células-tronco (Magendanz *et al.*, 2022).

O TCTH pode ser feito a partir da forma autóloga, na qual o doador da CTH é o próprio receptor. A doação ainda pode ser feita também de forma alogênica, na qual um parente ou indivíduo geneticamente semelhante é o doador das células tronco hematopoiéticas. O terceiro e último tipo de TCTH é o singênico, a qual se trata de um tipo especial de transplante alogênico em que o doador é um gêmeo (ou trigêmeo) idêntico ao receptor. O processo de doação é seguido de um tratamento com quimioterapia e/ou radiação para destruir o sistema imunológico do paciente. As células-tronco hematopoiéticas são então re-infundidas no paciente, permitindo que o sistema imunológico se reconstitua (Khaddour *et al.*, 2023).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento que atualmente está sendo estudado como um possível tratamento para a esclerose múltipla (EM). Muitos estudos já foram realizados e muitos ainda estão em andamento e os resultados até o momento são promissores e encorajadores (Khaddour *et al.*, 2023).

##### 4.4.1 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas na Esclerose Múltipla

A partir de uma busca extensiva na plataforma *Clinical Trials*, utilizando as palavras chaves "*Multiple Sclerosis*" e "*Autologous hematopoietic stem cell therapy*", foi possível identificar um total de 14 estudos sobre Esclerose Múltipla nos quais a intervenção era o transplante de células tronco hematopoiéticas. Desses 14 estudos, 10 já foram finalizados e 4 estão em andamento. Desses 4 estudos que estão em

andamento 3 ainda estão recrutando pacientes e 1 está com o recrutamento encerrado. Dos 10 estudos finalizados, apenas 3 tiveram seus resultados publicados na plataforma *Clinical Trials*.

**Quadro 3 - Resultados das Buscas no *Clinical Trials***

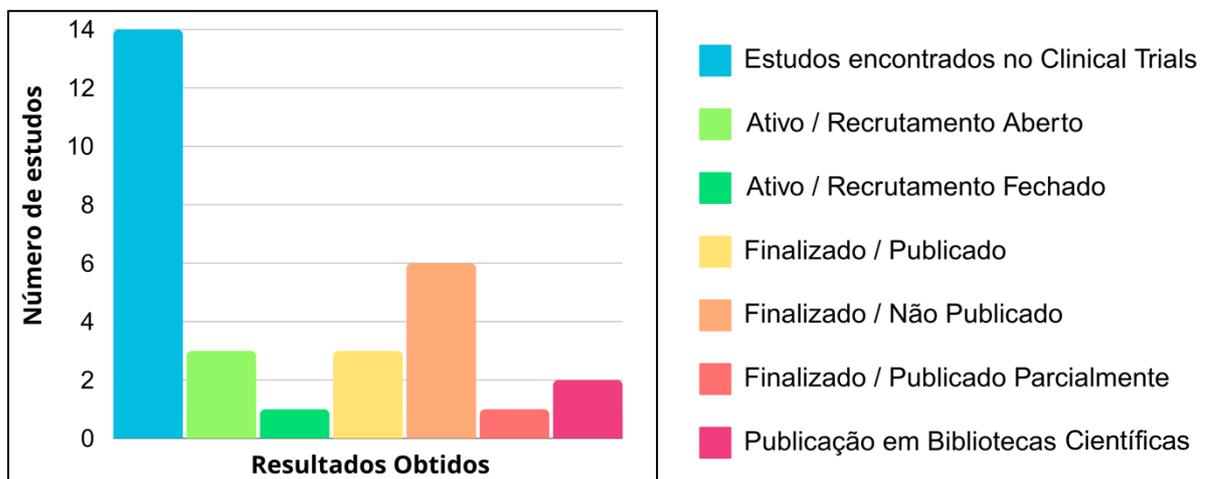
N	TÍTULO DO ESTUDO	DOENÇA	INTERVENÇÃO	STATUS	RESULTADOS
1.	Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Interferon Therapy: A Phase II Multi-Center Trial - <b>NCT00278655</b>	EM	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Publicado</b>
2.	Trial of the Efficacy and Safety of High-dose Immunosuppressive Therapy Based on Fludarabine and Cyclophosphamide-containing Conditioning Regimen Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Sclerosis. - <b>NCT05832515</b>	EM	TCTH	<b>Ativo, Recrutamento Aberto</b>	<b>N/A</b>
3.	Phase I Pilot Study of Total-Body Irradiation, Anti-Thymocyte Globulin and Cyclophosphamide Followed By Syngeneic or Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Sclerosis. - <b>NCT00014755</b>	EM	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>
4.	Phase I Study of High-Dose Cyclophosphamide and Total Body Irradiation With T Lymphocyte-Depleted Autologous Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow Rescue in Patients With Multiple Sclerosis. - <b>NCT00017628</b>	EM	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>
5.	Immunological Mechanisms of Immune Ablation and Autologous Hematopoietic Stem	EM	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>

	Cell Transplantation in Secondary Progressive Multiple Sclerosis - <b>NCT00342134</b>				
6.	A Randomised Controlled Trial to Compare Ocrelizumab or Alemtuzumab With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT) in High Inflammatory Multiple Sclerosis – <b>NCT04971005</b>	EMRR	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>
7.	A Multicenter Randomized Controlled Trial of Best Available Therapy Versus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for Treatment-Resistant Relapsing Multiple Sclerosis (ITN077AI) – <b>NCT04047628</b>	EMRR; EMPP; EMPS	TCTH (autólogo) X Melhor Terapia Disponível	<b>Ativo, Recrutamento Aberto</b>	<b>N/A</b>
8.	Targeting Multiple Sclerosis as an Autoimmune Disease With Intensive Immunoablative Therapy and Immunological Reconstitution: A Potential Curative Therapy for Patients With a Predicted Poor Prognosis – <b>NCT01099930</b>	EMRR	TCTH (autólogo)	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>
9.	Randomized Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Alemtuzumab, Cladribine or Ocrelizumab for Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – <b>NCT03477500</b>	EMRR	TCTH X Alemtuzumab, Cladribine ou Ocrelizumab	<b>Ativo, Recrutamento Aberto</b>	<b>N/A</b>
10.	High-Dose Immunosuppressive Therapy Using Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan + Thymoglobulin Followed by Syngeneic or Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Autoimmune Neurologic Diseases – <b>NCT00716066</b>	EM e outras doenças autoimunes neurodegenerativas	TCTH	<b>Ativo, Recrutamento Fechado</b>	<b>N/A</b>
11.	A Phase II Study of High Dose Chemotherapy With Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Transplant for Multiple Sclerosis	EM	TCTH	<b>Finalizado</b>	<b>Não publicado</b>

	That Failed at Least Two Lines of Therapy – <b>NCT01679041</b>				
12.	Maximizing Outcome of Multiple Sclerosis Transplantation: “MOST” Trial – <b>NCT03342638</b>	EMRR, EMRP	TCTH (Autólogo)	<b>Finalizado</b>	<b>Publicado parcialmente</b>
13.	A Phase II Study of High-Dose Immunosuppressive Therapy Using Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan, Thymoglobulin and Autologous CD34+ Hematopoietic Stem Cell Transplant for the Treatment of Poor Prognosis Multiple Sclerosis – <b>NCT00288626</b>	EMRR, EMRP	TCTH (Autólogo)	<b>Finalizado</b>	<b>Publicado em Biblioteca Científica</b>
14.	Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study – <b>NCT00273364</b>	EMRR	TCTH X Tratamento aprovado pelo FDA para EM	<b>Finalizado</b>	<b>Publicado em Biblioteca Científica</b>

Fonte: do Autor.

**Gráfico 1 -** Resumo dos Resultados Obtidos a Partir da Busca Realizada no *Clinical Trials*



Fonte: do Autor.

Desses 3 estudos que possuem seus resultados publicados na plataforma *Clinical Trials*, apenas 2 apresentaram resultados publicados em bibliotecas científicas como PubMed e a revista médica *JAMA Neurology* (2015). Esses estudos estão

indicados como: estudo número 13 e estudo número 14 (Quadro 1). Dessa forma, estes foram selecionados para serem revisados quanto a sua metodologia, intervenção, população e resultados obtidos a fim de apresentar informações sobre a eficácia do TCTH no controle da progressão da EM.

#### **4.4.2 Estudos com resultados publicados em bibliotecas científicas**

Os estudos 13 e 14 são semelhantes em algumas características e divergem em outras. Ambos os estudos são de fase 2, intervencionais, prospectivos, de mascaramento aberto e multicêntrico. Em relação ao desenho dos estudos, a divergência entre esses se encontra na frequência e no tipo de braço utilizado (Figura 5).

No estudo 13 podemos observar que foi utilizada uma frequência do tipo não randomizado, ou seja, não aleatorizado, todos os participantes recebiam o mesmo tratamento e, em decorrência desse modelo, o tipo de braço utilizado foi único, no qual apenas um único grupo recebe esse único e conhecido tratamento em teste. Logo, no estudo 14, podemos observar que foi utilizada uma frequência do tipo randomizada, na qual ocorre um sorteio entre os participantes do estudo para ser determinado qual tratamento cada um receberá. Ademais, por ser um estudo randomizado, ele conta com braço do tipo duplo, o que se refere a existência de dois grupos diferentes recebendo dois tratamentos diferentes. Nesse caso, o estudo contou com um braço que recebeu o TCTH e outro braço, que se tratou do braço controle/comparador, onde os participantes receberam uma terapia modificadora da doença (DMT). Como o estudo 14 possui mascaramento do tipo aberto, os pesquisadores possuem ciência de qual tratamento cada participante de cada braço está recebendo (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

**Figura 5** - Pontos importantes relacionados ao desenho dos estudos 13 e 14

<b>Desenho dos Estudos</b>		
	<b>Estudo 13</b>	<b>Estudo 14</b>
<b>Originalidade</b>	Fase 2	Fase 2
<b>Interferência</b>	Intervencional	Intervencional
<b>Frequência</b>	Não Randomizado	Randomizado
<b>Direcionalidade</b>	Prospectivo	Prospectivo
<b>Mascaramento</b>	Aberto	Aberto
<b>Pesquisadores</b>	Multicêntrico	Multicêntrico
<b>Braço</b>	Único	Duplo

Fonte: do Autor.

Em relação à população (Figura 6), ambos estudos apresentaram participantes do sexo feminino e masculino e, em ambos, o número de participantes do sexo feminino foi superior ao masculino. Além disso, os pacientes de ambos os estudos apresentaram uma mediana de idade semelhante. No estudo 13, os participantes apresentaram uma mediana de 36.5 anos e no estudo 14, 35.6 anos (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

Há dois pontos importantes em relação a população dos estudos que são divergentes e um ponto que é similar entre eles. O estudo 13 contou com participantes que apresentavam uma média de valor de EDSS de 4.4, logo, no estudo 14, a média do valor de EDSS dos seus participantes foi de 3.35. O segundo ponto divergente é em relação ao número de participantes. O estudo 13 contou com um total de 24 participantes e o estudo 14 contou com um total de 110 participantes. O ponto em que ambos são similares tem respeito ao diagnóstico dos pacientes. Tanto o estudo 13 quanto o estudo 14 foram realizados com pacientes que apresentavam esclerose

múltipla do subtipo remitente recorrente (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

**Figura 6** - Pontos importantes relacionados a população dos estudos 13 e 14

	População do Estudo	
	Estudo 13	Estudo 14
Total de Participantes	24	110
Mediana da Idade	36,5	35,6
Sexo	16 ♀ ; 8 ♂	73 ♀ ; 37 ♂
Média do EDSS	4,4	3,35
Diagnóstico	EMRR e EMPR	EMRR

Fonte: do Autor.

Outrossim, ambos estudos utilizaram esquemas terapêuticos semelhantes em alguns pontos e divergentes em outros (Figura 7). Os dois estudos utilizaram o método autólogo para realizar o transplante de células tronco, dessa forma, ambos coletaram as células do paciente, entretanto, utilizando esquemas terapêuticos pré-coleta diferentes. O estudo 13 coletou as células como primeiro procedimento do estudo, sem administrar nenhum fármaco ao paciente. Ademais, no estudo 14, antecedendo a coleta das células tronco, foram administrados dois fármacos nos pacientes, um quimioterápico e, posteriormente, um fator estimulante de colônias de granulócitos (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

Após a coleta das células tronco, no estudo 13, se iniciou a administração dos quimioterápicos, sendo 4 fármacos diferentes e a globulina antitimocítica de coelho, a qual é comumente utilizada em tratamentos com transplante autólogo de células tronco, promovendo a depleção das células T *in vivo* objetivando a redução da incidência e das formas graves da Doença do Enxerto-Contra-

Hospedeiro. Diferentemente do estudo 13, no estudo 14 não foi realizada a administração de quimioterápicos após a coleta das células tronco, no entanto, de forma idêntica, foi administrada a globulina antitimocítica de coelho (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

Posteriormente aos esquemas terapêuticos descritos, foi realizado o transplante de células tronco hematopoiéticas em ambos os estudos e, no estudo 14, os participantes do braço DMT receberam a medicação já utilizada e aprovada pelo FDA de alta eficácia. Os participantes que receberam o TCTH, de ambos os estudos, seguiram um esquema terapêutico pós transplante com as mesmas medicações. Tanto o estudo 13 quanto o estudo 14 administraram Filgrastim (G-CSF) e Prednisona em seus participantes (Burt *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2017).

Tais divergências são importantes pois podem influenciar nos resultados obtidos a partir de cada estudo e devem ser considerados como fatores de relevância no momento de avaliação desses resultados.

**Figura 7 - Esquemas Terapêuticos dos estudos 13 e 1**

<b>Esquema Terapêutico do Estudo</b>			
	<b>Estudo 13</b>	<b>Estudo 14</b>	
	<b>Braço Único</b>	<b>Braço TCTH</b>	<b>Braço DMT</b>
<b>Intervenção antes do TCTH</b>	Filgrastim (G-CSF)	Ciclofosfamida (QT)	-
	Coleta das Células Tronco por Aférese	Filgrastim (G-CSF)	
	Carmustina (QT)	Coleta das Células Tronco por Aférese	
	Etoposideo (QT)	Globulina Antitimocítica de Coelho	-
	Citarabina (QT)	-	-
	Melfalano (QT)	-	-
	Globulina Antitimocítica de Coelho	-	-
	<b>Dia 0</b>	Transplante das Células Tronco Hematopoiéticas	Transplante das Células Tronco Hematopoiéticas
<b>Pós-Transplante</b>	Filgrastim (G-CSF)	Filgrastim (G-CSF)	-
	Prednisona	Prednisona	-

Fonte: do Autor.

#### 4.4.2.1 Estudo 13

O estudo 13 foi desenhado com a finalidade de testar uma hipótese levantada em ensaios clínicos realizados anteriormente a ele. A hipótese em questão traz a ideia de um método de tratamento inovador para a esclerose múltipla, o qual, a partir de uma terapia imunossupressora em altas doses, seguida de um transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, removeriam as células causadoras da doença e reinicializariam o sistema imunológico do portador, controlando assim, a progressão da doença (Nash *et al.*, 2017).

O estudo em questão foi um ensaio clínico do tipo prospectivo, aberto, de braço único, multicêntrico e de fase 2. A população alvo para o recrutamento desse estudo foram portadores de EM remitente-recorrente (RR), que apresentaram recaídas com progressão de incapacidade, representadas por um EDSS entre 3.0 e 5.5, durante a utilização de uma terapia modificadora da doença (DMT) para EM (Nash *et al.*, 2017).

Um estudo prospectivo, assim como esse, é um ensaio clínico no qual o pesquisador está presente quando ocorre a exposição do voluntário ao produto investigacional, que nesse caso, se trata do TCTH. Ademais, após essa exposição, o mesmo pesquisador acompanha o voluntário por um período determinado a fim de observar e registrar os resultados obtidos a partir dessa exposição (Camargo *et al.*, 2019). Outros pontos a serem observados são, o mascaramento e o braço do estudo, os quais, no caso do estudo em questão, se trata de um mascaramento do tipo aberto, ou seja, os pesquisadores possuem a ciência de qual produto investigacional está sendo utilizado em cada um dos pacientes voluntários, e o braço do estudo de tipo único, ou seja, possui apenas um produto investigacional a ser estudado em uma única população ou grupo (Hochman *et al.*, 2005).

O estudo teve início no ano de 2006 e finalizou no ano de 2015. Entre agosto de 2006 e agosto de 2009 foram recrutados 36 participantes e desses, 25 foram consentidos para participar do estudo, o qual, por se tratar de um estudo multicêntrico, foi realizado em 3 diferentes centros de pesquisa clínica nos EUA

. Entre fevereiro de 2007 e abril de 2010, dos 25 pacientes elegíveis, 24 foram transplantados com o enxerto autólogo de células-tronco hematopoiéticas (Nash *et al.*, 2017).

Os 24 participantes do estudo apresentavam idade mediana de 36.5 anos, sendo 17 mulheres e 8 homens e todos os mesmos já haviam falhado em 3 tratamentos com 3 diferentes medicamentos para EM anteriormente ao transplante (Nash *et al.*, 2017).

No início do estudo, os participantes foram submetidos a uma série de procedimentos de triagem para que os critérios de inclusão e exclusão (Figura 8) fossem checados. Dentre esses procedimentos inclui-se o exame físico, exames de sangue, questionários neurológicos e de qualidade de vida (específicos para a confirmação da EM), exames de imagem como a ressonância magnética e o EDSS (Nash *et al.*, 2017).

**Figura 8 - Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo 13**

<b>Principais Critérios do Estudo 13</b>	
<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
Diagnóstico de esclerose múltipla recorrente-remitente ou progressivo-recorrente há menos de 15 anos.	Diagnóstico de EM progressiva primária.
Pontuação entre 3.0 e 5.5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).	EM secundária progressiva sem recidivas (ou seja, progressão sem exacerbações ou recidivas) durante 12 ou mais meses.
Duas ou mais recaídas em 18 meses de tratamento com DMT com aumento de 1.0 ponto ou mais no EDSS, para participantes com EDSS entre 3.0 a 3.5 (0,5 no caso de participantes com EDSS entre 4.0 a 5.5).	Início de um novo tratamento imunossupressor depois de o participante se tornar elegível para o protocolo ou continuação de medicamentos imunossupressores depois de o participante ser selecionado para o protocolo.
Em tratamento com IFN, GA, Natalizumab ou Terapia Citolóxica durante pelo menos 6 meses antes da ocorrência das recaídas do critério anterior.	Hipersensibilidade a proteínas derivadas de ratinho, coelho ou E. Coli ou a compostos/medicamentos de ferro.
Em boas condições clínicas, com função orgânica adequada e sem problemas médicos coexistentes que possam aumentar o risco para o participante.	Infeção viral, fúngica ou bacteriana não controlada. Os doentes com bacteriúria assintomática não são excluídos.
Disposto a utilizar métodos de contracepção aceitáveis.	Diagnóstico de Neuromielite ótica
Disposto e capaz de cumprir todos os requisitos do estudo.	Doença psiquiátrica, deficiência mental ou disfunção cognitiva ou Gravidez.
Dispostas a aceitar e compreender a esterilidade irreversível como efeito secundário da terapêutica.	Infecção ativa por hepatite B ou C, cirrose ou infecção por HIV.
	Diabetes mellitus não controlada.
	Qualquer doença que possa comprometer a capacidade de tolerar quimioterapia agressiva
	Objectos metálicos implantados no corpo que possam afetar os exames de RMN

Fonte: do Autor.

Após o período de triagem e a confirmação da elegibilidade, os participantes deram início ao esquema terapêutico escolhido pelo estudo. A primeira substância administrada nos participantes foi o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-

CSF), a fim de estimular a medula óssea e mobilizar as células-tronco dela para o sangue periférico. Quando a contagem de células CD34+ no sangue periférico dos pacientes atingiu 20.000 células/mL ou mais, foi realizada a coleta das células leucocitárias por um procedimento denominado leucaférese e, posteriormente, apenas as células CD34+ foram selecionadas e criopreservadas (Nash *et al.*, 2017).

O procedimento de aférese tem por finalidade retirar e separar os leucócitos do restante das células sanguíneas do paciente para, a partir dessas, selecionar as células CD34+ e produzir o enxerto de células-tronco que será transplantado no próprio paciente. O processo se dá a partir da colocação de um cateter em um vaso sanguíneo, retirada do sangue periférico por meio deste e, através de uma máquina de aférese, são separadas e retidas as células necessárias para o transplante autólogo (Moog, 2004).

No caso desse estudo, as células que foram separadas e retidas foram as células leucocitárias, tratando-se de uma leucaférese. Junto dessas, por se tratar de células de grande porte, semelhante aos leucócitos, as células tronco também foram retidas. Posteriormente, as outras células sanguíneas são então re-infundidas ao corpo do participante (Nash *et al.*, 2017).

Após o processo de leucaférese realizado no paciente, essas células foram enviadas ao laboratório e, a partir dessas, foram selecionadas as células CD34+ e, a partir dessas, o enxerto de células-tronco hematopoiéticas produzido e criopreservado até a data da realização do transplante (Nash *et al.*, 2017).

Dentro de 7 dias após a coleta do enxerto, os participantes foram hospitalizados e receberam drogas quimioterápicas (figura 7) em altas doses para que as células da sua medula óssea fossem depletadas a fim de abrir espaço para o novo enxerto celular. Após esse processo quimioterápico, os participantes realizaram o transplante com as suas células tronco que estavam criopreservadas e, posteriormente, permaneceram no hospital para observação durante a recuperação da contagem de células do seu sangue periférico. Para suporte, alguns participantes receberam G-CSF, transfusões de sangue e foram monitorados quanto a infecções (Nash *et al.*, 2017).

Após a alta hospitalar, de acordo com o protocolo, oito visitas programadas

foram realizadas ao longo de sessenta meses (cinco anos). Durante essas visitas, os participantes foram submetidos à coleta de sangue e de urina, exames de ressonância magnética, exames neurológicos, avaliação do EDSS e preencheram questionários sobre qualidade de vida (Nash *et al.*, 2017).

O desfecho principal do estudo foi o tempo até a falha do tratamento ou sobrevida livre de eventos (EFS) durante 5 anos após o TCTH. O EFS se trata da sobrevivência sem morte ou sem atividade de doença e pode ser caracterizada por três critérios (Nash *et al.*, 2017).

O primeiro critério é a perda da função neurológica, a qual é definida por uma alteração de  $> 0.5$  pontos no valor da Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) que foi observada e registrada no período de triagem do estudo (Nash *et al.*, 2017).

Ademais, o segundo critério é a recaída, a qual é definida como o desenvolvimento de um novo sinal ou sintoma neurológico correspondente a doença, ou agravamento de um sinal e/ou sintoma neurológico já existente, resultando em uma incapacidade neurológica e com duração superior a 48 horas. Esses sinais e sintomas podem ser uma alteração na visão, formigamento, dormência ou perda de força dos membros superiores ou inferiores. O sinal pode variar de acordo com o local onde o paciente apresenta a lesão (Margoni *et al.*, 2023; Nash *et al.*, 2017).

Por fim, o terceiro critério é o surgimento de novas lesões em ressonância magnética (RM), definidas como presença de 2 ou mais lesões cerebrais diferentes das detectadas na ressonância magnética realizada 1 ano ou mais após o transplante de células-tronco (Nash *et al.*, 2017).

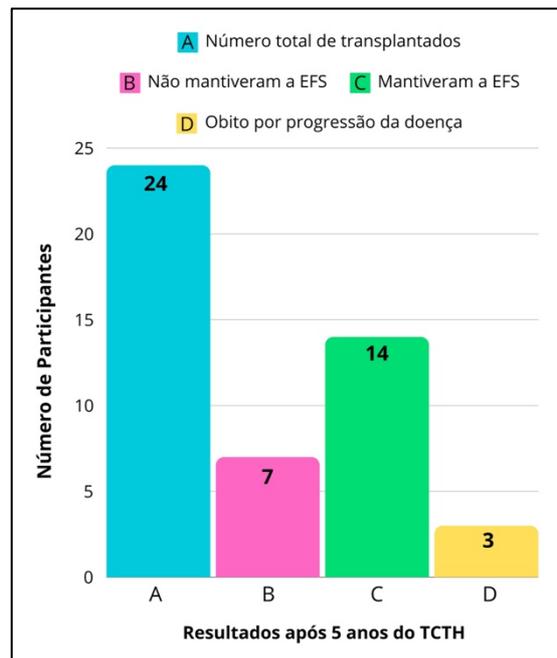
Para obter uma compreensão mais completa dos eventos que ocorreram durante o período de triagem até o dia 0, foi investigado retrospectivamente relatos de surtos experimentados pelos participantes, a fim de determinar se os mesmos atenderam à definição do protocolo de recaída ou se o evento foi um evento de agravamento de EM menos grave (Nash *et al.*, 2017).

Dos participantes recrutados para o estudo, 6 deles apresentaram um aumento na Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) de pelo menos 0,5 durante

esse período de triagem para o transplante (Nash *et al.*, 2017).

Após o TCTH os pacientes foram acompanhados por um período de 5 anos buscando avaliar a segurança e eficácia desse método de tratamento. Durante os 3 primeiros anos após o transplante foram descritos eventos adversos já conhecidos e consistentes com efeitos tóxicos associados ao TCTH, incluindo predominantemente leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia e infecções. Nenhum evento adverso (EA) neurológico agudo relacionado ao tratamento foi observado nesse período. Após 3 anos do TCH, ocorreram 15 EA's de grau 3 e nenhum EA de grau 4 foi observado. Dos 24 pacientes, 2 faleceram por progressão da doença, um após 2 anos e meio do TCTH e outro 3 anos e meio após o TCTH. Um terceiro participante também apresentou progressão da doença aos 15 meses após o tratamento e veio a óbito 4 anos e meio após o TCH. Nenhuma informação estava disponível sobre os eventos que levaram ao óbito. A causa final da morte foi parada cardiorrespiratória. Nenhum óbito foi atribuído ao transplante (Nash *et al.*, 2017).

**Gráfico 2** - Status dos pacientes após 5 anos do TCTH

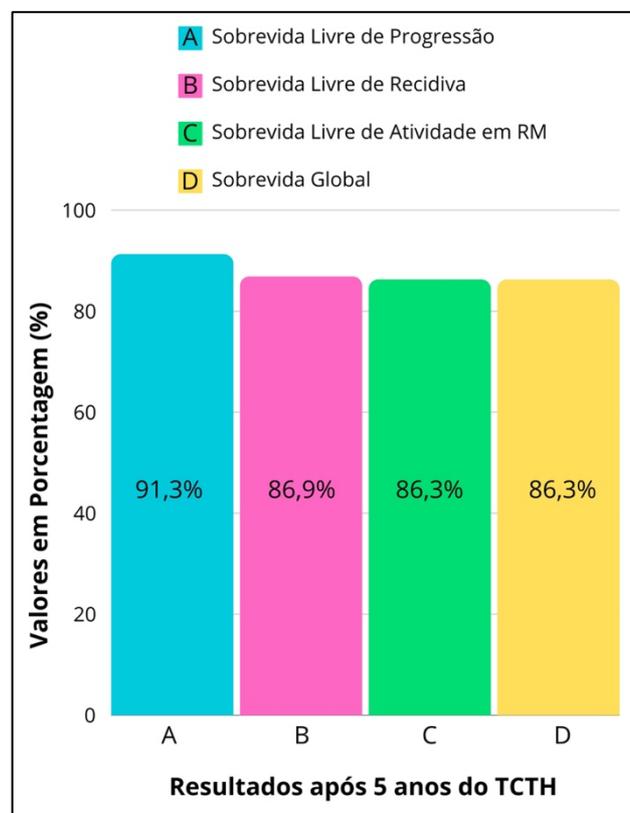


Fonte: do Autor.

**Nota - Coluna A:** Número de participantes que receberam o TCTH, totalizando 24 pacientes. **Coluna B:** Número de participantes que não mantiveram a sobrevida livre de eventos (EFS) até a conclusão do estudo. **Coluna C:** Número de participantes que mantiveram uma sobrevida livre de eventos (EFS) até a conclusão do estudo. **Coluna D:** Número de participantes que evoluíram a óbito.

Após os 5 anos de acompanhamento, a probabilidade de sobrevida livre de eventos (EFS) apresentada foi de 69,2%. Dos 24 participantes transplantados, 7 não mantiveram a EFS no final do acompanhamento pois apresentaram um aumento no EDSS >0.5, recaída clínica ou desenvolvimento de novas lesões de ressonância magnética. A probabilidade de sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 91,3%, a sobrevida livre de recidiva foi de 86,9%, a sobrevida livre de atividade de ressonância magnética foi de 86,3% e a sobrevida global foi de 86,3% (Nash *et al.*, 2017).

**Gráfico 3** – Resultados obtidos após 5 anos do TCTH dos participantes que concluíram o estudo



Fonte: do Autor.

**Coluna A:** Probabilidade de participantes que concluíram os 5 anos de acompanhamento após o TCTH (PPC-TCTH) sem sinais de progressão da doença, ausência de um aumento da Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) maior que 0,5 do período de triagem. **Coluna B:** PPC-TCTH sem apresentar recidiva, ou seja, presença de sintomas relatados pelo paciente e achados objetivos típicos de EM com duração de pelo menos 24 horas. **Coluna C:** PPC-TCTH sem apresentar atividade em lesões preexistentes ou novas lesões em RM. **Coluna D:** Sobrevida Global.

A pontuação EDSS, para os participantes que sobreviveram e completaram o estudo, melhorou após o transplante com uma alteração mediana em relação ao valor basal de 0.5 durante os 5 anos (Nash *et al.*, 2017).

Dois participantes não conseguiram manter a sobrevida livre de eventos (EFS) aos 45,6 e 48,4 meses após o transplante devido ao desenvolvimento de novas lesões cerebrais realçadas pelo gadolínio ou lesões T2. Para todos os participantes, o volume da lesão T2 diminuiu durante o acompanhamento a partir dos 6 meses; aos 5 anos, ainda houve uma diminuição. O volume da lesão T1 demonstrou um aumento mediano em relação ao valor basal e no ano 5 permaneceu diferente de zero. O volume cerebral diminuiu aos 6 meses em comparação com o valor basal, mas posteriormente pareceu estabilizar (Nash *et al.*, 2017).

A partir desta análise realizada em um período de 5 anos após o TCTH, sem terapia de manutenção pós-transplante, foi possível calcular que a probabilidade de transplantados apresentarem uma sobrevida livre de eventos é de 69,2%. Dentro desses eventos se enquadram evidências de recaída, progressão da incapacidade, ou novas lesões de ressonância magnética. Com isso, foi possível concluir que os resultados obtidos neste estudo são potencialmente promissores, em comparação com tratamentos não-TCTH e consistente com outras investigações contemporâneas de TCTH autólogo para indivíduos com doenças semelhantes realizados anteriormente a esse estudo (Nash *et al.*, 2017).

#### 4.4.2.2 Estudo 14

O estudo 14 foi um ensaio clínico de fase 2, intervencionista, prospectivo, randomizado, de braço duplo e mascaramento aberto. Teve como objetivo comparar o efeito do TCTH não mieloablativo com a terapia modificadora da doença (DMT) na progressão da esclerose múltipla em pacientes do subtipo remitente-recorrente (Burt *et al.*, 2019).

Entre 20 de setembro de 2005 e 7 de julho de 2016, um total de 110 pacientes com EM remitente-recorrente foram randomizados em 4 diferentes centros de pesquisa clínica dos EUA, da Europa e da América do Sul. O acompanhamento final

ocorreu em janeiro de 2018 e o bloqueio do banco de dados em fevereiro de 2018 (Burt *et al.*, 2019).

Os participantes que foram recrutados para o estudo, com possível elegibilidade, passaram por um período de triagem onde foram realizados questionários de qualidade de vida, exames laboratoriais, exame de imagem, exame físico e exame neurológico a fim de confirmar os critérios de inclusão e exclusão (Figura 9) e captar informações sobre o paciente antes da realização de qualquer procedimento intervencionista do estudo (Burt *et al.*, 2019).

**Figura 9 - Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo 14**

Principais Critérios do Estudo 14	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Idade entre 18-55 anos.	Diagnóstico da EM progressiva primária ou progressiva secundária.
Diagnóstico de EM utilizando os critérios revistos de McDonald para a EM clinicamente definida.	Utilização de: Natalizumab nos últimos 6 meses, ou de Fingolimode nos últimos 3 meses, ou de Teriflunomida (Aubagio) nos últimos 2 anos ou de Tecfidera nos últimos 3 meses.
	Alteração de algum marcador no painel bioquímico ou hematológico.
	Qualquer doença que, na opinião dos investigadores, possa comprometer a capacidade do paciente de tolerar quimioterapia agressiva.
Uma pontuação EDSS de 2.0 a 6.0.	História prévia de malignidade, exceto cancer da pele basocelular ou escamoso localizado ou carcinoma in situ do colo do útero.
Doença inflamatória apesar do tratamento com terapia modificadora da doença padrão, incluindo pelo menos 6 meses de interferon ou copaxone.	Incapacidade ou falta de vontade de recorrer a meios eficazes de controle da natalidade.
	Hipersensibilidade a proteínas derivadas de rato, coelho ou E. Coli ou a compostos/medicamentos de ferro.
	Presença de objectos metálicos implantados no corpo que impeçam o paciente de realizar exames de RM com segurança.
	Infeção ativa, exceto bacteriúria assintomática
	Doença psiquiátrica, deficiência mental ou disfunção cognitiva ou Gravidez.

Fonte: do Autor.

Após o período de triagem, os participantes com elegibilidade confirmada foram randomizados e subdivididos em dois braços, um para receber TCTH junto com ciclofosfamida (200 mg/kg) e globulina antitumoral (6 mg/kg), e outro para receber DMT de maior eficácia ou uma classe diferente do DMT tomado durante o ano anterior ao estudo (Burt *et al.*, 2019).

Em relação a população do estudo, não houve diferenças significativas entre

os grupos TCTH e DMT em termos de sexo, idade, pontuações basais de EDSS, número de lesões ressaltadas por contraste nos exames de imagem, número de DMT's anteriores ou tipo de DMT anterior ou tratamentos imunológicos, exceto o interferon beta-1a, o qual foi mais comum no grupo DMT (Burt *et al.*, 2019).

Um total de 55 participantes foram randomizados para o grupo DMT, o qual se trata do braço controle do estudo. Nesse grupo os participantes receberam um DMT aprovado pela FDA de maior eficácia, com base no julgamento do neurologista responsável pelo tratamento do estudo. Além do DMT, os pacientes deste grupo poderiam receber medicamentos imunomoduladores ou imunossupressores, como metilprednisolona, rituximabe, imunoglobulina intravenosa ou ciclofosfamida (Burt *et al.*, 2019).

Outrossim, outros 55 pacientes foram randomizados para receber como tratamento o TCTH, mas apenas 52 realizaram o procedimento. Durante o período de triagem, dois dos 55 pacientes descobriram que eram portadores da Esclerose Múltipla Progressiva Secundária e outro apresentou infecções recorrentes, pontos classificados como critério de exclusão para o estudo. Os participantes que seguiram no estudo receberam um regime imunoablativo com ciclofosfamida intravenosa, posteriormente receberam Filgrastim (Burt *et al.*, 2019).

A ciclofosfamida (CY) é um agente ativo utilizado em pacientes com uma ampla variedade de doenças autoimunes, incluindo EM inflamatória e pacientes com doenças malignas. É usado frequentemente na terapia de malignidades linfoides e possui potente atividade imunossupressora. É frequentemente utilizado como agente citotóxico e imunossupressor em pacientes submetidos a transplantes de medula e como tratamento para pacientes com doenças autoimunes (Burt *et al.*, 2019).

O filgrastim é um fator estimulador de colônias de granulócitos que mobiliza células tronco hematopoiéticas para a corrente sanguínea, permitindo que essas possam ser coletadas através da máquina de aférese (Burt *et al.*, 2019).

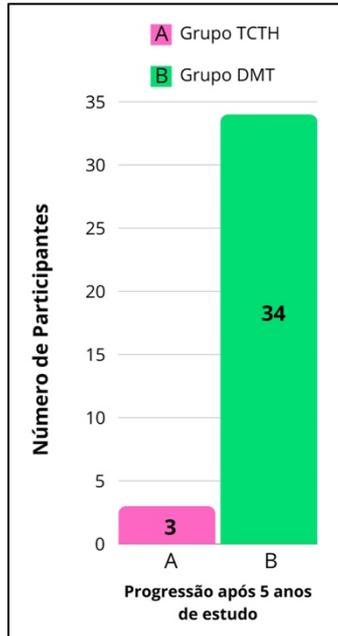
Após esse regime se iniciou o processo de coleta das células sanguíneas dos pacientes através da máquina de aférese. Nessa os hemocomponentes foram separados, sendo possível se obter as células tronco hematopoiéticas de forma autóloga. Com uma janela de 3 semanas ou mais após a aférese, foi realizado o transplante das células tronco hematopoiéticas nos pacientes. Após o TCTH, os mesmos não receberam terapias imunológicas, a menos que apresentassem recidiva clínica, novas lesões na ressonância magnética ou ambos (Burt *et al.*, 2019).

O desfecho primário do estudo, de acordo com o protocolo, foi o tempo até a progressão da doença, definido como um aumento (piora) na pontuação EDSS de pelo menos 1.0 ponto em 2 avaliações com intervalo de 6 meses após pelo menos 1 ano de tratamento. Exclui-se como progressão da doença uma piora que tenha sido ocasionada devido a um processo de alguma doença que não esteja relacionado à EM. Caso o paciente apresentasse febre ou infecção, a avaliação era adiada até que os sintomas fossem resolvidos para que nada influenciasse nos resultados da avaliação do EDSS (Burt *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que as avaliações de EDSS foram realizadas por um médico neurologista que apresentava mascaramento cego, ou seja, durante o estudo ele não obteve acesso a qualquer informação sobre qual braço os participantes do estavam participando para que isso não tivesse qualquer influência no resultado da avaliação (Burt *et al.*, 2019).

Após 5 anos de acompanhamento foi possível adquirir dados em relação a progressão da doença dos dois braços do estudo (Gráfico 5). A progressão da doença, caracterizada por um aumento da pontuação de EDSS em 1.0 ponto ou +, ocorreu em 3 pacientes no grupo TCTH e em 34 pacientes no grupo DMT (Burt *et al.*, 2019).

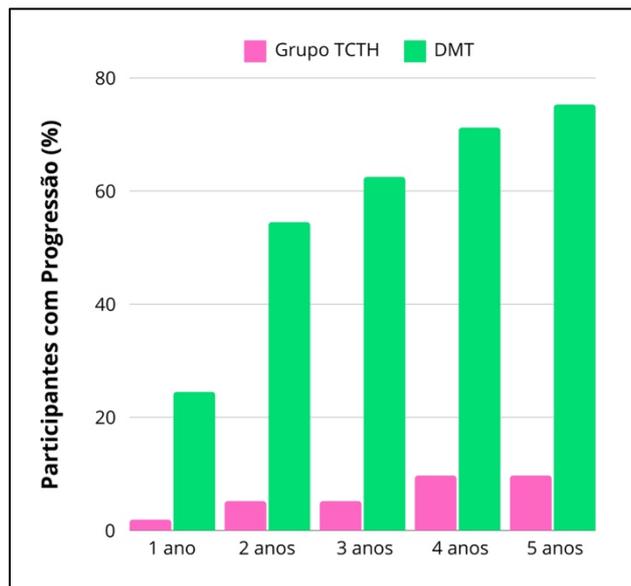
**Gráfico 4** - Resultados referentes ao número de participantes que sofreram progressão de doença após 5 anos de estudo



Fonte: do Autor.

**Coluna A:** Participantes que realizaram o transplante de células tronco e sofreram progressão de doença no período de 5 anos pós transplante. **Coluna B:** Participantes que foram tratados com Terapia Modificadora da Doença e apresentaram progressão da doença após os 5 anos de tratamento.

**Gráfico 5** - Resultados referentes a porcentagem de participantes que sofreram progressão de doença ao longo dos 5 anos de estudo



Fonte: do Autor.

**Nota - Coluna Rosa:** Refere-se ao grupo que recebeu o transplante de células tronco. Nesse grupo, foi observada progressão de doença, após 1 ano em 1,92% dos pacientes, após 2 anos em 7,69% dos pacientes, após 3 anos 9,71% dos pacientes e, aos 4 e 5 anos manteve em 15,4%. **Coluna Verde:** Refere-se ao grupo que recebeu a terapia modificadora da doença. Nesse grupo foi observada

progressão de doença após 1 ano em 64,8% dos participantes, após 2 anos em 72,2%, após 3 e 4 anos 79,6% e, após 5 anos 85,2%.

No grupo de TCTH, após 1 ano de estudo, a pontuação média da EDSS diminuiu de uma pontuação pré-TCTH de 3.38 para 2.36, demonstrando uma melhora do quadro dos pacientes deste grupo. No grupo DMT, a pontuação média da EDSS aumentou de 3.31 para 3.98, demonstrando uma piora no quadro dos pacientes deste grupo. A diferença entre os grupos na mudança nas pontuações da EDSS desde o início até 1 ano foi de -1,7 (Burt *et al.*, 2019).

Neste estudo preliminar onde pacientes com EM remitente-recorrente, experimentaram como forma de tratamento o TCTH não mieloablativo, em comparação com DMT, resultou em tempo prolongado para progressão da doença e, durante o estudo não houve óbitos. Os pacientes do grupo de TCTH também obtiveram melhora em outros resultados, incluindo EDSS e qualidade de vida, bem como uma diminuição no volume da lesão ponderada em T2 na ressonância magnética (Burt *et al.*, 2019).

## 5. DISCUSSÃO

Não foi possível comparar de forma equivalente os dois estudos revisados neste trabalho. Ambos apresentam diferenças que geram grande influência nos resultados probabilísticos e numéricos, como o número de participantes e o método de intervenção, como randomizado e não randomizado. Para melhor entendimento dos resultados dos dois estudos, foi determinado como ponto principal a ser revisado a quantidade de participantes que sofreram progressão de doença após o tratamento e, com isso, poder concluir a segurança e eficácia do tratamento.

O estudo 13 demonstrou uma considerável influência do TCTH no controle da progressão da doença uma vez que, foi apresentada uma probabilidade de 62,9% de pacientes que foram transplantados, não apresentaram recaídas significativas que pudessem desencadear uma progressão da sua incapacidade. Entretanto, durante o período do estudo, 4 pacientes vieram a óbito e 7 não mantiveram a sobrevida livre de eventos até a conclusão do acompanhamento do estudo. Dessa forma, foi possível concluir que, 58,33% dos participantes evoluíram para progressão de doença, o que demonstra que o TCTH, nesse estudo, apresentou considerável influência na progressão da doença, uma vez que, 41,66% dos participantes não apresentaram progressão, porém, não completamente confirmada, já que mais da metade dos participantes evoluíram para progressão da doença. Por se tratar de um estudo de braço único onde não se existe um comparador/braço controle, não foi possível obter dados baseados em uma comparação equivalente a outros tratamentos já existentes e em utilização. Além disso, o estudo recrutou um número de participantes muito pequeno, o que leva a uma dificuldade na determinação da segurança do tratamento, uma vez que esse foi testado em uma pequena população.

Logo, o estudo 14, nos possibilitou ter mais dimensão do quanto o TCTH pode ter grande influência no controle da progressão dessa doença. Por se tratar de um estudo de braço duplo, com um grupo controle, foi possível observar em uma mesma linha de tempo, com pacientes com características semelhantes, dois métodos de tratamentos diferentes sendo comparados. Com isso, foi possível observar as diferenças entre pacientes tratados com uma terapia modificadora da doença (DMT), de alta eficácia já aprovado pelo FDA, e pacientes tratados com o TCTH. Com os resultados obtidos foi possível identificar uma grande discrepância na avaliação da

progressão da doença desses dois braços utilizados no estudo. Foi-nos demonstrado uma discrepante eficácia do TCTH em comparação aos tradicionais DMT's utilizados para o controle da doença. No grupo TCTH, apenas 15,4% dos participantes evoluíram para progressão da doença e, 84,6% dos pacientes não apresentaram progressão dentro dos 5 anos de estudo. Tal resultado apresenta um valor muito maior de porcentagem de pacientes que não apresentaram a progressão em relação ao estudo 13. Como os estudos em questão utilizaram alguns métodos diferentes, pode-se interpretar que, tais métodos diferentes, incluindo os apresentados no esquema terapêutico, pode ter tido grande influência nesses resultados.

## 6. CONCLUSÃO

A partir da revisão de dois estudos clínicos, analisando métodos, populações e resultados, nos quais o tratamento a ser estudado era o TCTH para o tratamento da esclerose múltipla, foi possível identificar que tal método entregou resultados potencialmente terapêuticos no controle da progressão da doença a uma elevada porcentagem dos transplantados, principalmente no estudo 14. A eficácia do TCTH para a EM, no estudo 13, não foi em grande escala, mas foi presente em um número considerável de participantes transplantados no estudo. Diferentemente desse, o estudo 14 demonstrou uma maior eficácia do TCTH, apresentando uma porcentagem grande de participantes que realizaram o procedimento e não apresentaram progressão da doença, demonstrando ser uma terapia possivelmente eficaz para o aumento do tempo de vida livre de progressão da doença de portadores.

Outrossim, pode-se concluir que, para a utilização do TCTH como tratamento para a EM, deve considerar as características individuais do portador, os estágios da doença e as respostas a tratamentos de primeira e segunda linha.

Os estudos demonstram que portadores da EMRR altamente ativa são a população alvo para investigações de TCTH para o tratamento da doença. Excepcionalmente, entre os participantes envolvidos em estudos exploratórios anteriores, aqueles com EMRR demonstraram respostas favoráveis, alguns que experimentaram uma melhora no valor do EDSS, enquanto aqueles com EM progressiva primária avançada ou EM progressiva secundária (EMSP) continuaram a experimentar progressão da incapacidade.

Entretanto, até o momento poucos estudos foram realizados e com pequenas populações envolvidas. Dessa forma, tal terapia ainda exige estudos mais abrangentes e em grande escala para fornecer mais informações sobre o potencial do TCTH nas diferentes formas de EM.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, B. et al. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 3, n. 2, p. 19–34, 2014.
- BURT, R. K. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. **JAMA Neurology**, v. 321, n. 2, p. 165, 15 jan. 2019.
- CAMARGO, L. M. A.; SILVA, R. P. M.; MENEGUETTI, D. U. D. O. Research methodology topics: Cohort studies or prospective and retrospective cohort studies. **Journal of Human Growth and Development**, v. 29, n. 3, p. 433–436, 12 dez. 2019.
- DIGHIRI, I. M. et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. **Cureus**, v. 15, n. 1, 2 jan. 2023.
- FORD, H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. **Clinical Medicine**, v. 20, n. 4, p. 380–383, jul. 2020.
- GOLDENBERG, M. M. Multiple sclerosis review. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 37, n. 3, p. 175–184, 2012.
- HOCHMAN, B. et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2–9, 2005.
- KHADDOUR, K.; HANA, C. K.; MEWAWALLA, P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/?utm\\_medium=email&utm\\_source=transaction](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/?utm_medium=email&utm_source=transaction)>. Acesso em: 12. jan. 2024.
- 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.

Mapeando a Esclerose Múltipla pelo Mundo principais descobertas epidemiológicas Atlas da EM 3 a edição. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS\\_3rdEdition\\_traduzido.pdf](https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf)>.

MÁRCIA L F CHAVES; ALESSANDRO FINKELSZTEJN; MARCO ANTONIO STEFANI. **Rotinas em neurologia e neurocirurgia**. [s.l.] Porto Alegre Artmed, 2008.

MARGONI, M. et al. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, 19 jul. 2023.

MEYER-MOOCK, S. et al. 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. **BMC Neurology**, v. 14, n. 1, 25 mar. 2014.

MOOG, R. Apheresis techniques for collection of peripheral blood progenitor cells. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 31, n. 3, p. 207–220, dez. 2004.

NASH, R. A. et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report. **JAMA Neurology**, v. 72, n. 2, p. 159–169, 1 fev. 2015.

NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. Home. Disponível em: <<https://www.nationalmssociety.org/>>. Acesso em 08-mar-2024

SANTANA, L. M.; VALADARES, E. DE J. A.; ROSA-JÚNIOR, M. Differential diagnosis of temporal lobe lesions with hyperintense signal on T2-weighted and FLAIR sequences: pictorial essay. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. 129–136, abr. 2020.

SORMANI, M. P. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 88, n. 22, p. 2115–2122, 28 abr. 2017.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162–173, fev. 2018.

VOLTARELI, J. C. et al. Consenso brasileiro para transplante de células tronco hematopoiéticas para tratamento de doenças auto-imunes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 125-135, maio, 2010.