

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DANIEL ABREU SANTOS

**Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas no tratamento de
Esclerose Múltipla**

Ribeirão Preto

2023

DANIEL ABREU SANTOS

**Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas no tratamento de
Esclerose Múltipla**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção de título de Mestre em
Ciências.

Área de Concentração: Doenças Crônico-
Degenerativas e Imunomediadas do Sistema
Nervoso

Orientador: Prof^a. Dra. Vanessa Daccach

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Daniel Abreu

Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas no tratamento de Esclerose Múltipla. Ribeirão Preto, 2023.

102 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso.

Orientador: Daccach, Vanessa.

1. Esclerose Múltipla. 2. Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. 3. Transplante de medula óssea.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniel Abreu Santos

Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas no tratamento de Esclerose Múltipla

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e imunomediadas do Sistema nervoso

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ivo e Ana Teresa, pelo dom da vida e amor incondicional durante toda a minha existência.

Aos meus irmãos, Danilo e Diana, pela fonte inesgotável de cuidado, proteção e incentivo.

Aos meus familiares que sempre acreditaram no meu propósito e no dom e virtudes que guiam a minha jornada.

AGRADECIMENTOS

Ingressar no programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas foi uma etapa de grande evolução na minha trajetória acadêmica e profissional. Isso não seria possível sem o apoio fundamental de pessoas tão especiais.

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vanessa Daccach por acreditar e confiar no meu potencial, me proporcionar tamanho aprendizado e me inspirar a sempre buscar o melhor para os pacientes, sendo para mim um exemplo de ética e sabedoria.

Agradeço ao departamento de Neurologia do HCFMRP-USP por me oferecer uma formação sólida como médico neurologista e ser humano, e me permitir vivenciar experiências e construir vínculos que levarei para toda a vida.

Agradeço aos pacientes que fizeram parte da minha caminhada e me ensinaram, em meio à dura rotina, muito além da doença, compartilhando verdadeiros exemplos de superação.

Aos meus pais, Ivo e Ana Teresa, minha eterna gratidão pela educação, por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Danilo e Diana, por todo o incentivo. Ao meu cunhado, Daniel Fontes, irmão que a vida me deu, por todo apoio. Às minhas avós, Ieda e Abigail e aos meus avôs Agnaldo e Antônio (*in memoriam*), por todo carinho e educação. Aos meus sobrinhos, Gui e Gu, por me mostrarem alegria de viver.

Às minhas mães de criação, Gó, Céu e Ró, por todo amor e cuidado. Aos meus colegas de residência e amigos que compartilharam os desafios dessa jornada.

Agradeço aos professores que me guiaram e serviram como fonte de inspiração para buscar à excelência.

À Deus, através de sua infinita bondade, por alimentar a minha fé e me permitir realizar esse sonho.

Apoio Financeiro

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

Santos, Daniel Abreu. **Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas no tratamento de Esclerose Múltipla**. 2023. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é a doença inflamatória autoimune mais prevalente do sistema nervoso central. Até o momento, não existe cura para a doença. Entretanto, nas últimas décadas, diversas estratégias e terapias vêm sendo desenvolvidas, entre elas, a ablação do sistema imune seguido pelo transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (AHSCT). Estudos nacionais que utilizaram o AHSCT no tratamento de pacientes com EM envolvem número pequeno de pacientes, tornando necessário aprofundar os conhecimentos sobre a eficácia do AHSCT no tratamento da EM, utilizando para isso dados da maior coorte histórica nacional nos últimos 20 anos. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e o impacto do AHSCT no tratamento de pacientes com EM e sua associação com incapacidade, aferida pelo EDSS (*Expanded Disability Status Scale*); taxa anualizada de surtos (ARR); ressonância magnética como biomarcador de atividade de doença; estado de não evidência de atividade de doença (NEDA) em uma coorte brasileira. **Metodologia:** Estudo com desenho misto do tipo observacional descritivo e analítico através de coorte retrospectiva com duração de 15 anos, no qual foram incluídos pacientes com EM submetidos ao AHSCT no período de 2002 a 2019 pertencentes ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Resultados:** a amostra total foi de 99 pacientes, sendo 38 pacientes (38%) da forma clínicas remitente recorrente (EMRR), 15 pacientes (15%) da forma primariamente progressiva (EMPP) e 46 pacientes (46%) da forma secundariamente progressiva (EMSP), que utilizaram regime de condicionamento com BEAM/ATG (12%) e Ciclofosfamida/ATG (88%). A mediana do EDSS antes do procedimento foi de 6,0 (Amplitude interquartil [AIQ]; 4,5 - 6,5), com evolução dos valores para 5,0 (AIQ; 4,25 - 6,5) ao final do 1º ano de seguimento, 6,0 (AIQ; 4,88 - 6,5) entre o 1º e 5º ano de seguimento; 6,5 (AIQ 6,0 - 7,12) entre o 5º e 10º ano; 6,5 (6,0 - 7,0) entre o 10º e 15º ano. A mediana da ARR foi 0,0 (AIQ; 0,0 - 0,0) durante todo seguimento. A incidência da atividade radiológica foi 5.4%, 12%, 27% e 4.3% ao fim do 1º ano, entre o 1º e 5º ano, entre o 5º e 10º ano e entre o 10º e 15º ano, respectivamente. A taxa de não evidência de atividade de doença (NEDA) foi de 72% ao fim do primeiro ano, 35% entre o 1º e 5º ano, 16% entre o 5º e 10º ano e 8.7% entre o 10º e 15º ano. A taxa de mortalidade (TRM) em 100 dias foi 3%, estando associada ao regime de condicionamento com BEAM/ATG (p=0.001). 33% dos pacientes necessitaram do uso de terapia adicional durante o seguimento por falha terapêutica. **Conclusão:** Nossos resultados demonstraram maior benefício do transplante nos desfechos clínicos avaliados a curto prazo, com redução das taxas de NEDA ao longo do tempo. Concluímos que o AHSCT pode ser uma opção terapêutica no tratamento de pacientes portadores de EM em centros especializados.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, Transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Santos, Daniel Abreu. **Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of Multiple Sclerosis**. 2023. Dissertation (Master Degree) – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is the most prevalent autoimmune inflammatory disease of the central nervous system. So far, there is no cure for the disease, however, in recent decades, several strategies and therapies have been developed, including the ablation of the immune system followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). National studies that used AHSCT in the treatment of patients with MS involve a small number of patients, making it necessary to deepen knowledge about the effectiveness of AHSCT in the treatment of MS, using data from the largest national historical cohort in the last 20 years. **Objectives:** To evaluate the effectiveness and the impact of AHSCT in the treatment of patients with MS and its association with disability, measured by the EDSS (Expanded Disability Status Scale); annualized relapse rate (ARR); magnetic resonance imaging as a biomarker of disease activity; status of no evidence of disease activity (NEDA) in a Brazilian cohort. **Method:** Study with a mixed design of observational, descriptive and analytical type through a retrospective cohort lasting 15 years, in which patients with MS who underwent AHSCT in the period from 2002 to 2019 who are part of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. **Results:** The total sample consisted of 99 patients, 38 patients (38%) with relapsing-remitting form (RRMS), 15 patients with primarily progressive form (PPMS) and 46 patients with secondary progressive form (SPMS), who used a conditioning regimen with BEAM/ATG (12%) and Cyclophosphamide/ATG (88%). The median EDSS at baseline was 6.0 (Interquartile range [IQR]; 4.5 - 6.5), with values evolving to 5.0 (IQR 4.25 - 6.5) at the end of the 1st year of follow-up, 6.0 (4.88, 6.5) between the 1st and 5th year of follow-up ; 6.5 (IQR; 6.0 - 7.12) between 5th and 10th year of follow-up; 6.5 (AIQ; 6.0 - 7.0) between 10th and 15th year of follow-up. The median ARR was 0.0 (IQR; 0.0 - 0.0) throughout follow-up. The incidence of radiological activity was 5.4%, 12%, 27% and 4.3% at the end of the 1st year, between the 1st and 5th year, between the 5th and 10th year and between the 10th and 15th year, respectively. The rate of no evidence of disease activity (NEDA) was 72% at the end of the first year, 35% between the 1st and 5th year, 16% between the 5th and 10th year, and 8.7% between the 10th and 15th year. The mortality rate (TRM) at 100 days was 3%, being associated with the conditioning regimen with BEAM/ATG ($p=0.001$). 33% of patients required the use of additional therapy during follow-up due to treatment failure. **Conclusion:** Our results demonstrated a greater benefit of transplantation in clinical outcomes evaluated in the short term, with a reduction in NEDA rates over time. We conclude that AHSCT can be a therapeutic option in the treatment of patients with MS in specialized centers.

Keywords: Multiple Sclerosis, autologous hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow transplantation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva	29
Tabela 2 - EDSS, ARR, RM e NEDA ao longo do tempo.....	31
Tabela 3 - EDSS ao longo do tempo, em relação ao valor pré TMO	37
Tabela 4 - Contrastes no EDSS ao longo do tempo.....	38
Tabela 5 - Análises de regressão linear com intercepto aleatório, ajustadas pelo período de coleta, tendo EDSS como desfecho.....	39
Tabela 6 - Análises de regressão linear múltipla com intercepto aleatório tendo EDSS como desfecho	41
Tabela 7 - ARR pré e pós 1 ano.....	42
Tabela 8 - Modelo de regressão linear com intercepto aleatório para diferenças no ARR entre momentos após o TMO	43
Tabela 9 - Contrastes no ARR ao longo do tempo (Momentos pós TMO)	43
Tabela 10 - Análises de regressão linear simples para diferença ARR pré e pós 1 ano	44
Tabela 11 - Análise de regressão linear múltipla para queda no ARR pós 1 ano, quando comparada à ARR no ano anterior ao TMO	46
Tabela 12 - Análises de regressão linear com intercepto aleatório, ajustadas pelo período de coleta para ARR 1 a 15 anos após TMO	47
Tabela 13 - Diferença ARR 1 a 15 anos após TMO - Análise de regressão linear múltipla com intercepto aleatório.....	48
Tabela 14 - Modelo logístico de efeitos aleatórios para novos achados de RM ao longo do tempo	48
Tabela 15 - Contrastes em novos achados de RM ao longo do tempo (Momentos pós TMO)	49
Tabela 16 - Análises de regressão logística com efeitos aleatórios para novos achados de RM, ajustada para momento no tempo.....	50
Tabela 17 - Análise multivariada de preditores para novos achados de RM.....	51
Tabela 18 - Modelo logístico para NEDA ao longo do tempo.....	52
Tabela 19 - Contrastes no NEDA ao longo do tempo (Momentos pós TMO).....	53
Tabela 20 - Análises de regressão logística com efeitos aleatórios para NEDA, ajustada para momento no tempo.....	54
Tabela 21 - Análise multivariada de preditores para NEDA	55
Tabela 22 - Características de acordo com mortalidade em 100 dias.....	56
Tabela 23 - Características de acordo com a necessidade de terapia adicional.....	57
Tabela 24 - Características de acordo com o surgimento de doença após TMO.....	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Boxplot da pontuação EDSS ao longo do tempo.....	32
Gráfico 2 - Boxplot da ARR ao longo do tempo.....	33
Gráfico 3 - Incidência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM encéfalo nos diferentes momentos analisados	35
Gráfico 4 - Pacientes com Estado de Não Evidência de Doença (NEDA) em cada intervalo de tempo.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHSCT	Autologous hematopoietic stem cell transplantation
AIQ	Amplitude interquartil
ALZ	Alemtuzumabe
ARR	Annualized relapse rate
ASTIMS	The Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation trial in MS
ATG	Anti-thymocyte globulin
BEAM	Carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano
BOC	Bandas oligoclonais
Bu	Busulfan
CIBMTR	Center for International Blood & Marrow Transplant Research
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
Cy	Ciclofosfamida
DMD	Droga modificadora de doença
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epistein Baar Vírus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
Gd	Gadólíneo
HALT-MS	High-dose Imunosupression and Autologous Transplantation for Multiple Sclerosis
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HLA	Human leukocyte antigens
HSCs	Hematopoietic stem cells
IC	Intervalo de confiança
IQR	Intervalo interquartil
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MIST	Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Measure
MSIS	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>
MTX	Mitoxantrone
NEDA	<i>No evidence of disease activity</i>
NRS	<i>Neurological Rating Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TBI	<i>Total body irradiation</i>
TMD	Terapia modificadora de doença
TRM	Transplant-related mortality
TMO	Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE GRÁFICOS	11
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	12
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS.....	24
2.1 Objetivo primário.....	24
2.2 Objetivos secundários	24
3 METODOLOGIA	25
3.1 Desenho do estudo	25
3.2 Casuística	25
3.3 Análise do EDSS	25
3.4 Análise da ARR.....	25
3.5 Análise da ressonância magnética	26
3.6 Análise do NEDA	26
3.7 Avaliação das variáveis demográficas e desfechos secundários	26
3.8 Análise estatística	27
4 RESULTADOS.....	29
4.1 Análise descritiva.....	29
4.2 Análise da escala de EDSS.....	36
4.3 Análise da taxa anualizada de surtos (ARR).....	42
4.4 Análise da ressonância magnética (RM).....	48
4.5 Análise do NEDA	52
4.6 Análise de acordo com mortalidade.....	55
4.7 Análise de acordo com necessidade de terapia adicional	57
4.8 Análise de acordo com surgimento de doença pós TMO.....	59
5 DISCUSSÃO	61
6 CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS.....	91
ANEXO A – ESCALA DE EDSS - SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA DE EDSS	99

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença inflamatória autoimune mais prevalente do sistema nervoso central, afetando mais de dois milhões de indivíduos pelo mundo (FEIGIN et al., 2017). Dados epidemiológicos demonstram o acometimento preferencial da população jovem, o que implica em sérios impactos funcionais e econômicos (THOMPSON et al., 2018b).

Múltiplos fatores etiológicos não completamente compreendidos, têm sido descritos no desenvolvimento da doença, demonstrando interação mútua entre fatores ambientais e genéticos (OLSSON; BARCELLOS; ALFREDSSON, 2017). Entre esses, destaca-se fatores de risco ambientais, como baixos níveis séricos de vitamina D, obesidade, tabagismo, infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV), além de associação com *HLA-DRB1*150* (ASCHERIO; MUNGER, 2016).

Sua natureza complexa é marcada por desmielinização, danos axonais e neuronais que resultam em neurodegeneração (MCGINLEY; GOLDSCHMIDT; RAE-GRANT, 2021). Clinicamente, a doença se apresenta através de disfunção neurológica recorrente, na forma de surtos. Os surtos, por definição, têm instalação aguda ou subaguda, duração mínima de 24 horas, sendo que os eventos que ocorrem dentro de 30 dias, ainda configuram o mesmo surto. Causas infecciosas e metabólicas, assim como febre, devem ser afastadas (POSER et al., 1983). Os surtos podem ser totalmente ou parcialmente reversíveis e duram dias ou semanas, de forma que o paciente, desde o início da doença, pode acumular déficits neurológicos. Assim, durante a história natural da doença, observa-se incapacidade motora, alterações na coordenação, disfunção esfíncteriana, no tônus muscular, dor crônica, fadiga, além de comprometimento cognitivo, declínio funcional, impacto na empregabilidade e na qualidade de vida.

Clinicamente, a EM se manifesta de modo heterogêneo, de modo que sua apresentação decorre da área do sistema nervoso central onde ocorre o processo inflamatório desmielinizante. Tipicamente, a baixa de acuidade visual unilateral por neurite óptica, fraqueza muscular apendicular ou alterações sensitivas por mielite, diplopia e/ou ataxia decorrentes de lesões no tronco encefálico e cerebelo são as topografias mais acometidas (COMPSTON; COLES, 2008).

A EM é classificada clinicamente nos seguintes subtipos: síndrome clínica isolada (*Clinically Isolated Syndrome* - CIS), que se refere ao primeiro episódio de surto clínico típico da doença como neurite óptica; síndrome de tronco encefálico ou mielite sem, contudo, completar critérios diagnósticos; forma surto remissão (EMSR), também denominada remitente-recorrente (EMRR); e primariamente progressiva (EMPP), responsável por aproximadamente 85% e 15% dos casos, respectivamente. Com a evolução da doença, após cerca de 10 a 20 anos, cerca de 80% dos pacientes da forma EMRR evoluem para a forma secundariamente progressiva (EMSP) (DENDROU; FUGGER; FRIESE, 2015; THOMPSON et al., 2018a) que se caracteriza pela redução da atividade inflamatória e acúmulo progressivo de incapacidade. Um refinamento recente dessa classificação propõe a adição de um subtipo “ativo” ou “não ativo” da doença, baseando-se na atividade clínica da doença através dos surtos e da atividade radiológica da doença por meio de ressonância magnética (LUBLIN et al., 2014).

A média de idade para o surgimento da doença é aos 30 anos, variando de 15 a 50 anos. O diagnóstico na infância é raro, de forma que menos de 1% dos casos é diagnosticado antes dos 10 anos de idade. Após os 60 anos, o diagnóstico exige a exclusão de outras causas, principalmente de doenças cerebrovasculares (COMINI-FROTA; VASCONCELOS; MENDES, 2017). Estima-se que a prevalência mundial da EM oscile em torno de 5 a 300 casos por 100 mil indivíduos. Entretanto, sua distribuição não é uniforme na população, de forma que varia de acordo com a etnia, (sendo mais frequente em caucasianos, seguido por afrodescendentes e orientais), sexo (predominando em mulheres), idade, fatores ambientais e geográficos (BROWNE et al., 2014; MCGINLEY; GOLDSCHMIDT; RAE-GRANT, 2021). No Brasil, a prevalência é de 8,69 casos/100 mil habitantes, com menor prevalência na região Nordeste (1,36 casos/100 mil habitantes) e maior na região Sul (27,2 casos/ 100 mil habitantes), observando-se associação entre a prevalência, latitude, etnia e clima das regiões (PEREIRA et al., 2015).

A EM é uma das principais causas de incapacidade funcional em jovens e pessoas de meia idade em todo o mundo (KOCH-HENRIKSEN; SØRENSEN, 2010), o que traz forte implicação socioeconômica por predominar na população economicamente ativa. A maioria dos estudos epidemiológicos que dizem respeito aos impactos econômicos da EM são oriundos da América do Norte e Europa

(ROMANO et al., 2013), de modo que informações referentes ao custo da doença em países de baixa e média renda permanecem escassas (DAHAM et al., 2021).

Em relação à etiopatogenia da doença, a EM tem o seu desenvolvimento a partir da interação entre fatores genéticos e epigenéticos que iniciam o processo inflamatório da doença (MCGINLEY; GOLDSCHMIDT; RAE-GRANT, 2021; NOURBAKSH; MOWRY, 2019; REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018), destacando-se com maior grau de evidência: a infecção prévia pelo vírus Epstein Barr (EBV), obesidade durante a infância e/ou adolescência, e o consumo de tabaco (DENDROU; FUGGER; FRIESE, 2015; MCGINLEY; GOLDSCHMIDT; RAE-GRANT, 2021; NOURBAKSH; MOWRY, 2019; REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). O tabagismo tem sido associado ao maior número de surtos neurológicos e piora motora, além de maior risco de evolução para formas progressivas, maior carga de lesão e maior atrofia cortical (WINGERCHUK, 2012). Outras infecções virais, como o Herpes vírus Humano tipo 6, foram sugeridas como potenciais fatores de risco, porém em menor grau quando comparado ao EBV (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

Sabe-se que a influência climática e a localização geográfica são fatores de risco para o desenvolvimento da EM. Estudos demonstram a maior associação entre o risco de desenvolver EM nos climas temperados, em maiores latitudes, com menor exposição solar e, conseqüentemente, menores níveis de vitamina D (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

A fisiopatologia da doença é marcada pela interação complexa e dinâmica entre o sistema imunológico, as células da glia (oligodentrócitos produtores de mielina, micróglia e astrócitos) e os neurônios (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018), o que leva ao processo de desmielinização (METZ et al., 2014). Sabe-se que o processo inflamatório está presente em todas as fases da doença, sendo mais evidente em estágios agudos.

Atualmente, dois modelos são aceitos para explicação da fisiopatologia da doença. São eles: o modelo intrínseco ao SNC, que teoriza que a desregulação própria do sistema nervoso pode ativar gatilhos para o desenvolvimento da doença, sendo a penetração de linfócitos autorreativos um evento secundário; e o modelo extrínseco, no qual a ativação periférica dos linfócitos autorreativos é tida como o início da doença e essencial para o seu acontecimento (DENDROU; FUGGER; FRIESE,

2015). Nesse modelo, a interação entre fatores ambientais e indivíduos geneticamente susceptíveis levam à produção de autoantígenos e linfócitos T ativados que, uma vez que migram para o sistema nervoso central e atravessam a barreira hematoencefálica, interagem com células do sistema imune (linfócitos B, macrófagos, células dendríticas) e, por meio de mecanismos de mimetismo molecular, com auto antígenos existentes na bainha de mielina (HARKIOLAKI et al., 2009; MÜNZ et al., 2009; OLSON et al., 2001). A ausência de mecanismos supressores para essa resposta imune permite com que haja uma resposta exacerbada e inadequada à autoantígenos do SNC, o que leva a uma cascata inflamatória que promove dano axonal e à bainha de mielina. O processo inflamatório e desmielinizante local leva a exposição de mais antígenos relacionados à mielina, aumentando os alvos de ação dos linfócitos T autorreativos, processo denominado espalhamento de epítomos (CENCIONI et al., 2021).

Os linfócitos B também participam da imunopatogênese da doença, uma vez que a sua ativação e migração para o SNC, através de mecanismos de quimiotaxia, permitem a sua diferenciação em plasmócitos secretores de auto anticorpos específicos contra proteínas dos oligodendrócitos e da bainha de mielina (LEHMANN-HORN; KINZEL; WEBER, 2017), além de produção de citocinas, quimiocinas inflamatórias e apresentação de antígenos às células T.

Os achados anatomopatológicos iniciais da EM se caracterizam por infiltrado inflamatório constituído por macrófagos, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T *Helpers*, linfócitos B e plasmócitos (DENDROU; FUGGER; FRIESE, 2015). Tipicamente, as lesões inflamatórias se localizam em regiões perivenulares no SNC, podendo acometer a substância branca, substância cinzenta cerebral e camadas meníngeas subpiais. Histologicamente, as lesões podem ser classificadas em ativas, mistas ou inativas, de acordo com a quantidade e tipo de células presentes no tecido e a presença de produtos da degradação da mielina (KUHLMANN et al., 2017; LUCCHINETTI et al., 2000).

O diagnóstico de Esclerose Múltipla é baseado em dados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Critérios diagnósticos têm sido utilizados ao longo do tempo com o objetivo de refinar a acurácia diagnóstica da doença, de forma que o mais aceito e usado atualmente baseia-se nos critérios de McDonald's revisados de 2017 (THOMPSON et al., 2018a), que aumentou a sensibilidade diagnóstica, permitindo

efetuar o diagnóstico mais precocemente com apenas um único surto da doença. Essencialmente, a EM é uma doença que tipicamente apresenta uma disseminação no tempo, seja através dos surtos clínicos da doença, do surgimento de novas lesões radiológicas demonstradas pela ressonância magnética de encéfalo (RM) ou pela presença de bandas oligoclonais (BOC) no líquido dentro de um contexto clínico e radiológico típicos. A disseminação no espaço é observada através do surgimento de lesões desmielinizantes acometendo diferentes topografias no SNC. Outras condições clínicas que fazem diagnóstico diferencial devem ser excluídas para que o diagnóstico definitivo seja firmado.

Até o momento, não existe cura para a doença. Devido à sua heterogeneidade, não existe um alvo terapêutico isolado para o seu tratamento. Nas últimas décadas, diversas estratégias e terapias vêm sendo desenvolvidas. Com relação ao tratamento medicamentoso, pode-se atuar no tratamento dos surtos da doença, no controle dos sintomas e através das Terapias Modificadoras de Doença (TMD). Estudos de coorte têm demonstrado que o tratamento precoce com as TMD reduziu o início da incapacidade da doença, com indícios de que o início do tratamento com terapias mais eficazes pode ter maior sucesso na redução de incapacidade quando comparado às terapias convencionais (HE et al., 2020). A escolha da terapia modificadora da doença baseia-se na avaliação individual de cada paciente, levando-se em conta fatores epidemiológicos, clínicos e radiológicos. Uma vez iniciado o tratamento, a resposta à medicação é aferida de acordo com reavaliações clínicas periódicas em que se observam aspectos como eficácia da medicação, aderência à terapia e ocorrência de efeitos adversos. Caso seja constatada a persistência de atividade da doença, progressão de incapacidades ou intolerância à medicação, pode ser indicada a troca da terapia (MARQUES et al., 2018).

O tratamento das formas progressivas permanece desafiador, sugerindo que a patogênese da EM evolui de um estágio de atividade pró inflamatória a um estágio neurodegenerativo menos responsivos às terapias imunes (YANG et al., 2022).

Atualmente, mais de dez drogas modificadoras de doença (DMD) estão disponíveis para o tratamento da EM, a maioria delas necessitando de seguimento por longo período e determinando prejuízo na qualidade de vida dos pacientes (WINGERCHUK; WEINSHENKER, 2016), como aumento de risco de infecções e de doenças malignas. O tratamento medicamentoso objetiva prevenir a ocorrência de

surtos da doença, reduzir o surgimento de lesões desmielinizantes no sistema nervoso central e minimizar a progressão de limitações e incapacidades neurológicas dos pacientes.

Contudo, uma proporção significativa de portadores cursa com a doença ativa apesar do uso de terapias de alta eficácia, ou exibem, desde o início, um fenótipo clínico agressivo, sendo assim, expostos ao risco de sequelas duradouras. Nesse contexto, a ablação do sistema imune seguido pelo transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation - AHSCT*) pode ser considerado uma terapia adequada (HAMERSCHLAK et al., 2010; MARIOTTINI; DE MATTEIS; MURARO, 2020), sendo explorado para o tratamento da EM nas últimas duas décadas.

Diferentemente das drogas modificadoras de doença, o AHSCT surgiu como indicação para o tratamento de doenças hematológicas, iniciando o seu uso para tratamento de doenças autoimunes na década de 90. Entre as doenças autoimunes em que o AHSCT tem sido utilizado, tem-se a Esclerose Sistêmica, Doença de Crohn e Neuromielite Óptica como principais exemplos (YANG et al., 2022). A EM tem sido, entre as doenças autoimunes, a mais indicada para a realização do AHSCT, com estudos recentes demonstrando informações valiosas sobre o efeito de longo prazo dessa terapia nesses pacientes (MARIOTTINI; DE MATTEIS; MURARO, 2020).

A base racional para o uso do AHSCT decorre da erradicação do sistema imune reativo através de máxima imunossupressão, seguida por reconstituição imune que pode favorecer a restauração da homeostase normal e idealmente a tolerância do sistema imunológico (MARIOTTINI; DE MATTEIS; MURARO, 2020). Inúmeros mecanismos que podem contribuir para a reprogramação do sistema imunológico têm sido identificados, entre eles: a reativação do *output* tímico com a renovação de clones de células T, como demonstrado pela extensa regeneração do repertório de receptores de células T (ABRAHAMSSON; MURARO, 2008; MURARO et al., 2005, 2014); alteração na proporção relativa de subconjuntos de células T e B, com um aumento da população regulatória e redução das células pró inflamatórias (ABRAHAMSSON et al., 2013; KARNELL et al., 2017); e mudanças na expressão gênica com *downregulation* de microRNAs associados a doença (ARRUDA et al., 2015; SOUSA et al., 2014).

O AHSCT consiste em quatro estágios principais: mobilização das células tronco hematopoiéticas (HSCs), coleta das HSCs, condicionamento e reinfusão das HSCs e recuperação sanguínea/imune e física (MARIOTTINI; DE MATTEIS; MURARO, 2020).

A mobilização permite o deslocamento da célula progenitora hematopoiética, que se localiza na medula óssea, em direção ao sangue periférico para que possa ser coletada através de técnica de aférese. Essa etapa é possível através da administração de ciclofosfamida (Cy 2-4g/m²), um quimioterápico da classe dos agentes alquilantes, que promove uma aplasia transitória da medula. Em seguida, é feita a administração do fator estimulação de colônia de crescimento de granulócitos (G-CSF 5-10 micrograma/kg) diariamente até a colheita completa. O esquema de mobilização pode ser feito apenas com G-CSF isolado. Entretanto, a associação com a preparação com quimioterápico é preferível para reduzir o risco de reativação da doença e o número de potenciais células auto reativas no enxerto, uma vez que o G-CSF apresenta propriedades pró inflamatórias. Após uma média de dez dias, as HSCs são coletadas através de leucoaférese (MARIOTTINI; DE MATTEIS; MURARO, 2020).

O condicionamento celular ocorre em média trinta dias após a coleta. Os esquemas de condicionamentos são classificados em três graus de intensidade, de acordo com diretriz da Sociedade Europeia para Transplante de Sangue e Medula Óssea (TAPPENDEN et al., 2010): intensidade alta, com irradiação corporal total (TBI) ou com busulfan associado à ciclofosfamida (Bu-Cy), cada um em combinação ou não com globulina anti-timocítica (ATG); intensidade intermediária, dividida em: mieloablativa, onde a reinfusão das HSCs é necessária para a recuperação da fase aplásica, esquema composto pela combinação de carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano (BEAM) com ATG; não mieloablativa, onde a recuperação da hematopoiese pode ocorrer espontaneamente, embora com atraso, mas com as células tronco hematopoiéticas reinfundidas para encurtar a fase aplásica e reduzir os riscos, esquema composto por ciclofosfamida (Cy) e ATG; intensidade baixa, usada apenas quimioterapia com ciclofosfamida (Cy). Nenhuma diferença na eficácia foi detectada em comparações retrospectivas entre os regimes com BEAM/ATG e Cy/ATG, realizado em dois estudos (BURMAN et al., 2014; SHEVCHENKO et al., 2015), de forma que, até o momento, não se tem na literatura dados robustos sobre a superioridade dos diferentes regimes de condicionamentos utilizados como agentes

imunossupressores e o seu desfecho clínico nos pacientes. Acredita-se, entretanto, que os regimes de propriedades mais mieloablativas apresentem um melhor controle de doença. Tal superioridade seria acompanhada de maior potencial de efeitos adversos. Mundialmente, mais da metade dos pacientes portadores de EM submetidos ao TMO autólogo utilizaram regimes de condicionamento mieloablativo de intensidade intermediária (BEAM/ATG), enquanto 18,9% utilizaram regime de alta intensidade e 17,4% dos pacientes utilizaram regime de baixa intensidade (MURARO et al., 2017a).

Efeitos adversos são esperados após a realização de quimioterápicos citotóxicos durante o transplante, incluindo reações alérgicas, neutropenia febril, infecção de órgãos e sepse, toxicidade gastrointestinal e reativação viral (principalmente vírus Espstein Barr, citomegalovírus, varicela zoster) (RUSH; ATKINS; FREEDMAN, 2019).

A mortalidade relacionada ao transplante (*Transplant Related Mortality* - TRM) tem sido o fator mais limitante do uso abrangente do AHSCT. A TRM era de 7,3% para os procedimentos realizados entre 1995-2000, com redução progressiva pra 0,2% para os realizados ente 2012-2016. A taxa de mortalidade em 100 dias pós transplante foi de 2,8% (MURARO et al., 2017a). No geral, a TRM foi de 2% em 829 pacientes transplantados para EM (MURARO et al., 2017b). Maiores taxas de mortalidade têm sido reportadas de maneira correlata com características clínicas e demográficas, como alto grau de incapacidade funcional antes do AHSCT, idade avançada e intensidade do regime de condicionamento (3,13% vs. 0,97% para alta vs. baixa a moderada intensidade) (GE et al., 2019; SNOWDEN et al., 2017; SORMANI et al., 2017b).

Em relação a eficácia do AHSCT, uma série de desfechos clínicos e biomarcadores têm sido utilizados para a sua aferição. Entre eles, destaca-se a redução do número de surtos, que pode ser calculada através da taxa anualizada de surtos (ARR). A redução da ARR média de antes do tratamento para valores abaixo de 0,05 após o transplante tem sido reportadas (ATKINS et al., 2016; BURMAN et al., 2014).

A progressão de doença tem sido utilizada como um desfecho clínico e é medida através de escalas de funcionalidade, sendo a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) of Kurtze (KURTZKE, 1983) o instrumento mais amplamente utilizado

na prática clínica. A escala de EDSS é usada para descrever a progressão de doença em pacientes portadores de EM, avaliando os sistemas funcionais do sistema nervoso central. Consiste em um sistema de avaliação ordinal, que varia de 0 (status neurológico normal) a 10 (morte devido a EM).

A melhora da incapacidade neurológica também tem sido descrita, principalmente durante o primeiro ano pós transplante, predominantemente na forma remitente-recorrente da doença (BURT et al., 2015).

A ressonância magnética (RM) tem sido utilizada como biomarcador para a avaliação do controle radiológico da doença, baseando-se no surgimento de novas lesões e na presença de lesões com captação de contraste (Gd+). Estudos demonstram melhora da atividade inflamatória, com redução da captação de gadolínio, redução no número de lesões e redução na progressão de atrofia cerebral (ATKINS et al., 2016; MANCARDI et al., 2001).

O estado de não evidência de doença (NEDA-3), do inglês (*No Evidence of Disease Activity*), é definido como ausência de surtos da doença, ausência de progressão de incapacidade e ausência de atividade radiológica na RM (GIOVANNONI et al., 2017). A eficácia da terapia com AHSCT utilizando alta dose de imunossupressão demonstra taxa de NEDA de 70% em 5 anos, com aproximadamente o dobro de eficácia quando comparada a outras terapias de alta eficácia (SORMANI et al., 2017a).

De acordo com uma metanálise (SORMANI et al., 2017a), o NEDA alcançado na maioria dos estudos foi maior que aqueles reportados em estudos convencionais com TMD, muito embora essa diferença não tenha sido ainda demonstrada através de ensaios clínicos randomizados com comparação direta. Ainda assim, é uma hipótese razoável a potencial superioridade do AHSCT no NEDA quando se considera que os pacientes envolvidos no protocolo de AHSCT têm forma agressiva, altamente ativa de EM e, na maioria dos casos, falharam ao uso de DMD convencionais.

Esses achados, conjuntamente, sugerem a hipótese de que o AHSCT pode remover marcas clínicas e paraclínicas da doença, induzindo, em um subconjunto de casos, um longo período de remissão, semelhante a um estado de “resolução” ou, potencialmente, “cura”.

Alguns fatores parecem ser preditores no prognóstico, como: presença de lesões captantes com gadolínio na RM de encéfalo antes do AHSCT (BURMAN et al.,

2014); anos de duração da doença; grau de funcionalidade/incapacidade prévia (CASANOVA et al., 2017); forma clínica da doença (BURT et al., 2015), idade (TOLF et al., 2019); e número de tratamentos prévios.

Em relação à custo-efetividade, o AHSCT demonstra vantagem, principalmente se usado em formas iniciais da doença (ainda na fase remitente-recorrente, com menor incapacidade funcional), minimizando os efeitos adversos do procedimento (BATCHELLER; BAKER, 2019; TAPPENDEN et al., 2010).

Até o momento, o AHSCT tem sido usado como terapia de resgate após uma estratégia de escalonamento do tratamento, na qual há falha em mais de uma linha prévia de tratamento (MURARO et al., 2017b). Sabe-se, contudo, que cada vez mais se tem utilizado terapias de maior eficácia em momentos cada vez mais precoces na doença, com objetivo de atuar em uma fase em que o paciente ainda apresente capacidade funcional e resposta imunológica adequada aos tratamentos.

Desde 1996, quando o AHSCT começou a ser utilizado para o tratamento de EM, mais de 1000 pacientes foram submetidos ao procedimento (MICHEL; LAROCHELLE; PRAT, 2015). Na maioria desses casos, outros tratamentos disponíveis falharam ou houve evidência de alta atividade da doença. A seleção do perfil de paciente para ser submetido ao AHSCT tem-se aprimorado ao longo do tempo. Atualmente, a tendência é de incluir principalmente pacientes com alta atividade de doença, com menor tempo desde o início da doença e que não responderam a nenhuma TMD (SACCARDI et al., 2012).

Estudos nacionais que utilizaram o AHSCT no tratamento de pacientes portadores de EM envolvem número pequeno de pacientes, porém mostram resultados positivos na eficácia do procedimento (COMINI-FROTA et al., 2019).

Assim, faz-se necessário aprofundar os conhecimentos sobre a eficácia do AHSCT no tratamento da Esclerose Múltipla, utilizando para isso dados da maior coorte histórica nacional que se tem conhecimento até o momento nos últimos 20 anos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a eficácia e o impacto do AHSCT no tratamento de pacientes com Esclerose Múltipla (EM) pertencentes ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), especializado no tratamento da EM, avaliando-se os seguintes desfechos clínicos: grau de funcionalidade (EDSS) dos pacientes avaliados no *follow-up* pós transplante; taxa anualizada de surtos (ARR); ressonância magnética como biomarcador de atividade de doença; taxa de estado de não evidência de atividade de doença (NEDA).

2.2 Objetivos secundários

Traçar o perfil ideal dos pacientes que melhor responderam ao AHSCT através da identificação dos fatores prognósticos relacionados à forma clínica da doença (remitente recorrente vs. primariamente progressiva vs. secundariamente progressiva), esquema de condicionamento do imunossupressor utilizado na realização do transplante, tempo de doença prévia ao transplante, dados demográficos (sexo, idade, comorbidades), necessidade do uso de Terapia Modificadora de Doença (TMD) como terapia adjuvante, taxa de mortalidade em 100 dias pós transplante e descrição dos efeitos adversos relacionados ao procedimento.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Estudo com desenho misto do tipo observacional descritivo e analítico através de coorte retrospectiva.

3.2 Casuística

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla pertencentes ao ambulatório de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) que foram submetidos ao AHST no período de 2002 a 2019. Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos através da revisão de prontuário físico e eletrônico dos pacientes incluídos no estudo. Em relação às variáveis sociodemográficas, foram incluídos pacientes de ambos os sexos, todas as idades e formas clínicas da doença.

3.3 Análise do EDSS

O grau de funcionalidade foi aferido com base na escala de funcionalidade (EDSS), realizado nas consultas ambulatoriais periódicas às quais os pacientes foram submetidos durante o seu seguimento. Foi considerada progressão da incapacidade o aumento em 1,5 pontos caso o escore inicial fosse de 0; aumento maior ou igual a 1,0 ponto para o escore inicial entre 1,0 e 5,0; e aumento de 0,5 ponto para o escore inicial maior do que 5,0. O EDSS foi avaliado nos seguintes períodos: imediatamente antes da intervenção, sendo usado como referência durante todo o seguimento; ao fim dos 12 meses pós transplante; ao fim do quinto ano pós transplante (período de 1 a 5 anos); do quinto ao décimo ano (período de 5 a 10 anos) e do décimo ao décimo quinto ano (período de 10 a 15 anos).

3.4 Análise da ARR

A avaliação da taxa anualizada de surtos (ARR) foi realizada calculando-se o número de surtos que o paciente apresentou nos 12 meses que antecederam a intervenção, sendo comparada com o mesmo desfecho nos 12 meses que sucederam o procedimento. Também foi feito o cálculo da ARR média nos 36 meses que antecederam o procedimento.

O número médio de surtos foi contabilizado em períodos de 5 anos após o primeiro ano (1 a 5 anos, 5 a 10 anos e 10 a 15 anos pós transplante), permitindo a comparação do número médio de surtos entre esses períodos (ARR em 5 anos).

3.5 Análise da ressonância magnética

A avaliação radiológica foi feita através de modo qualitativo através da revisão dos laudos de exame de ressonância magnética realizados pelos pacientes incluídos no estudo durante o seu seguimento, onde foi avaliado o surgimento de novas lesões na sequência T2 (comparando-se com as imagens prévias à intervenção e também as realizadas durante o tempo de seguimento) e/ou a presença de captação de contraste ao gadolínio (Gd+). Todos os exames foram realizados em aparelhos de ressonância magnética da própria instituição, seguindo os mesmos protocolos. Os laudos foram emitidos pelo serviço de Neurorradiologia com experiência em Esclerose Múltipla. Os laudos das imagens foram avaliados nos seguintes períodos: ao fim dos 12 meses pós transplante; ao fim do quinto ano pós transplante (período de 1 a 5 anos); do quinto ao décimo ano (período de 5 a 10 anos) e do décimo ao décimo quinto ano (período de 10 a 15 anos).

3.6 Análise do NEDA

Através dos dados relacionados à progressão de doença aferidos pela escala de EDSS, presença ou não de novos surtos e pelo surgimento de novas lesões na RM, foi possível calcular a taxa de NEDA (estado de não evidência de doença). Para o paciente ser definido como NEDA, ele demonstrou ausência de progressão de doença, ausência de surtos e de atividade radiológica da doença. O NEDA foi avaliado nos seguintes períodos: ao fim dos 12 meses pós transplante; ao fim do quinto ano pós transplante (período de 1 a 5 anos); do quinto ao décimo ano (período de 5 a 10 anos) e do décimo ao décimo quinto ano (período de 10 a 15 anos).

Em caso de o paciente não ter completado todo o seguimento para alguma das avaliações, foram utilizados todos os dados disponíveis ao longo do seguimento realizado.

3.7 Avaliação das variáveis demográficas e desfechos secundários

Foram coletados os seguintes dados através de revisão de prontuários: sexo (masculino e feminino), idade do paciente no momento do transplante, forma clínica da doença (remitente recorrente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva), presença de comorbidade (tabagismo e obesidade), tempo de doença desde o início dos sintomas até a realização da intervenção, número de terapias modificadoras de doença utilizadas anteriormente e regime de condicionamento utilizado (Ciclofosfamida + ATG ou BEAM + ATG).

Para avaliação dos efeitos adversos inerentes ao transplante, foi avaliada a taxa de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) em até 100 dias da intervenção, sendo coletado qualitativamente as causas de óbitos. Também foi contabilizado se houve o surgimento de doença relacionada ao transplante ao longo de qualquer período do tempo de seguimento avaliado e se foi necessário a introdução de terapia adjuvante com Terapia Modificadora de Doença (TMD) devido a falha terapêutica.

O presente estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (número de parecer 4.797.273).

3.8 Análise estatística

Variáveis quantitativas foram descritas através da mediana e amplitude interquartil (primeiro quartil, terceiro quartil), enquanto variáveis qualitativas foram descritas através das frequências absoluta e relativa. Os pacientes do estudo foram divididos em grupos e comparados utilizando os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência para variáveis qualitativas, e o teste de soma de postos de Wilcoxon para variáveis quantitativas. Para a análise dos desfechos de EDSS, ARR, achados em RM e NEDA, que foram coletados em diversos momentos ao longo do acompanhamento, foram utilizados modelos lineares mistos e modelos lineares generalizados mistos, de modo a acomodar a correlação entre medidas repetidas de um mesmo indivíduo ao longo do tempo.

Um modelo de regressão linear com intercepto aleatório foi utilizado para estimar as diferenças médias de EDSS entre os diferentes períodos de acompanhamento. O mesmo tipo de modelo foi utilizado para avaliar o impacto de variáveis clínicas sobre o EDSS, preliminarmente ajustando apenas pelo período de coleta, e, observada a significância de cada variável, variáveis consideradas

relevantes foram incluídas em um modelo de regressão linear múltipla com intercepto aleatório, para o EDSS ao longo do tempo.

O desfecho ARR foi analisado em duas partes. Primeiramente, foram consideradas apenas a medida de base de cada paciente e a medida após um ano do transplante de medula óssea (TMO). Estas medidas foram comparadas através do teste t de Student para amostras pareadas, e foi estimada a diferença média entre os dois momentos. Para esta diferença, foram ajustados modelos de regressão linear simples com cada uma das variáveis explicativas de interesse, e as variáveis consideradas relevantes foram incluídas em um modelo de regressão linear múltipla para a evolução do ARR após o TMO. Os três períodos de acompanhamento subsequentes foram analisados separadamente, seguindo o mesmo procedimento utilizado para o EDSS.

O desfecho de novos achados na RM foi analisado em três períodos. Foi utilizado um modelo de regressão logística de efeito aleatório para comparar a ocorrência de novos achados na RM em cada momento do tempo. Para associar o desfecho com cada variável explicativa de interesse, foi utilizado um modelo logístico de efeito aleatório com ajuste para o período de acompanhamento. As mesmas variáveis foram subsequentemente incluídas em um modelo múltiplo. O mesmo procedimento foi utilizado para análise do NEDA, utilizando modelos de regressão logística. A correlação entre medidas do mesmo indivíduo não foi considerada neste caso por dificuldades de convergência dos modelos mistos, provavelmente devido à grande quantidade de perda de acompanhamento dos indivíduos ao longo do tempo. Um alfa de 0,05 foi considerado. Todas as análises foram conduzidas no R *Software* versão 4.2.0.

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva

Tabela 1 - Análise descritiva

Características	N = 99¹
Idade	38 (30, 48)
Sexo	
Feminino	61 (62%)
Masculino	38 (38%)
Tempo de doença (anos)	
Mediana [AIQ]	9 [6 - 13]
Amplitude	1 – 37
Forma Clínica	
EMRR	38 (38%)
EMSP	46 (46%)
EMPP	15 (15%)
Número de medicações	
0	3 (3.0%)
1	31 (31%)
2	27 (27%)
3	30 (30%)
4	6 (6.1%)
5 ou mais	2 (2.0%)
Regime	
BEAM	12 (12%)
CY	87 (88%)
Comorbidades	31 (31%)
Tabagismo	27 (27%)

Características	N = 99¹
Obesidade	9 (9,1%)
Diabetes	4 (4,0%)
Morte em até 100 dias após TMO	3 (3,0%)
Terapia adicional (n = 97)	32 (33%)
Surgimento de doença após TMO (n = 97)	19 (20%)

¹Mediana (AIQ); n (%)

A tabela 1 contém as informações da análise descritiva. Observa-se que a amostra total foi de 99 pacientes, sendo 61 pacientes (62%) do sexo feminino e 38 pacientes (38%) do sexo masculino. A mediana de idade foi de 38 anos, com amplitude interquartil (AIQ) de 30 a 48 anos e tempo de doença mediano de 9 anos (AIQ 5,5 a 13 anos). Em relação às formas clínicas da doença, 38 pacientes (38%) apresentavam a forma EMRR, 46 pacientes (46%) forma EMSP e 15 pacientes (15%) formam EMPP. Sobre o número de medicamentos usados previamente, 3 pacientes (3%) não foram submetidos a nenhum tratamento medicamentoso antes do transplante, 31 pacientes (31%) utilizaram 1 medicação, 27 pacientes (27%) utilizaram 2 medicações, 30 pacientes (30%) utilizaram 3 medicações, 6 pacientes (6.1%) utilizaram 4 medicações, 2 pacientes (2%) utilizaram 5 medicações ou mais medicações. Dois regimes de condicionamento foram utilizados, sendo 12 pacientes (12%) submetidos ao regime BEAM e 87 pacientes (88%) utilizaram CY. 31 pacientes (31%) apresentavam comorbidades, entre elas 27 pacientes (27%) eram tabagistas, 9 pacientes (9,1%) obesos e 4 pacientes (4,1%) diabéticos. A taxa de mortalidade em 100 dias pós transplante foi de 3%. 32 pacientes (33%) necessitaram do uso de terapia adicional durante o seguimento. 19 pacientes (20%) apresentaram surgimento de doença tardiamente após o AHSCT.

Na tabela 2, a seguir, observamos a descrição das variáveis EDSS, ARR, RM e NEDA ao longo do tempo.

Tabela 2 - EDSS, ARR, RM e NEDA ao longo do tempo

Período	EDSS, N = 99 ¹	ARR, N = 99 ¹	RM, N = 99 ¹	NEDA, N = 99 ¹
3 anos pré TMO	-	0,60 (0,00, 1,00)	-	-
1 ano pré TMO	-	0,00 (0,00, 1,00)	-	-
Pré TMO	6,00 (4,50, 6,50)	-	-	-
TMO - 1 ano	5,00 (4,25, 6,50)	0,00 (0,00, 0,00)	5/92 (5,4%)	66/92 (72%)
1 - 5 anos	6,00 (4,88, 6,50)	0,00 (0,00, 0,00)	9/73 (12%)	26/75 (35%)
5 - 10 anos	6,50 (6,00, 7,12)	0,00 (0,00, 0,00)	12/44 (27%)	7/44 (16%)
10 - 15 anos	6,50 (6,00, 7,00)	0,00 (0,00, 0,00)	1/23 (4,3%)	2/23 (8,7%)

¹Mediana [AIQ], n/N (%)

No período de 3 anos antes do transplante, a ARR mediana foi de 0.6 (AIQ 0 - 1,0). A ARR mediana 1 ano antes do transplante foi 0 (AIQ 0 - 1,0). Em relação a escala de EDSS, o valor mediano da variável antes do procedimento foi 6,0 (AIQ 4,5 - 6,5). Entre o transplante e o término do primeiro ano, o EDSS mediano foi de 5,0 (AIQ 4,25 - 6,5), entre o primeiro e quinto ano foi de 6,0 (AIQ 4,88 - 6,5), entre o quinto e décimo ano foi de 6,5 (AIQ 6,0 - 7,12), entre o décimo e décimo quinto ano foi de 6,5 (AIQ 6,0 - 7,0). A ARR mediana foi 0 (AIQ 0 - 0) em todos os períodos de tempo avaliados. Em relação ao surgimento de novas lesões na RM e/ou aumento de carga de lesão, no primeiro ano pós TMO, 5 pacientes (5,4%) apresentaram falha radiológica. Entre o primeiro e quinto ano, 9 pacientes (12%), entre o quinto e décimo ano 12 pacientes (27%) e entre o décimo e décimo quinto ano 1 paciente (4,3%). Ao final do primeiro ano, dos 92 pacientes que completaram o seguimento, 66 (72%) foram classificados como NEDA. Entre o primeiro e quinto ano, 26 pacientes (35%) apresentaram NEDA, entre o quinto e décimo ano, 7 pacientes (16%) apresentaram NEDA e entre o décimo e décimo quinto ano 2 pacientes (8,7%) apresentaram NEDA.

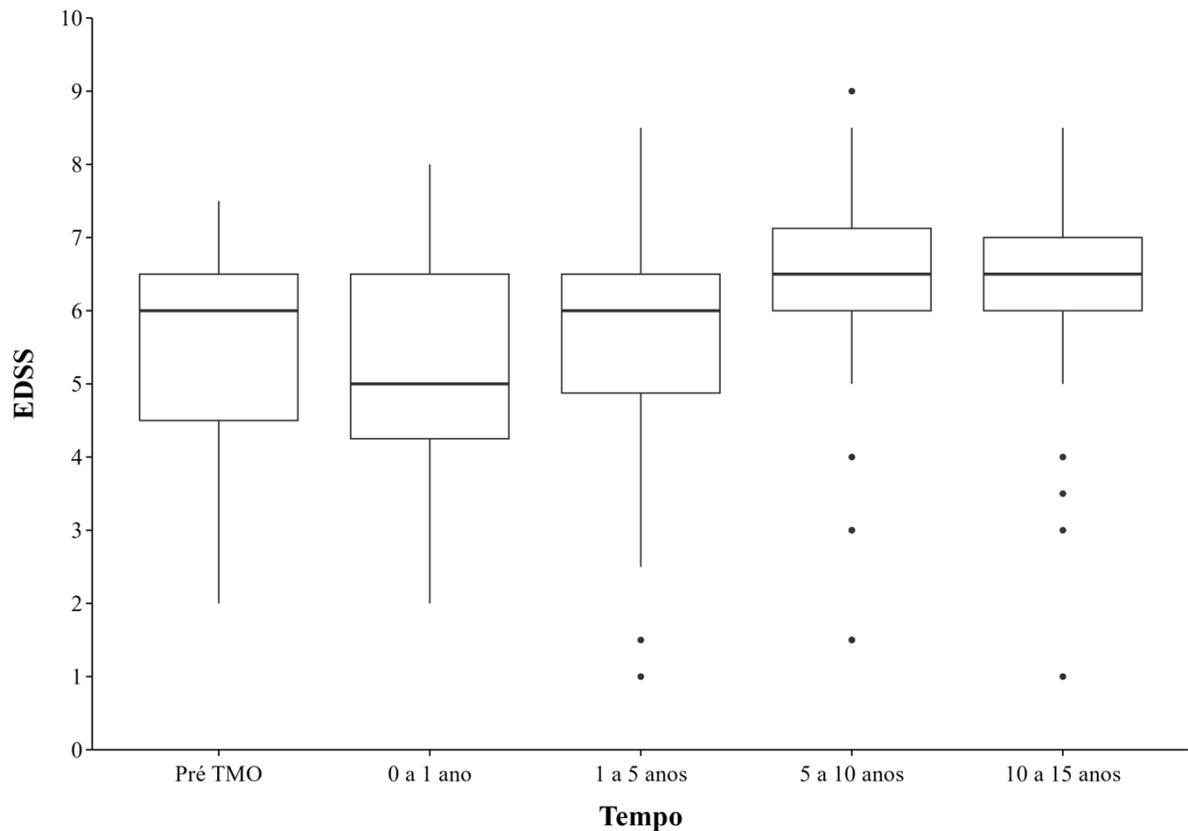


Gráfico 1 - Boxplot da pontuação EDSS ao longo do tempo

Legenda: EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

No gráfico 1 temos a representação no formato Boxplot da pontuação da variável EDSS ao longo do tempo. Observamos que no Baseline o EDSS variou de 2 a 7,5. O EDSS mediano foi de 6,0 (50% dos pacientes apresentavam EDSS \leq 6,0). O primeiro quartil foi de 4,5 (25% dos pacientes apresentavam EDSS \leq 4,5). O terceiro quartil foi de 6,5 (75% dos pacientes apresentavam EDSS \leq 6,5).

Ao longo do tempo, é possível observar que os valores médios do EDSS reduziram entre o transplante e o fim do primeiro ano, sendo seguido de aumento ao longo do tempo.

Entre o transplante e o término do primeiro ano pós TMO, o EDSS variou entre 2,0 e 8,0. O EDSS mediano foi de 5,0 (50% dos pacientes apresentaram EDSS \leq 5,0). O primeiro quartil foi de 4,5 (25% dos pacientes apresentaram EDSS \leq 4,5). O terceiro quartil foi de 6,5 (75% dos pacientes apresentaram EDSS \leq 6,5).

Entre o primeiro e quinto ano, o EDSS variou entre 1,0 e 8,5. O EDSS mediano foi de 6,5 (50% dos pacientes apresentaram EDSS \leq 6,5). O Primeiro quartil foi 5,0

(25% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 5,0$). O terceiro quartil foi de 6,5 (75% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 6,5$).

Entre o quinto e décimo ano o EDSS variou de 1,5 a 9,0. O EDSS mediano foi de 6,5 (50% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 6,5$). O primeiro quartil foi de 6,0 (25% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 6,0$). O terceiro quartil foi de 7,0 (75% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 7,0$).

Entre o décimo e décimo quinto ano o EDSS variou entre 1,0 e 8,5. O EDSS mediano foi de 6,5 (50% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 6,5$). O primeiro quartil foi de 6,0 (25% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 6,0$). O terceiro quartil foi de 7,0 (75% dos pacientes apresentaram EDSS $\leq 7,0$).

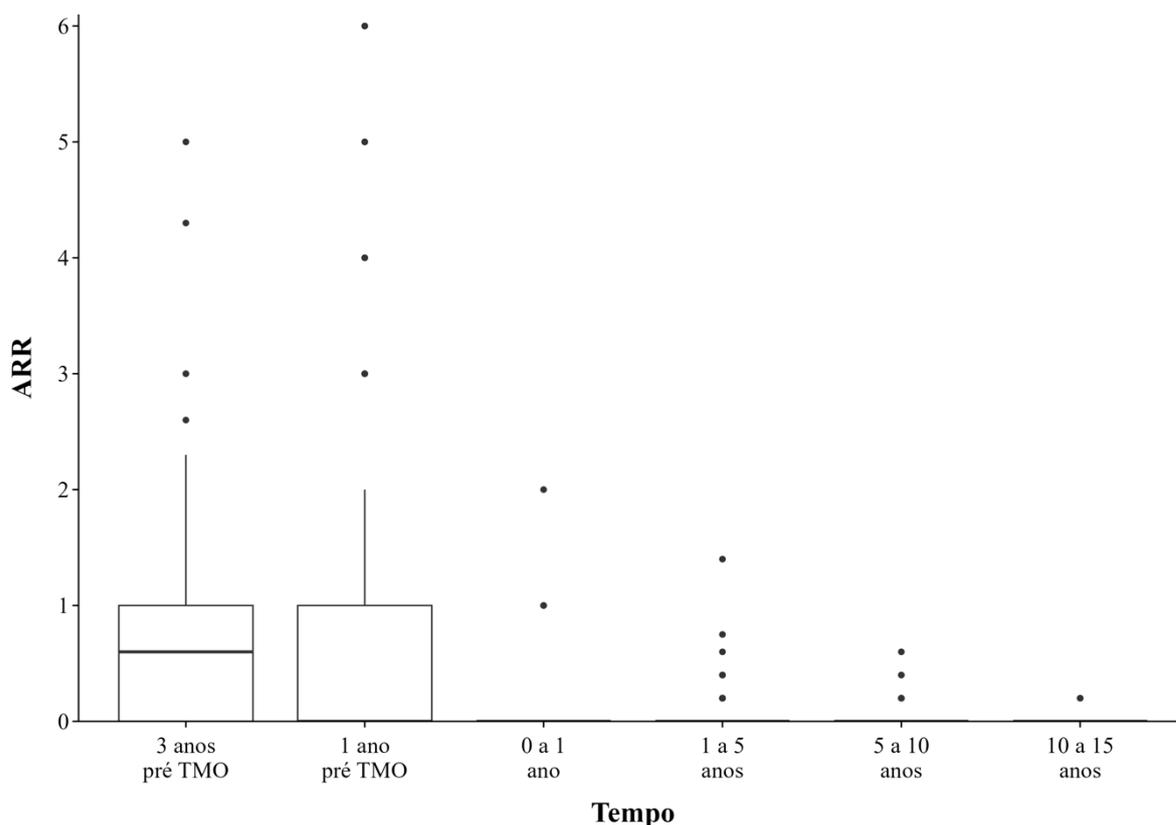


Gráfico 2 - Boxplot da ARR ao longo do tempo

Legenda: ARR (*annualized relapse rate*)

No gráfico 2, temos a representação da ARR ao longo dos intervalos de tempo analisados. Observamos que a mediana da ARR nos 3 anos anteriores ao TMO foi de 0,6, ou seja, 50% dos pacientes tiveram ARR menor ou igual a 0,6, com primeiro quartil de 0,0 (25% dos pacientes apresentavam ARR 0,0). O terceiro quartil foi 1,0,

ou seja, 75% dos pacientes tiveram ARR menor ou igual a 1,0. A ARR 3 anos antes do TMO variou de 0 a 5.

No ano anterior a TMO, a mediana foi 0,0, de forma que 50% dos pacientes apresentavam ARR 0,0. O terceiro quartil foi 1,0, ou seja, 75% dos pacientes apresentavam ARR menor ou igual a 1,0. A ARR no período de 1 ano anterior ao transplante variou de 0 a 6.

Foi observada redução acentuada dos valores da ARR entre o transplante e o fim do primeiro ano, comparando-se com o período prévio ao transplante, sendo que os valores médios da ARR se mantiveram menores ao longo dos períodos de tempo analisados.

No ano seguinte ao TMO, observa-se que a ARR variou de 0 a 2. 75% dos pacientes tiveram ARR de 0,0. Do primeiro ao quinto ano, a ARR variou de 0,0 a 1. 75% dos pacientes tiveram ARR de 0,0. Do quinto ao décimo ano a ARR variou de 0,0 a 1,4. 75% dos pacientes tiveram ARR de 0,0. Do décimo ao décimo quinto ano a ARR variou de 0,0 a 0,2. 75% dos pacientes tiveram ARR de 0,0.

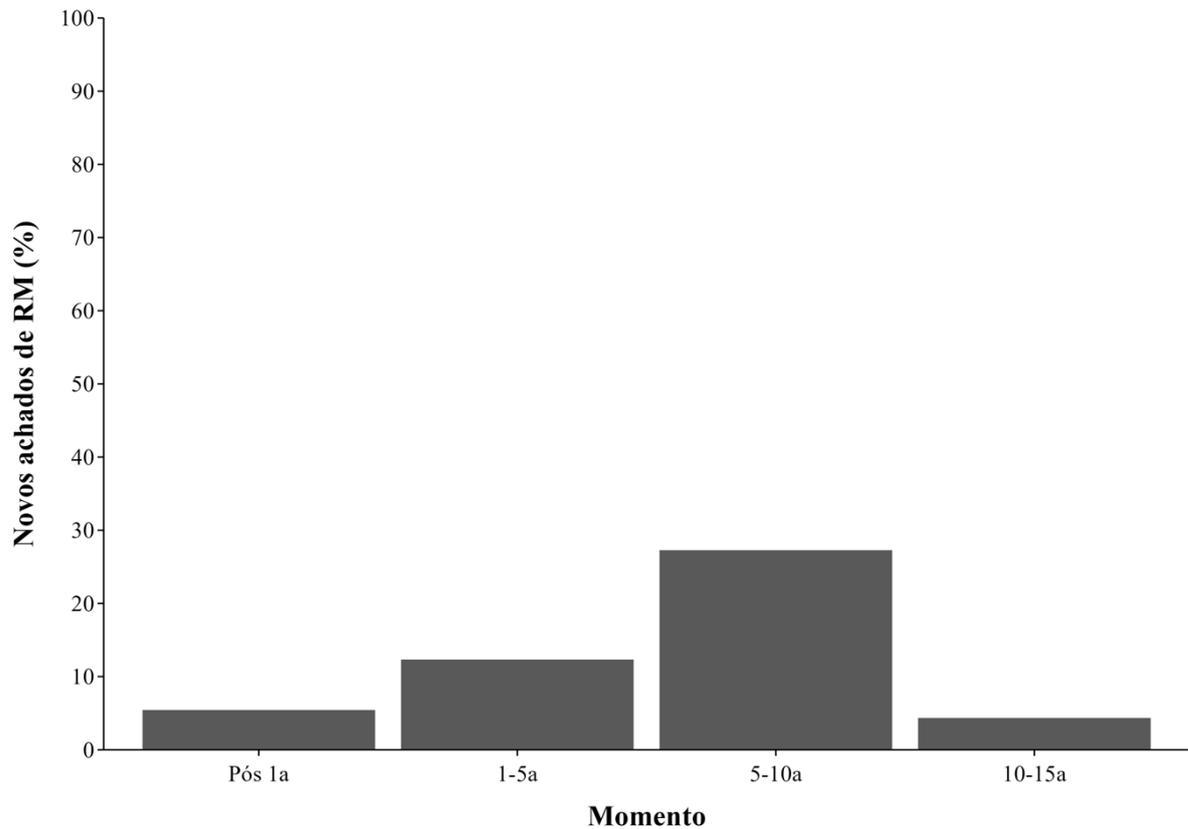


Gráfico 3 - Incidência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM encéfalo nos diferentes momentos analisados

Legenda: RM (Ressonância Magnética)

No gráfico 3, observa-se a ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão através do exame de RM de encéfalo ao longo do tempo nos diferentes momentos analisados, de acordo com os indivíduos presentes em cada momento.

Entre o transplante e o fim do primeiro ano, 5,4% dos pacientes apresentaram surgimento de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM. Entre o primeiro e quinto ano, 12% dos pacientes tiveram novas lesões e/ou aumento de carga de lesão. Entre o quinto e décimo ano, 27% dos pacientes apresentaram novas lesões e/ou aumento de carga de lesão. Entre o décimo e décimo quinto ano, 4,3% dos pacientes apresentaram novas lesões e/ou aumento de carga de lesão. Ressalta-se que nesse período tivemos uma redução considerável da amostra para 23 pacientes devido à perda de seguimento ao longo do tempo.

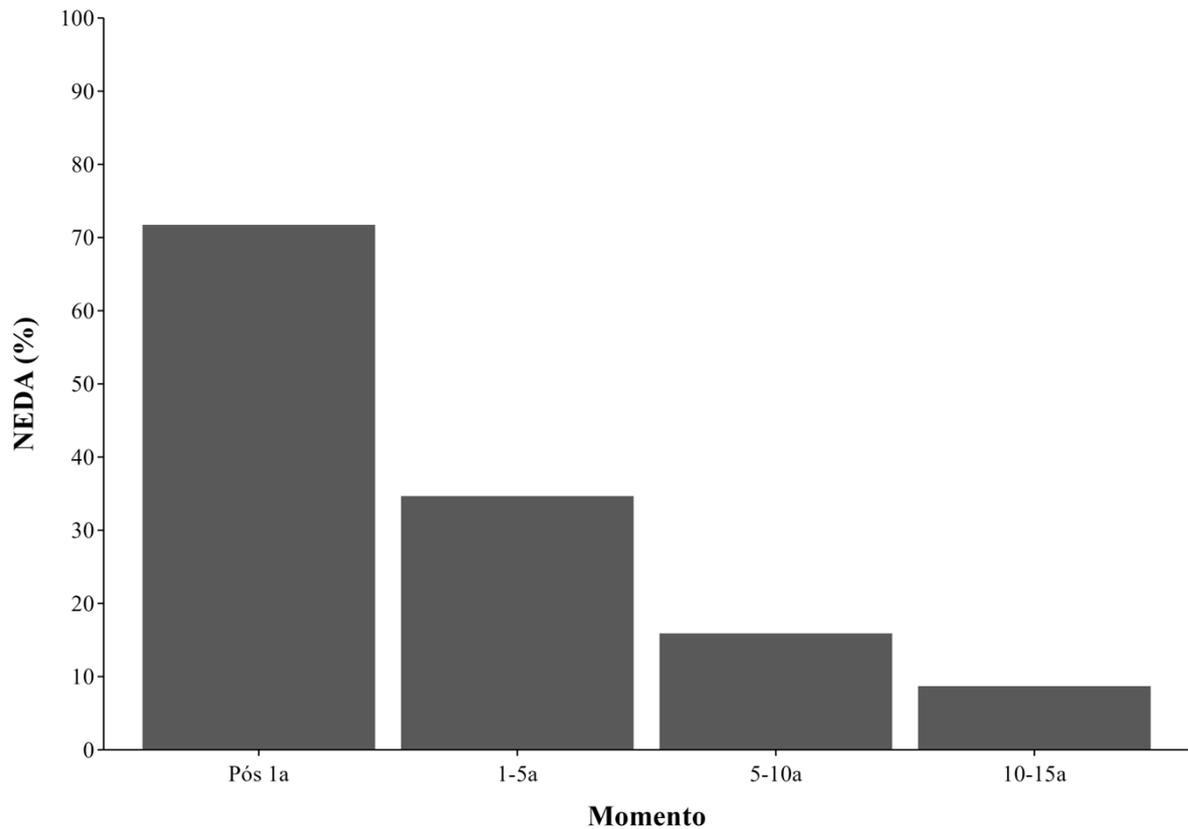


Gráfico 4 - Pacientes com Estado de Não Evidência de Doença (NEDA) em cada intervalo de tempo

Legenda: NEDA (*No Evidence of Disease Activity*)

No gráfico 4 tem-se o percentual da ocorrência de NEDA ao longo do tempo. Observa-se que a incidência de NEDA diminui acentuadamente ao longo do tempo.

Assim, entre o transplante e o término do primeiro ano, 72% dos pacientes apresentaram NEDA. Entre o primeiro e quinto ano, 35% dos pacientes apresentaram NEDA. Entre o quinto e décimo ano 16%. Entre o décimo e décimo quinto ano 8,7% dos pacientes apresentaram NEDA. Ressalta-se a perda amostral de pacientes ao longo do tempo de seguimento, de forma que no último intervalo de tempo analisado, apenas 23 pacientes estavam presentes nesse momento.

4.2 Análise da escala de EDSS

Tabela 3 - EDSS ao longo do tempo, em relação ao valor pré TMO

Momento	Coeficiente	95% IC¹	Valor p
Pré TMO	—	—	
TMO - 1 ^a	-0.25	-0.49, -0.02	0.036
1-5 ^a	0.33	0.08, 0.58	0.010
5-10 ^a	0,91	0,60, 1,2	<0,001
10-15 ^a	0,89	0,49, 1,3	<0,001

¹IC = Intervalo de confiança

Para realização da análise do EDSS ao longo do tempo, adotamos os valores de base como referência (pré TMO) para comparação. Conforme demonstrado na tabela 3, quando comparado o EDSS médio do período pré TMO com o período entre a realização do transplante e fim do primeiro ano (TMO-1a), observamos diferença com uma queda média de 0,25 (IC 95% -0,49 a -0,02), $p=0,036$.

Entre o primeiro e quinto ano (1-5a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,33 (95% IC 0,08 a 0,58) no valor do EDSS, $p=0,010$.

Entre o quinto e décimo ano (5-10a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,91 (95% IC 0,6 a 1,2) no valor do EDSS, $p<0,001$.

Entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,89 (95% IC 0,49 a 1,3) no valor do EDSS, $p<0,001$.

Tabela 4 - Contrastes no EDSS ao longo do tempo

Contraste	Diferença	95% IC¹	Valor p
Pré TMO - (TMO - 1a)	0,25	0,02, 0,49	0,220
Pré TMO - (1-5a)	-0,33	-0,58, -0,08	0,073
Pré TMO - (5-10a)	-0,91	-1,22, -0,61	<0,001
Pré TMO - (10-15a)	-0,89	-1,29, -0,50	<0,001
(TMO - 1a) - (1-5a)	-0,58	-0,84, -0,33	<0,001
(TMO - 1a) - (5-10a)	-1,16	-1,47, -0,86	<0,001
(TMO - 1a) - (10-15a)	-1,15	-1,55, -0,75	<0,001
(1-5a) - (5-10a)	-0,58	-0,89, -0,27	0,003
(1-5a) - (10-15a)	-0,56	-0,97, -0,16	0,053
(5-10a) - (10-15a)	0,02	-0,41, 0,44	>0,999

¹IC = Intervalo de confiança

Assim, quando comparado o EDSS médio do período pré TMO com o período entre a realização do transplante e fim do primeiro ano (TMO-1a), observamos diferença com uma queda média de 0,25 (95% IC 0,02 a 0,49), $p=0,220$.

Entre o primeiro e quinto ano (1-5a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,33 (95% IC -0,58 a -0,08) no valor do EDSS, $p=0,073$.

Entre o quinto e décimo ano (5-10a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,91 (95% IC -1,22 a -0,61) no valor do EDSS, $p<0,001$.

Entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a), comparado ao período anterior ao transplante (Pré TMO), observamos um aumento médio de 0,89 (95% IC -1,29 a -0,5) no valor do EDSS, $p<0,001$.

Entre o transplante e o fim do primeiro ano (TMO-1a) e o primeiro e quinto ano (1-5a) observamos aumento médio de 0,58 (95% IC -0,84 a -0,33), $p<0,001$.

Entre o transplante e o fim do primeiro ano (TMO- 1a) e o quinto e décimo ano (5-10a) observamos aumento médio de 1,16 (95% IC -1,47 a -0,86), $p<0,001$.

Entre o transplante e o fim do primeiro ano (TMO-1a) e o décimo e décimo quinto ano (10-15a) observamos aumento médio de 1,15 (95% IC -1,55 a -0,75), $p < 0,001$.

Entre o primeiro e quinto ano (1-5a) e quinto e décimo ano (5-10a) observamos aumento médio de 0,58 (95% IC -0,89 a -0,27), $p = 0,003$.

Entre o primeiro e quinto ano (1-5a) e décimo e décimo quinto (10-15a) e entre o quinto ano e décimo ano (5-10a) e décimo e décimo quinto ano (10-15a), não observamos diferença estatisticamente significativa, $p = 0,053$ e, $p > 0,999$, respectivamente.

Tabela 5 - Análises de regressão linear com intercepto aleatório, ajustadas pelo período de coleta, tendo EDSS como desfecho

Variável	Coefficiente	IC 95% ¹	Valor p
Sexo (Masculino)	-0,41	-0,93, 0,10	0,115
Idade	0,03	0,00, 0,05	0,043
Tempo de doença	0,04	0,00, 0,08	0,035
Número de medicações	0,02	-0,21, 0,25	0,846
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	1,24	0,75, 1,74	<0,001
EMPP	0,89	0,21, 1,57	0,011
Comorbidades			
Obesidade	-0,02	-0,57, 0,53	0,944
Tabagismo	-0,19	-1,08, 0,69	0,666
Tabagismo	0,06	-0,51, 0,62	0,845
Diabetes	0,29	-0,98, 1,56	0,652
Regime (CY)	-1,21	-1,98, -0,45	0,002

¹IC = Intervalo de confiança

Na tabela 5 observamos as estimativas de efeito das variáveis preditoras sobre o EDSS ao longo do tempo. Assim, observa-se que a diferença média do EDSS entre o sexo masculino e sexo feminino foi de 0,41 (IC 95% -0,93 a 0,1), $p = 0,115$. Ou seja,

não houve diferença significativa entre as médias do EDSS entre homens e mulheres ao longo do tempo.

Em relação à idade, observamos que houve associação entre idades maiores e maiores médias de EDSS ao longo do tempo, de forma que para cada ano de aumento na idade, foi observado aumento médio de 0,03 no EDSS (IC 95% 0,00 a 0,05), $p = 0,043$.

No que se refere à variável tempo de doença, foi encontrada associação significativa entre tempo de doença maior e maiores médias do EDSS ao longo do tempo, de forma que para cada ano de aumento do tempo de doença, foi observado aumento médio de 0,04 no EDSS (IC 95% 0,00 a 0,08), $p = 0,035$.

Ao avaliar a variável número de medicações, não observamos associação com o EDSS, de forma que maior ou menor número de medicações utilizadas previamente ao transplante não interferiu nos valores médios do EDSS ao longo do tempo (IC 95% -0,21 a 0,25), $p = 0,846$.

Acerca da variável forma clínica, quando comparado os valores médios do EDSS das 3 formas, observamos um aumento médio na forma EMSP e forma EMPP quando comparado a forma EMRR ao longo do tempo, com média de 1,2 unidades a mais na forma EMSP (IC 95% 0,75 a 1,7), $p < 0,001$ e com média 0,89 unidades maior na forma EMPP (IC 95% 0,21 a 1,6), $p = 0,011$.

No que se refere à variável presença ou ausência de comorbidades, não houve associação significativa com EDSS ao longo do tempo, $p = 0,944$. Nos pacientes obesos, tabagistas e diabéticos não foi observada associação com o EDSS ao longo do tempo, com valor p respectivamente igual a 0,666, 0,845 e 0,652

Em relação ao regime de condicionamento, observamos que o regime de condicionamento com ciclofosfamida (Cy) apresentou valor médio no EDSS 1,2 unidades menor ao longo do tempo quando comparado aos pacientes que receberam o regime de condicionamento com BEAM (IC 95% -2,0 a -0,45), $p = 0,002$.

Assim, as variáveis idade, tempo de doença, formas clínicas EMSP e EMPP se associaram a maiores pontuações no EDSS e o regime de condicionamento com ciclofosfamida se associou com menor pontuação.

Na tabela 6, a seguir, observamos a análise do efeito simultâneo das diferentes variáveis ao longo do tempo na variável EDSS.

Tabela 6 - Análises de regressão linear múltipla com intercepto aleatório tendo EDSS como desfecho

Variável	Coeficiente	IC 95% ¹	Valor p
Período após TMO			
0 a 1 ano	-0,23	-0,47, 0,00	0,051
1 a 5 anos	0,33	0,08, 0,58	0,009
5 a 10 anos	0,90	0,60, 1,21	<0,001
10 a 15 anos	0,88	0,48, 1,28	<0,001
Sexo (Masculino)	-0,38	-0,85, 0,09	0,111
Idade	-0,01	-0,03, 0,02	0,643
Tempo de doença	0,02	-0,02, 0,06	0,336
Forma Clínica			
EMSP	1,09	0,57, 1,62	<0,001
EMPP	0,99	0,24, 1,74	0,010
Regime (CY)	-1,13	-1,84, -0,43	0,002

¹IC = Intervalo de confiança

Assim, o valor do EDSS entre o transplante e o fim do primeiro ano após o TMO (0-1 ano) foi em média 0,23 unidades menor que o período prévio ao transplante, (IC 95% -0,47 a 0,00), sem significância estatística, $p = 0,051$. Entre o primeiro e quinto ano (1 a 5 anos) o valor do EDSS foi em média 0,33 unidades maior (IC 95% 0,08 a 0,58), $p = 0,009$. Entre o quinto e décimo ano (5 a 10 anos), o valor do EDSS foi em média 0,90 unidades maior (IC 95% 0,60 a 1,2), $p < 0,001$. Entre o décimo e décimo quinto ano (10 a 15 anos), o valor do EDSS foi em média 0,88 unidades maior (IC 95% 0,48 a 1,3), $p < 0,001$, sempre em relação ao valor pré-transplante.

Em relação às variáveis sexo, idade e tempo de doença, observa-se que não houve significância estatística, $p = 0,111$, $p = 0,643$ e $p = 0,336$, respectivamente.

No que se refere à variável forma clínica, observamos que a forma clínica EMSP obteve valor de EDSS em média 1,09 unidades maior que a forma EMRR, (IC 95% 0,57 a 1,62), $p < 0,001$, assim como a forma EMPP que obteve valor de EDSS em média 0,99 unidades maior que a forma EMRR (IC 95% 0,24 a 1,74), $p = 0,010$.

Em relação à variável regime de condicionamento, observamos que os pacientes submetidos ao regime de condicionamento com ciclofosfamida (Cy), obtiveram valor do EDSS em média 1,13 unidades menor que o regime BEAM (IC 95% -1,84 a - 0,43), $p = 0,002$.

Assim, os períodos a partir de 1 ano após o TMO estiveram associados a maiores pontuações no EDSS, quando comparados ao período anterior ao TMO. As formas clínicas EMSP e EMPP também se associaram a maiores pontuações no EDSS em relação a forma EMRR. O regime condicionamento com ciclofosfamida se associou a menores valores de EDSS em relação ao regime com BEAM.

4.3 Análise da taxa anualizada de surtos (ARR)

Tabela 7 - ARR pré e pós 1 ano

Característica	Período		Diferença média	IC 95% ²	Valor p ²
	1 ano pré TMO, N = 92 ¹	1 ano pós TMO, N = 92 ¹			
ARR	0,9 (1,4)	0,1 (0,3)	0,89	0,59, 1,2	<0,001

¹Média (Desvio Padrão)

²IC = Intervalo de confiança; Teste t pareado

Na tabela 7 observamos os valores médios da taxa anualizada de surto (ARR) no período 1 ano antes do TMO e ao fim do primeiro ano após o TMO (1 ano pós TMO). A média da ARR no período de base foi de 0,9 (desvio padrão 1,4). 1 ano pós TMO, a ARR média foi de 0,1 (desvio padrão 0,3). Houve uma diferença média foi de 0,89 (IC 95% 0,59 a 1,2) na ARR no período de 1 ano após o TMO em comparação com o período 1 ano antes da TMO, $p < 0,001$.

Na tabela 8, a seguir, observamos o comparativo das médias da ARR entre o primeiro e quinto ano (1 a 5 anos), com o período do quinto ao décimo ano (5 a 10 anos) e do décimo ao décimo quinto ano (10-15 anos).

Tabela 8 - Modelo de regressão linear com intercepto aleatório para diferenças no ARR entre momentos após o TMO

Momento	Coefficiente	95% IC¹	Valor p
1-5a	—	—	
5-10a	-0,02	-0,09, 0,04	0,423
10-15a	-0,07	-0,14, 0,01	0,093

¹IC = Intervalo de confiança

Quando comparada a ARR média de 1 a 5 anos com a ARR média de 5 a 10 anos e de 10 a 15 anos não foi observada significância estatística, $p = 0,4$ e $p = 0,093$, respectivamente.

Tabela 9 - Contrastes no ARR ao longo do tempo (Momentos pós TMO)

Contraste	Diferença	95% IC¹	Valor p
(1-5a) - (5-10a)	0,02	-0,04, 0,09	0,703
(1-5a) - (10-15a)	0,07	-0,01, 0,14	0,219
(5-10a) - (10-15a)	0,04	-0,04, 0,12	0,585

¹IC = Intervalo de confiança

Na tabela 9 observamos a comparação dos valores médios de ARR nos diferentes tempos. Observamos que a redução das médias da ARR não foi estatisticamente significativa entre os períodos analisados.

Tabela 10 - Análises de regressão linear simples para diferença ARR pré e pós 1 ano

Variável	Coefficiente ¹	95% IC ²	Valor p
Sexo (Masculino)	0,04	-0,58, 0,67	0,895
Idade	-0,05	-0,08, -0,02	0,001
Tempo de doença	-0,02	-0,06, 0,03	0,484
Número de medicações	0,28	0,02, 0,55	0,038
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	-0,51	-1,15, 0,13	0,117
EMPP	-1,34	-2,20, -0,48	0,003
Comorbidades			
Obesidade	-0,51	-1,16, 0,14	0,124
Tabagismo	-0,40	-1,08, 0,28	0,246
Diabetes	-0,58	-2,29, 1,14	0,505
Regime (CY)	0,66	-0,49, 1,80	0,257

¹Interpretação: a cada aumento de uma unidade na variável de interesse, a queda no ARR aumenta, em média, o valor do coeficiente.

²IC = Intervalo de confiança

Na tabela 10, observamos a diferença entre a ARR no período anterior ao TMO (pré TMO) e após o primeiro ano após o transplante (pós 1 ano) e a sua relação com as variáveis consideradas.

Verificamos que a variável sexo não apresentou significância estatística, $p = 0,895$.

Em relação à idade, observamos que pacientes com maior idade apresentaram menor diferença média entre as duas observações em comparação a pacientes mais jovens, sendo que a cada ano de aumento na idade, a diferença diminuiu 0,05 unidades (IC 95% - 0,08 a -0,02), $p = 0,001$.

No que se refere à variável tempo de doença, não houve significância estatística do efeito dessa variável sobre a diferença média da ARR no período anterior ao TMO e 1 ano após o transplante, $p = 0,484$.

Acerca da variável número de medicações, observamos que a cada unidade aumento no número de medicações, a diferença entre as medidas de ARR nos dois tempos aumentou em média 0,28 unidades (IC 95% 0,02 a 0,55), $p = 0,038$. Assim, pacientes que utilizaram maior número de medicações, tiveram uma maior diminuição no ARR após 1 ano.

No que se refere à variável forma clínica, observamos que pacientes da forma clínica EMPP apresentaram menor diferença média da ARR com diminuição de 1,3 unidades quando comparado a forma clínica EMRR (IC 95% -2,2 a -0,48). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a diferença da média da ARR no período anterior ao TMO e 1 ano após o transplante entre a forma clínica EMSP e EMRR, $p = 0,117$.

No que se refere à variável presença de comorbidades, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias da ARR no baseline e 1 ano após o transplante em pacientes com ou sem comorbidades, $p = 0,124$, assim como para os pacientes com obesidade, $p = 0,593$, tabagistas, $p = 0,246$ e diabéticos, $p = 0,505$.

Em relação ao regime de condicionamento, não houve significância estatística entre as diferenças das médias da ARR entre o período anterior ao TMO e 1 ano pós transplante nos pacientes que fizeram uso de Cy ou BEAM, $p = 0,257$.

Assim, a variável idade e forma clínica EMPP associaram-se a uma menor diferença da ARR no período após 1 ano em relação ao período no ano anterior ao TMO, enquanto o número de medicações associou-se a uma maior diferença.

Tabela 11 - Análise de regressão linear múltipla para queda no ARR pós 1 ano, quando comparada à ARR no ano anterior ao TMO

Variável	Coefficiente	95% IC¹	Valor p
Tempo de doença	-0,02	-0,07, 0,03	0,389
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	-0,41	-1,08, 0,27	0,237
EMPP	-1,34	-2,21, -0,47	0,003
Regime			
BEAM	—	—	
CY	0,48	-0,63, 1,59	0,391

¹Interpretação: a cada aumento de uma unidade na variável de interesse, a queda no ARR aumenta, em média, o valor do coeficiente

²IC = Intervalo de confiança

Na tabela 11 observamos o efeito ajustado das variáveis na diferença entre a ARR no período de base (1 ano pré TMO) e ao fim do primeiro ano após o transplante (1 ano após TMO), considerando o efeito simultâneo das variáveis de interesse.

Assim, observamos que em relação à variável tempo de doença, a cada ano de aumento no tempo de doença, verificamos diminuição média de 0,02 unidades a evolução da ARR no período de 1 ano após o transplante, porém seu efeito não foi estatisticamente significativo (IC 95% -0,07 a 0,03, p=0,389).

Em relação à variável forma clínica, observamos na forma EMSP diminuição média de 0,41 unidades a evolução da ARR quando comparada a forma clínica EMRR, entretanto, seu efeito não foi estatisticamente significativo (IC 95% -1,08 a 0,27, p = 0,237). Já na forma clínica EMPP, observamos diminuição média de 1,34 unidades na evolução da ARR quando comparada a forma clínica EMRR (IC 95% - 2,21 a -0,47, p=0,003).

No que se refere à variável regime de condicionamento, observamos que no esquema de condicionamento com ciclofosfamida (Cy), houve um aumento médio de 0,48 unidades na evolução da ARR quando comparado ao regime BEAM, entretanto, seu efeito não foi estatisticamente significativo (IC 95% -0,63 a 1,59, p=0,391).

Assim, a forma clínica EMPP foi a única variável associada a uma menor diminuição da ARR 1 ano após o transplante.

Tabela 12 - Análises de regressão linear com intercepto aleatório, ajustadas pelo período de coleta para ARR 1 a 15 anos após TMO

Variável	Coefficiente	95% IC¹	Valor p
Sexo (Masculino)	0,01	-0,06, 0,07	0,860
Idade	0,00	0,00, 0,00	0,651
Tempo de doença	0,00	-0,01, 0,00	0,541
Número de medicações	0,02	-0,01, 0,05	0,285
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	0,04	-0,03, 0,11	0,256
EMPP	-0,01	-0,10, 0,08	0,853
Comorbidades	-0,03	-0,10, 0,03	0,307
Obesidade	-0,03	-0,14, 0,07	0,536
Tabagismo	-0,05	-0,12, 0,01	0,117
Diabetes	0,03	-0,10, 0,17	0,605
Regime (CY)	0,01	-0,10, 0,12	0,845

¹IC = Intervalo de confiança

Na tabela 12, observamos a relação das médias do ARR no período de 1 ano após o transplante até o 15° ano de seguimento, de acordo com as variáveis consideradas. Observa-se que não houve correlação entre nenhuma das variáveis (sexo, idade, tempo de doença, número de medicações, forma clínica, comorbidades e regime de condicionamento) e as médias da ARR no período considerado.

Na tabela 13, a seguir, observamos a relação das médias do ARR no período de 1 ano após o transplante até o 15° ano de seguimento, de acordo com análise simultânea das variáveis de interesse consideradas.

Tabela 13 - Diferença ARR 1 a 15 anos após TMO - Análise de regressão linear múltipla com intercepto aleatório

Variável	Coefficiente	95% IC ¹	Valor p
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	0,04	-0,03, 0,11	0,260
EMPP	-0,01	-0,10, 0,08	0,864
Regime			
BEAM	—	—	
CY	0,00	-0,11, 0,11	0,946
Período após TMO			
1 a 5 anos	—	—	
5 a 10 anos	-0,03	-0,09, 0,03	0,388
10 a 15 anos	-0,07	-0,15, 0,01	0,091

¹IC = Intervalo de confiança

Observa-se que não houve correlação entre nenhuma das variáveis (forma clínica e regime) e as médias da ARR no período considerado.

4.4 Análise da ressonância magnética (RM)

Tabela 14 - Modelo logístico de efeitos aleatórios para novos achados de RM ao longo do tempo

Período	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
1-5a	—	—	
5-10a	2,68	0,99, 7,25	0,053
10-15a	0,32	0,04, 2,71	0,298

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 14, observamos as razões de chances de ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na ressonância magnética de encéfalo assumindo

como referência o período de 1 a 5 anos (1-5a) e comparando-o com período entre 5 e 10 anos (5-10a) e entre 10 e 15 anos (10-15a).

Verificamos que entre o quinto e décimo ano (5-10a) a chance da ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão foi 2.68 vezes a chance de ocorrência no período entre o primeiro e o quinto ano (1-5a), (OR 2,68, IC 95% 0,99 a 7,25, $p=0,053$).

Observamos que entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a) a razão de chances da ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga da lesão não apresentou significância estatística (OR 0,32, IC 95% 0,04 a 2,71, $p = 0,298$).

Assim, os períodos de 5 a 10 anos e 10 a 15 anos não se associaram a novos achados de RM quando comparados ao período de 1 a 5 anos.

Tabela 15 - Contrastes em novos achados de RM ao longo do tempo (Momentos pós TMO)

Contraste	OR¹	95% IC¹	Valor p
(1-5a) - (5-10a)	2,68	0,99, 7,25	0,129
(1-5a) - (10-15a)	0,32	0,04, 2,71	0,551
(5-10a) - (10-15a)	0,12	0,01, 1,04	0,131

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 15, observamos a chance da ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão comparando-se os períodos de tempo considerados.

Verificamos que quando comparamos o período entre o primeiro e quinto ano (1-5a) com o período entre o quinto e décimo ano (5-10a), a razão de chances da ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão não apresentou significância estatística (OR 2,68, IC 95% 0,99 a 7,25, $p = 0,129$).

Observamos que quando comparamos o período entre o primeiro e quinto ano (1-5a) com o período entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a), a razão de chances da ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão não apresentou significância estatística (OR 0,32, IC 95% 0,04 a 2,71, $p=0,551$).

Ao comparar a ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga da lesão entre o período do quinto ano ao décimo ano (5-10a) com o décimo ao décimo quinto

ano (10-15a), não foi observada significância estatística (OR 0,12, IC 95% 0,01 a 1,04, $p=0,131$).

Assim, não houve diferença nos achados de RM na comparação entre os períodos.

Tabela 16 - Análises de regressão logística com efeitos aleatórios para novos achados de RM, ajustada para momento no tempo

Variável	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Sexo (Masculino)	1,27	0,55, 2,95	0,581
Idade	0,97	0,93, 1,01	0,136
Tempo de doença	0,89	0,79, 0,99	0,033
Número de medicações	1,54	1,03, 2,29	0,036
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	1,19	0,46, 3,07	0,717
EMPP	0,81	0,22, 2,99	0,748
Comorbidades	0,50	0,19, 1,34	0,168
Obesidade	0,67	0,14, 3,23	0,617
Tabagismo	0,46	0,16, 1,32	0,152
Diabetes	0,57	0,07, 4,98	0,612
Regime (CY)	1,14	0,23, 5,68	0,877

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 16, observamos as razões de chance de ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM de acordo com as variáveis analisadas, considerando todos os tempos.

Assim, verificamos que as variáveis sexo ($p = 0,581$), idade ($p = 0,136$), forma clínica EMSP e EMPP ($p = 0,717$ e $p = 0,748$), comorbidades ($p=0,168$) e regime de condicionamento ($p=0,877$) não estiveram associadas a ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM, considerando todos os tempos.

A variável tempo de doença apresentou significância estatística, de forma que quanto maior o tempo de doença do paciente no período prévio ao transplante, menor a chance de ocorrência de novos achados radiológicos (OR 0,89, IC 95% 0,79 a 0,99, $p = 0,033$).

Observamos que em relação à variável número de medicações, quanto maior o número de medicações utilizadas previamente no período anterior ao transplante, maior a chance de ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM (OR 1,54, IC 95% 1,03 a 2,29, $p = 0,036$), de forma que a cada unidade de aumento no número de medicações, aumentou em 54% a chance de ocorrência de novas lesões.

Tabela 17 - Análise multivariada de preditores para novos achados de RM

Variável	OR¹	95% IC¹	Valor p
Sexo (Masculino)	1,36	0,54, 3,44	0,509
Idade	0,98	0,94, 1,03	0,513
Tempo de doença	0,86	0,76, 0,98	0,019
Forma Clínica			
EMSP	2,45	0,79, 7,62	0,122
EMPP	0,84	0,19, 3,83	0,825
Regime (CY)	0,78	0,14, 4,22	0,770
Período após TMO (Ajuste)			
1-5 ^a	2,35	0,74, 7,52	0,148
5-10 ^a	6,76	2,11, 21,6	0,001
10-15 ^a	0,67	0,07, 6,17	0,721

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 17, observamos a chance de ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM analisando simultaneamente as variáveis.

Percebemos que o efeito do tempo continua sendo significativo apenas quando comparado o período do transplante ao fim do primeiro ano (1a pós TMO) com o quinto ao décimo ano (5-10a) (OR 6,76, IC 95% 2,11 a 21,6, $p = 0,001$) de forma que esse

período associou-se a maior chance da ocorrência de novos achados na RM. O período de 1 a 5 anos e de 10 a 15 anos permaneceu sem significância estatística ($p = 0,148$ e $p = 0,721$, respectivamente).

A variável tempo de doença manteve-se com significância estatística, de forma que quanto maior o tempo de doença no período prévio ao transplante, menores as chances da ocorrência de novos achados na RM (OR 0,86, IC 95% 0,76 a 0,98, $p = 0,019$), de forma que a cada ano de aumento no tempo de doença, diminuiu em 14% a chance da ocorrência de novos achados na RM.

As variáveis sexo ($p = 0,509$), idade ($p = 0,513$), forma clínica EMSP ($p = 0,122$), forma clínica EMPP ($p = 0,825$) e regime de condicionamento ($p = 0,770$), não obtiveram significância estatística.

4.5 Análise do NEDA

Tabela 18 - Modelo logístico para NEDA ao longo do tempo

Momento	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Pós 1a	—	—	
1-5a	0,21	0,11, 0,40	<0,001
5-10a	0,07	0,03, 0,18	<0,001
10-15a	0,04	0,01, 0,14	<0,001

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 18, observamos a chance da ocorrência de NEDA ao longo do tempo, tomando como referencial os achados entre o transplante e o fim do primeiro ano (Pós 1a).

Assim, foi observada forte tendência de queda na ocorrência dessa variável ao longo dos períodos de tempo analisados, de forma que entre o primeiro e quinto ano pós TMO (1-5a), a razão de chances da ocorrência de NEDA foi 0,21, de modo que a chance da ocorrência de NEDA foi 79% menor que o período entre o transplante e fim do primeiro ano (Pós 1a), (OR 0,21, IC 95% 0,11 a 0,40, $p < 0,001$). Observamos que entre o quinto e décimo ano (5-10a) a razão de chances da ocorrência de NEDA foi de 0,07, de forma que a chance da ocorrência de NEDA foi 93% menor em

comparação ao período entre o transplante e fim do primeiro ano (Pós 1a), (OR 0,07, IC 95% 0,03 a 0,18, $p < 0,001$).

Verificamos que entre o décimo ano e décimo quinto ano (10-15a) a razão de chances da ocorrência de NEDA foi 0,04, de modo que a chance da ocorrência de NEDA foi 96% menor em comparação ao período entre o transplante e fim do primeiro ano (Pós 1a), (OR 0,04, IC 95% 0,01 a 0,14, $p < 0,001$).

Assim, os períodos de 1 a 5 anos, 5 a 10 anos, e 10 a 15 anos associaram-se a menor ocorrência de NEDA em comparação ao período pós 1 ano do TMO.

Tabela 19 - Contrastes no NEDA ao longo do tempo (Momentos pós TMO)

Contraste	OR	95% IC¹	Valor p
Pós 1a - (1-5a)	0,209	0,108, 0,403	<0,001
Pós 1a - (5-10a)	0,075	0,030, 0,188	<0,001
Pós 1a - (10-15a)	0,038	0,008, 0,171	<0,001
(1-5a) - (5-10a)	0,357	0,140, 0,910	0,136
(1-5a) - (10-15a)	0,179	0,039, 0,826	0,121
(5-10a) - (10-15a)	0,503	0,096, 2,647	0,850

¹IC = Intervalo de confiança

Na tabela 19, observamos a chance da ocorrência de NEDA ao longo do tempo, comparando os períodos de tempo considerados. Assim, entre o transplante e o final do primeiro ano (Pós 1a) e o primeiro e quinto ano pós TMO (1-5a), a razão de chances da ocorrência de NEDA foi 0,209, de modo que a chance da ocorrência de NEDA foi 79,1% menor (OR 0,209, IC 95% 0,108 a 0,403, $p < 0,001$). Observamos que entre o transplante e o final do primeiro ano (Pós 1a) e quinto e décimo ano (5-10a) a razão de chances da ocorrência de NEDA foi de 0,075, de forma que a chance da ocorrência de NEDA foi 92,5% menor, (OR 0,075, IC 95% 0,03 a 0,188, $p < 0,001$). Verificamos que entre o transplante e o final do primeiro ano (Pós 1a) e o décimo ano e décimo quinto ano (10-15a) a razão de chances da ocorrência de NEDA foi 0,038, de modo que a chance da ocorrência de NEDA foi 96,2% menor, (OR 0,38, IC 95% 0,01 a 0,14, $p < 0,001$). Entre os períodos do primeiro ao quinto ano (1-5a) e entre o quinto e décimo

ano (5-10a), não se observou significância estatística ($p=0,136$), assim como entre os períodos do primeiro ao quinto ao (1-5a) e entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a), ($p=0,121$) e o período entre o quinto ano e décimo ano (5-10a) e entre o décimo e décimo quinto ano (10-15a) ($p=0,850$).

Assim, houve diferença na ocorrência de NEDA entre os períodos de 1 a 5 anos, 5 a 10 anos e 10 a 15 anos em comparação ao período pós 1 ano. Não houve diferenças na comparação entre os outros períodos.

Tabela 20 - Análises de regressão logística com efeitos aleatórios para NEDA, ajustada para momento no tempo

Variável	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Sexo (Masculino)	0,817	0,445, 1,494	0,511
Idade	0,978	0,950, 1,007	0,141
Tempo de doença	0,989	0,943, 1,035	0,632
Número de medicações	0,868	0,655, 1,147	0,321
Forma Clínica			
EMRR	—	—	
EMSP	0,638	0,325, 1,243	0,187
EMPP	0,744	0,309, 1,777	0,505
Comorbidades			
Obesidade	1,756	0,625, 5,011	0,284
Tabagismo	1,356	0,703, 2,637	0,365
Diabetes	0,907	0,203, 3,586	0,892
Regime (CY)	0,876	0,309, 2,529	0,803

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 20 observamos que não houve nenhuma associação entre as variáveis preditoras analisadas e a ocorrência de NEDA: sexo masculino ($p = 0,511$), idade ($p = 0,141$), tempo de doença ($p = 0,632$), número de medicações ($p = 0,321$), forma clínica EMSP ($p = 0,187$), forma clínica EMPP ($p = 0,505$), comorbidades ($p =$

0,141), obesidade ($p = 0,284$), tabagismo ($p = 0,365$), diabetes ($p = 0,892$), regime de condicionamento ($p = 0,803$).

Desta forma, nenhuma variável associou-se ao NEDA quando ajustado para o momento no tempo.

Tabela 21 - Análise multivariada de preditores para NEDA

Características	OR¹	95% IC¹	Valor p
Período após TMO (Ajuste)			
1 a 5 anos	0,20	0,10, 0,39	<0,001
5 a 10 anos	0,08	0,03, 0,18	<0,001
10 a 15 anos	0,04	0,01, 0,15	<0,001
Sexo (Masculino)	0,78	0,41, 1,46	0,437
Idade	0,98	0,95, 1,01	0,158
Tempo de doença	1,00	0,95, 1,05	0,909
Regime (CY)	0,71	0,24, 2,15	0,545

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Na tabela 21 observamos a análise do efeito simultâneo das variáveis predictoras na ocorrência do NEDA. Verificamos que há forte associação do efeito tempo na ocorrência do NEDA em todos os períodos de tempo analisados, $p < 0,001$. As variáveis sexo ($p = 0,437$), idade ($p = 0,158$), tempo de doença ($p = 0,909$) e regime de condicionamento ($p = 0,545$) não demonstraram significância estatística.

Assim, os períodos de 1 a 5 anos, 5 a 10 anos e 10 a 15 anos após o TMO associaram-se a uma menor chance de NEDA quando comparado ao período pós 1 ano do TMO e ajustados para sexo, idade, tempo de doença e regime de condicionamento.

4.6 Análise de acordo com mortalidade

Tabela 22 - Características de acordo com mortalidade em 100 dias

Características	Morte em 100 dias		Valor p ²
	Não, N = 96 ¹	Sim, N = 3 ¹	
Sexo			0,283
Feminino	58 (60,4%)	3 (100,0%)	
Masculino	38 (39,6%)	0 (0,0%)	
Idade	38,5 (30,0, 47,2)	37,0 (33,5, 42,5)	0,935
Tempo de doença	9,0 (5,0, 13,0)	9,0 (8,5, 15,5)	0,396
Comorbidades			>0,999
Não	66 (68,8%)	2 (66,7%)	
Sim	30 (31,2%)	1 (33,3%)	
Regime			0,001
BEAM	9 (9,4%)	3 (100%)	
CY	87 (90,6%)	0 (0,0%)	
EDSS pré TMO	6,0 (4,5, 6,5)	6,0 (6,0, 6,5)	0,195
ARR Pré TMO (1 ano)	0,0 (0,0, 1,0)	0,0 (0,0, 0,0)	0,131

¹n (%); Mediana (AIQ)

²Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon

Na tabela 22 observamos a relação entre as variáveis preditoras e a ocorrência de mortalidade em 100 dias. Em relação ao sexo, verificamos que dos 3 óbitos que ocorreram, os 3 (100%) foram em pacientes do sexo feminino, entretanto, sem significância estatística ($p = 0,283$).

Em relação à idade e ao tempo de doença não houve significância estatística ($p = 0,935$ e $p = 0,396$, respectivamente).

No que se refere às comorbidades, observamos que apenas 1 (33,3%) dos 3 pacientes que vieram a óbito tinha comorbidade, entretanto, não houve significância estatística para a diferença entre os grupos com e sem comorbidade ($p > 0,999$).

Acerca do regime de condicionamento, dos 3 pacientes que vieram a óbito, 3 (100%) receberam terapia com BEAM, de forma que esse regime esteve associado a maior mortalidade em 100 dias, $p = 0,001$.

Em relação ao EDSS pré TMO e à ARR pré TMO, ambos não estiveram associados a ocorrência de mortalidade em 100 dias ($p = 0,195$ e $p = 0,131$, respectivamente).

A causa do óbito dos 3 pacientes foram: hemorragia digestiva por esofagite erosiva, hemorragia alveolar e coagulação intravascular disseminada (CIVD) pós choque séptico por neutropenia febril. Os óbitos ocorreram no 2º, 6º e 10º paciente transplantado, respectivamente no 12º dia, 13º dia e 20º dia pós procedimento.

4.7 Análise de acordo com necessidade de terapia adicional

Tabela 23 - Características de acordo com a necessidade de terapia adicional

Características	Terapia adicional		Valor p^2
	Não, N = 65 ¹	Sim, N = 32 ¹	
Sexo			0,517
Feminino	41 (69,5%)	18 (30,5%)	
Masculino	24 (63,2%)	14 (36,8%)	
Idade	40,0 (33,0, 48,0)	34,5 (28,0, 43,2)	0,104
Tempo de doença	9,0 (7,0, 14,0)	6,0 (4,0, 11,0)	0,026
Comorbidades			0,375
Não	43 (64,2%)	24 (35,8%)	
Sim	22 (73,3%)	8 (26,7%)	
Regime			0,329
BEAM	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
CY	56 (65,1%)	30 (34,9%)	
EDSS pré TMO	6,0 (4,5, 6,0)	6,0 (4,5, 6,5)	0,640
ARR Pré TMO (1 ano)	0,0 (0,0, 1,0)	1,0 (0,0, 2,2)	0,019

¹n (%); Mediana (AIQ)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste exato de Fisher

Na tabela 23 observamos a relação entre a necessidade de terapia adicional durante o seguimento e as diferentes variáveis preditoras. Observamos que, do total de pacientes, 65 não necessitaram de terapia adicional, enquanto 32 necessitaram.

No que se refere à variável sexo, dos pacientes que necessitaram de terapia adicional (32 pacientes), 18 (56,2%) foram do sexo feminino e 14 (43,8%) foram do sexo masculino. Não houve significância estatística ($p = 0,517$).

Acerca da variável idade, a mediana dos pacientes que não necessitaram de terapia adicional foi 40 anos (AIQ 33,0 - 48,0), enquanto dos pacientes que necessitaram de terapia adicional foi 34,5 (AIQ 28,0 - 43,2; $p = 0,104$).

Em relação à variável tempo de doença, dos pacientes que não necessitaram do uso de terapia adicional, a mediana do tempo de doença foi 9,0 (7,0 a 14,0). Dos pacientes que necessitaram de terapia adicional, a mediana do tempo de doença foi de 6,0 (4,0, 11,0), ($p = 0,026$ para a comparação).

No que diz respeito à variável comorbidades, dos 30 pacientes, 22 (33,8%) não necessitaram de terapia adicional, enquanto 8 (25%) necessitaram ($p = 0,375$).

Em relação à variável regime de condicionamento, dos 11 pacientes que utilizaram o esquema BEAM, 9 (81,8%) não necessitaram de terapia adicional, enquanto 2 (18,2%) necessitaram de terapia adicional. Dos 86 pacientes que utilizaram ciclofosfamida (Cy), 56 (65,1%) não necessitaram de terapia adicional, enquanto 30 pacientes (34,9%) necessitaram de terapia adicional ($p = 0,329$).

No que se refere ao EDSS no período pré TMO, a mediana dos pacientes que não necessitaram de terapia adicional foi de 6,0 (4,5, 6,0), enquanto dos pacientes que necessitaram de terapia adicional a mediana foi de 6,0 (4,5, 6,5).

Em relação à variável média da ARR 1 ano antes do transplante, observamos que a mediana da ARR dos pacientes que não necessitaram de terapia adicional foi de 0,0 (0,0, 1,0), enquanto dos pacientes que necessitaram de terapia adicional foi de 1,0 (0,0, 2,2) ($p = 0,019$).

Assim, os pacientes com necessidade de terapia adicional tinham menor tempo de doença e maior ARR no período anterior ao TMO. As medicações utilizadas como terapia adicional foram: rituximabe, fingolimode, natalizumabe, ocrelizumabe, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, ciclofosfamida, betainterferona 1b, betainterferona 1a mitoxantrone e azatioprina.

4.8 Análise de acordo com surgimento de doença pós TMO

Tabela 24 - Características de acordo com o surgimento de doença após TMO

Características	Surgimento de doença após TMO		Valor p ²
	Não, N = 78 ¹	Sim, N = 19 ¹	
Sexo			0,449
Feminino	46 (78,0%)	13 (22,0%)	
Masculino	32 (84,2%)	6 (15,8%)	
Idade	38,5 (31,0, 47,0)	36,0 (28,0, 48,0)	0,588
Tempo de doença	8,0 (5,0, 12,8)	10,0 (8,0, 13,0)	0,157
Comorbidades			0,299
Não	52 (77,6%)	15 (22,4%)	
Sim	26 (86,7%)	4 (13,3%)	
Regime			0,686
BEAM	10 (90,9%)	1 (9,1%)	
CY	68 (79,1%)	18 (20,9%)	
EDSS pré TMO	6,0 (4,5, 6,4)	6,0 (5,0, 6,2)	0,841
ARR Pré TMO (1 ano)	0,0 (0,0, 1,0)	1,0 (0,5, 2,5)	0,003

¹n (%); Mediana (AIQ)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste exato de Fisher

Na tabela acima observamos a relação entre o surgimento de doenças tardiamente durante o seguimento e as diferentes variáveis preditoras. Observamos que do número total de pacientes, 78 não apresentaram, enquanto 19 apresentaram surgimento de doença.

No que se refere à variável sexo, dos pacientes que apresentaram surgimento de doença (19 pacientes), 13 (68,4%) foram do sexo feminino e 6 (31,6%) foram do sexo masculino. Não houve significância estatística ($p = 0,449$).

Em relação à variável idade, a mediana dos pacientes que não apresentaram surgimento de doença foi 38,5 anos (AIQ 31,0 - 47,0), enquanto dos pacientes que apresentaram surgimento de doença foi de 36,0 (AIQ 28,0 - 48,0; $p = 0,588$).

Acerca da variável tempo de doença, dos pacientes que apresentaram surgimento de doença, a mediana do tempo de doença foi 8,0 (AIQ 5,0 - 12,8), enquanto dos pacientes que apresentaram surgimento de doença, a mediana do tempo de doença foi de 10,0 (AIQ 8,0 - 13,0; $p = 0,157$).

No que diz respeito à variável comorbidades, dos 67 pacientes sem comorbidades, 52 pacientes (77,6%) não apresentaram surgimento de doença, enquanto 15 pacientes (22,4%) apresentaram surgimento de doença após TMO. Dos 30 pacientes com comorbidade, 26 deles (86,7%) não apresentaram surgimento de doença após TMO, enquanto 4 (13,3%) apresentaram surgimento de doença após o TMO ($p = 0,299$).

Em relação à variável regime de condicionamento, dos 11 pacientes que utilizaram regime BEAM, 10 (90,9%) não apresentaram surgimento de doença após o TMO, enquanto 1 (9,1%) apresentou. Dos 86 pacientes que utilizaram o regime de ciclofosfamida (Cy), 68 (79,1%), não apresentaram surgimento de doença após o TMO, enquanto 19 pacientes (20,9%) apresentaram ($p = 0,686$).

No que se refere ao EDSS no período pré TMO, a mediana dos pacientes que não apresentaram surgimento de doença foi de 6,0 (AIQ 4,5 - 6,4), enquanto dos pacientes que apresentaram surgimento de doença a mediana foi de 6,0 (AIQ 5,0 - 6,2; $p = 0,841$).

Em relação à variável média da ARR 1 ano antes do transplante, observamos que a mediana da ARR dos pacientes que não apresentaram surgimento de doença foi de 0,0 (AIQ 0,0, 1,0), enquanto dos pacientes que apresentaram surgimento de doença foi de 1,0 (AIQ 0,5, 2,5; $p = 0,003$), ou seja, pacientes com maior mediana da ARR pré TMO apresentaram maior incidência de surgimento de doença.

As doenças que ocorreram após o TMO e estiveram associadas à imunossupressão foram: herpes zoster, herpes simples, pitíriase versicolor, dermatofitose, micose fungóide, candidíase vaginal, condiloma acuminado e diabetes mellitus induzida por corticoide.

5 DISCUSSÃO

Desde a década de 90, período no qual se deu início aos primeiros estudos em modelos animais com subsequente aplicação clínica, o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (AHSCT) tem sido uma estratégia importante em induzir um estado de reconstituição imune em pacientes portadores de doença autoimune (KOZÁK et al., 2000; NASH et al., 2003; SNOWDEN; BADOGLIO; ALEXANDER, 2019). Os objetivos do procedimento para os pacientes portadores de Esclerose Múltipla (EM) são de interromper a incapacidade neurológica, permitir ao paciente um período livre do uso de Drogas Modificadoras de Doença (DMD) e potencializar a melhora neurológica. Estima-se que cerca de 1415 pacientes com EM já foram submetidos ao AHSCT em todo o mundo (SNOWDEN; BADOGLIO; ALEXANDER, 2019) com resultados que demonstram sua eficácia a longo prazo, apesar dos estudos diferirem quanto ao desenho, população e regime de condicionamento utilizados. Inicialmente, a terapia era reservada às formas progressivas da doença resistentes às medicações. Entretanto, logo se tornou claro que o procedimento não era capaz de interromper a deterioração em pacientes nas formas progressivas (BURT et al., 2003). Nos anos seguintes, contudo, os primeiros ensaios clínicos demonstraram que o AHSCT pode induzir a remissão da doença em pacientes com EM grave (FASSAS et al., 1997), especialmente na forma remitente recorrente nos pacientes com doença agressiva (BURT et al., 2009; FAGIUS; LUNDGREN; ÖBERG, 2009), de forma que longos períodos de remissão podem ter sido alcançados (FASSAS et al., 2011; HINTZEN, 2002; KRASULOVÁ et al., 2010; MANCARDI et al., 2012).

O maior estudo de coorte retrospectiva foi publicada em 2017 através de uma revisão da EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) e da CIBMTR (*Center for International Blood & Marrow Transplant Research*), publicado por Muraro et al., que avaliou 281 pacientes, em 25 centros de 13 países diferentes. Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional que incluiu pacientes portadores de EM submetidos ao AHSCT entre 1995 e 2006. O tempo de seguimento médio foi de 6,6 anos, variando de 0.2 a 16 anos. O valor do EDSS médio antes do AHSCT foi de 6,5, variando de 1,5 a 9. Oito óbitos ocorreram no estudo, de forma que a Taxa de Mortalidade Relacionada ao Transplante (TRM) em 100 dias foi de 2,8%; (IC 95%

1.0%-4.9%). Tal valor foi semelhante ao encontrado em nosso estudo (3%). As causas de óbito relatadas no estudo (MURARO et al., 2017a) foram: infecção, doença veno-oclusiva e hemorragia. Os autores associaram a mortalidade ao uso do condicionamento imunossupressor, porém devido ao baixo número de eventos, não foi possível estabelecer análise estatística confiável. Em nosso estudo, o regime de condicionamento com BEAM esteve associado a maior mortalidade em 100 dias, $p = 0.001$. A causa do óbito dos 3 pacientes foram: hemorragia digestiva por esofagite erosiva, hemorragia alveolar e coagulação intravascular disseminada (CIVD) pós choque séptico por neutropenia febril.

No estudo de coorte, Muraro et al. (2017a) detectaram a probabilidade de sobrevida livre de progressão em 5 anos avaliada pelo EDSS em 46% (IC 95%, 42%-54%), ou seja, quase metade dos pacientes permaneceram livres de progressão neurológica nesse período.

Em nosso estudo, observamos redução dos valores médios do EDSS somente no período entre o transplante e o fim do primeiro ano pós transplante, com uma queda média de 0.25 (95% IC -0.49 a -0.02), $p=0.036$. Após esse período, houve progressão dos valores médios do EDSS ao longo do tempo (tabela 3).

Em Muraro et al. (2017a), a sobrevida livre de progressão nos pacientes da forma clínica surto remissão foi de 82% (IC 95%, 71%-93%) em 3 anos, 78% (IC 95%, 66%-91%) em 4 anos e 73% (IC 95%, 75%-88%) em 5 anos após o AHSCT. Em relação aos pacientes com forma clínica secundariamente progressiva, 33% (IC 95%, 24%-42%) permaneceram sem piora do EDSS em 5 anos. Os fatores associados à progressão neurológica após o AHSCT foram idade avançada, formas clínicas progressivas (primariamente e secundariamente progressiva) e mais de 3 ou mais terapias modificadoras de doença usadas previamente. Valores mais altos do EDSS prévio ao procedimento foram associados à piora na sobrevida livre de progressão no geral, o que pode estar diretamente associado à chance de o paciente apresentar forma clínica progressiva.

Em nosso estudo, também observamos que houve associação entre idades maiores e maiores médias de EDSS ao longo do tempo, de forma que para cada ano de aumento na idade, foi observado aumento médio de 0,03 no EDSS (IC 95% 0,00 a 0,05), $p = 0,043$ (tabela 5). Tal achado pode ser explicado devido ao fato de pacientes com idades maiores tenderem a ter maior tempo de doença e conseqüentemente

maiores chances de apresentarem forma clínica progressiva, ambas as variáveis associadas a maiores aumentos das médias do EDSS ao longo tempo (tempo de doença 0,04, IC 95% 0,00 a 0,08), $p = 0,035$; forma EMSP 1.24, IC 95% 0,75 a 1,7, $p < 0,001$ e forma EMPP 0,89, IC 95% 0,21 a 1,6, $p = 0,011$) comparado a forma clínica remitente recorrente (EMRR) (tabela 5).

Em relação à variável número de medicações, diferentemente dos achados encontrados por Muraro et al. (2017a), não observamos associação com o EDSS (IC 95% -0,21 a 0,25), $p = 0,846$ (tabela 5).

Em relação aos efeitos adversos a longo prazo relatados por Muraro et al. (2017a), observa-se o surgimento de doenças malignas (síndrome mielodisplásica, câncer de mama, câncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma cervical e glioblastoma multiforme) e doenças autoimunes (tireoidite autoimune, trombocitopenia autoimune, hemofilia adquirida e doença de Crohn).

Em nosso estudo, 19% dos pacientes apresentaram surgimento de doença associada ao AHSCT, como: reativação de vírus latente (herpes zoster, herpes tipo 1), doenças fúngicas (candidíase vaginal, pitiríase versicolor, dermatite seborreica), neoplasias (condiloma acuminado e micose fungóide) (tabela 24).

Burman et al. publicaram em 2014 um estudo retrospectivo sobre a experiência da coorte histórica de pacientes portadores de EM submetidos ao AHSCT na Suécia. Foram incluídos 48 pacientes (22 homens e 26 mulheres), sendo o primeiro procedimento realizado em 2004 e o último em 2013. 40 pacientes apresentavam forma clínica surto remissão; 5 forma clínica secundariamente progressiva; 2 forma clínica primariamente progressiva e 1 forma clínica surto progressão. A idade média dos pacientes foi de 31 anos (variando de 9 a 52 anos). A duração média da doença prévia ao AHSCT foi de 75 meses (variando de 4 a 300 meses), sendo os pacientes da forma surto remissão com duração média de 66 meses (variando de 4 a 192 meses). A taxa anualizada de surtos (ARR) média no ano anterior ao AHSCT foi de 4,1 (variando de 0 a 12 surtos), sendo os pacientes da forma surto remissão com média da ARR de 4,8 (variando de 0 a 12 surtos). A média de número de tratamentos prévios ao AHSCT foi de 2 medicações (variando de 0 a 4 medicações). Em relação ao regime de condicionamento, dois protocolos foram utilizados, sendo que a maioria dos pacientes ($n=41$) foi tratado com protocolo BEAM/ATG. 7 pacientes foram tratados

com protocolo ciclofosfamida e ATG. A média de duração do *follow-up* foi de 47,4 meses (variando de 12 a 108 meses).

Sobre a ocorrência de surtos nessa casuística, 4 pacientes apresentaram surtos após o procedimento nos meses 6, 11, 14 e 31 após o AHSCT. Um mesmo paciente apresentou um novo surto após quase 5 anos do procedimento, chegando-se a uma ARR pós AHSCT de 0,03. Todos os surtos foram confirmados com exame de ressonância magnética demonstrando nova lesão com captação de gadolínio. Em 5 anos, a sobrevida livre de surtos foi 87%.

Em nosso estudo, também observamos redução significativa da taxa anualizada de surtos (ARR) no primeiro ano após AHSCT, com média de 0,1 surto. A diferença média de surtos ao final do primeiro ano comparado *baseline* foi de 0.89 (IC 95% 0,59 a 1,2), $p < 0,001$ (tabela 7). Durante todo o tempo de seguimento, 75% dos pacientes não apresentaram surtos.

No estudo de Burman et al. (2014), como consequência dos surtos, foi introduzida droga modificadora de doença (acetato de glatirâmer) em 3 pacientes, sendo modificado em 1 deles por imunoglobulina humana endovenosa devido a gestação. Nenhuma outra droga modificadora de doença foi usada nessa coorte.

Em nosso estudo, 32 pacientes (32,9%) necessitaram do uso de terapia adicional com imunossupressor e droga modificadora de doença durante o seu seguimento devido a falha terapêutica (tabela 32). Entre elas: fingolimode, rituximabe, acetato de glatirâmer, azatioprina, mitoxantrona, interferon beta-1a, betainterferona 1b, ocrelizumabe, fumarato de dimetila, natalizumabe, ciclofosfamida e alemtuzumabe. Observamos que os pacientes que necessitaram de terapia adicional apresentavam maior mediana da ARR no *baseline* 1.0 (0,0, 2,2), quando comparada aos pacientes que não necessitaram, mediana 0,0 (0,0, 1,0), $p = 0,019$ (tabela 23), o que torna possível inferir que pacientes com doença mais ativa no *baseline* tendem a apresentar maior falha terapêutica ao procedimento.

Em Burman et al. (2014), 8 pacientes progrediram o EDSS durante o seguimento. A mediana do EDSS no momento da realização do AHSCT foi de 6,0 (variando de 1,0 a 8,5). A mediana do EDSS do último *follow-up* foi 4,0 (variando de 0 a 8,0).

Em nosso estudo, o EDSS mediano no *baseline* foi 6,0 (4,5, 6,5) (tabela 2). Observamos a redução dos valores médios do EDSS no período entre o transplante

e o fim do primeiro ano com queda média de 0,25 (IC 95% -0,49 a -0,02), $p=0,036$, sendo seguido de aumento dos seus valores médios ao longo do tempo, de forma que no período entre 10 e 15 anos de seguimento, observamos um aumento médio de 0,89 (IC 95% 0,49 a 1,3) no valor do EDSS, $p<0,001$ (tabela 3). Tal achado demonstra o efeito do tempo na progressão da doença.

Em relação aos preditores de progressão da doença, observamos que houve associação significativa entre idades maiores e maiores médias de EDSS ao longo do tempo, assim como do tempo de doença (tabela 3). Tal achado pode ser explicado pela possibilidade desse grupo de pacientes já apresentar maior comprometimento funcional no *baseline* e apresentar formas progressivas da doença, sendo o efeito do AHSCT menor nessa população.

Em relação aos biomarcadores, Burman et al. (2014) utilizaram a ressonância magnética (RM) para avaliação da atividade de doença, de modo que 5 pacientes apresentaram atividade de doença com novas lesões e/ou lesões Gd+. Em 5 anos, a sobrevida livre de eventos na RM foi de 85%. Em nosso estudo, a ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão ocorreu, respectivamente: 5,4% no primeiro ano de seguimento, 12% do primeiro ao quinto ano (ou seja, 88% não apresentaram novos achados, semelhante ao encontrado ao descrito no estudo), 27% do quinto ao décimo ano e 4,3% do décimo ao décimo quinto ano (tabela 2), com a ressalva de que quanto maior o tempo de seguimento, menor o grupo amostral presente em nosso estudo. Observamos que a chance da ocorrência de novos achados na RM foi inversamente proporcional ao tempo de doença no *baseline* (OR 0,89, IC 95% 0,79 a 0,99, $p = 0,033$) (tabela 16). Tal resultado pode ser correlacionado com o fato de que pacientes com maior tempo de doença têm uma maior chance de se encontrar na forma clínica secundariamente progressiva e conseqüentemente, apresentar menor propensão à atividade inflamatória em relação ao processo neurodegenerativo. Também foi observado que quanto maior o número de medicações utilizadas previamente no *baseline*, maior a chance de ocorrência de novas lesões e/ou aumento de carga de lesão na RM, OR 1,54, IC 95% 1,03 a 2,29, $p = 0,036$ (tabela 16). Tal achado pode ser explicado pela gravidade da doença, uma vez que o uso de maior número de medicações está associado a maior falha terapêutica e, conseqüentemente, a maior agressividade da doença e, portanto, menor chance de responder do ponto de vista radiológico ao AHSCT.

Segundo Burman et al. (2014), a presença de lesões Gd+ prévias ao AHSCT foi associada ao melhor desfecho na avaliação da atividade livre de doença (caracterizada pela ausência de surtos, ausência de novas lesões e/ou lesões Gd+ e ausência de progressão do EDSS), 79% vs 46%, $p=0,028$. Uma explicação possível para tal achado deve-se ao fato de que pacientes com lesões ativas são mais prováveis de apresentar doença em estágio inflamatório quando comparado aos pacientes em fases progressivas. Além disso, uma barreira hematoencefálica mais permeável pode favorecer a penetração das drogas no sistema nervoso central. Tal variável não foi analisada em nosso estudo.

Ao término de 5 anos de *follow-up*, Burman et al. (2014) demonstraram atividade livre de doença, termo equivalente ao NEDA, em 68% dos pacientes. Em nossa coorte, esse valor foi de 35% (tabela 2). Tal diferença pode ser explicada pela maior proporção das formas progressivas da doença em nosso estudo (61% dos pacientes eram EMSP ou EMPP) (tabela 1).

Em um estudo (FASSAS et al., 2011) que avaliou a ocorrência de NEDA em 15 anos de seguimento, obteve valor de 25%. Em nosso estudo esse valor foi menor (8,7%) (tabela 2), demonstrando a forte associação na redução da taxa de NEDA sob efeito do tempo. Outros fatores preditores prognósticos como a duração da doença, forma clínica surto remissão e valor do EDSS no *baseline* foram analisados, porém sem efeito significativo na ocorrência de NEDA. Tais achados foram semelhantes ao nosso estudo que também não observou tais associações (tabelas 20 e 21).

Na literatura, estudos demonstram associação entre menor duração da doença prévia ao AHSCT (KRASULOVÁ et al., 2010; SHEVCHENKO et al., 2015), forma clínica remitente recorrente (KRASULOVÁ et al., 2010) e presença de lesões Gd+ no *baseline* com desfecho mais favorável no controle da doença (MANCARDI et al., 2012).

De acordo com Burman et al. (2014), também não houve diferença no regime de condicionamento entre os pacientes tratados com BEAM/ATG e ciclofosfamida/ATG, na sobrevida livre de doença no quinto ano de 70% vs 56%, $p=0,76\%$. Tal achado corrobora os resultados encontrados em nosso estudo, uma vez que a chance da ocorrência de NEDA não foi associada ao regime de condicionamento (tabela 20).

Burman et al. (2014) ainda trazem a presença de bandas oligoclonais no líquido (LCR) como marcador de atividade de doença, demonstrando menor index quando comparado ao período pré AHSCT. Tal variável não foi analisada em nosso estudo.

Em Burman et al. (2014) não foi relatado nenhum óbito e nem necessidade de internação em terapia intensiva, porém com descrição de complicações como: alopecia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril e infecção fúngica. Também foram descritos episódios de reativação viral, sendo o mais comum por herpes vírus. Efeitos adversos tardios foram relatados, sendo o principal deles reativação de lesões por herpes zoster e doença tireoidiana (hipotireoidismo e hipertireoidismo). Além disso, um paciente desenvolveu doença de Crohn, um paciente adquiriu epilepsia e outro alopecia areata. Nenhum paciente adquiriu malignidade durante o estudo.

Em 2010, Krasulová et al. publicaram uma coorte pertencente ao centro de doenças desmielinizantes de Praga, na República Checa. O estudo envolveu 26 pacientes portadores de EM com forma clínica agressiva (definida pela ocorrência de surtos graves, com predomínio de sintomas motores e envolvimento de sistema cerebelar e de tronco encefálico) e que causa rápido acúmulo de incapacidade. Os pacientes foram submetidos ao procedimento de AHSCT entre 1998 e 2008. Em relação às características demográficas, dos 26 pacientes, 15 eram mulheres e 11 eram homens. 11 apresentavam fenótipo surto remissão, enquanto 15 secundariamente progressivo. A idade na ocasião da intervenção variou de 19 a 44 anos, o valor do EDSS variou de 2,5 a 7,5, a duração da doença antes do procedimento variou de 2 a 19 anos e a taxa anualizada de surtos 1 ano antes do procedimento variou de 1 a 5. O regime de condicionamento utilizado foi o BEAM/ATG. O desfecho principal do estudo foi a sobrevida livre de progressão, aferido com base nos valores de progressão do EDSS.

A sobrevida livre de surto foi 70,8% no 3º ano e 29,6% no 6º ano do seguimento. Em nosso estudo, obtivemos resultado superior nesse desfecho, de forma que 75% dos pacientes obtiveram ARR de 0.0 durante todo o tempo de seguimento (tabela 2). Krasulová et al. (2010) observaram que os pacientes com fenótipo surto remissão apresentaram sobrevida livre de surto de 84,4% comparado a 60% nos pacientes com fenótipo secundariamente progressivo ($p=0,00002$). Em nosso estudo, os pacientes da forma EMPP estiveram associados a menor diminuição da ARR quando comparado a forma clínica EMRR durante o primeiro ano pós transplante (tabela 10).

Tal achado pode ser justificado pela característica da própria forma clínica não ser marcada pela ocorrência de surtos. Entre o período de 1 a 15 anos, não houve correlação entre as formas clínicas e as médias da ARR (tabela 12).

No estudo realizado por Krasulová et al. (2010), não houve diferença significativa no desfecho ARR entre pacientes com EDSS < 6,0 (n=8) e EDSS ≥ 6,0 (n=18). O grupo com tempo de doença < 5 anos (n=6) apresentou desfecho de sobrevida livre de surto significativamente melhor, com valor no 3º ano de 82,3% comparado a 61,8% no grupo de pacientes com tempo de doença ≥ 5 anos (n=20). Em nosso estudo, tal variável não obteve associação estatística (tabelas 10 e 12).

Em Krasulová et al. (2010) houve queda significativa na taxa anualizada de surtos (ARR) nos pacientes com fenótipo surto remissão após a intervenção, com mediana da taxa de surto anual 0 nos primeiros 2 anos (p=0,045). Em nosso estudo, a forma clínica primariamente progressiva (EMPP) esteve associada a uma maior redução da ARR em relação a forma EMRR ao final do primeiro ano (tabela 11). Tal condição pode ser justificada pela menor propensão dessa forma clínica apresentar surtos clínicos. De modo geral, foi demonstrado redução dos valores da ARR, de forma que 75% dos pacientes obtiveram mediana 0,0 durante todo tempo de seguimento. (Gráfico 2. *Boxplot* da ARR ao longo do tempo).

Em Krasulová et al. (2010), houve diferença estatisticamente significante na sobrevida livre de progressão entre os pacientes mais jovens (<35 anos) e pacientes mais velhos (>35 anos), p = 0,01118. Todos os pacientes > 35 anos progrediram o EDSS antes de terem alcançado o fim do 4º ano de *follow-up*. Em nosso estudo, também houve associação entre idades maiores e maiores médias de EDSS ao longo do tempo, p = 0,043 (tabela 5). Tal fato pode ser explicado uma vez que indivíduos mais idosos podem ter mais a forma clínica progressiva da doença e, conseqüentemente, responderem menos ao procedimento.

Em Krasulová et al. (2010), os dados de segurança demonstraram taxa de mortalidade em 100 dias (TRM) de 0. Os efeitos adversos relacionados ao transplante foram: neutropenia febril, mucosite grave, diarreia, sepse e infecção do trato urinário. Efeitos adversos tardios (100 dias pós AHSCT) incluíram reativação de vírus latente (vírus herpes simplex tipo I, varicela zoster e hepatite B crônica).

Em 2012, Mancardi et al. publicaram resultados de uma coorte multicêntrica realizada na Itália. O estudo incluiu 74 pacientes submetidos a AHSCT sob regime de

condicionamento intermediário com BEAM/ATG entre 1996 e 2008, com *follow-up* mediano de 48 meses (variando de 0,8 a 126 meses). Todos os pacientes incluídos foram caracterizados com curso clínico grave no ano que precedeu a intervenção, definido por piora de 1,0 ponto no EDSS apesar de terapia convencional com DMD. No grupo amostral, 41 pacientes (55%) apresentavam forma clínica secundariamente progressiva e 33 pacientes (45%) apresentavam forma surto remissão. A idade média dos pacientes transplantados foi de 35,7 anos (variação de 16 a 53 anos). O tempo de duração média da doença prévia ao AHSCT foi de 11,2 anos (variando de 1 a 28 anos). O EDSS mediano no *baseline* foi 6,5 (variação de 3,5 a 9,0). Todos os pacientes tiveram uma deterioração no EDSS no ano que antecedeu o AHSCT, com aumento no EDSS de pelo menos 1,0 ponto (mudança média no EDSS 1,5, variação de 1,0 a 9,0). 76% dos pacientes tiveram pelo menos 1 surto, com maior taxa de surto nos pacientes com forma clínica surto remissão (média de surtos no ano prévio de 2,8, variando de 0 a 8), quando comparado aos pacientes com forma secundariamente progressiva (média de surtos no ano prévio de 1,1, variando de 0 a 4).

Em relação à ressonância magnética (RM), 45 pacientes (61%) possuíam exame realizado em até 3 meses antes do AHSCT, sendo que destes, 71% tinham lesões ativas com Gd+. A análise da presença de lesões ativas com Gd+ no período prévio ao transplante não foi uma variável incluída em nosso estudo.

Dos pacientes incluídos no estudo, 61 deles tiveram *follow-up* maior que 1 ano, sendo que 85% deles ficaram livres de surtos após 5 anos de seguimento e a proporção de pacientes com surto durante o seguimento foi maior na forma clínica surto remissão (30%) do que na forma clínica secundariamente progressiva (10%), $p=0,03$. Em nosso estudo, 75% dos pacientes permaneceram livres de surtos durante todo o seguimento (Gráfico 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a forma clínica EMRR e forma clínica EMSP em nenhum dos períodos de tempo avaliados (tabela 11 e tabela 12).

No estudo realizado por Mancardi et al. (2012), após 6 meses a 1 ano do AHSCT, nenhuma lesão Gd+ foi observada nos 45 pacientes em que a RM foi realizada. Apenas 2 de 24 pacientes (8%) que realizaram RM em 2 anos tiveram lesões Gd+. Em nosso estudo, encontramos resultados semelhantes. Dos 92 pacientes que realizaram RM no primeiro ano, 5 pacientes (5,4%) apresentaram novas lesões e/ou aumento de carga lesional (tabela 2). Tal achado pode-se justificar pela

semelhança o grupo amostral quanto a idade, tempo de doença e grau de funcionalidade.

A taxa de sobrevida livre de progressão em 5 anos foi maior nos pacientes com lesões Gd+ no *baseline* (86% vs 46%, $p=0,013$). Tal achado pode-se justificar pelo fato dos pacientes com lesões Gd+ apresentarem maior atividade inflamatória e consequentemente, responderem melhor ao transplante, além da possibilidade de se classificarem na forma clínica surto remissão (EMSR). Em nosso estudo, entretanto, a presença de lesões Gd+ no *baseline* não foi avaliada como variável preditora.

Em Mancardi et al. (2012), após um tempo de seguimento mediano de 48,3 meses, 19 de 74 pacientes progrediram, de forma que a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 66% em 5 anos. Tal taxa foi ligeiramente maior nos pacientes com idade menor que 40 anos, 69% vs 52% em relação aos pacientes com idade maior que 40 anos, $p=0,33$. Em nosso estudo, também observamos associação entre idades maiores e maiores médias de EDSS ao longo do tempo, de forma que para cada ano de aumento na idade, foi observado aumento médio de 0.03 no EDSS (IC 95% 0,00 a 0,05), $p = 0,043$ (tabela 5). Tal achado pode ser explicado pelo fato dos pacientes com maior idade tenderem a ter maior tempo de evolução de doença, com maior potencial acúmulo de incapacidade e por consequência estarem inseridos na forma clínica secundariamente progressiva (EMSP).

Em 5 anos, a taxa de sobrevida livre de progressão nos pacientes com forma clínica surto remissão foi de 71%, enquanto os pacientes na forma clínica secundariamente progressiva a taxa foi de 62%, $p=0,28$. Tais resultados, apesar de não alcançarem significância estatística, corroboram a impressão de que o AHSCT tem um efeito maior durante a fase precoce da doença, onde predomina o processo inflamatório como principal processo patológico, enquanto as alterações degenerativas, embora presentes, apresentam menor relevância e contribuem em menor grau para o cenário clínico da doença. Em consonância com nosso estudo, observamos um aumento médio do EDSS na forma EMSP e forma EMPP quando comparado a forma EMRR ao longo do tempo, com média de 1,2 unidades a mais na forma EMSP (IC 95% 0,75 a 1,7), $p<0,001$ e com média 0,89 unidades maior na forma EMPP (IC 95% 0,21 a 1,6), $p = 0,011$ (Tabela 5).

O estudo de Mancardi et al. (2012) descreveu toxicidade pós AHSCT em 80% dos pacientes, sendo os efeitos adverso mais comuns: neutropenia febril (70%), sepse

(30%), infecção do trato urinário (25%), diarreia e mucosite grave (15%). Efeitos tardios também foram relatados em 5% dos pacientes, incluindo vírus varicela zoster e infecção do trato urinário recorrente. Óbito ocorreu em 3 pacientes em até 100 dias após o AHSCT, com TRM de 2,7%. Tais dados se encontram em concordância com os obtidos em nosso estudo.

Em 2019, Moore et al. publicaram um ensaio clínico prospectivo fase II de centro único na Austrália que incluiu pacientes portadores de EM ativa. Os pacientes tinham entre 18-60 anos e EDSS entre 2-7, já tendo utilizado um mínimo de duas terapias modificadoras de doença. Foram selecionados pacientes na forma clínica surto remissão que apresentaram pelo menos 01 surto antes do encaminhamento, apesar do uso de terapia modificadora de doença, ou a presença de uma ou mais lesões novas Gd+ na RM no ano anterior ao encaminhamento. Pacientes da forma clínica secundariamente progressiva que apresentaram piora recente no ano anterior ao encaminhamento apesar do uso de terapia modificadora de doença também foram incluídos. O regime de condicionamento utilizado foi quimioterapia com BEAM/ATG. O EDSS foi avaliado no *baseline* e posteriormente no 3º, 6º e 12º mês e anualmente até o 5º ano. RM de encéfalo foi realizada prévia ao AHSCT, no 6º e 12º mês pós procedimento e em seguida anualmente até o 5º ano. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de eventos relacionados a EM durante o período de *follow-up* do estudo, definido como ausência de surtos, ausência de novas lesões/aumento de carga de lesão em T2 e/ou novas lesões Gd+ na RM e ausência de progressão sustentada no EDSS. Desfechos secundários incluíram melhora nos valores do EDSS, mudanças na RM relacionadas atividade de doença como carga de lesão e taxa de atrofia cerebral, reinício do uso de terapia modificadora de doença, mudança em escore que avalia qualidade de vida e perfil de reconstituição imunológica após o AHSCT. De novembro de 2010 até novembro de 2016, 35 pacientes foram submetidos ao AHSCT no centro de estudo australiano.

Em Moore et al. (2019) a idade mediana dos pacientes foi de 37 anos (21-55 anos). 24 eram mulheres (69%), 20 pacientes (57%) foram definidos com forma clínica surto remissão, enquanto 15 (43%) foram definidos como forma clínica secundariamente progressiva. O tempo mediano do diagnóstico até a realização do transplante foi de 83 meses (8-259 meses). A mediana do tempo do início da doença (primeiros sintomas) até a realização do transplante foi de 103 meses (15-454 meses).

10 pacientes (29%) apresentavam histórico de tabagismo. Em relação ao uso de tratamento prévio, 22 pacientes (63%) haviam usado no momento do procedimento de 4 a 5 terapias modificadoras de doença. 11 pacientes (31%) utilizaram de 2 a 3 terapias e 2 pacientes (6%) > 5 terapias. Os pacientes tinham uma média de 2 surtos clínicos (0-5) nos últimos 24 meses antes do procedimento. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 36 meses (12-66 meses). 13 pacientes alcançaram tempo de seguimento de 36 meses, 4 pacientes 48 meses e 3 pacientes > 60 meses. A probabilidade de sobrevida livre de evento foi de 82% (n=34, 95% IC 65% a 92%) em 1 ano, 65% (n=20, 95% IC 45% a 79%) em 2 anos e 60% (n=14, 95% IC 40% a 75%) em 3 anos. Em nosso estudo, a percentagem de NEDA (equivalente a sobrevida livre de eventos) ao final do primeiro ano foi de 72%, inferior a encontrada por Moore et al. (2019), entretanto, assemelha-se a tendência encontrada nesse estudo de redução da ocorrência desse desfecho ao longo do tempo.

No estudo de Moore et al. (2019), nos pacientes com forma clínica surto remissão, a sobrevida livre de eventos foi 90% (n=20, 95%IC 66% a 97%) em 1 ano e 70% (95%IC 41% a 87%) em 2 anos (n=11) e 3 anos (n=8). Em nosso estudo, a ocorrência de NEDA não esteve associada de maneira significativa a forma clínica (EMSP OR 0.638 IC 95%, 0,325 a 1,243, p = 0,187 e EMPP OR 0,744, IC 95% 0,309 a 1,777, p = 0,505) (tabela 20), ambas as formas clínicas comparadas à forma EMSR.

Em Moore et al. (2019), surtos clínicos ocorreram em 3 pacientes no 12º, 13º e 14º mês, respectivamente. O tempo mediano de seguimento dos pacientes com RM foi de 29 meses (variando de 11 a 62 meses). 24/29 pacientes (83%) permaneceram livres de aumento e/ou novas lesões e 28/29 (96%) permaneceram livres de novas lesões com captação de gadolínio (Gd+) nesse período. Em nosso estudo, ao fim do primeiro ano de seguimento, 5/92 pacientes (5.4%) apresentaram surgimento de nova lesões e/ou aumento de carga de lesão, enquanto entre o primeiro e quinto ano (1-5 anos), 9/73 pacientes (12%) apresentaram progressão de doença na RM de encéfalo (tabela 2).

Em Moore et al. (2019) uma melhora significativa sustentada no EDSS foi observada em 13 pacientes (37%), sendo 12 deles da forma clínica surto remissão. Uma melhora significativa no valor do EDSS foi observada na coorte da forma clínica surto remissão em 3 anos, com uma redução média de -1,325 (p=0,0008) em 1 ano, -1,208 (p=0,0037) em 2 anos e -1,484 (p=0,0088) em 3 anos. Em nosso estudo,

diferentemente dos achados de Moore et al. (2019), observamos uma redução nos valores médios do EDSS apenas ao final do primeiro ano pós transplante, seguido do seu aumento com o passar dos anos de seguimento (Gráfico 1).

Em Moore et al. (2019), pacientes na forma clínica surto remissão, a sobrevida livre de progressão foi 95% (IC 95% 72% a 99%) em 1 ano e 88% (IC 95% 60% a 97%) em 2 e 3 anos, que foi superior a taxa livre de progressão na coorte da forma clínica secundariamente progressiva ($p = 0,04$). Em nossa coorte, apesar de não mensurado do desfecho de taxa livre de progressão de doença, também observamos valores médios maiores do EDSS ao longo do tempo nas formas progressivas, com média de 1,2 unidades a mais na forma EMSP (IC 95% 0,75 a 1,7), $p < 0,001$ e com média 0,89 unidades maior na forma EMPP (IC 95% 0,21 a 1,6), $p = 0,011$ (tabela 5).

Em relação a necessidade de terapia adicional, no estudo de Moore et al. (2019), 2 pacientes iniciaram durante o seguimento terapia com DMD (fingolimode e copaxone) com 24 e 48 meses, respectivamente, após o AHSCT devido a ocorrência de surto ou nova lesão em RM. Em nosso estudo, 32 pacientes (32,9%) necessitaram do uso de alguma droga modificadora de doença durante o seu tempo de seguimento no estudo. Apesar de tal desfecho ser comparativamente menor que o encontrado em nosso estudo, ressalta-se o menor tempo de seguimento na coorte de Moore et al. (2019). A taxa de sobrevivência pós transplante foi de 100%, enquanto em nosso estudo, 3% dos pacientes vieram a óbito em até 100 dias do transplante. Não constatamos diferença significativa em relação ao sexo ($p = 0,283$), idade ($p = 0,935$), tempo de doença ($p = 0,396$), presença de comorbidade ($p = 0,999$). Todos os 3 pacientes que vieram a óbito foram submetidos ao regime de condicionamento com BEAM/ATG, sendo significativamente superior ao regime Cy/ATG ($p = 0,001$) (tabela 22).

Em 2016, Atkins et al. publicaram um ensaio clínico fase 2 com braço único multicêntrico em três hospitais canadenses. Foram selecionados pacientes com prognóstico ruim, definido como a probabilidade significativa de progressão da doença em 10 anos. Foram incluídos pacientes de 18 a 50 anos, com múltiplos surtos precoces, desenvolvimento precoce de incapacidade (mensurada pelo EDSS de pelo menos 3,0 nos primeiros 5 anos de doença), evidência clínica de atividade de doença apesar do uso de 1 ano de imunomodulador ou tratamento com imunossupressão e EDSS no valor de 3 a 6. O regime de condicionamento utilizado foi de alta intensidade

com bussulfano, ciclofosfamida e ATG. O desfecho primário principal do estudo foi a sobrevida livre de atividade de doença (surto clínico, surgimento de novas lesões e/ou lesões Gd+ e progressão no EDSS) 3 anos após AHSCT. Os desfechos secundários do estudo foram tempo de falha ao tratamento (surto ou progressão); sobrevida geral; morbidade e mortalidade relacionada ao transplante; reconstituição imunológica e hematológica; mudanças na RM relacionadas à atividade de doença (novas lesões e lesões Gd+ e atrofia). Assim, 24 pacientes foram submetidos ao transplante entre 2001 e 2009. Do diagnóstico à intervenção, os pacientes tiveram 167 surtos (média de 1.2 surtos por ano, IC 95% 1,0-1,5) por 145 pacientes/ano de *follow-up* (mediana 5.8 anos, variando de 1,3-11,2). A média de idade dos pacientes submetidos ao transplante foi de 34 anos (24-45 anos), sendo 58% mulheres (14), 42% com histórico de tabagismo (10), 50% da forma clínica surto remissão (12) e 50% da forma clínica secundariamente progressiva (12). Em relação ao tempo de doença (dos primeiros sintomas ao AHSCT) a média foi de 6.5 anos. 42% (10) fizeram uso de apenas 1 terapia modificadora de doença prévia ao tratamento, enquanto 29% (7) fizeram uso de 2 terapias modificadoras de doença e 29 (7) fizeram uso de 3 ou mais terapias. Antes do procedimento, 2 pacientes (8%) apresentavam EDSS 3,0; 1 paciente (4%) apresentava EDSS 3,5; 6 pacientes (25%) apresentavam EDSS 4,0; 2 pacientes (8%) apresentavam EDSS 4,5; 2 (8%) pacientes apresentavam EDSS 5,0; 2 pacientes (8%) apresentavam EDSS 5,5 e 9 pacientes (38%) EDSS 6,0.

Em relação à sobrevida livre de atividade da doença, variável equivalente ao NEDA, 69,6% (IC 95% 46,6% - 84,2%) atingiram esse desfecho em 3 anos. Diferentemente dos achados encontrados pelos autores (ATKINS et al., 2016), em nosso estudo, o desfecho NEDA foi avaliado com 1 ano (72%) e entre o primeiro e quinto ano de seguimento (35%) (tabela 2).

No estudo de Atkins et al. (2016), após o AHSCT, 17 pacientes (70%) não apresentaram progressão de EDSS, com média de tempo de seguimento de mediano de 6,7 anos (3,9-12,7). Outros estudos na literatura também demonstraram melhora sustentada do EDSS em 50% dos pacientes após o AHSCT (BURT et al., 2015; MANCARDI et al., 2012; NASH et al., 2015). Diferentemente dos achados encontrados nesses estudos, em nossa amostra, houve redução dos valores médios do EDSS apenas no primeiro ano após o transplante, com redução média de 0,25 (IC 95% -0,49 a -0,02), $p=0,036$, seguido pelo aumento dos valores médios do EDSS ao

longo do tempo em 0,33 (95% IC 0,08 a 0,58), $p = 0,010$ entre o primeiro e quinto ano (1-5a), 0,91 (95% IC 0,6 a 1,2), $p < 0,001$, entre o quinto e décimo ano (5-10a) e de 0,89 (95% IC 0,49 a 1,3), $p < 0,001$ (tabela 3). Tal achado demonstra o efeito mais evidente do transplante a curto prazo. Uma possível explicação para esse achado foi a menor duração do tempo de seguimento do estudo feito por Atkins et al. (2016), não avaliando o efeito sustentado do procedimento a longo prazo.

Em Atkins et al. (2016), após o AHSCT, nenhuma das 327 RM realizadas apresentou lesões Gd+ (0% dos pacientes, IC 95% 0-14,8) e um exame de RM realizado um mês após o transplante apresentou 04 novas lesões em T2 (média de 0,013 por exame, IC 95% 0,005-0,032). Em nosso estudo, já no primeiro ano após transplante, 5,4% apresentaram novas lesões e/ou aumento de carga de lesão, valor esse que aumentou durante o tempo de seguimento, sendo 12% (9/73 pacientes entre o primeiro e quinto ano), 27% (12/44 pacientes entre o quinto e décimo ano) 4,3% (1/23 pacientes entre o décimo e décimo quinto ano), com a ressalva da queda do número amostral ao longo do tempo (tabela 2). Além do efeito do tempo, observamos que pacientes com maior tempo de doença no *baseline* apresentaram menor chance de ocorrência de achados radiológicos (OR 0,89, IC 95% 0,79 a 0,99), $p = 0,033$ (tabela 16). Tal achado pode-se justificar pelo fato de pacientes com maior tempo de doença se encontrarem em uma fase de doença com menor efeito inflamatório. Também observamos que pacientes que utilizaram maior número de medicações no *baseline* apresentaram maior chance de ocorrência de atividade radiológica (OR 1,54, IC 95% 1,03 a 2,29), $p = 0,036$ (tabela 16). Uma inferência possível, é que pacientes que utilizaram maior número de medicações no *baseline* apresentaram maior falha terapêutica e conseqüentemente, forma de doença mais ativa e, portanto, teriam menos chances de responder a terapêutica do AHSCT.

Em Atkins et al. (2016), a taxa média anual de atrofia cerebral aumentou nos primeiros 6 meses após o procedimento, mas subseqüentemente diminuiu e estabilizou além de 24 meses após o procedimento. Na literatura, já foi demonstrado a redução na velocidade de progressão de atrofia na RM em 14 pacientes submetidos ao AHSCT (ROCCA et al., 2007). Tal variável não foi aferida em nosso estudo.

Surtos clínicos não ocorreram em nenhum dos 23 pacientes sobreviventes após o transplante em 179 pacientes/ano (13 anos de seguimento). Em nossa amostra obtivemos resultado semelhante, com redução no número médio de surtos no primeiro

ano após o AHSCT, com decréscimo da ARR média de 0,9 no período 1 ano antes do procedimento para ARR de 0,1 ao final do primeiro ano após o procedimento (diferença média foi de 0,89 IC 95% 0,59 a 1,2), $p < 0,001$ (tabela 7). Nos anos subsequentes, a mediana de surtos foi 0.0 (0,0-0,00), de forma que 75% dos pacientes apresentaram ARR 0,0 durante o restante do tempo de seguimento de 15 anos (tabela 2).

Em um outro estudo (BURT et al., 2015), surtos ocorreram em 20% dos pacientes com EM na forma clínica surto remissão que receberam regime de condicionamento envolvendo alta dose de ciclofosfamida seguida de alemtuzumabe ou ATG seguida do transplante. A utilização do esquema BEAM/ATG não foi capaz de suprimir surtos em 14% dos pacientes em 3 anos (NASH et al., 2015) e em 15% dos pacientes em 5 anos (MANCARDI et al., 2012). Entretanto, regimes de maior intensidade de condicionamento trazem um perfil maior de toxicidade.

Em relação aos efeitos adversos, em Atkins et al. (2016) houve a necessidade de mudar a dose e a via de administração do bussulfano durante o estudo para reduzir os efeitos tóxicos graves relacionados ao regime de condicionamento. 1 paciente veio a óbito devido necrose hepática seguida de síndrome de obstrução sinusoidal e sepse 62 dias após o AHSCT. As infecções virais tardias incluíram 6 pacientes (26%) com herpes zoster; 2 pacientes (9%) com verrugas plantares causadas pelo HPV e 1 paciente (4%) com pneumonia por herpes vírus 6. Em nosso estudo, observamos também foram observadas complicações virais (herpes zoster, herpes simples e condiloma acuminado). Em Atkins et al. (2016), eventos autoimunes secundários ocorreram em 6 pacientes (26%), resultando em distúrbios tireoidianos (hipotireoidismo, hipertireoidismo, trombocitopenia).

O estudo de Atkins et al. (2016) se destacou por ter utilizado alta dose em regime de alta eficácia e seleção imunomagnética ex vivo para eliminar células imunes autorreativas do enxerto, uma vez que linfócitos contaminados podem transferir autoimunidade. A seleção do enxerto não tem sido incorporada na maioria dos estudos envolvendo o condicionamento no AHSCT em pacientes com EM por conta de custos, complexidades regulatórias e potencialidade de atrasar a reconstituição imune. Sabe-se que o grau de imunossupressão afeta a atividade da doença em curso.

Em 2017, Nash et al. publicaram o resultado do estudo HALT-MS (*High-dose Immunosuppression and Autologous Transplantation for Multiple Sclerosis*). Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, aberto e multicêntrico de fase II com braço único, envolvendo o uso de alta dose de imunossupressão seguida de transplante autólogo de medula óssea em pacientes com EM na forma clínica surto remissão. O desfecho primário do estudo foi o tempo até a falha ao tratamento ou a sobrevida livre de eventos, definida como ausência de mortalidade ou atividade de doença nos seguintes aspectos: progressão de incapacidade, surtos ou novas lesões em RM. Os desfechos secundários incluíram mudanças no volume das lesões em T1 e T2, volume cerebral total, EDSS e escalas de funcionalidade (MSFC e MSIS). O tempo de *follow-up* foi de 5 anos. Foram selecionados pacientes com entre 18-60 anos, com forma clínica surto remissão, EDSS no valor entre 3-5,5, com duração de doença <15 anos e falha de Terapia modificadora de Doença (TMD). O regime de condicionamento utilizado foi o BEAM/ATG. Assim, 25 pacientes foram incluídos e 24 submetidos ao transplante. A mediana de idade foi 37 anos (intervalo interquartil [IQR] 31-42), sendo 17 (68%) mulheres. A duração mediana da doença prévia ao procedimento foi de 4,9 anos, (IQR 2,5-7,3), valor mediano do EDS no *baseline* 4,5 (IQR 4,0-5,0). Os participantes falharam previamente a 3 drogas modificadoras de doença (IQR 2-4).

Em relação aos resultados do estudo HALT-MS (NASH et al., 2017), 2 participantes tiveram progressão de doença e vieram a óbito com >2,5 anos e >3,5 anos. Um terceiro participante também apresentou progressão de doença com 15 meses e veio a óbito com 4,5 anos pós transplante. Nenhum óbito foi atribuído ao procedimento, diferentemente dos dados encontrados em nosso estudo que apresentou taxa de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) em 100 dias de 3%.

A probabilidade de sobrevida livre de evento estimada foi 73.8% (IC 90% 55%-85,7%) em 4 anos e 69,2% (IC 90% 50,2%-82,1%) em 5 anos. Tais dados foram promissores na ocasião, quando se comparado a outros estudos envolvendo tratamento medicamentoso (SORMANI et al., 2017a) e consistentes com outras investigações contemporâneas de AHST, conforme mostrado em casuísticas semelhantes (BURMAN et al., 2014; BURT et al., 2009, 2015; MANCARDI et al., 2012). Em nosso estudo, diferentemente dos achados encontrados no HALT-MS (NASH et al., 2017), o estado de não evidência de doença (NEDA) em 5 anos foi inferior (35%. Tabela 2). Algumas hipóteses podem justificar essa diferença.

Primeiramente, o grau de comprometimento funcional médio no *baseline* aferido pelo EDSS foi superior em nosso estudo, com mediana no *baseline* de 6,0 (4,5-6,5), o que demonstra maior comprometimento funcional da doença e, poderia, em parte, explicar um menor benefício do transplante. Uma outra diferença importante diz respeito ao regime de condicionamento utilizado (BEAM/ATG), uma vez que a maior parte dos pacientes incluídos no nosso estudo fizeram uso de ciclofosfamida (Cy) como medicação, apesar de não encontrarmos associação entre o regime de condicionamento e a ocorrência de NEDA (tabela 20).

No estudo HALT-MS (NASH et al., 2017), a sobrevida livre de progressão no quinto ano foi 91,3% (IC 90% 74,7%-97,2%), a sobrevida livre de surto foi de 86,3% (IC 90% 69,5%-94,7%) e a sobrevida livre de atividade na RM foi 86,3% (IC 90% 68,3%-94,5%). O valor do EDSS dos pacientes que sobreviveram e completaram o estudo, melhoraram com uma mudança mediana do *baseline* de -0,5 (IQR -1,5 a 0,0) em 5 anos ($p = 0,001$). Em nosso estudo, de modo contrário, observamos queda dos valores médios do EDSS apenas entre o transplante e o final do primeiro ano, com redução média de 0,25 (IC 95% -0,49 a -0,02), $p=0,036$, seguido do aumento nos anos seguintes, com progressão dos valores médios do EDSS entre o primeiro e quinto ano de 0,33 (95% CI 0,08 a 0,58), $p=0,010$ (tabela 3). No estudo HALT-MS (NASH et al., 2017), especificamente comparado ao período prévio ao transplante, 15 pacientes tiveram melhora ($\geq 0,5$ de redução), 5 permaneceram estáveis e 4 progrediram ($\geq 0,5$ de aumento) no momento da avaliação do último EDSS, com 2 deles apresentando falha para manter sobrevida livre de evento devido a progressão de doença aos 15,2 e 18,9 meses. No estudo de Mancardi et al. (2012) que traz a experiência italiana, descreve que 8 de 25 pacientes (31%) com forma clínica surto remissão apresentaram melhora de $> 1,0$ ponto no EDSS 6-12 meses após o transplante, quando comparado a 1 de 36 pacientes com forma clínica secundariamente progressiva. Tais achados corroboram as evidências descritas anteriormente por Burt et al. (2009). que demonstraram que 81% dos participantes com a forma clínica surto remissão tiveram melhora no EDSS de pelo menos 1 ponto em uma média de 37 meses pós transplante. Em um estudo (BURT et al., 2015) mais recente do mesmo grupo que incluiu pacientes com forma clínica surto remissão e secundariamente progressiva com valores médios *no baseline* de 4,0, apresentaram melhora para 2,5 após 4 anos de seguimento. Tais dados demonstram que pacientes da forma clínica surto remissão e valores

relativamente menores de EDSS podem apresentar maior potencial de recuperação quando comparado àqueles com maior comprometimento funcional. Na literatura, os estudos iniciais demonstraram resposta favorável na progressão de doença nos pacientes com forma clínica surto remissão, inclusive com redução nos valores de EDSS, enquanto os pacientes na forma primariamente progressiva ou secundariamente progressiva, continuaram a experienciar progressão de incapacidade possivelmente secundária a processo neurodegenerativo com progressão resultante de injúria imunológica pregressa (FASSAS et al., 1997). Em nosso estudo, as formas progressivas também estiveram associadas a valores médios maiores do EDSS ao longo do tempo com média de 1.2 unidades a mais na forma EMSP (IC 95% 0,75 a 1,7), $p < 0,001$ e com média 0.89 unidades maior na forma EMPP (IC 95% 0,21 a 1,6), $p = 0,011$ (tabela 5).

No estudo HALT-MS (NASH et al., 2017), 2 participantes falharam em manter sobrevida livre de evento aos 45,6 e 48,4 meses pós transplante devido ao desenvolvimento de novas lesões em T2 ou lesões com captação de contraste. Previamente, Mancardi et al. (2012). demonstrou que apenas 2 de 24 pacientes apresentaram lesões Gd+ com 1-2 anos de seguimento. Redução de lesões Gd+ e volume de lesões em T2 pós transplante também foram descritas em estudos anteriores (BURT et al., 2015). Em todos os participantes do estudo HALT-MS (NASH et al., 2017), o volume das lesões em T2 reduziram durante o *follow-up*, iniciando-se aos 6 meses pós transplante. Aos 5 anos, ainda houve diminuição do volume cerebral das lesões ($p < 0,001$). O volume cerebral apresentou redução aos 6 meses comparado ao *baseline*, porém, posteriormente, apresentou estabilização. Assim, enquanto o volume cerebral ao final do estudo apresentou redução comparado ao *baseline*, não houve mudança no volume cerebral do terceiro ano até o final do estudo, indicando atenuação da perda de tecido cerebral seguida da redução da atividade inflamatória. Em nosso estudo, não foi avaliado a volumetria cerebral, apenas a presença de novas lesões e/ou lesões Gd+.

Em 2019, Burt et al. publicaram o estudo MIST (*Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant*), o primeiro ensaio clínico randomizado fase III com objetivo de comparar os efeitos do AHSCT não mieloablativo com uso contínuo de tratamento medicamentoso na progressão de doença entre os pacientes com EM na forma clínica surto remissão altamente ativa. Assim, foi realizado um ensaio clínico randomizado

aberto, multicêntrico, em que os pacientes foram selecionados entre 2005 e 2016. Foram incluídos pacientes com EM surto remissão, entre 18 e 55 anos, com dois ou mais surtos clínicos ou com um surto e presença de lesão Gd+ em momentos diferentes nos últimos 12 meses prévios a inclusão, apesar do uso de terapia modificadora de doença e com um valor de EDSS entre 2,0 e 6,0. Os pacientes foram randomizados para receberem terapia modificadora de doença (TMD) ou AHSCT. Os pacientes randomizados para o grupo de terapia medicamentosa receberam medicação aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) de uma eficácia maior ou de uma classe diferente da usada no momento da randomização. Em adição a TMD, os pacientes nesse grupo poderiam receber medicações como metilprednisolona, rituximabe, imunoglobulina humana endovenosa ou ciclofosfamida. Após um ano de tratamento, os pacientes no grupo de terapia medicamentosa que experimentaram progressão de incapacidade poderiam sofrer *cross over* de grupo para receber intervenção com transplante. Para os pacientes randomizados para o grupo AHSCT, o uso da TMD foi descontinuado em diferentes períodos de *wash out*. Após o transplante, os pacientes não receberam mais terapia imune, ao menos que apresentassem surtos clínicos e/ou novas lesões na RM. O regime de condicionamento utilizado foi com ciclofosfamida e ATG. O desfecho primário foi o tempo de progressão de doença, definido como um aumento (piora) no valor do EDSS de pelo menos 1,0 em 2 avaliações separadas por 6 meses após pelo menos 1 ano do tratamento. 55 pacientes foram randomizados em cada grupo, sendo no grupo submetido ao AHSCT 38% homens (21) e 62% (34) mulheres, com idade média de 35,6 anos, duração de doença média de 63,1 meses, número médio de 3,2 diferentes tratamentos imunossupressores antes do procedimento, EDSS *baseline* médio de 3,4. Não houve diferença significativa entre os grupos em termo de sexo, idade, valor do EDSS no *baseline*, número de lesões Gd+, volume de lesões ponderada em T2 antes da randomização, número prévio do uso de TMD ou seu tipo (exceto pelo interferon beta - 1a que foi mais comum no grupo de tratamento medicamentoso). A progressão de doença (EDSS \geq 1) ocorreu em 3 pacientes no grupo submetido ao transplante e em 34 pacientes pertencentes ao grupo submetido ao tratamento medicamentoso, com *follow-up* mediano de 2 anos. O tempo mediano de progressão não pode ser calculado no grupo do AHSCT devido a ocorrência de poucos eventos. No grupo submetido ao tratamento medicamentoso, esse tempo foi de 24 meses. No grupo do

transplante, a proporção de pacientes com progressão de doença foi 1,92% (IC 95%, 0,27%-12,9%) no primeiro e segundo ano, 5,19% (IC 95%, 1,26%-20,1%) no terceiro ano e 9,71% (IC 95%, 3,0%- 28,8%) no quarto e quinto ano. No grupo de tratamento medicamentoso, a proporção de pacientes com progressão de doença foi 24,5% (IC 95%, 14,7%-39,1%) no primeiro ano, 54,5% (IC 95%, 40,7%-69,4%) no segundo ano, 62,5% (IC 95%, 48,3%-76,7%) no terceiro ano, 71,2% (IC 95%, 56,8%-84,2%) no quarto ano e 75,3% (IC 95%, 60,4%-87,8%) no quinto ano. Em nosso estudo, também observamos a tendência de progressão da doença ao longo do tempo, caracterizada pelo aumento gradual do valor do EDSS, exceto pela redução ao final do primeiro ano (gráfico 1).

No estudo de Burt et al. (2019) o grupo submetido ao transplante, o EDSS médio reduziu do valor pré AHST de 3,38 para 2,36 em 1 ano (mudança média de -1,02 pontos). Em nosso estudo, essa redução média foi menor, no valor de 0,25 (IC 95% -0,49 a -0,02), $p=0,036$ (tabela 3). Uma possível explicação para essa diferença deve-se à presença de pacientes nas formas clínicas progressivas que fizeram parte da nossa amostra. Tais pacientes demonstraram maior progressão de doença ao longo do tempo quando comparado aos pacientes na forma EMSR (tabela 5). Além disso, o grau de comprometimento funcional dos pacientes em nosso estudo foi maior no baseline, com EDSS médio de 5,4 comparado aos pacientes do estudo que apresentavam EDSS de 3,2. Em Burt et al. (2019), no grupo de terapia medicamentosa, o valor médio de EDSS aumentou de 3,31 para 3,98 em 1 ano (mudança média de +0,67 pontos).

Em relação aos desfechos secundários, de modo contrário aos resultados obtidos em nossa coorte que apresentou mortalidade em 100 dias em 3% dos pacientes, no estudo de Burt et al. (2019) não houve nenhuma morte em ambos os grupos.

Em Burt et al. (2019), no primeiro ano, 36 (69%) dos 52 pacientes apresentaram surtos no grupo submetido à terapia medicamentosa, comparado a apenas 1 (2%) dos 51 pacientes no grupo submetido ao transplante (diferença entre os grupos de 78%; IC 95%, 64%-88%; $P < ,001$). No grupo submetido ao AHST, a proporção dos pacientes que apresentaram surto foi de 0% em 6 meses, 1,92% (IC95%, 0,27%-12,9%) em 1 ano, 7,69% (IC 95%, 2,96%-19,2%) em 2 anos, 9,61% (IC 95%, 4,1%-

22%) em 3 anos e 15,4% (IC 95%, 8,01%-28,4%) em 4 e 5 anos. Em nosso estudo, 75% dos pacientes não apresentaram surtos em todo período de *follow-up* (gráfico 2).

Em Burt et al. (2019), com 6 meses e 1 ano após a randomização, o EDSS, NRS (*Neurological Rating Scale*) e o volume de lesões em RM ponderados em T2 melhoraram significativamente no grupo submetido ao AHSCT quando comparado ao grupo com tratamento medicamentoso ($P < ,001$). No grupo transplantado, houve redução média do volume de lesões cerebrais ponderadas em T2 de 100% (*baseline*) para 75,5% e 68,3% aos 6 meses e 1 ano respectivamente, enquanto que no grupo com uso de terapia medicamentosa, houve aumento médio do volume das lesões de 100% para 129% e 134,3% com 6 meses e 1 ano respectivamente. Em nosso estudo, não foi realizada análise de volume de lesões cerebrais. A proporção de pacientes que alcançaram NEDA foi significativamente diferente entre os grupos ($P < .001$). No grupo do transplante, a proporção de pacientes em estado de NEDA foi 98,1% (IC 95%, 87,4%-99,7%) em 6 meses e 1 ano, 93,3% (IC 95%, 80,6%-97,8%) em 2 anos, 90,3% (IC 95%, 75,9%-96,3%) em 3 anos e 78,5% (IC 95%, 59,8%-89,5%) em 4 e 5 anos. Em nossa coorte, obtivemos ao final do primeiro ano a ocorrência de NEDA em 72% dos pacientes e ao final do quinto ano, 35%, valores esses que foram inferiores aos relatados no estudo de Burt et al. (2019) (tabela 2). A diferença no percentual de NEDA encontrado pode ser explicada pelo maior comprometimento funcional dos pacientes da nossa amostra (EDSS médio no *baseline* de 5,4 vs 3,2) e presença de pacientes na forma clínica progressiva. Apesar disso, nenhuma dessas variáveis esteve associada à ocorrência de NEDA (tabela 20).

Em Burt et al. (2019), a duração da doença (tempo de doença no *baseline*) não teve efeito na progressão de doença no grupo transplantado (*hazard ratio* ajustado, 0,99; IC 95%, 0,95-1,03; $P= 0,47$), diferentemente dos achados encontrados em nosso estudo, onde foi encontrada associação significativa entre tempo de doença maior e maiores médias do EDSS ao longo do tempo (tabela 5). Explica-se tal resultado pela possibilidade de pacientes com maior tempo de doença serem possivelmente mais idosos (variável também associada a maiores valores de EDSS, $p=0,043$, conforme a tabela 5), além de maior acúmulo de incapacidade no *baseline* e conseqüentemente maior chance dos pacientes apresentarem formas clínicas progressivas, que estiveram associadas a maior progressão de doença quando comparada a forma EMRR (tabela 5).

Em relação aos efeitos adversos descritos por Burt et al. (2019), púrpura trombocitopênica trombótica ocorreu em 2 pacientes no grupo do transplante. 3 casos de hipertireoidismo e 1 caso de hipotireoidismo também foram observados nesse mesmo grupo. Nenhuma dessas condições foi observada em nosso estudo.

Uma limitação do estudo MIST foi que apenas uma minoria dos pacientes no grupo controle foi tratada com medicações de segunda geração de alta eficácia como natalizumabe. Outras medicações como alemtzumabe ou ocrelizumbe não estavam disponíveis para esse grupo.

Em 2015, Mancardi et al. conduziram o estudo ASTIMS (*The Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation trial in MS*), com objetivo de avaliar os efeitos de intensa imunossupressão seguida de AHSCT vs mitoxantrone (MTX) na atividade de doença medido pela RM. Assim, os autores realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, fase II, incluindo pacientes com forma clínica surto remissão ou secundariamente progressiva, com EDSS entre 3,5 e 6,5, que tiveram aumento no EDSS no ano anterior ao procedimento de 1,0 ponto ou de 0,5 (para EDSS entre 5,5 e 6,5), apesar do uso de terapia medicamentosa convencional e presença de uma ou mais lesões Gd+. Os pacientes foram randomizados para serem submetido ao transplante, com regime de condicionamento com protocolo BEAM (carmustina, citosina-arabinosídeo, etoposídeo, melfalano) e ATG (globulina antimócito) ou MTX 20 mg com metilprednisolona 1 g mensalmente por 6 meses. O MTX é uma medicação que fora comumente utilizada na Europa para casos de EM com piora rápida com sinais inflamatórios na RM (EDAN et al., 1997). O desfecho primário do estudo foi o número acumulativo de lesões Gd+. Os desfechos secundários incluíram a taxa de surto e progressão de incapacidade, nos 4 anos seguintes ao procedimento. De 2004 a 2009, 21 pacientes foram recrutados de 7 centros envolvendo 2 países (Itália e Espanha). Todos os pacientes tiveram *follow-up* de 4 anos, exceto 2 casos que foram seguidos por 3 anos. 9 pacientes foram randomizados no grupo AHSCT e 12 no grupo que utilizou MTX. Nenhuma diferença relevante nas características demográficas e clínicas nos *baseline* nos dois grupos, a não ser por uma leve diferença na proporção de pacientes com forma clínica surto remissão no grupo com MTX vs AHSCT (42% vs 22%). Entre os pacientes incluídos, 33% apresentava forma clínica surto remissão e 67% na fase progressiva da doença, com ou sem surtos. No grupo transplantado, 2 pacientes (22%) apresentavam forma clínica surto remissão, 3 pacientes (33%) forma

secundariamente progressiva e 4 pacientes (45%) forma secundariamente progressiva com surtos. A média de idade dos pacientes submetidos ao transplante foi de 36 anos (22-46 anos) e o EDSS médio de 6,0 (5,5-6,0), com duração média de doença de 10,5 anos. Com menor tamanho amostral, o grau de comprometimento funcional (EDSS) no *baseline* dos pacientes incluídos no grupo do transplante foi superior às médias encontradas em nosso estudo (6,0 vs 5,4).

Como resultado, o estudo demonstrou que o AHSCT reduziu o número de novas lesões na RM em T2 contabilizadas em 4 anos, comparativamente ao MTX, de forma que os pacientes do grupo transplantado apresentaram 79% menos de novas lesões quando comparado ao grupo que usou MTX. No grupo do transplante, um número médio de 2.5 lesões surgiu no período avaliado, comparado a 8 no grupo tratado com MTX ($p = 0,0016$). A diferença entre os dois grupos já demonstrou significância no primeiro ano ($p = 0,008$). Em todos os pacientes tratados com MTX, pelo menos 1 nova lesão em T2 apareceu, enquanto 50% dos pacientes transplantados ficaram livres de novas lesões no primeiro ano. 3 casos desenvolveram novas lesões em T2 no segundo ano e um paciente ficou livre de atividade em T2 até o fim do *follow-up*. Nenhum dos pacientes tratados com AHSCT (100%) apresentaram lesões Gd+ durante o tempo de seguimento, enquanto 56% dos pacientes que usaram MTX tiveram pelo menos 1 lesão Gd+ durante o seguimento ($p = 0,029$). O resultado não alterou quando ajustado para a forma clínica da doença (surto remissão vs progressiva). Em nosso estudo, a presença de novas lesões em T2 e/ou presença de lesões Gd+ foi avaliado de forma qualitativa, de acordo com os laudos avaliados, sem discernir se a atividade radiológica foi por aumento de lesões em T2 ou presença de lesões com Gd+. Ao término do primeiro ano de seguimento, observamos surgimento de novas lesões e/ou lesões Gd+ em 5% dos nossos pacientes. Ao término do quinto ano de seguimento, 12% dos pacientes apresentaram atividade radiológica (tabela 2). Assim como o estudo de Mancardi et al. (2015), não encontramos diferença significativa entre as formas clínicas analisadas e o surgimento de atividade radiológica em todo período de seguimento analisado (tabela 16).

No estudo ASTMS (MANCARDI et al., 2015) o transplante reduziu significativamente a taxa anualizada de surto (ARR) quando comparado ao MTX (0,19 vs 0,6). Em nosso estudo, observamos redução significativa da ARR no primeiro ano após o procedimento.

No estudo ASTMS (MANCARDI et al., 2015), a progressão ocorreu ao final do seguimento em 48% no grupo tratado com MTX e 57% dos pacientes do grupo do AHSCT, sem diferença estatística nos dois grupos ($p = 0,5$). Nenhuma mudança no EDSS nos anos 1 a 4 foi encontrada em ambos os grupos. Em nosso estudo, encontramos uma queda na média do EDSS médio após o primeiro ano pós TMO (5,4 vs 5,1, $p < 0,001$), seguido pelo aumento dos valores médios ao longo do tempo.

No estudo ASTMS (MANCARDI et al., 2015) não foi observada mortalidade no grupo submetido ao transplante.

Em 2021, Zhukovsky et al. publicaram um estudo observacional de coorte comparando os efeitos do AHSCT com alemtuzumabe (ALZ) para o tratamento de EM surto remissão. O alemtuzumabe é uma terapia modificadora de doença (TMD) considerada atualmente uma das opções terapêuticas mais eficazes, sendo aprovada pela *Food Drug Administration* (FDA) em 2014, como superior ao interferon B-1a, com redução nas taxas de surtos e no acúmulo de incapacidade nos estudos pivotais (COHEN et al., 2012; COLES et al., 2012). Nesse estudo (ZHUKOVSKY et al., 2021), foram selecionados pacientes tratados com AHSCT ou ALZ entre 2011 e 2018. O regime de condicionamento foi feito com ciclofosfamida/ATG. O desfecho primário do estudo foi o estado de não evidência de doença (NEDA) em 3 anos. Os desfechos secundários foram a estimativa livre de eventos na RM, surtos clínicos, piora funcional, taxa anualizada de surtos após o tratamento, a proporção de pacientes com melhora funcional/estabilidade/piora funcional e mudança no EDSS entre o *baseline* e o seguimento com 1, 2 e 3 anos, efeitos adversos em até 100 dias ou após. No total, 145 pacientes foram incluídos, sendo 69 no grupo transplantado e 75 no grupo tratado com ALZ, predominando o sexo feminino em ambos os grupos. A média de idade nos pacientes tratados com AHSCT foi de 30 anos, com duração média de doença de 6.4 anos e número médio de tratamentos prévios de 2 medicações. A ARR no ano anterior ao tratamento foi de 1.4. O EDSS no *baseline* foi 3.0. Durante o *follow-up*, 4 pacientes tratados com AHSCT (5,8%) trocaram para rituximabe e 1 paciente (1.4%) trocou para fumarato de dimetila. 3 pacientes tratados com ALZ (4.0%) trocaram para AHSCT.

Em relação aos desfechos primários, o percentual de NEDA em 3 anos foi 88% (IC 95% 80% a 97%) para o grupo transplantado, achados semelhantes ao encontrado no estudo HALT-MS (NASH et al., 2017) de 83% em 2 anos e 60% em 5 anos, assim como nos resultados relatados previamente pelo grupo sueco em 2014 por Burman et

al. de 78% em 2 anos e 68% em 5 anos e no estudo MIST (BURT et al., 2019), de 93% em 2 anos e de 79% em 5 anos. Tais resultados foram superiores aos encontrados em nosso estudo de 72% ao final do primeiro ano e 35% ao final do quinto ano (tabela 2). Observa-se, contudo, que em Zhukovsky et al. (2021) o grau de comprometimento funcional dos pacientes no *baseline* era menor (EDSS 3,0) quando comparado aos pacientes incluídos em nosso estudo (EDSS médio 5,4), o que implica na possibilidade de maior percentual de pacientes em formas progressivas, maior tempo de doença e, conseqüentemente, uma menor resposta ao transplante.

Já no grupo tratado com ALZ, 37% (95% IC 26% a 52%) alcançaram NEDA em 3 anos, $p < 0,0001$. Tal achado foi semelhante aos 32%-39% em 2 anos descritos no estudo CARE-MS I (COHEN et al., 2012) e II (COLES et al., 2012), que buscaram determinar a eficácia e segurança do alemtuzumabe.

Como desfechos secundários, a ARR no grupo submetido ao AHSCT foi de 0,04, enquanto no grupo tratado com ALZ foi 0,12, $p = 0,03$. Tal achado foi menor que o 0.18-0.26 encontrado no estudo CARE-MS I (COHEN et al., 2012) e II (COLES et al., 2012) e os 0,16-0,21 descritos nos estudos de extensão do CARE-MS I (HAVRDOVA et al., 2017) e II (COLES et al., 2017) em 5 anos. Em nosso estudo, observamos redução significativa da taxa anualizada de surtos (ARR) no primeiro ano após AHSCT, com média de 0,1 surto. A diferença média de surtos comparado *baseline* foi de 0,89 (IC 95% 0,59 a 1,2), $p < 0,001$ (tabela 7). Do primeiro ao quinto ano de seguimento, 75% dos pacientes não apresentaram surtos (ARR 0,0). (Tabela 2).

Em relação aos achados radiológicos, a sobrevida livre de eventos na RM em 3 anos foi 93% (IC 95%, 86% a 99%) no grupo submetido ao AHSCT, resultado este superior ao grupo tratado com ALZ que foi de 55% (IC 95%, 44% a 69%), $p < 0.0001$. Tais achados foram semelhantes aos encontrados em nosso estudo, de modo que ao final do primeiro ano de seguimento 94,6% dos pacientes não apresentaram eventos na RM e ao final do quinto ano 88% dos pacientes permaneceram livres de atividades radiológicas da doença (tabela 2).

A proporção de pacientes com melhora funcional, estabilidade e piora funcional foi de respectivamente 58%, 40% e 1%. A variação no EDSS em 3 anos foi -1,0. Em nosso estudo, observamos melhora da funcionalidade ao final do primeiro ano, com aumento do EDSS nos períodos seguintes (gráfico 1). Tal resultado pode refletir as características dos pacientes com maior acúmulo de incapacidade observado no

baseline (EDSS médio 5,4) em nossa coorte, obtendo-se maior efeito do transplante à curto prazo.

Os resultados obtidos por Zhukovsky et al. (2021) também foram corroborados por um estudo de centro único realizado por Boffa et al. (2020), que comparou o desfecho alcançado por pacientes tratados com AHSCT ou ALZ. Apesar do regime de condicionamento utilizado ter sido diferente (BEAM/ATG), o estudo demonstrou alcance de NEDA em 75% e ARR de 0,05 no grupo do transplante, comparado a alcance de NEDA em 56% e ARR 0,35 no grupo tratado com ALZ ao fim do período de observação ($p= 0,023$). Também foi observada redução do risco de surto (sobrevida livre de surto de 84% vs 69%, $p= 0,012$) e redução na atividade radiológica (sobrevida livre de atividade na RM de 85% vs 59%, $p = 0,09$). Houve melhora do desfecho EDSS no grupo submetido ao AHSCT.

Em Zhukovsky et al. (2021) nenhum óbito foi relatado em 100 dias após a intervenção em nenhum dos grupos. Eventos adversos tardios foram relatados em ambos os grupos, sendo maior nos primeiros 100 dias nos pacientes submetidos ao AHSCT. Eventos autoimunes foram relatados em 20% dos pacientes do grupo do transplante, principalmente doença relacionada à tireoide. A infecção tardia mais prevalente foi herpes zoster, que ocorreu em 4 pacientes (5,8%) do grupo do transplante.

Observa-se que quase a totalidade de estudos envolvendo o uso do AHSCT no tratamento dos pacientes com EM são coortes, de forma que a sua eficácia é avaliada comparando a atividade de doença antes e após o transplante. Apesar dessa metodologia gerar evidências não controladas, justifica-se o seu uso em pacientes com doença altamente ativa e rapidamente progressiva que não respondem a terapias modificadoras de doença convencionais, uma vez que estudos randomizados controlados seriam antiéticos. O desfecho do controle da atividade de doença é medido através da proporção de pacientes que atingem o estado de NEDA, que geralmente é mensurado com 2 anos nos estudos contemporâneos e se tornou o alvo terapêutico a ser alcançado nos pacientes com forma clínica EMSR (GIOVANNONI et al., 2015). Quando comparada a eficácia do AHSCT com as terapias modificadoras de doença (TMD), observa-se resultado superior no percentual de NEDA alcançado no período de 2 anos. Em relação aos estudos que envolveram o uso de placebo no grupo controle (AFFIRM (POLMAN et al., 2006), FREEDOMS (KAPPOS et al., 2010),

DEFINE (GOLD et al., 2012), CLARITY (GIOVANNONI et al., 2010)), a proporção de pacientes que atingiram NEDA foi de 7-16%. Os estudos cujo grupo controle foi tratado com interferon beta-1a (DECIDE (KAPPOS et al., 2015), CARE MS I (COHEN et al., 2012) e II (COLES et al., 2012)), a proporção de pacientes que alcançaram NEDA foi de 13-27%. Nos grupos submetidos a terapia modificadora de doença (estudos DECIDE (KAPPOS et al., 2015), DEFINE (GOLD et al., 2012), FREEDOMS (KAPPOS et al., 2010), AFFIRM (POLMAN et al., 2006), CARE MS I (COHEN et al., 2012) e II (COLES et al., 2012), CLARITY (GIOVANNONI et al., 2010), OPERA I e II (HAUSER et al., 2017)), o percentual de NEDA variou entre 22-48% em 2 anos (MURARO et al., 2017b). Os achados são inferiores ao relatados pelos estudos (ATKINS et al., 2016; BURMAN et al., 2014; BURT et al., 2015; NASH et al., 2015, 2017), que utilizaram o transplante como modalidade de tratamento, cuja proporção de NEDA aos 2 anos de seguimento variou de 70-92%. Tais comparações devem ser feitas de maneira cautelosa, uma vez que a população de pacientes e o período de avaliações diferem entre os estudos. Entretanto, as diferenças encontradas na proporção de NEDA entre os pacientes transplantados e os tratados com TMD não podem ser explicadas exclusivamente pela diferença nas populações dos estudos, uma vez que os pacientes incluídos nos estudos envolvendo o AHSCT apresentam perfil de doença mais agressiva do que os outros ensaios clínicos (SORMANI; MURARO, 2016). Três estudos recentes de revisão sistemática (GE et al., 2019; SORMANI et al., 2017b; ZHANG; LIU, 2020) avaliaram a segurança e eficácia do AHSCT nos pacientes com EM, demonstrando uma redução na atividade de doença com taxas de NEDA entre 61%-92% em 2 anos. Entretanto, não promovem evidências robustas de eficácia uma vez que os estudos diferem no desenho e apresentam falta de randomização e grupo controle.

Em relação às limitações do nosso estudo, observamos o viés potencial por se tratar de um estudo retrospectivo. Também identificamos perda significativa da amostra ao longo dos anos, de forma que dos 99 pacientes que foram incluídos no estudo, somente 23 completaram seguimento até o tempo de seguimento final. Além disso, por se tratar de um estudo cujos dados foram registrados e revisados em prontuário de modo não controlado, há potencial falta e perda de informações durante o *follow-up*. Uma outra limitação se refere a temporalidade na qual os desfechos foram avaliados, não permitindo uma comparação exata com grande parte dos estudos

realizados, além da heterogeneidade do grupo amostral nas diferentes coortes, no que diz respeito ao grau de funcionalidade e de formas clínicas da doença, além do regime de condicionamento utilizado. Alguns desfechos também não foram avaliados de modo homogêneos em todos os estudos, reduzindo assim potencialmente as evidências que permitem comparações.

Na literatura, ensaios clínicos com metodologia controlada e randomizada prometem perspectivas futuras com melhor nível de evidência, incluindo comparações com terapia modificadoras de doença mais eficazes. Entre eles, destacam-se o StarMS (ISRCTN88667898), RAM-MS (NCT03477500), BEAT-MS (NCT04047628), COAST (2016-001166-29) (SHARRACK et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (AHSCT) é uma modalidade terapêutica eficaz para o tratamento dos pacientes portadores de esclerose múltipla (EM). Nossos resultados demonstraram menor impacto nos desfechos avaliados quando comparado a outros estudos na literatura. Em relação ao estado de não evidência de doença (NEDA), observamos maiores valores percentuais alcançados ao final do primeiro ano de seguimento (72%), com redução ao longo do tempo, o que sugere maior benefício do procedimento a curto prazo, quando comparado aos estudos prévios na literatura. O mesmo foi percebido com o grau de funcionalidade aferido pela escala EDSS, sendo identificado redução nos seus valores ao final do primeiro ano após o transplante, com posterior aumento ao longo do tempo. Os pacientes mais idosos e com maior tempo de doença apresentaram valores médios maiores do EDSS ao longo do tempo. O mesmo ocorreu nas formas progressivas da doença (EMSP e EMPP) em comparação à forma EMRR. Os pacientes que receberam regime de condicionamento com ciclofosfamida (Cy) apresentaram valores médios de EDSS maiores que os pacientes que utilizaram o regime BEAM. Em relação a ocorrência de surtos clínicos, foi observada redução acentuada dos valores da ARR após o transplante, de forma que os pacientes com menor idade e que utilizaram maior número de medicações no *baseline* tiveram maior redução da ARR ao final do primeiro ano. Os valores médios da ARR se mantiveram menores ao longo do restante do tempo de seguimento analisado, demonstrando grande benefício da terapia nesse desfecho. A atividade radiológica da doença foi reduzida na forma de novas lesões Gd+ e aumento de carga de lesão, com efeito maior nos primeiros anos após a intervenção, estando associada a menor chance de ocorrência nos pacientes que utilizaram menos medicações e com maior tempo de doença no *baseline*. A taxa de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) foi de 3%, estando associada ao regime de condicionamento com BEAM. Apesar das limitações metodológicas, o estudo trouxe os resultados da eficácia a longo prazo da maior coorte histórica nacional de pacientes portadores de EM. Novos estudos em andamento trarão perspectivas futuras. Concluímos que o AHSCT pode ser uma opção terapêutica no tratamento de pacientes portadores de EM em centros especializados.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, S.; MURARO, P. A. Immune re-education following autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Autoimmunity**, v. 41, n. 8, p. 577–584, 1 jan. 2008.

ABRAHAMSSON, S. V. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. **Brain**, v. 136, n. 9, p. 2888–2903, 1 set. 2013.

ARRUDA, L. C. M. et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 3, p. 380–389, mar. 2015.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K. L. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. **Seminars in Neurology**, v. 36, n. 2, p. 103–114, abr. 2016.

ATKINS, H. L. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. **The Lancet**, v. 388, n. 10044, p. 576–585, 6 ago. 2016.

BATCHELLER, L.; BAKER, D. Cost of disease modifying therapies for multiple sclerosis: Is front-loading the answer? **Journal of the Neurological Sciences**, v. 404, p. 19–28, 15 set. 2019.

BOFFA, G. et al. Aggressive multiple sclerosis: a single-centre, real-world treatment experience with autologous haematopoietic stem cell transplantation and alemtuzumab. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 10, p. 2047–2055, 2020.

BROWNE, P. et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. **Neurology**, v. 83, n. 11, p. 1022–1024, 9 set. 2014.

BURMAN, J. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 10, p. 1116–1121, 1 out. 2014.

BURT, R. K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation–based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. **Blood**, v. 102, n. 7, p. 2373–2378, 1 out. 2003.

BURT, R. K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 3, p. 244–253, 1 mar. 2009.

BURT, R. K. et al. Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. **JAMA**, v. 313, n. 3, p. 275–284, 20 jan. 2015.

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: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 321, n. 2, p. 165–174, 15 jan. 2019.

CASANOVA, B. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. **Neurological Sciences**, v. 38, n. 7, p. 1213–1221, 1 jul. 2017.

CENCIONI, M. T. et al. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 7, p. 399–414, jul. 2021.

COHEN, J. A. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1819–1828, 24 nov. 2012.

COLES, A. J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1829–1839, 24 nov. 2012.

COLES, A. J. et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. **Neurology**, v. 89, n. 11, p. 1117–1126, 12 set. 2017.

COMINI-FROTA, E. R. et al. Nine-year follow up after hematopoietic stem cell transplantation in five multiple sclerosis patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, p. 531–535, 5 set. 2019.

COMINI-FROTA, E. R.; VASCONCELOS, C. C. F.; MENDES, M. F. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, p. 57–65, jan. 2017.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **The Lancet**, v. 372, n. 9648, p. 1502–1517, 25 out. 2008.

DAHAM, J. et al. Economic Burden of Multiple Sclerosis in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. **Pharmacoeconomics**, v. 39, n. 7, p. 789–807, 1 jul. 2021.

DENDROU, C. A.; FUGGER, L.; FRIESE, M. A. Immunopathology of multiple sclerosis. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 9, p. 545–558, set. 2015.

EDAN, G. et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 112–118, 1 fev. 1997.

FAGIUS, J.; LUNDGREN, J.; ÖBERG, G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 15, n. 2, p. 229–237, 1 fev. 2009.

FASSAS, A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 20, n. 8, p. 631–638, out. 1997.

FASSAS, A. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single-center experience. **Neurology**, v. 76, n. 12, p. 1066–1070, 22 mar. 2011.

FEIGIN, V. L. et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 11, p. 877–897, 1 nov. 2017.

GE, F. et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v. 40, n. 3, p. 479–487, 1 mar. 2019.

GIOVANNONI, G. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 416–426, 4 fev. 2010.

GIOVANNONI, G. et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 4, p. 329–333, 1 jul. 2015.

GIOVANNONI, G. et al. “No evident disease activity”: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 23, n. 9, p. 1179–1187, 1 ago. 2017.

GOLD, R. et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 12, p. 1098–1107, 20 set. 2012.

HAMERSCHLAK, N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. **Bone Marrow Transplantation**, v. 45, n. 2, p. 239–248, fev. 2010.

HARKIOLAKI, M. et al. T Cell-Mediated Autoimmune Disease Due to Low-Affinity Crossreactivity to Common Microbial Peptides. **Immunity**, v. 30, n. 3, p. 348–357, 20 mar. 2009.

HAUSER, S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 221–234, 19 jan. 2017.

HAVRDOVA, E. et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. **Neurology**, v. 89, n. 11, p. 1107–1116, 12 set. 2017.

HE, A. et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 4, p. 307–316, 1 abr. 2020.

HINTZEN, R. Q. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: multiple choices and multiple challenges. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 8, n. 2, p. 155–160, 1 abr. 2002.

KAPPOS, L. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 387–401, 4 fev. 2010.

KAPPOS, L. et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 15, p. 1418–1428, 8 out. 2015.

KARNELL, F. G. et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 189, n. 3, p. 268–278, 1 set. 2017.

KOCH-HENRIKSEN, N.; SØRENSEN, P. S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 5, p. 520–532, 1 maio 2010.

KOZÁK, T. et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 25, n. 5, p. 525–531, mar. 2000.

KRASULOVÁ, E. et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 16, n. 6, p. 685–693, 1 jun. 2010.

KUHLMANN, T. et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. **Acta Neuropathologica**, v. 133, n. 1, p. 13–24, jan. 2017.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444–1452, nov. 1983.

LEHMANN-HORN, K.; KINZEL, S.; WEBER, M. S. Deciphering the Role of B Cells in Multiple Sclerosis—Towards Specific Targeting of Pathogenic Function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, p. 2048, out. 2017.

LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278–286, 15 jul. 2014.

LUCCHINETTI, C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. **Annals of Neurology**, v. 47, n. 6, p. 707–717, 2000.

MANCARDI, G. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 6, p. 835–842, 1 jun. 2012.

MANCARDI, G. L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. **Neurology**, v. 57, n. 1, p. 62–68, 10 jul. 2001.

MANCARDI, G. L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. **Neurology**, v. 84, n. 10, p. 981–988, 10 mar. 2015.

MARIOTTINI, A.; DE MATTEIS, E.; MURARO, P. A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Current Status. **BioDrugs**, v. 34, n. 3, p. 307–325, 1 jun. 2020.

MARQUES, V. D. et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 8, p. 539–554, ago. 2018.

MCGINLEY, M. P.; GOLDSCHMIDT, C. H.; RAE-GRANT, A. D. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **JAMA**, v. 325, n. 8, p. 765–779, 23 fev. 2021.

METZ, I. et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. **Annals of Neurology**, v. 75, n. 5, p. 728–738, 2014.

MICHEL, L.; LAROCHELLE, C.; PRAT, A. Update on treatments in multiple sclerosis. **La Presse Médicale**, Multiple sclerosis. v. 44, n. 4, Part 2, p. e137–e151, 1 abr. 2015.

MOORE, J. J. et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment refractory multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 5, p. 514–521, 1 maio 2019.

MÜNZ, C. et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 4, p. 246–258, abr. 2009.

MURARO, P. A. et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n. 5, p. 805–816, 28 fev. 2005.

MURARO, P. A. et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 3, p. 1168–1172, 3 mar. 2014.

MURARO, P. A. et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 4, p. 459–469, 1 abr. 2017a.

MURARO, P. A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 7, p. 391–405, jul. 2017b.

NASH, R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. **Blood**, v. 102, n. 7, p. 2364–2372, 1 out. 2003.

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.

NASH, R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 88, n. 9, p. 842–852, 28 fev. 2017.

NOURBAKHS, B.; MOWRY, E. M. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 3, p. 596, jun. 2019.

OLSON, J. K. et al. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 2, p. 311–318, 15 jul. 2001.

OLSSON, T.; BARCELLOS, L. F.; ALFREDSSON, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 1, p. 25–36, jan. 2017.

PEREIRA, A. B. C. N. DA G. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 6, p. 572–579, 1 nov. 2015.

POLMAN, C. H. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 9, p. 899–910, 2 mar. 2006.

POSER, C. M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. **Annals of Neurology**, v. 13, n. 3, p. 227–231, 1983.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 169–180, 11 jan. 2018.

ROCCA, M. A. et al. A Three-Year Study of Brain Atrophy after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Rapidly Evolving Secondary Progressive Multiple Sclerosis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 28, n. 9, p. 1659–1661, 1 out. 2007.

ROMANO, M. et al. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, p. 549–555, ago. 2013.

RUSH, C. A.; ATKINS, H. L.; FREEDMAN, M. S. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 9, n. 3, p. a029082, 3 jan. 2019.

SACCARDI, R. et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 6, p. 825–834, 1 jun. 2012.

SHARRACK, B. et al. Is stem cell transplantation safe and effective in multiple sclerosis? **BMJ**, v. 377, p. e061514, 9 jun. 2022.

- SHEVCHENKO, J. L. et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. **Annals of Hematology**, v. 94, n. 7, p. 1149–1157, 1 jul. 2015.
- SNOWDEN, J. A. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. **Blood Advances**, v. 1, n. 27, p. 2742–2755, 20 dez. 2017.
- SNOWDEN, J. A.; BADOGLIO, M.; ALEXANDER, T. The rise of autologous HCT for autoimmune diseases: what is behind it and what does it mean for the future of treatment? An update on behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 15, n. 10, p. 981–985, 3 out. 2019.
- SORMANI, M. P. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 23, n. 2, p. 201–204, 1 fev. 2017a.
- SORMANI, M. P. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. **Neurology**, v. 88, n. 22, p. 2115–2122, 30 maio 2017b.
- SORMANI, M. P.; MURARO, P. Updated views on autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 16, n. 5, p. 469–470, 3 maio 2016.
- SOUSA, A. DE P. A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. **Clinical Science**, v. 128, n. 2, p. 111–120, 19 set. 2014.
- TAPPENDEN, P. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 45, n. 6, p. 1014–1021, jun. 2010.
- 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, 1 fev. 2018a.
- THOMPSON, A. J. et al. Multiple sclerosis. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10130, p. 1622–1636, 21 abr. 2018b.
- TOLF, A. et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 140, n. 5, p. 320–327, 2019.
- WINGERCHUK, D. M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 5, n. 1, p. 13–22, 1 jan. 2012.
- WINGERCHUK, D. M.; WEINSHENKER, B. G. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. **BMJ**, v. 354, p. i3518, 22 ago. 2016.
- YANG, J. H. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 13, 2022.

ZHANG, P.; LIU, B. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation on multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a PRISMA-compliant meta-analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 55, n. 10, p. 1928–1934, out. 2020.

ZHUKOVSKY, C. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing–remitting multiple sclerosis: an observational study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 2, p. 189–194, 1 fev. 2021.

ANEXO A – ESCALA DE EDSS - SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA DE EDDS

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal. 0	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal 0	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1

Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4
Caracterização contínua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal.	0
Obstipação menos que diária sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência menos de uma vez semana.	3
Incontinência mais de uma vez semana, mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal.	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal.	0
Alteração apenas do humor.	1
Diminuição discreta da mentação.	2
Diminuição normal da mentação.	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica).	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica.	5
Desconhecido.	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma.	0
Qualquer outro achado devido à EM.	1
Desconhecido.	(*)
INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0

Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
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).	3,0
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).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
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).	4,5
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).	5,0
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).	5,5
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.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
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.)	7,0
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.	7,5
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.)	8,0
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.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis,	10

uremia ou falência respiratória.	
----------------------------------	--

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.