REVISÃO NARRATIVA

TERAPIA DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MULTIPLA

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL THERAPY IN PACIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Larissa Padrão Garcia[1], Vitória Carolina Marques Pedroso [1], Rômulo Tadeu Dias de Oliveira[2]
Afiliação: [1]Estudantes de graduação de Biomedicina da Universidade de Sorocaba. [2]Professor adjunto da Universidade de Sorocaba

2º/2022

RESUMO

Introdução: A EM é um distúrbio do SNC, a qual possui como sintomas variáveis, que afetam e debilitam funções cognitivas, sensoriais e motoras. Tratamentos como o TCTH autólogos promovem um aumento na qualidade de vida do paciente a longo prazo. **Objetivo**: Descrever os benefícios do transplante autólogos de células tronco hematopoiéticas em pacientes com esclerose múltipla identificando suas eficácias clinicas, aplicabilidades e prognóstico. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistematizada de artigos sobre a temática publicados entre 2012 a 2022. **Resultados:** em seguida da análise dos estudos, foi possível identificar uma diminuição geral de 0,5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade e um aumento de mais de 50% da sobrevida geral dos pacientes após o transplante, sendo assim, o maior ápice de melhora após doze meses do procedimento. **Conclusão:** Verifica -se que após 12 meses a eficácia do transplante através da diminuição da pontuação da escala do EDSS, que demostrou melhora significativa na regressão da sintomatologia da doença. Contudo o alto custo dessa terapia e a falta de acessibilidade pode ser um obstáculo para a implantação do tratamento.
Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Transplante Células Tronco, Células tronco hematopoiéticas, Terapia.

ABSTRACT

Introduction: MS is a CNS disorder, which has variable symptoms that affects and weakens cognitive, sensory and motor functions. Treatments such as autologous HSCT promote an increase in the patient's quality of life in the long term. **Objective:** describe the benefits of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis, identifying their clinical efficiency, applicability and prognosis. **Methods**: a systematic review of articles on the subject, published between 2012 and 2022, was carried out. **Results:** after analyzing the studies, it was possible to identify an overall decrease of 0.5 in the EDSS and an increase of more than 50% in the overall survival of patients after transplantation, thus, the highest apex of improvement after twelve months of the procedure. **Conclusions**: It is verified that after 12 months the effectiveness of the transplantation through the decrease of the scores of the EDSS scale, which demonstrated significant improvement in the regression of the symptoms of the disease. However, the high cost of this therapy and the lack of accessibility can be an obstacle to the implementation of the treatment.

Keywords: Multiple Sclerosis, Stem Cell Transplant, Hematopoietic Stem Cells, Therapy.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é um distúrbio do sistema nervoso central, associada a placas inflamatórias de desmielinização da substância branca, gliose reativa, destruição de oligodendrócitos e degeneração do axônio. (2) Existem 4 categorias de EM, são elas: RR (remitente-recorrente), PP (progressiva primária), PS (progressiva secundária) e PR (progressiva-recorrente). A EMRR é a categoria com maior incidência, afetando 70 a 80% dos pacientes. (25) Embora a doença não seja considerada hereditária, pesquisas de associação genômica ampla mostraram que muitos polimorfismos de nucleotídeo em genes estão diretamente relacionados ao sistema imunológico e a predisposição a doença. (6)

Os sinais e sintomas são variáveis, dependendo das características de cada indivíduos, sendo os olhos os primeiros a serem afetados, em seguida apresentando problemas sensoriais e motores, nas mãos e pernas; tais como dormências, formigamento, dificuldade para andar e zumbidos. Também pode estar presente ansiedade, depressão, dor muscular e dificuldade para falar. (15)

A EM afeta mais de 2,8 milhões de pessoas no mundo e no Brasil mais de 40 mil indivíduos, englobando a faixa etária de 20 a 40 anos e com uma maior incidência em pacientes do sexo feminino.(3) A idade de início da doença traz repercussões inevitáveis para o meio de trabalho desses pacientes, uma vez que coincide com o momento em que se encontram iniciando a carreira profissional e muitas vezes apresentando sintomas limitantes e incapacitantes que ameaçam constantemente o desempenho de suas atividades, além disso também enfrentam as barreiras relacionadas ao ambiente de trabalho, tais como acesso ao local, discriminação, horários de trabalho inflexíveis e tempo prolongado de permanência. (27) A alta incidência da EM no mundo, traz alta ocorrência de sintomas em idade ativa eventualmente incapacitantes que justificam a taxa de desemprego, logo essa doença conhecida como um fator de risco para desemprego e aposentadoria antecipada. Um estudo relata que 44,8% dos pacientes com esclerose múltipla foram submetidos a se aposentar mais cedo devido à sua doença. (27) No Brasil, a população afetada sofre o desemprego, segundo estudos, a taxa de desemprego dobra após serem diagnosticados com EM, atingindo a porcentagem de 40%. Consequentemente esses pacientes buscam por alternativas de obterem uma renda, buscando recursos como a aposentadoria por invalidez, alcançando 37,1%, englobando a faixa etária dos 30 a 43 anos. (8)

Alguns tratamentos disponíveis para EM promovem um aumento na qualidade de vida do paciente, alivio de alguns sintomas e retardando a debilidade a longo prazo, prevenindo a frequência de recaídas e a gravidade dos ataques agudos, porém mesmo com todos os tratamentos disponíveis ainda não há cura efetiva para essa patologia. (6) Desta forma, é urgente o desenvolvimento de novas terapias que possam estabilizar ou mesmo, curar os portadores desta patologia. O tratamento com células troncos está em desenvolvimento com o decorrer dos anos, devido à sua eficácia e segurança (12), especificamente para doenças associados ao sistema nervoso, onde geralmente ocorrem a degeneração celular. (24)

As células-tronco adultas diferenciam-se em tipos limitados de células do tecido ou órgão onde estão localizadas (16). Essas células são encontradas em muitos tecidos ou órgãos, sendo assim, divididas em

categorias, conforme a sua localização ou característica, como células-tronco hematopoiéticas, células-tronco mesenquimais e células-tronco neurais. (6) As células-tronco hematopoiéticas são células-tronco multipotentes capazes de gerar eritrócitos, megacariócitos, plaquetas e células do sistema imunológico inato e adaptativo, (6) sendo utilizadas para o tratamento de doenças hematológicas e do sistema imunológico. É possível extraí-las da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical. Podem ser realizados transplantes autólogos ou alogênicos. No caso do transplante alogênico é necessário a compatibilidade genética do doador e do receptor para evitar a rejeição. Conforme a condição a ser tratada, as células-tronco podem ser extraídas do próprio paciente ou de um doador saudável para serem utilizadas para o transplante autólogo ou alogênico.(1) Tendo em vista as novas tecnologias as células-tronco podem ser facilmente isoladas de diferentes fontes do corpo, especialmente dos tecidos adiposo e da medula óssea. Após serem injetadas, essas células podem se diferenciar em células precursoras neuronais e compensar a função cerebral perdida. (2) Essas terapias possuem o potencial de regenerar o sistema imunológico defeituoso, utilizando o método de imunoablação seguido pelo TCATH (transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas), assim possibilitam as modificações das reações imunes (9)

Ao longo do trabalho, serão abordados estudos relacionados ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em pacientes com esclerose múltipla, onde iremos discorrer sobre os resultados dos testes clínicos já realizados, descrevendo resultados da eficácia desse tratamento e a evolução desses pacientes após o tratamento.

MÉTODOS

Para elaboração desta revisão narrativa da literatura foi realizado uma pesquisa de artigos científicos de forma sistemática nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed, Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados foram ‘’ Esclerose múltipla ’’, ‘transplante’’ ‘’células tronco‘’, “células tronco hematopoiéticas” e ‘’terapia” nos idiomas português e inglês encontrados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) com a finalidade de encontrar artigos científicos com até 10 anos de publicação (2012 a 2022), que descrevam os benefícios do transplante autólogos de células tronco hematopoiéticas em pacientes com esclerose múltipla identificando suas eficácias clinicas, aplicabilidades, custos e prognóstico.

Apenas artigos originais que abordavam a esclerose múltipla em pacientes acima de dezesseis anos, de ambos os sexos, com mais de cinquenta pacientes nos estudos clínicos e como o único tratamento células tronco hematopoiéticas se encaixavam nos critérios de inclusão. A busca e seleção dos artigos foi realizada separadamente por dois pesquisadores, sem compartilhamento de informações. Na primeira etapa da pesquisa utilizou-se os critérios para a avaliação do título e resumo. Artigos que não se encaixavam nos critérios foram excluídos. Após essa primeira etapa, foram lidos por completo todos esses artigos pré-selecionados e assim, seguindo os critérios foram removidos os artigos não pertencentes aos requerimentos mencionados anteriormente.

RESULTADOS

Resultados da pesquisa de literatura

A busca inicial identificou 373 artigos: 363, 1 e 9 do PubMed, SciElo e LILACS, respectivamente. Após a exclusão de 4 artigos duplicados e 124 artigos de revisão, restaram 245 artigos. Destes, 169 artigos foram excluídos pelo título e resumo. Após a seleção inicial, 76 artigos foram selecionados para leitura mais detalhada e 67 foram excluídos por outros motivos. Ao final da análise, 9 artigos foram selecionados para síntese qualitativa.

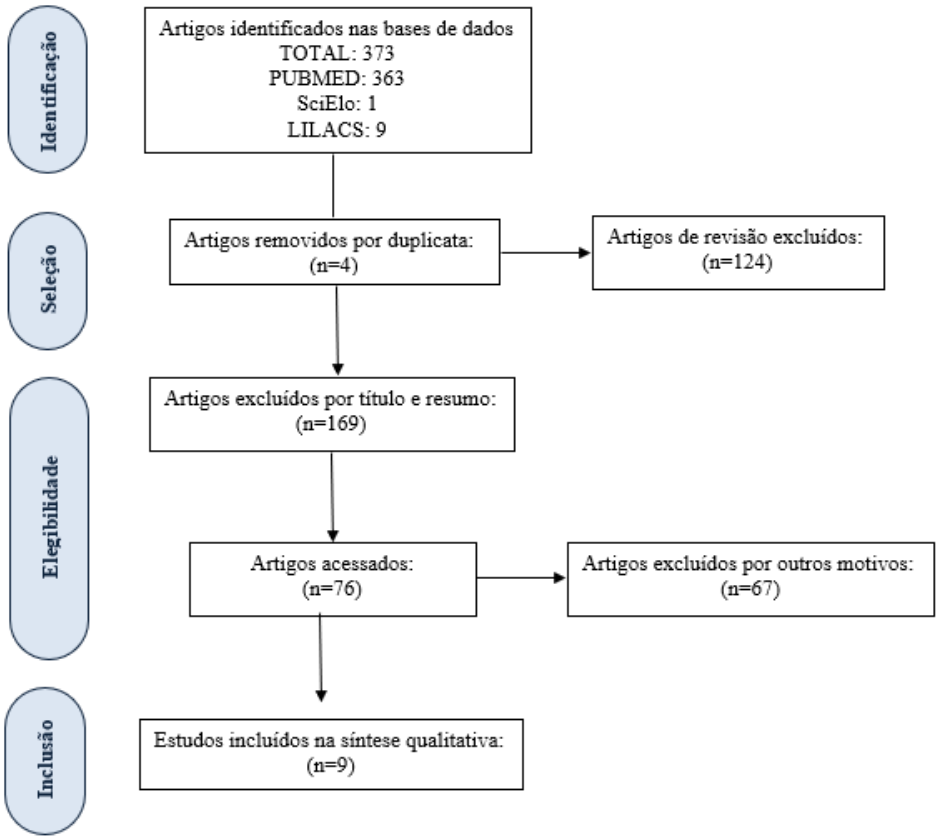

Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura e seleção de estudos.

Descrição do estudo

A Tabela 1 contém as principais informações de cada estudo como média das idades dos pacientes, utilização de imunossupressores, números de pacientes, categorias de esclerose múltipla, a mortalidade, a sobrevida, a escala EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade) e o acompanhamento a curto e longo prazo.

Tabela 1. Principais resultados coletados dos estudos clínicos.

AUTOR/ANO	SEXO/ MEDIA IDADE	TIS	Nº PACIENTE	Nº OBITOS	RESULTADOS

Richard S Nicholas et al.- 2021	N/C MI=42	SIM	N= 120 EMPP/EMPS = 52% EMRR=48%	3	Segundo RM cerebrais 90% dos pacientes estavam livres de novas lesões em aproximadamente 2 anos e 85% em 4 anos, sem o agravamento de incapacidade neurológica.
Jury L.Shevchenko et al. - 2012	F/M MI=34	SIM	N= 95 EMPP= 15 EMPS=35 EMPR=3 EMRR=42	0	Aos 6 meses após o tratamento 41% alcançaram uma melhora objetiva dos STN e 58% tiveram a estabilização EM. Após 12 meses pós transplante 53% estavam estáveis e 43% melhora na função neurológica.
Richard K Burt et al.-2022	F/M MI=36	SIM	N=507 EMRR=414 EMPS=93	1	Sobrevida geral após 5 anos foi de 98,8%. Mais de 50% dos pacientes tiveram uma melhora no EDSS.
Paolo A. Muraro et al.- 2017	F/M MI=37	SIM	N=281 EMP=219	8	A sobrevida livre de progressão neurológica da EM foi de 46% em 5 anos após o transplante.
Jury L Shevchenko et al.- 2015	F/M MI=34	SIM	N=99 EMRR=43 EMPS=35 EMPP=18 EMPR=3	0	Os perfis de qualidade devida demonstram mudanças positivas na qualidade de vida do paciente 1 ano após o transplante, o tempo médio para a progressão da doença foi de 36 meses. De 64 pacientes 36 meses pós transplante, 47% melhoraram em pelo menos 0,5 ponto na escala EDSS
G J Ruiz-Argüelles et al.- 2019	F/M MI=46	SIM	N=617 EMRR=259, EMPS=228, EMPP=130	0	A melhoria mais a estabilidade foi calculada assim obtendo a média geral foi de 83% em EMRR, 78% em EMPP e 73% em pacientes com EMPS.
G L Mancardi et al. -2012	N/M MI=35	SIM	N= 74 EMPS= 41 EMRR= 33	3	Antes do transplante o EDSS médio 6,5. Após 1 ano foi realizado o acompanhamento em n=26 com EMRR e N= 35 EMPS. EDSS ≥ 0 (12 paciente c/ EMRR, 21 paciente c/ EMSP) EDSS = −0.5, −1 (6 pct c/ EMRR, 13 pct/ EMSP). EDSS < −1 (8 pct c/ EMRR, 1 pct c/ EMSP)
Richard K Burt	F/M	SIM	N= 145	0	EDSS ≥ −1 ponto, 1 ano (n=112) 57 pacientes obtiveram esse resultado. 5

et al. - 2015	MI=37		EMRR= 123 EMPS=28		anos (n=27) 14 pacientes obtiveram esse resultado. EDSS diminuiu ou aumentou < 0.5 pontos, 1 ano(n=112) 44 pacientes obtiveram esse resultado. 5 anos (n=27) 9 pacientes obtiveram esse resultado. EDSS ≥ +1 ponto, 1 ano(n=112) 19 pacientes obtiveram esse resultado. 5 anos (n=27) 4 pacientes obtiveram esse resultado. Sobrevida de 99,3%
Guillermo J Ruiz- Arguilles et al.- 2012	F/M MI=47	SIM	N= 286 EMRR=110 EMPP=62 EMPS= 114	0	EDSSm= 5 pontos em 286 pacientes Foram 109 pacientes avaliados pelo EDSS. A pontuação EDSS melhorou em 41% dos pacientes, 40% permaneceram estáveis e 19% teve uma piora do quadro. Melhorou ou estabilizaram em 92% dos EMPP, 83% dos EMRR e 70% de EMPS.

Legenda: Esclerose Múltipla (EM); Terapia Imunossupressora (TIS); Feminino (F); Masculino (M); Media da idade dos pacientes (MI); não mencionado no estudo (N/M); Número de pacientes no estudo (N); Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR); Esclerose Múltipla Progressiva Primaria (EMPP); Esclerose Múltipla Progressiva Secundaria (EMPS); Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente (EMPR); Ressonância Magnética (RM); Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH); Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS); Media (m); Pacientes (pct).

As avaliações do EDSS, são realizadas a curto e longo prazo, para analisar a evolução ou piora desses pacientes. Foram coletados dados dos estudos clínicos selecionados, assim, realizando uma comparação entre esses. Nos estudos clínicos relatados abordam os quatro graus de EM, separadas em grupos para definirem o desenvolvimento e a estabilização da doença. Após a análise, foi observado que em 90% dos estudos clínicos os pacientes tiveram uma estabilidade nos episódios de recaídas, diminuição de 0,5 no EDSS geral, melhoras no déficit cognitivo e um aumento da sobrevida geral abordando um aumento em oito de nove estudos mencionados, porem só foi possível analisar a regressão dos sintomas após 12 meses do tratamento, ou seja, os resultados são visíveis apenas a longo prazo. Ainda que, uma pequena parcela desses pacientes sofra um aumento no EDSS, significando a progressão da doença, contudo essa parcela não influencia na porcentagem dos resultados relacionados a evolução da eficácia geral dos estudos, sendo possível observar uma melhora nas recaídas, déficit cognitivo, nas funções motoras e sensoriais, deste modo aumentando a sobrevida de todos os pacientes.

DISCUSSÃO

Compreende-se que EM é um distúrbio do sistema nervoso central, associada a placas inflamatórias de desmielinização da substância branca, gliose reativa, destruição de oligodendrócitos e degeneração do axônio. (2) Existem 4 categorias de EM, são elas: RR (remitente-recorrente), PP (progressiva primária), PS (progressiva secundária) e PR (progressiva-recorrente). A EMRR é a categoria com maior incidência, afetando 70 a 80% dos pacientes, é caracterizado inicialmente por um curso remitente-recorrente (RR), apresentando alterações sintomáticas neurológicas novas ou recorrentes consistentes com EM a durabilidade dos sintomas é entre 24 a 48 horas, desenvolvendo-se ao longo de dias a semanas (25). Diferente da esclerose múltipla remitente-recorrente, as escleroses progressivas tem uma menor incidência. A categoria de menor ocorrência é a EMPR, que acomete 5% dos pacientes, que se caracteriza pelo agravamento progressivo com recidivas sobrepostas. (25)

A sintomatologia é um fator importante relacionado à EM a gravidade e a sintomatologia representam o avanço da lesão, localização e grau de lesão tecidual. Por essa doença estar associada a alterações motoras e sensoriais e cognitivas, os sintomas mais comuns são: fadiga, ansiedade, depressão, dificuldade para deglutir, dores musculares, entre outros. (25) Contudo a variação do prognóstico e a proporção da doença são pessoais de cada paciente, normalmente o início é mais leve e recai conforme o tempo. Existem critérios que se pode relacionar com um pior prognóstico, tais como: Sexo, sintomas, curso progressivo da doença, frequência de recaídas e alta carga da lesão. (25) Consequentemente, existem também fatores genéticos e ambientais que estão correlacionados na evolução da EM. (2). Embora a doença não seja considerada hereditária, pesquisas de associação genômica ampla mostraram que muitos polimorfismos de nucleotídeo em genes estão diretamente relacionados ao sistema imunológicos à predisposição a doença. (6)

O principal objetivo por trás do Transplante de Autólogos Células-Tronco Hematopoiéticas (TACTH) é interromper o ataque inflamatório do SNC por ablação do sistema imunológico autorreativo do paciente, seguido de substituição por um sistema imunológico ingênuo autólogo que não ataca mais o SNC. O procedimento tem duas fases: primeiro, a mobilização e coleta dos células-tronco hematopoiéticas e, em segundo lugar, imunoablação pelo regime de condicionamento do transplante seguida de reinfusão das células tronco. (4)

No TACTH, são gerenciadas doses elevadas de quimio e/ ou radioterapia, tendo em vista à eliminação da doença de base; sendo essas doses tóxicas para a medula óssea. (11) O paciente que for submetido ao transplante é necessário que tenha uma reserva de células-tronco sadia para possam ser utilizadas, substituindo às afetadas. A utilização da imunossupressão nesse transplante é essencial para evitar a rejeição das células recém-transplantadas e preparar o sistema imune para recebê-las. (11) Existem diferentes intensidades de imunoablação que podem ser usadas antes do TACTH: baixa, intermediária e alta. Os pacientes, quando indicado, recebem quimioterápicos como ciclofosfamida e mitoxantrona (8)

A utilização da TIS (terapia imunossupressora) no TACTH foi recentemente recomendada como uma nova terapia promissora para pacientes com esclerose múltipla. (22) Como observado nos estudos analisados, todos apresentavam a presença de TIS como citado na tabela acima, pois em conjunto com o

TACTH possibilitam melhores resultados para os pacientes, havendo um menor risco de complicações pós o procedimento, assim, diminuindo assim a taxa de mortalidade entre os pacientes.

Com a comparação dos estudos mostrados na tabela, foi possível visualizar que os resultados da terapia, se apresentavam após 12 meses do tratamento, porem no estudo "Jury L.Shevchenko, 2012" 6 meses após o transplante, todos os pacientes, exceto um, responderam positivamente ao tratamento, 41% obtiveram uma melhora nos sintomas neurológicos e 58% tiveram estabilização da doença. (22) Portanto em comparação a maior parcela dos estudos que apenas apresentam resultados visíveis após 12 meses, esse houve um resultado mais rápido e positivo.

Com base nos resultados apresentados na tabela, os estudos mostraram uma alta taxa na sobrevida dos pacientes após o transplante, porem essa sobrevida só foi possível ser avaliada após dois anos do procedimento, por apenas apresentar resultados definitivos a longo prazo, assim atingindo seu pico máximo de eficácia após cinco anos TACTH. Contudo em um modo geral, os resultados de estabilidade e regressão da doença são visíveis após apenas um ano, havendo exceções. Apesar do seu alto custo, mostra-se ser uma terapia eficaz e beneficiar os pacientes na sintomatologia, os que tanto os prejudicam no seu cotidiano. Portanto é uma terapia eficaz e com um baixo índice de mortalidade.

CONCLUSÃO

Através da análise dos casos clínicos pode-se verificar após 12 meses a eficácia do transplante através da diminuição da pontuação da escala do EDSS, que demostrou melhora significativa na regressão da sintomatologia da doença, observa-se que 90% dos pacientes apresentaram estabilidade, melhora nos surtos e na remissão nos sintomas em longo prazo, tendo em vista que os casos analisados demostraram baixo número de mortalidade relacionado a esse transplante. Contudo o alto custo dessa terapia e a falta de acessibilidade pode ser um obstáculo para a implantação do tratamento, através disso deixamos como proposta identificar possibilidades de implantação e acessibilidade dessa terapia para todos os pacientes, visando os resultados positivos observados nessa pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à toda minha família, amigos e a todas as pessoas que me ajudaram na realização deste trabalho.
Um agradecimento especial à minha família, as orações deles me deram forças para continuar e finalizar esta pesquisa.
Agradeço aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo desses anos da faculdade. Este trabalho de conclusão é a prova de que os esforços deles na minha educação valeram a pena.
E meu agradecimento aos meus irmãos por me apoiarem e por serem minha base nesse processo de finalização do TCC.
E meu último agradecimento ao meu avô que mesmo não estando presente, foi um dos meus maiores incentivadores, quando ficava desanimada era nele que eu pensava e continuava firme na jornada.

Agradeço à toda minha família, amigos e a todas as pessoas que me ajudaram na realização deste trabalho.
Agradeço aos meus pais que sempre me apoiaram e confiaram em mim ao longo desses anos da faculdade.
E meu agradecimento aos meus amigos que sempre confiaram no meu potencial e me ajudaram com as dificuldades.
E meu último agradecimento ao meu avô que mesmo não estando presente, foi a pessoa que eu mais admiro e me espelho, que sempre acreditou e incentivou a buscar conhecimento.

Agradecemos também ao Prof. Dr. Rômulo Tadeu Dias de Oliveira por ser nosso orientador e nos agregar conhecimento para que pudéssemos finalizar o TCC.

REFERÊNCIAS

1. Alessandrini M et al. Stem cell therapy for neurological disorders. South African Medical Journal, [S.l.], v. 109, n. 8b, p. 70-77, sep. 2019. ISSN 2078-5135. doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009.

2. Ankit Tandon, Sangh Jyoti Singh, Rajnish Kumar Chaturvedi, "Stem Cells as Potential Targets of Polyphenols in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease", BioMed Research International, vol. 2018, Article ID 1483791, 30 pages, 2018. https://doi.org/10.1155/2018/1483791

3. Biblioteca Virtual Ministério da Saúde. "Eu me conecto, nós nos conectamos": 30/05 – Dia Mundial da Esclerose Múltipla [acesso em 21 set 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/

4. Bose, G., Thebault, S., Rush, C. A., Atkins, H. L., & Freedman, M. S. (2020). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: A current perspective. Multiple Sclerosis Journal, 135245852091793. doi:10.1177/1352458520917936

5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, 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. 2019;321(2):165–174. doi:10.1001/jama.2018.18743

6. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, Yaung K, Helenowski IB, Jovanovic B, Spahovic D, Arnautovic I, Lee DC, Benefield BC, Futterer S, Oliveira MC, Burman J. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. JAMA. 2015 Jan 20;313(3):275-84. doi: 10.1001/jama.2014.17986. PMID: 25602998.

7. Burt RK, Han X, Quigley K, Helenowski IB, Balabanov R. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2022 May;269(5):2513-2526. doi: 10.1007/s00415-021-10820-2. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633525; PMCID: PMC8503710.

8. Estrutti, Carolina Martines et al. Employment status of people diagnosed with multiple sclerosis in Brazil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 2019, v. 77, n. 5 [Accessed 18 September 2022] , pp. 341-345. Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190051>. Epub 00 00 2019. ISSN 1678-4227. Era (5)

9. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. Adv Exp Med Biol. 2019;1084:145-174. doi: 10.1007/5584_2018_247. PMID: 30039439. Era 6

10. Genc, B., Bozan, H.R., Genc, S., Genc, K. (2018). Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. In: Pham, P. (eds) Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology(), vol 1084. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2018_247

11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2012. 192p.: il.; [acesso em 01 de out 2022] Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/topicos_transplante_celtronco_hematopoeticas.pdf

12. Jafarzadeh Bejargafshe M, Hedayati M, Zahabiasli S, Tahmasbpour E, Rahmanzadeh S, Nejad-Moghaddam A. Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. Stem Cell Investig 2019;6:44.

13. Katarzyna Orlewska, Krzysztof Bogusz, Aleksandra Podlecka-Piętowska, Monika Nojszewska, Mirosław Markiewicz, Robert Liwoch, Pawel Orlewski, Andrzej Śliwczyński, Beata Zakrzewska-Pniewska, Emilian Snarski. (2021) Impact of Immunoablation and Autologous Hematopoietic Stem

Cell Transplantation on Treatment Cost of Multiple Sclerosis: Real-World Nationwide Study. Value in Health Regional Issues 25, pages 104-107.)

14. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/#

15. Mancardi G , Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. A phase II trial. Neurology2015; 84: 981–8.

16. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, Capello E, Currò D, Uccelli A, Bertolotto A, Gasperini C, Lugaresi A, Merelli E, Meucci G, Motti L, Tola MR, Scarpini E, Repice AM, Massacesi L, Saccardi R; Italian BMT Study Group. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. Mult Scler. 2012 Jun;18(6):835-42. doi: 10.1177/1352458511429320. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22127896.

17. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, Freedman MS, Georges GE, Gualandi F, Hamerschlak N, Havrdova E, Kimiskidis VK, Kozak T, Mancardi GL, Massacesi L, Moraes DA, Nash RA, Pavletic S, Ouyang J, Rovira M, Saiz A, Simoes B, Trnený M, Zhu L, Badoglio M, Zhong X, Sormani MP, Saccardi R; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):459-469. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867. PMID: 28241268; PMCID: PMC5744858.

18. Nicholas RS, Rhone EE, Mariottini A, Silber E, Malik O, Singh-Curry V, Turner B, Scalfari A, Ciccarelli O, Sormani MP, Olavarria E, Mehra V, Gabriel I, Kazmi MA, Muraro P; London Group on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series. Neurology. 2021 Aug 31;97(9):e890-e901. doi: 10.1212/WNL.0000000000012449. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34253634; PMCID: PMC8408506.

19. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, Nuñez-Cortes AK, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Alvarez I, Vargas-Espinosa J, Medina-Ceballos E, Cantero-Fortiz Y, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado MA, Ruiz-Delgado RJ, Ruiz-Reyes G, Priesca-Marín M, Torres-Priego MS, Blumenkron-Marroquin D, Ruiz-Delgado GJ. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. Acta Haematol. 2017;137(4):214-219. doi: 10.1159/000469655. Epub 2017 May 18. PMID: 28514773.

20. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, Gomez-Cruz GB, Ruiz-Argüelles A, Priesca-Marin M, Ruiz-Delgado GJ. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. Clin Exp Immunol. 2019 Dec;198(3):351-358. doi: 10.1111/cei.13358. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31394007; PMCID: PMC6857075.

21. Sarkar P , Scolding N. Stem cells for multiple sclerosis. In: Tuszynski MH, editor. Translational Neuroscience. New York: Springer; 2016. p.259–73.

22. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov AV, Kurbatova KA, Gorodokin GI, Novik AA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. Exp Hematol. 2012 Nov;40(11):892-8. doi: 10.1016/j.exphem.2012.07.003. Epub 2012 Jul 4. PMID: 22771495.

23. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, Gorodokin GI, Novik AA. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. Ann Hematol. 2015 Jul;94(7):1149-57. doi: 10.1007/s00277-015-2337-8. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25711670.

24. Shroff G. A review on stem cell therapy for multiple sclerosis: special focus on human embryonic stem cells. Stem Cells Cloning. 2018;11:1-11 https://doi.org/10.2147/SCCAA.S135415

25. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. [Updated 2022 Sep 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/

26. Tratar esclerose múltipla com células-tronco é mais eficaz que medicação. Transplante de células da medula óssea do próprio paciente também custa menos do que usar medicação. Post category: Ciências Biológicas / Ciências da Saúde, 28/05/2018; [acesso em 10 de set 2022] Disponível em https://jornal.usp.br/?p=168883

27. Vitturi BK, Rahmani A, Dini G, Montecucco A, Debarbieri N, Bandiera P, Battaglia MA, Manacorda T, Persechino B, Buresti G, Ponzio M, Inglese M, Durando P. Spatial and temporal distribution of the prevalence of unemployment and early retirement in people with multiple sclerosis: A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2022 Jul 28;17(7):e0272156. doi: 10.1371/journal.pone.0272156.