

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA DOENÇA DE CROHN

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CROHN'S DISEASE

ALINE CRISTINA ABRANTES FORMIGA^{1*}, CAMILA CRISTINA ABRANTES FORMIGA¹, INGRID LACERDA PESSOA², ALYSSON ARANHA DOS SANTOS², TEREZA CRISTINA ABRANTES PORDEUS FORMIGA³

1. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba/UFPB; 2. Médico graduado pela Universidade Federal da Paraíba/UFPB; 3. Médica anesthesiologista, com residência médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal, graduada pela Universidade Federal da Paraíba/UFPB, membro da Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

* Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências Médicas. Campus I, Cidade Universitária, S/N, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP: 58051-900. alinh_cristina@hotmail.com

Recebido em 27/09/2016. Aceito para publicação em 01/12/2016

RESUMO

Doença de Crohn é uma condição gastrointestinal crônica e inflamatória com grande impacto na qualidade de vida do paciente. O tratamento padrão é farmacológico, e visa tratar a fase ativa e manter a remissão da doença. Cirurgia é necessária em casos de resistência à terapia farmacológica ou em casos mais severos. O tratamento é um grande desafio, já que se trata de uma patologia crônica sem terapia curativa e que requer gastos públicos consideráveis com a saúde. A proposta desse artigo é apresentar o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas como uma nova alternativa no manejo da Doença de Crohn. Essa revisão é baseada em artigos obtidos em bases de dados online. Estudos têm concluído que o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas apresenta efetividade em pacientes com Doença de Crohn, promovendo melhora endoscópica das lesões das camadas intestinais, com ação de mecanismos de reparo e controle do processo inflamatório. No entanto, a terapia é passível de algumas dificuldades: infecções pós-transplante podem ocorrer durante o primeiro ano, e também o tratamento pode não funcionar quando a etiologia é genética. Ainda assim, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas tem sido considerado como uma alternativa válida e segura no tratamento da Doença de Crohn.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn, transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante autólogo, Linfócitos T.

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic and inflammatory gastrointestinal condition that has strong impact on patient's quality of life. The standard treatment is pharmacological, and it aims to treat the active phase and maintain disease remission. Surgery is necessary either in cases of pharmacological therapy resistance or in most severe circumstances. The treatment is a big challenge, as long as it is a chronic pathology without curative therapy and

requires considerable public health expenses. Therefore, the current review's purpose is to present autologous hematopoietic stem cell transplantation as a new choice in Crohn's disease management. This review is based upon articles obtained from online databases. Studies have been concluding that autologous hematopoietic stem cell therapy appears to be effective in Crohn's disease patients, affording endoscopic improvement of the intestinal layers lesions, with control of the underlying inflammatory process and the action of repair mechanisms. On the other hand, this therapy may undergo some difficulties: post-transplantation infections can happen during the first year, and also this treatment may not work when the etiology is based on genetics. Even then, autologous hematopoietic stem cell therapy has been considered as a safe and valid alternative in Crohn's disease treatment.

KEYWORDS: Crohn Disease, hematopoietic stem cell transplantation, autologous transplantation, T-Lymphocytes.

1. INTRODUÇÃO

Doença de Crohn (DC) é uma patologia gastrointestinal caracterizada por inflamação crônica e alta morbidade. Essa desordem, assim como a Retocolite Ulcerativa (RCU), forma a maior parte do grupo conhecido como Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). A inflamação, de forma descontínua, pode atingir qualquer camada (mucosa, submucosa, muscular externa e serosa) que constitui a parede dos órgãos no trato gastrointestinal, desde o esôfago até o canal anal, mesmo que seja mais observado no íleo e na região perianal. Estudos sugerem fortemente que fatores genéticos, ambientais, microbianos e imunológicos são agentes causadores de Doença de Crohn, ainda que sua etiologia permaneça desconhecida. Além disso, estatísticas demonstram que os números de casos

dessa patologia têm crescido mundialmente, representando, por exemplo, uma incidência de $11,7/10^5$ pessoas na Escócia, $20,2/10^5$ no Canadá, $14,6/10^5$ no Brasil, e uma prevalência de $319/10^5$ no Canadá. Considerando a incidência e a prevalência da DC, e o alto custo do tratamento, é indispensável que novas estratégias sejam buscadas para tratar essa doença^{1,2,3,4,5}.

O manejo clínico da DC não é curativo e possui dois objetivos: tratar a fase ativa e manter a remissão da doença⁴. Esse manejo geralmente tem como base a farmacoterapia. Intervenção cirúrgica é necessária tanto em pacientes resistentes à terapia farmacológica, quanto nos casos mais severos. A escolha da melhor opção terapêutica é determinada pela localização, gravidade e complicações da doença. No entanto, uma porcentagem significativa de pacientes é refratária ao tratamento, já que 10% deles não respondem a nenhuma das drogas utilizadas para tratar a doença, e 50-60% dos pacientes com DC ainda necessitam de cirurgia¹. Nesse contexto, pesquisadores estão trabalhando em novas técnicas médicas de manejo, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo. Na Doença de Crohn é observado um processo inflamatório desregulado devido à atividade de linfócitos T e células de memória. O procedimento de TCTH autólogo visa renovar o sistema imunológico primário. Realiza-se uma quimioterapia para eliminar as células imunológicas do paciente (linfócitos T e células de memória) e, posteriormente, efetiva-se o transplante com o uso das células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente^{1,4}.

A melhora das lesões intestinais é resultado do controle do processo inflamatório subjacente e dos mecanismos de reparo que restauram a integridade da barreira epitelial. Decorrente dos poucos pacientes tratados até o momento, é difícil ter conhecimento dos resultados precisos do TCTH autólogo na DC, porém os estudos da Organização Europeia da Doença de Crohn e Colite (ECCO) têm demonstrado que esse tratamento aparenta ser efetivo em pacientes com DC, promovendo melhora endoscópica das lesões das camadas intestinais. Assim sendo, esse artigo vai abordar a importância do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas aplicado no tratamento da Doença de Crohn, à medida que essa é considerada uma patologia de alta morbidade e um problema de saúde global que interfere na qualidade de vida do paciente⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com base em artigos científicos retirados das seguintes bases de dados: PubMed, NCBI (National Center for Biotechnology Information), Medscape e Google Acadêmico. Foram considerados válidos os artigos publicados em inglês e português no período de 2007 a 2016. Os descritores utilizados, isolados ou em combinação, foram: Doença de Crohn, Transplante de Células-Tronco

Hematopoiéticas, Transplante Autólogo, Linfócitos T.

3. DESENVOLVIMENTO

Etiologia e Fisiopatologia

A Doença de Crohn (DC) é uma condição com etiologia complexa e multifatorial. Acredita-se que a patologia seja mediada pela ação de fatores genéticos, imunológicos, microbiológicos e ambientais^{2,3,6}. Sob condições normais, o trato gastrointestinal apresenta mínima inflamação fisiológica, ainda que exposto a alérgenos alimentares, micro-organismos intraluminais e à presença de grande número de células linfoides⁴. A hipótese é de que indivíduos geneticamente susceptíveis apresentariam alteração na barreira da mucosa enteral devido a estímulos ambientais, modificando a microbiota local, e provocando uma intensa resposta do sistema imune intestinal com inflamação³. Sendo assim, para que a doença se desenvolva, é necessária a interação de múltiplos fatores associados à presença de um evento desencadeador^{2,6}.

Genética

A DC apresenta importante associação com a genética. Os indivíduos com história familiar de primeiro grau de DC possuem um aumento de 13-18% de chance de desenvolver a patologia. As taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos é de 50%⁷. Não observa-se herança mendeliana, implicando numa base poligênica da doença^{6,7}.

NOD2 (atualmente conhecido como CARD15), descoberto em 2001² foi o primeiro a ser identificado como gene susceptível para Doença de Crohn^{6,7}. O gene codifica uma proteína que se liga à peptidoglicanos intracelulares bacterianos e ativa NF- κ B (fator nuclear kappaB), estando envolvido com a ativação excessiva do sistema imune e com o combate a micro-organismos luminiais^{3,7}. Das mais de 60 variações do NOD2/CARD15, três desempenham papel em 27% dos pacientes com a patologia, principalmente naqueles com doença ileal. Um estudo coorte realizado na Alemanha e Noruega evidenciou que pacientes portadores de um dos três alelos de risco identificados para CARD15 apresentam maior predisposição a desenvolver a doença no íleo ou no cólon direito. Estudos também sugerem que o CARD15 pode não estar associado somente ao estabelecimento da DC, mas também à sua história natural⁶.

Outros genes que estão ligados à DC são o ATG16L1 (autophagy-related 16-like) e IRGM (immunity-related GTPase M), ambos envolvidos na função de autofagia^{3,7}. IL23R, CCR6, IL12B, STAT3, JAK2, LRRK2, CDKAL1, PTPN22 também apresentam associação com a patologia^{6,7}.

Resposta imune

O sistema imune inato representa a primeira linha de

defesa do organismo contra os patógenos, atuando geralmente em questão de minutos ou horas. O funcionamento desse tipo de imunidade é baseado na ação dos receptores de reconhecimento padrão, entre eles os receptores tipo Toll (TLRs) e os receptores tipo NOD, que são responsáveis pelo reconhecimento dos antígenos microbianos, gerando sinais que levam à produção de citocinas inflamatórias, assim estimulando a resposta imunológica (neutrófilos, monócitos, macrófagos, natural killers, células epiteliais e dendríticas) contra esses agentes patológicos^{2,8}. Estudos observaram que a expressão e comportamento dos receptores de reconhecimento padrão e das células que medeiam a imunidade inata estão alterados de maneira importante em indivíduos com doença intestinal inflamatória^{2,9}.

A Doença de Crohn apresenta também um padrão de resposta imune mediado por Th1, com a produção de TNF-alfa, IL-12 e interferon gama. O TNF-alfa desempenha papel significativo na inflamação da DC⁶.

Outros estudos sugerem que a perda na função do gene NOD2 pode levar à menor inibição da ação do TLR2, ativando cascatas inflamatórias e respostas Th1 de maneira excessiva, ocasionando a lesão tecidual do trato gastrointestinal^{2,6}.

Microbiologia

Um desequilíbrio na microbiota intestinal, com redução dos lactobacilos nativos e aumento das bactérias patogênicas entéricas, pode desencadear uma resposta disfuncional e, conseqüentemente, a inflamação na Doença de Crohn.^[10] Um único agente infeccioso causador ainda não foi identificado^[3], mas *Mycobacterium paratuberculosis*, *Pseudomonas* sp. e *Listeria* sp. têm sido implicados na patogênese da doença⁶.

Fatores ambientais

Diversos estímulos ambientais são elencados como fatores de risco para o estabelecimento da Doença de Crohn, entre eles tabagismo, dieta rica em gordura, medicamentos (ex.: AINHs), estresse e elementos psicológicos². O mais estudado entre eles, o tabagismo, parece dobrar o risco de desenvolver a DC, ao contrário do que acontece com a retocolite ulcerativa, na qual a associação é inversa, sendo o tabagismo fator protetor no curso clínico da doença^{2,3,6}.

Manejo Terapêutico

A Doença de Crohn é uma patologia que não apresenta cura. Os estudos atuais direcionam-se à busca por alternativas terapêuticas que proporcionem melhor qualidade de vida ao paciente. Assim, a terapia objetiva alcançar controle clínico, laboratorial e histológico da inflamação, com redução dos efeitos adversos das medicações, permitindo que o paciente desempenhe suas atividades diárias o mais normalmente possível^{1,6}.

O manejo clínico é baseado em critérios como localização, gravidade e complicações da doença. Quanto à gravidade, a DC pode ser classificada em leve à moderada, moderada à severa, severa à fulminante e remissão. A apresentação leve-moderada caracteriza-se por sintomas ativos como fadiga, dor abdominal, diarreia, que raramente vão tornar o indivíduo incapaz de ir ao trabalho ou à escola. Quando há falha no tratamento da doença leve ou quando apresenta sintomas como perda de peso significativa, febre, anemia, náuseas e vômitos esporádicos, a doença é classificada como moderada à severa. Caso os sintomas persistam, apresentando febre alta, vômitos persistentes, caquexia, obstrução ou abscesso, a gravidade é de severa à fulminante. Remissão acontece quando o paciente encontra-se assintomático ou com ausência de complicações extraintestinais⁶.

O tratamento deve ser decidido paulatinamente, de acordo com o quadro clínico e a resposta de cada paciente. Aqueles que se enquadram nos graus leve ou moderado são manejados no ambulatório, com uso de aminossalicilatos orais (mesalazina, sulfasalazina, balsalazide); se inefetivo, associa-se a antibióticos (ciprofloxacino e metronidazol). Pacientes com doença moderada à severa beneficiam-se da ação de corticosteroides (prednisona, metilprednisolona, budesonide, hidrocortisona, prednisolona) e de agentes imunossupressivos (6-mercaptopurina, metotrexato), podendo ainda necessitar do auxílio de anticorpos monoclonais (infiximab, adalimumab, natalizumab) ou até de cirurgia. Uma parcela da população, com fatores de risco para uma doença complicada e de rápida progressão, pode se beneficiar de uma abordagem denominada top-down (do topo para a base da pirâmide terapêutica)¹ na qual é feito o uso precoce e agressivo de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF), com a possibilidade de melhora da história natural da doença. A apresentação severa-fulminante leva o paciente à internação hospitalar, com provável necessidade de cirurgia. A terapêutica cirúrgica é indicada na refratariedade da doença, na presença de obstrução intestinal e na formação de abscesso ou fistula. Cerca de 50-60% dos pacientes com a patologia acabam recebendo indicação cirúrgica, que também não é uma terapia curativa e apresenta altas taxas de recorrência^{1,6}.

Busca por novos tratamentos

Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta falha na resposta aos corticoides e ao anti-TNF-alfa, e 10% não toleram ou não respondem a nenhum dos medicamentos utilizados. A parcela de indivíduos que necessita de cirurgia permanece estável, correspondendo a 50-60%, mesmo com a introdução das drogas mais recentes. Dentre aqueles que são submetidos ao procedimento cirúrgico, parte dos pacientes evolui bem, porém, em alguns casos, a patologia torna-se recorrente e progressiva, prejudi-

cando de maneira importante a qualidade de vida do portador. Sendo assim, a terapia atual não é a ideal^{3,4,11}.

A busca por novos tratamentos é gerida, então, por uma soma de fatores: importante incidência e prevalência da Doença de Crohn, alto custo de tratamento, grande impacto na qualidade de vida, etiologia incerta e uma terapêutica que não promove a cura.

Células-Tronco Hematopoiéticas

Células-tronco são células indiferenciadas que são capazes de se dividir e se autorreplicar de maneira indefinida, podendo, sob estímulos fisiológicos ou experimentais, diferenciar-se em células especializadas de vários tecidos¹².

Existem diferentes tipos de células-tronco: células-tronco embrionárias, células-tronco adultas multipotentes e células-tronco de pluripotência induzida (iPS). As células-tronco embrionárias são células pluripotentes, originadas de embriões, que podem se diferenciar em qualquer tecido derivado dos três folhetos embrionários. Células-tronco multipotentes são células encontradas em quase todos os locais do corpo, onde assumem função de renovação tecidual, pois geram células dos tecidos de que são provenientes. As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são um exemplo de células-tronco multipotentes. As células-tronco com pluripotência induzida são produzidas a partir de células somáticas que foram reprogramadas geneticamente, sendo muito semelhantes às células-tronco embrionárias ao possuir potencial de autorrenovação e diferenciação⁴.

No entanto, com a impossibilidade de eliminar a parcela de células indiferenciadas resultantes da divisão, foi observado que as células-tronco embrionárias e as iPS apresentam potencial risco para o desenvolvimento de teratomas após o transplante. Sendo assim, para terapia com células-tronco no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, opta-se pelo uso das CTH ou mesenquimais⁴.

As células-tronco hematopoiéticas são aquelas que possuem capacidade de se diferenciar em células pertencentes à linha hematológica. São obtidas na medula óssea, no cordão umbilical ou no sangue periférico. O seu uso nos procedimentos terapêuticos de doenças malignas, benignas ou autoimunes tem alcançado bastante eficácia entre as modalidades de terapia celular^{4,12}.

Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas

Os atuais tratamentos para a Doença de Crohn agem no controle do processo inflamatório, sem atuar na origem da patologia. A terapia com células-tronco, por outro lado, visa modificar a resposta imune dos pacientes e reparar os danos teciduais causados⁴.

Os linfócitos T autorreativos e as células T de memória constituem os efetores da desregulação imune obser-

vada na DC. O objetivo do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é restaurar o sistema imune primário do paciente, após submetê-lo a uma quimioterapia com linfoablação, em que as células T autorreativas e de memória serão eliminadas⁴.

O TCTH, para doenças imunomediadas, é realizado de acordo com o protocolo de tratamento das malignidades hematológicas. O primeiro passo é estimular a produção de células-tronco na medula óssea (MO), de onde serão liberadas em direção ao sangue periférico, sendo esse o compartimento em que as CTH são coletadas 95% das vezes. Para tanto, é utilizado o esquema de ciclofosfamida 1.5-2g/m², associado ao fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) 10µ/kg/dia. As células são coletadas por aférese, e criopreservadas até o momento do transplante. Por último, promove-se o estágio de condicionamento com ciclofosfamida e imunoglobulinas anti-timócitos, onde se eliminam as células T autorreativas (linfoablação), permitindo que a infusão das células-tronco hematopoiéticas seja realizada. Na Doença de Crohn, a linfoablação é efetuada sem que haja destruição irreversível das células hematopoiéticas da MO, podendo ser recuperada a função medular. A reinfusão das CTH age encurtando a duração de aplasia da medula óssea. Os procedimentos linfoablativos são mais seguros que os mieloablativos, pois apresentam menores taxas de complicações e mortalidade, embora seja evidenciada maior taxa de recorrência⁴.

O procedimento de TCTH autólogo ainda não apresenta indicações bem definidas, embora o grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea (EBMT) tenha estabelecido algumas situações nas quais ele deve ser indicado: em casos severos, com DC ativa ou refratária, que não respondem ao tratamento com agentes imunossuppressores ou antagonistas de TNF-alfa; quando possui indicação cirúrgica, porém com risco da síndrome do intestino curto; em doenças refratárias do cólon com lesões perianais, quando coloproctostomia com implantação definitiva do óstio não é aceita pelo paciente. Até o momento, o TCTH para Doença de Crohn não é um procedimento autorizado pelo Sistema Nacional de Saúde ou por agências de seguro saúde no Brasil¹¹.

O TCTH autólogo promove a melhora endoscópica das lesões da mucosa intestinal, que decorre do controle da inflamação (responsável pelos danos intestinais progressivos) e, também, da ativação dos mecanismos de reparo que recuperam a integridade da barreira epitelial intestinal. Essa melhora está relacionada a um bom prognóstico, a menor taxa de admissões hospitalares e procedimentos cirúrgicos, e a melhor qualidade de vida⁴.

Por outro lado, a terapia pode apresentar dificuldades e complicações. Como exemplo, os fatores genéticos não são modificados pela ação do TCTH autólogo, com a possibilidade de recorrência da patologia de Crohn após ex-

posição a antígenos desencadeadores, em que o organismo teria uma resposta semelhante a inicial. O TCTH alogênico poderia corrigir esse defeito genético do paciente, formando um sistema imune com base no sistema imune do doador, porém esse procedimento guarda o risco de desencadear reação enxerto-hospedeiro, estando associado a altas taxas de complicações e mortalidade^{4,12}. Além disso, o TCTH autólogo manifestou como principal complicação a ocorrência de infecções durante o primeiro ano após realização do transplante, com registro de mortalidade zero⁴.

Apesar dos riscos do procedimento e da pouca quantidade de estudos referentes ao TCTH autólogo, a terapia representa uma alternativa válida nos casos de pacientes refratários ao manejo terapêutico atual¹³. O tratamento deve ser oferecido em centros especializados, onde seja possível o rastreamento correto do paciente, e onde se tenha o conhecimento sobre as complicações referentes tanto ao transplante, quanto à própria doença autoimune⁴.

4. CONCLUSÃO

A busca por novos tratamentos para a Doença de Crohn é essencial, pois se trata de uma patologia crônica, sem terapia curativa e com altas taxas de recorrência, que representa um alto custo no setor de saúde pública e, principalmente, um grande impacto na qualidade de vida do paciente. Nos últimos anos, os avanços das pesquisas científicas têm sido encorajadores no que diz respeito ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas como uma alternativa no tratamento da Doença de Crohn, atuando não somente no controle da sintomatologia, mas também na origem da doença.

REFERÊNCIAS

- [01] Ruthruff B. Clinical review of Crohn's disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2007; 19:392-397.
- [02] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2014 Jan; 20(1):91-99.
- [03] Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Reports* 2015; 7:44.
- [04] Martínez-Montiel MP, Gómez-Gómez GJ, Flores AI. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2014 Feb; 20(5):1211-1227.prevalence
- [05] Ghazi LJ. Crohn Disease. *Medscape: drugs, disease & procedures*. Atualizado em: 26 fev. 2015. [acesso 17 set. 2016] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview>.
- [06] Rendi M. Crohn Disease Pathology. *Medscape: drugs, disease & procedures*. Atualizado em: 17 set. 2015. [acesso 17 set. 2016] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1986158-overview>.
- [07] Ferraz EG, Silveira BBB, Sarmento VA, Santos JN. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta

imune. *Ver Gaúcha Odontol., Porto Alegre* 2011 Jul/Set; 59(3):483-490.

- [08] Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:2066-78.
- [09] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590-1605.
- [10] Ruiz MA, Junior RLK, Faria MAG, Quadros LG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37(2):136-139.
- [11] Junior FCS, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoiéticas: utilidades e perspectivas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009 May; vol.31, supl.1.
- [12] Allez M. Hematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease. *IBD 2014: Thinking Out of the Box*. In: *Le Palais des Congrès de Paris; may 30-31, 2014; Paris (France)*.