

Edição XV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 12

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

CAMILA AMORA SANTOS ALBUQUERQUE D'ALVA¹
JOÃO VITOR ARAUJO DUARTE²
FERNANDO BARROSO DUARTE³

¹*Discente – Medicina no Centro Universitário Christus (Unichristus).*

²*Discente – Residência em Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.*

³*Docente – Departamento de Hematologia da Universidade Federal do Ceará.*

Palavras-Chave: *Transplante; Hematologic Diseases; Graft-Versus-Host-Disease.*

DOI

10.59290/5579059423

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO), ou transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), é um procedimento terapêutico indicado para diversas doenças hematológicas, oncológicas, metabólicas, imunológicas e genéticas. O objetivo principal é restaurar a função hematopoiética de uma medula óssea comprometida, seja por doença, por tratamento mieloablativo (quimioterapia ou radioterapia) ou por defeitos genéticos.

Durante a vigência do conflito da Segunda Guerra Mundial, observou-se um aumento do número de pacientes com imunodeficiências e leucemias, relacionado sobretudo a exposição a fatores ambientais ditos mielotóxicos, como as radiações nucleares provenientes dos ataques atômicos no Japão. Nesse contexto, impulsionou-se o surgimento e o aprimoramento do TMO, tendo sido realizado o primeiro transplante singênico em paciente com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), em 1956, pelo Dr. Edward Donnall Thomas. Na década de 1960, houve a descoberta do sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), e com isso o avanço da técnica, possibilitando a ocorrência do primeiro TMO não aparentado. Nas últimas décadas observa-se expansão no número de transplantes realizados globalmente, impulsionada pela melhoria das técnicas condicionantes, do manejo de complicações e das abordagens imunológicas (EBMT REPORT 2023).

Avanços recentes também apontam para novas modalidades de condicionamento, modulação imune (inibidores de JAK, anticorpos conjugados) e intervenções celulares complementares (células reguladoras, manipulação *ex vivo*) que visam mitigar complicações e otimizar a reconstituição hematopoiética (KEAN *et al.*, 2024).

O objetivo deste capítulo é apresentar uma revisão atualizada (2013–2025) sobre os fundamentos, indicações, tipos, complicações e avanços do transplante de medula óssea, com ênfase nas comparações entre modalidades e nas perspectivas futuras para o campo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, realizada no período de agosto à setembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: “transplante de medula óssea”, “complicações do transplante”, “*hematopoietic stem cell transplantation*”, “*graft-versus-host disease*”, “*transplant complications*”, “*conditioning regimens*”, “*innovations in HSCT*”. Desta busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2013 até 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, coorte, disponibilizados na íntegra, que incluíssem informações relevantes e atualizadas sobre o tema. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, estudos fora do escopo temático ou que não abordassem transplante de medula óssea diretamente e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 21 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: transplante autólogo, alogênico, terapias de condicionamento pré transplante, infusão, pega e recuperação medular, além de complicações do TMO.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TMO difere da maioria dos transplantes. É uma terapia celular, onde o órgão transplantado não é sólido, como o fígado ou o rim. É caracterizado pela infusão de células tronco hematopoiéticas (TCTH), que são células primitivas pluripotentes que possuem a capacidade de autorreplicação e de diferenciação em células de linhagem mais madura, podendo originar as três séries do sistema hematopoiético: série eritrocitária (glóbulos vermelhos), série megacariocítica (plaquetas), série leucocitária (linfóide e mieloide). Estão presentes em todos os tecidos e órgãos e contribuem para a hemostasia e o reparo tecidual. Constituem caracterização fenotípica caracterizada por citometria de fluxo CD34 + (0,1% da MO), quiescentes em G0 e microambiente da MO (AIUTI, *et al.*, 2019)

Indicações e subtipos

As indicações de TMO baseiam-se em patologias envolvidas em doenças hematológicas malignas, como as Leucemias, doenças hematológicas não malignas, como a Aplasia medular, imunodeficiências e síndromes genéticas, como Erros inatos do metabolismo.

As TCTH que serão utilizadas no TMO podem ser obtidas por meio de três fontes: da própria medula óssea, do sangue periférico ou de um cordão umbilical. Já o TMO, pode ser classificado em 2 tipos:

Autólogo ou autogênico: caracteriza-se por um autotransplante, ou seja, o doador é o próprio receptor;

Alogênico: o doador recebe as células tronco hematopoiéticas de outra pessoa, seja aparentado, não-aparentado, singênico ou haploidêntico.

Neste subtipo encontra-se ainda o transplante singênico, no qual o doador é um gêmeo idêntico. E o subtipo haploidêntico, quando a

compatibilidade do HLA é de pelo menos 50% entre o doador e o receptor (GRATWOHL, *et al.*, 2019).

Transplante autólogo

O transplante de medula óssea autólogo consiste na utilização das próprias células-tronco hematopoiéticas do paciente como fonte para a reconstituição da hematopoese após regimes de quimioterapia em altas doses. Por não envolver material alogênico, esta modalidade apresenta risco praticamente inexistente de rejeição imunológica e baixa incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (BASHIR *et al.*, 2023).

Entretanto, uma desvantagem relevante do TMO autólogo é a possibilidade de reinfusão de células neoplásicas residuais, especialmente em doenças hematológicas malignas, o que pode contribuir para a recidiva da doença (HOLLER *et al.*, 2020). Por isso, a seleção rigorosa do momento da coleta — geralmente realizada quando o paciente está em remissão clínica e hematológica — é essencial.

A coleta de células da medula óssea acontece, em média, 15 dias antes, em uma fase conhecida como mobilização, quando o paciente está em remissão, ou quando a medula não está envolvida pela doença de base. Após a coleta, a medula é criopreservada à 180 graus C^o em tanques de nitrogênio, devido ao tempo de estocagem e a necessidade de manter a viabilidade celular, sendo descongelada no dia do transplante e infundida por via endovenosa (PASQUINI *et al.*, 2022).

Transplante alogênico

O transplante alogênico utiliza células-tronco hematopoiéticas provenientes de outro indivíduo geneticamente compatível — que pode ser um familiar HLA-idêntico ou um doador voluntário não aparentado selecionado a partir de bancos internacionais. A compatibilidade

entre doador e receptor é determinada pela tipagem dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), fator crucial para reduzir o risco de rejeição e de DECH (BONDANZA *et al.*, 2019; EBMT REPORT, 2023). Após a identificação do doador compatível, realiza-se a mobilização e coleta das células-tronco, seguida de um regime de condicionamento, que pode incluir quimioterapia e/ou radioterapia em altas doses. O objetivo é destruir o sistema hematopoiético do receptor, eliminar células neoplásicas residuais e criar espaço medular para a enxertia das novas células (KEAN *et al.*, 2024). Após o condicionamento, as células-tronco são infundidas por via endovenosa e migram para a medula óssea do receptor, promovendo a reconstituição hematopoiética (VIEIRA *et al.*, 2023; KEAN *et al.*, 2024).

Por envolver material alogênico, o procedimento tem maior complexidade imunológica e está associado a risco significativo de complicações, como DECH aguda ou crônica, rejeição do enxerto, infecções oportunistas e toxicidades associadas ao regime de condicionamento (BONDANZA, *et al.*, 2019). Apesar desses riscos, o TMO alogênico oferece potencial curativo importante em diversas neoplasias hematológicas.

Condicionamento ou regime preparatório

O condicionamento é a fase que antecede a infusão das células-tronco hematopoiéticas e tem como objetivo imunossuprimir e erradicar ou diminuir a doença de base. Os regimes condicionantes podem ser:

Mieloablativos: altamente intensivos, utilizados em pacientes jovens e com bom status clínico, levando a pancitopenia importante;

Não mieloablativos: com menor toxicidade, indicados para pacientes idosos ou com comorbidades, causando citopenias em menor intensidade;

De intensidade reduzida: equilibram eficácia antitumoral e tolerabilidade.

Do ponto de vista teórico, pode ser dividido em:

Mielodepleção: regime no qual se ataca as células-tronco hematopoiéticas do hospedeiro.

Linfodepleção: regime no qual se ataca o sistema linfóide do hospedeiro (LAWLESS, *et al.*, 2023).

Infusão

Realizada no D0, o procedimento de infusão de células-tronco hematopoiéticas se assemelha a uma transfusão sanguínea. Pode ser realizada fresca ou após descongelamento imediato, quando criopreservadas. Antes da infusão, deve ser administrada pré-medicação, como antitérmico, antihistamínico, antiemético, entre outros, 30 minutos antes. Ademais, inicia-se hidratação do paciente antes do início da infusão, que deve permanecer até 24 horas após o procedimento, além de monitorização contínua, que é fundamental durante o processo (GARCIA *et al.*, 2013).

Pega e recuperação medular

Após aplicação de regime de condicionamento e infusão de células-tronco hematopoiéticas, inicia-se a fase da aplasia medular, que é considerada a fase mais crítica do tratamento, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de infecções severas, em que os leucócitos estão $<100/\text{mm}^3$ no, hemácias e plaquetas reduzidas com necessidade de suporte transfusional de hemácias e plaquetas, com bolsas filtradas e irradiadas com intuito de evitar reações adversas. Geralmente, esta fase varia de 2 a 4 semanas. A pega medular, momento em que as células do paciente iniciam o processo de ascensão em número, ocorre quando são registrados em exames 3 dias consecutivos com mais de 500 neutrófilos; 3 dias consecutivos com mais de 20.000 plaquetas sem transfusão. Normalmente, a célula

la tronco periférica recupera-se em 10 a 16 dias, ao passo que as células da medula óssea demoram de 14 a 28 dias e as células do sangue do cordão umbilical têm um período de recuperação médio de 26 dias (BONFIM, *et. al.*, 2025).

Complicações e manejo

As complicações do TCTH são diversas e podem ser agudas, intermediárias ou tardias. A doença enxerto-versus-hospedeiro (DECH) permanece como um dos principais fatores limitantes nos transplantes alogênicos. É uma condição imunológica complexa que ocorre quando as células T do doador reconhecem os tecidos do receptor como estranhos e iniciam uma resposta imune contra eles. A ativação das células T leva à liberação de citocinas inflamatórias, recrutamento de células efetoras e dano tecidual, resultando em manifestações clínicas potencialmente graves (FERRARA *et al.*, 2017). Novas abordagens imunomodulatórias, como uso de anticorpos e inibidores de JAK, estão sob investigação para modular a resposta imune e reduzir a gravidade da DECH (KEAN *et al.*, 2024).

Infecções oportunistas (virais, fúngicas, bacterianas) decorrem da neutropenia prolongada e da imunossupressão. Protocolos de suporte e vigilância têm sido aprimorados (ADKINS *et al.*, 2024) com atenção especial a transfusão de hemoderivados, compatibilidades ABO, e manejo de anticorpos (ADKINS *et al.*, 2024)

Há também relatos de toxicidade de órgãos, falência de enxerto, síndrome sinusoidal hepática, disfunções renal e pulmonar, e complicações tardias como infertilidade, disfunção go-

nadal e risco de segundas neoplasias (VIDAL *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que o transplante de medula óssea (TMO) representa um dos pilares mais importantes da terapêutica moderna para doenças hematológicas e imunológicas graves, proporcionando chances reais de cura e prolongamento da sobrevida em condições antes consideradas fatais. O estudo demonstrou avanços significativos nas técnicas de coleta, criopreservação e infusão de células-tronco hematopoéticas, bem como no desenvolvimento de regimes de condicionamento e estratégias imunomodulatórias capazes de reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos. No entanto, permanece um grande desafio no manejo das complicações pós-transplante, especialmente na doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), nas infecções oportunistas e nas sequelas tardias que impactam a qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, novos estudos são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos, aprimorar terapias celulares e imunossupressoras e desenvolver protocolos personalizados que ampliem a eficácia e a segurança do TMO. Além disso, pesquisas multicêntricas e de longo prazo poderão fornecer dados robustos sobre a sobrevida global, a incidência de complicações e os fatores preditivos de sucesso, contribuindo para a consolidação do transplante como ferramenta cada vez mais segura, eficaz e acessível na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADKINS, B.D. *et al.* Transfusion support in hematopoietic stem cell transplantation: a contemporary narrative review. *Cellular Therapy and Hematology Insights*, v. 4, n. 2, p. 45-58, 2024. doi:10.46989/001c.94135.

AIUTI, A. *et al.* *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer, 2019.

BASHIR, Q. *et al.* Overcoming barriers to autologous stem cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, v. 29, n. 8, p. 1231-1241, 2023. doi:10.1016/j.jtct.2023.08.028.

BONDANZA, *et al.* (Ed.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer, 2019.

BONFIM, C. *et al.* *Manual do Jovem Transplantador*. 1. ed. Disponível no Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (JBMTCT), 2025. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/sbtmo-lanca-primeiro-manual-do-jovem-transplantador-em-tch-e-terapia-celular/>. Acesso em: 11 ago. 2025.

EBMT REPORT. Hematopoietic cell transplantation activity report 2023. *Bone Marrow Transplantation*, v. 58, p. 1251-1265, 2023.

FERRARA, J. L. M. *et al.* Graft-versus-host disease. *The Lancet*, v. 390, n. 10103, p. 1550–1562, 2017.

GABRIEL, C. *et al.* HLA typing by next-generation sequencing—getting closer to reality. *Tissue Antigens*, v. 83, n. 2, p. 65-75, 2014.

GARCIA, M. C. *et al.* Motivations, experiences, and perspectives of bone marrow and peripheral blood stem cell donors: thematic synthesis of qualitative studies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 19, n. 7, p. 1046-1058, 2013.

GRATWOHL, *et al.* (Ed.). *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6. ed. Paris: European School of Haematology, p. 126, 2019.

HOLLER, E. *et al.* Minimal residual disease and risk of relapse after autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, v. 34, p. 118-128, 2020.

KEAN, L. S. *et al.* Major breakthroughs in hematopoietic stem cell transplantation: antibody-drug conjugates plus JAK inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*, v. 134, n. 7, p. 1-14, 2024.

KANAKRY *et al.* Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 13, n. 1, p. 10-24, 2016.

LAWLESS, S. *et al.* Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: tandem strategies and outcomes. *Haematologica*, v. 108, n. 4, p. 1105-1114, 2023. doi:10.3324/haematol.2021.280568.

LUDWING, H. *et al.* Allogeneic vs autologous stem cell transplantation: risks and survival outcomes. *PMC*, 2025. Hematopoietic cell transplantation (HCT) for acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. In: NATHAN, D. G.; FORMAN, S. J. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2025.

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

PASQUINI, M. C. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation trends and outcomes. *Blood Advances*, v. 6, n. 14, p. 4125-4136, 2022.

PENACK, O. *et al.* Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, v. 7, n. 2, p. e157-e167, 2020.

VIDAL, A.; MARTINS, P.; GONÇALVES, R. *et al.* Impact of hematopoietic stem cell transplantation: long-term complications including gonadal dysfunction. *Bone Marrow Transplantation*, v. 60, n. 4, p. 512-523, 2025. DOI: 10.1038/s41409-025-02520-6.

VIEIRA, L. A. *et al.* Advances and complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, v. 108, n. 2, p. 205-217, 2023.