TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIAS DERIVADAS DO TECIDO ADIPOSO NA DOENÇA DE CROHN REFRATÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory Crohn's disease: systematic review

Luana BERNARDI1, Carlos Henrique Marques dos SANTOS2, Verônica Assailin Zorgetto PINHEIRO1, Rodrigo Juliano OLIVEIRA1, Andreia Conceição Milan Brochado ANTONIOLLI-SILVAT2

Como citar este artigo: Bernardi L, Santos CHM, Pinheiro VAZ, Oliveira RJ, Antoniolli-Silva ACMB. Transplante de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo na doença de Crohn refratária: revisão sistemática. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(4):e1465. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1465

Trabalho realizado no ‘Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Faculdade de Medicina. Campo Grande, MS, Brasil; ‘Centro de Estudos em Células Tronco, Terapia Celular e Genética Toxicológica, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande, MS, Brasil; ‘Departamento de Coloproctologia, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

DESCRITORES - Doença de Crohn. Transplante de células-tronco mesenquimais. Tecido adiposo.

RESUMO – Racional: Há diferentes opções de tratamento para a doença de Crohn, porém, em alguns casos, há a necessidade de outras abordagens terapêuticas, como o uso de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo. Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura para determinar as diferentes formas de administração das células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo em seres humanos com doença de Crohn refratária luminal e fistulizante perianal. Método: Buscaram-se artigos publicados entre 2008 e 2018 nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, pelos descritores: Crohn’s disease, fistulizing Crohns disease, luminal Crohns disease e transplantation of mesenchymal stem cells ou mesenchymal stem cell ou stromal cells. Treze artigos foram selecionados. Resultados: Somente um trabalho se referiu à doença luminal. A quantidade de células administradas foi variável, obtendo-se principalmente do tecido adiposo subcutâneo por liposucción. Destacou-se o transplante autólogo com a infusão exclusiva de células-tronco mesenquimais. Os procedimentos realizados no pré-transplante foram principalmente o de curetagem, colocação de setons e suturas com fio absorvível, e de exames e tratamento medicamentoso para a doença luminal. No transplante, ocorreu a injeção das células por todo o trajeto fistuloso, principalmente nas paredes do trato. Conclusão: Embora o uso de células-tronco mesenquimais seja promissor, o transplante na região luminal deve ser mais investigado. A injeção exclusiva de células-tronco mesenquimais é mais explorada quando comparada ao tratamento conjunto com outros produtos. A forma de preparo do trato fistuloso e o local de transplante envolvem cuidados médicos padronizados na maioria dos estudos.

Correspondência: Andreia Conceição Milan Brochado Antoniolli-Silva E-mail: andreia@corporesansauede.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

ABSTRACT - Background: Crohn’s disease is a pathological condition that has different options of treatment, but there are patients who need other therapeutic approach, such as the use of adipose-derived mesenchymal stem cells. Aim: Systematic literature review to determine the different ways of adipose-derived mesenchymal stem cells administration in humans with luminal refractory and perianal fistulizing Crohn’s disease. Methods: It was conducted a search for articles (from 2008 to 2018) on PubMed and ScienceDirect databases using the keywords Crohn’s disease, fistulizing Crohn’s disease, luminal Crohn’s disease and transplantation of mesenchymal stem cells or mesenchymal stem cells or stromal cells. Thirteen publications were selected for analysis. Results: Only one study referred to the luminal Crohn’s disease. The number of cells administered was variable, occurring mainly through subcutaneous adipose tissue by liposuction. It could be highlighted the autologous transplant with exclusive infusion of mesenchymal stem cells. The procedures involved in pre-transplant were mainly curettage, setons placement and stitching with absorbable suture, and conducting tests and drug treatment for luminal Crohn’s disease. During transplant, the injection of mesenchymal stem cells across the fistula path during the transplant was mainly on the intestinal tract wall. Conclusion: Although the use of mesenchymal stem cells is promising, the transplant on the luminal region should be more investigated. The injection of mesenchymal stem cells, exclusively, is more explored when compared to treatment with other products. The preparation of the fistulizing tract and the location of cell transplantation involve standardized health care in most studies.
INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é doença inflamatória intestinal (DI) que compromete a saúde do indivíduo, por ser condição crônica e recidivante do trato gastrointestinal. Entre suas complicações mais comuns estão as fistulas perianais que se formam quando há conexão anormal entre a parede intestinal e outro órgão, ou com a pele. A sua prevalência varia geograficamente, sendo o Brasil o único país da América Latina considerado com alta incidência de casos. Além disso, as fistulas perianais podem afetar cerca de 28% dos pacientes dentro de 20 anos após o diagnóstico.

Embora existam diferentes opções para controle da condição clínica, há pacientes refratários aos tratamentos disponíveis, e que necessitam de outras opções terapêuticas para controlar a inflamação gastrointestinal ou promover o processo de cicatrização das fistulas, sem efeitos. O uso de células-tronco mesenquimais (CTM) derivadas do tecido adiposo tem mostrado benefícios, sendo capaz de melhorar a regeneração ou reparo de tecidos danificados. Sua eficácia se deve principalmente ao potencial anti-inflamatório e imunomodulador, sendo que grande parte dos tratamentos não declaram a ocorrência de reações adversas associadas ao transplante.

Ainda é controverso na literatura a forma de manejo mais adequada para o transplante das CTM. Como exemplo, tem-se uma variedade de agentes administrados em fistulas perianais - cola de fibrina, plugues, solução de glicose hiperosmolal e doxiciclina, entre outros -. Sua eficácia é bem avaliada na literatura, porém, devido à grande variedade de agentes administrados, é difícil extrair conclusões específicas.

Assim, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura para determinar as diferentes formas de administração das CTM derivadas do tecido adiposo em seres humanos com doença de Crohn refratária luminal e fistulizante perianal.

MÉTODOS

Foram avaliados artigos da base de dados PubMed e ScienceDirect, publicados a partir de janeiro de 2008 a dezembro de 2018. Para tanto, procedeu-se a busca de resumos, empregando o operador booleano “and” entre os seguintes descritores: Crohn’s disease, fistulizing Crohn’s disease, luminal Crohn’s disease e transplantation of mesenchymal stem cells ou mesenchymal stem cell ou stromal cells.

Os artigos foram selecionados através dos seguintes critérios de exclusão: a) obter resultados favoráveis/desfavoráveis a partir do processo de intervenção no trato fistuloso perianal ou no lúmen/mucosa intestinal; b) ter amostra composta por indivíduos portadores da doença de Crohn refratária; c) ser publicado entre 2008 e 2018; e d) trabalhos envolvendo tratamento com CTM derivadas do tecido adiposo. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: a) estudos de revisão, editoriais, comentários ou cartas; b) sem descrição metodológica completa (objetivos, métodos e resultados); c) trabalhos que não envolvessem tratamento com CTM derivadas do tecido adiposo; d) estudos de fistulas em localização não perianal; e) estudos que incluíssem pacientes portadores de outra DI que não fosse a DC e f) trabalhos que não envolvessem indivíduos portadores da DC refratária. Também foi considerado critério de exclusão artigos duplicados, os quais foram eliminados manualmente.

De acordo com os critérios de elegibilidade, duas autoras (LB e ACMBAS) selecionaram os estudos de modo independente em duas etapas, avaliando o título e resumo e, posteriormente, pela leitura do texto completo. Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Intervenção com células-tronco mesenquimais na doença de Crohn luminal e fistulizante perianal

Para ambos os subtemas foram encontrados, respectivamente, um total de 11,525/7,680 artigos (PubMed: 982/522 e ScienceDirect: 10,543/7,158). Os descritores utilizados foram: Crohn’s disease (Mesh), luminal Crohn’s disease (TIAB), mesenchymal stem cells transplantation (Mesh), mesenchymal stem cell (Mesh) e stromal cells (Mesh) para ‘doença de Crohn luminal’ e Crohn’s disease (TIAB), mesenchymal stem cells transplantation (Mesh), mesenchymal stem cell (Mesh) e stromal cells (Mesh) para ‘doença de Crohn fistulizante perianal’. A exclusão dos trabalhos ocorreu da seguinte forma, respectivamente: estudo de revisão, editorial, comentário ou carta (1.813/1.915); metodologia incompleta (12/9); intervenção sem o uso de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (110/134); trabalhos realizados com animais (98/86); estudos que não envolvessem indivíduos com doença de Crohn refratária (213/323); não ter sido publicado nos últimos dez anos (9.247/5.175); e artigos duplicados (30/23). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, permaneceram, respectivamente: 02/15 artigos (PubMed: 01/10 e ScienceDirect: 01/09), os quais foram lidos na íntegra. Em seguida, para o subtema “doença de Crohn luminal” foi excluído um trabalho que não estava condizente com o critério: trabalhos envolvendo tratamento com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo. Já para o subtema “doença de Crohn fistulizante perianal” foram excluídos mais três que não estavam condizentes com o critério: ter amostra composta por indivíduos portadores da doença de Crohn refratária. Dessa forma, permaneceu um total de 01/12 trabalhos (Figura 1), respectivamente, que foram tabulados, com a discriminação dos itens a seguir: tipo da doença de Crohn, referência e design do estudo, número de participantes, origem das CTM, quantidade de CTM, tipo de transplante, tempo de acompanhamento (Figura 2), e ações prévias ao transplante das CTM, transplante das CTM (Figura 3).

FIGURA 1 – Fluxograma relacionado ao processo de seleção de artigos com os temas “doença de Crohn luminal” e “doença de Crohn fistulizante perianal”, respectivamente.
**FIGURA 2** – Características dos estudos de transplante das células-tronco mesenquimais nas fístulas perianais e no lúmen intestinal de pacientes com doença de Crohn refratária.

| Tipo da DC | Referência | Número de participantes | Origem das CTM | Quantidade de CTM | Tipo de transplante | Tempo de acompanhamento (meses) |
|------------|------------|-------------------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| Luminar   | Taddeo et al. 26 | Relato de caso 1 | NI | 2 x 10⁶ células/kg de injeção 2 infusões | Autólogo | NI |
|           | Garcia-olmo et al. 16 | Ensai clínico fase II 50 | Subcutâneo (região abdominal) por lipossirurgia | 1ª dose = 2 x 10⁷ 2ª dose (se necessário) = 6 x 10⁷ | Autólogo | 12 |
|           | Herreos et al. 18 | Ensai clínico fase III 200 | Subcutâneo (região abdominal) por lipossirurgia | 1ª dose = 2 x 10⁷ 2ª dose (se necessário) = 6 x 10⁷ | Autólogo | 12 |
|           | De la Portia et al. 19 | Ensai clínico fase I-ila 24 | Subcutâneo por lipossirurgia | 1ª dose = 2 x 10⁷ 2ª dose (se necessário) = 4 x 10⁷ | Alopérgico | 6 |
| Fístulante | Cho et al. 27 | Ensai clínico fase I 10 | Subcutâneo (região abdominal) por lipossirurgia ou subcutâneo (região da coxa) por extração | Grupo 1 = 1 x 10⁶ Grupo 2 = 2 x 10⁷ Grupo 3 = 4 x 10⁷ | Autólogo | 8 |
|           | Cho et al. 28 | Ensai clínico fase II 41 | Subcutâneo por lipossirurgia ou extração | Diâmetro da fistula = 1 cm = 3 x 10⁶ células/cm Diâmetro da fistula > 1 cm e ≤ 2 cm = 5 x 10⁶ células/cm 2ª dose (se necessário) = 4,5 x 10⁷ células/cm | Autólogo | 24 |
|           | Sanz-Baro et al. 29 | Série de relatos de caso 5 | Subcutâneo (região abdominal) por lipossirurgia | Paciente 1 = 6,6 x 10⁶ e 2 x 10⁷ Pacientes 2, 3, 4 e 5: 2 x 10⁷ | Autólogo e alopérgico | | |
|           | Garcia-Arranz et al. 30 | Ensai clínico fase I-ila 11 | NI | 1ª dose = 2 x 10⁷ 2ª dose (se necessário) = 4 x 10⁷ | Alopérgico | 25 |
|           | Pared et al. 31 | Ensai clínico fase I-ila 107 | Subcutâneo por lipossirurgia | 1,2 x 10⁹ | Alopérgico | 6 |
|           | Dietz et al. 32 | Ensai clínico fase I 18 | Subcutâneo (região abdominal) por extração | 20 x 10⁹ células/plugue | Autólogo | 6 |
|           | Philanderinos et al. 33 | Ensai clínico fase I 1 | Por lipossirurgia | FVE = 150 ml / Microfatas = 14 ml | Autólogo | 6 |
|           | Wainstein et al. 34 | Ensai clínico fase III 9 | Subcutâneo por lipossirurgia | 1 x 10⁶ a 1,2 x 10⁷ | Autólogo | 21 a 37 |
|           | Pared et al. 35 | Ensai clínico fase III 103 | Subcutâneo por lipossirurgia | 1,2 x 10⁹ | Autólogo | 25 |

DC=doença de Crohn; CTM=célula-tronco mesenquimal; NI=não informado.

**FIGURA 3** - Avaliação do transplante das células-tronco mesenquimais nas fístulas perianais e no lúmen intestinal de pacientes com doença de Crohn refratária.

| Tipo da DC | Referência | Ações prévias ao transplante de CTM | Transplante de CTM |
|------------|------------|-----------------------------------|-------------------|
| Luminar   | Taddeo et al. 26 | Realização de exame físico, colonoscopia, ressonância magnética e exames laboratoriais. Tratamento medicamento com saponina e prednisona. Pré-tratamento das células com IFN-gama. | Realização de 2 infusões sistêmicas de CTM. |
|           | Garcia-olmo et al. 16 | Curetagem dos tratos fistulosos e fechamento da abertura interna com pontos de Vicryl. | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Herreos et al. 18 | Curetagem dos tratos fistulosos e fechamento da abertura interna com pontos de Vicryl. | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | De la Portia et al. 19 | Curetagem dos tratos fistulosos, fechamento da abertura interna com sutura absorbível e pré-tratamento das células com IFN-gama. | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
| Fístulante | Cho et al. 27 | Curetagem dos tratos fistulosos e fechamento da abertura interna com pontos de Vicryl. | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Cho et al. 28 | Curetagem dos tratos fistulosos e fechamento da abertura interna com pontos de Vicryl. | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Sanz-Baro et al. 29 | Curetagem dos tratos fistulosos e fechamento da abertura interna com sutura absorbível | Injeção das CTM na área submucosa do trato e à abertura interna abdominal. |
|           | Garcia-Arranz et al. 30 | Curetagem dos tratos fistulosos e adição de retalho vaginal ou retalho retalhado (se necessário) | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Pared et al. 31 | Curetagem dos tratos fistulosos e se necessário colocação de seton. Remoção do seton e suturação da abertura interna com sutura absorbível de poliglicatina | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Dietz et al. 32 | Curetagem dos tratos fistulosos e se necessário colocação de seton. Remoção do seton e suturação da abertura interna com sutura absorbível de poliglicatina | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Philanderinos et al. 33 | Curetagem dos tratos fistulosos e se necessário colocação de seton. Remoção do seton e suturação da abertura interna com sutura absorbível | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Wainstein et al. 34 | Curetagem dos tratos fistulosos e se necessário colocação de seton. Remoção do seton e suturação da abertura interna com sutura absorbível | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |
|           | Pared et al. 35 | Curetagem dos tratos fistulosos e se necessário colocação de seton. Remoção do seton e suturação da abertura interna com sutura absorbível | Injeção das CTM, com agulha longa e fina, nas paredes do trato: metade nas canais internos e metade à abertura interna. Selagem dos tratos com colo de fibra. |

DC=doença de Crohn; CTM=célula-tronco mesenquimal; NI=não informado; INF=interferon; FVE=fração vascular estromal; PRP=plasma rico em plaquetas.

**ABCD Arq Bras Cir Dig 2019;32(4):e1465**
RESULTADOS

As principais características dos 13 estudos incluídos estão detalhadas nas Figuras 2 e 3. Entre estes, um é sobre DC luminal e 12 são sobre DC fistulizante perianal.

Revisão do objetivo central

**Formas de administração das CTM no trato fistuloso perianal e no lúmen intestinal de pacientes com DC refratária**

Quanto à dose de CTM, o número de células transplantadas variou de 2x10^6 a 1,2x10^9, sendo que dois estudos infundiram um volume de células proporcional ao tamanho do lúmen intestinal e os outros a quantidade de células obtidas em cultivo, independentemente do tamanho do lúmen fistuloso. Em relação à infusão das células com outras substâncias, em dois estudos as CTM passaram por um pré-tratamento com interferon-γ (IFN-γ), e somente em cinco trabalhos elas foram injetadas misturadas à solução, sendo que em um deles foi solução de trombina e fibrinogênio, plasma rico em plaquetas em dois outros com cola de fibrina.

A obtenção do tecido adiposo se deu a partir de fontes semelhantes. Dez estudos fizeram uso de tecido subcutâneo e oito transplantou autólogo. O córtex adiposo foi obtido em cinco trabalhos e os demais não informaram. Dez estudos coletaram o tecido adiposo por meio da técnica de liposucción e três por meio da técnica de extração para obtenção de tecido adiposo microfragmentado. Dois trabalhos não relataram nem a fonte nem a forma de obtenção do tecido adiposo e um referiu apenas a forma de obtenção do tecido adiposo.

A comparação do método de transplante das CTM estava possível apenas para a DC fistulizante perianal. Cinco estudos realizaram transplante autólogo e oito transplantaram autólogo e oito transplantaram oclusão interna decorrente da investigação, dependendo do paciente. Já para a DC fistulizante perianal, o transplante ocorreu por infusão sistêmica.

Quanto à preparação dos tratamentos fistulosos para a infusão celular, 11 estudos descreveram a realização dos procedimentos de curaagem, um de drenagem, dez fechamento das aberturas internas com sutura absorbível, cinco com a descrição de colocação prévia de seton e posterior retirada antes da infusão celular e dois descreveram o uso de retalhos (vaginais e/ou retalhos) para fechamento da abertura interna.

Sobre o uso de instrumentos para a infusão das células, um trabalho realizou o procedimento por meio da introdução de plugues com CTM, e os demais fizeram a aplicação direta na fistula com auxílio simples de agulha.

A maioria realizou o procedimento de extração das CTM em ambiente laboratorial para posterior injeção destas células. No entanto, um trabalho realizou a injeção da fração vascular estromal derivada do tecido adiposo e o enxerto de microfats na fistula.

A descrição do procedimento de transplante mostrou-se homogênea na maioria dos estudos. A injeção das CTM por todo o trajeto fistuloso, principalmente nas paredes do trato, fez-se presente, destacando uma injeção superficial de até 2 mm em alguns trabalhos. O fechamento da fistula após a injeção celular foi citada por poucos autores, por meio da cola de fibrina ou sutura absorbível.

DISCUSSÃO

Características dos estudos no trato fistuloso e no lúmen intestinal

Este trabalho de revisão mostra o interesse crescente pelo transplante de CTM derivadas do tecido adiposo por diferentes técnicas, porém com o objetivo comum de potencializar o tratamento de pacientes com DC refratária que têm ou não fistulas perianais. Os resultados indicam que a literatura carece de estudos quando este enfoque se volta para pacientes com DC luminal. Em recente revisão de literatura, observa-se que infusões sistêmicas de CTM para tratar DC luminal têm sido experimentadas, sendo a fonte destas células preferencialmente a medula óssea. Em trabalho de Bor et al., apenas quatro estudos com o objetivo de tratar a DC luminal com a infusão sistêmica de CTM foram levantados. Entre estes, três tinham como fonte e medula óssea e um o córtex umbilical. Estes fatores contribuem para justificar o enquadramento de apenas um trabalho nesta revisão, sugerindo que deve haver mais tentativas que façam uso do tecido adiposo como fonte.

A quantidade de células transplantadas variou entre os estudos. Isto pode ser justificado pelas diferentes técnicas de isolamento e cultura in vitro, o que faz com que protocolos distintos exerçam diferentes influências sobre o crescimento das CTM. Assim, o uso de meios de cultura diversos, a densidade e hipóxia celular, uso de frascos de cultura de tamanhos diferentes, bem como a adição de fatores de crescimento durante o cultivo, além das características do doador (idade, gênero, etnia, índice de massa corporal e histórico médico), tipo de tecido adiposo (amarelado/marron) e localização (subcutâneo/gordura visceral), podem interferir no resultado final. Alguns estudos descreveram o uso de suplementos que auxiliam no processo de expansão celular, como o soro bovino feto, albumina humana e fator de crescimento de fibroblastos. No entanto, a dosagem ideal para aumentar as taxas de cura permanece como uma questão importante e se definir, juntamente com o momento ideal para injeções repetidas e a otimização dos protocolos de tratamento.

Embora não seja o foco desta revisão a análise dos protocolos de isolamento e expansão das células-tronco, a sua padronização pode garantir que terapias baseadas em CTM se tornem abordagens generalizadas. Sobre este aspecto, há pequena disparidade entre o local em que o tecido adiposo é obtido nos artigos analisados. Entre aqueles que disponibilizaram a informação, o tecido adiposo da região subcutânea foi o mais requerido, principalmente pela técnica de liposucción. Alguns tecidos são mais ricos em células-tronco, o que faz com que sejam mais utilizados. Realmente o tecido adiposo subcutâneo é considerado uma fonte facilmente acessível em grandes quantidades por procedimentos minimamente invasivos. A liposucción é pouco invasiva, de baixo custo e fornece um número adequado de células mesmo em pequenas quantidades. Além disso, o abdome é o local mais comum de coleta de gordura, seguido das regiões trocantéricas e interior das coxas e joelhos, o que também está de acordo com os estudos desta revisão.

Obtendo-se quantidades suficientes de CTM in vitro, a aplicação clínica delas no paciente pode ocorrer de forma autóloga ou alógênicas. Ressalva-se que a habilidade de inibir respostas imunes confere também à CTM a proteção contra rejeição aos transplantes. No entanto, o risco de CTM alógênicas serem rejeitadas por pacientes imunocompetentes é maior. Nesta revisão a maioria dos estudos enquadrados optou por transplante autólogo. Este tipo de transplante é considerado a melhor opção, pois as chances de estimular uma resposta imunológica no organismo é praticamente nula. Outro ponto a se considerar é que a sobrevida das CTM autólogas no organismo é superior comparado a material que provém de um doador. Quanto ao produto que pode ser transplantado no paciente com DC refratária, diferentes alternativas foram utilizadas nos artigos, como o uso exclusivo de CTM, da fração vascular estromal (FVE) e de microfats. O mecanismo de regeneração tecidual pela FVE e do enxerto de pequenas partículas de gordura (microfats), vêm sendo investigado. A FVE consiste em uma população heterogênea...
de células, incluindo CTM, porém com presença variável destas entre os pacientes (~3% da FVE é composta por CTM)15. Salgado et al.16,17 afirmam que esta fração é capaz de promover angiogênese, cicatrização de feridas e diferenciação das células-tronco, o que seria atribuído aos efeitos paracrinos das suas células. Além disso, o transplante de microfats é associado à correção de cicatrizes e regeneração de feridas, por exemplo18. No entanto, Philandriano et al.19, mesmo obtendo bons resultados, apresentaram o primeiro relato da literatura que fez uso combinado destes dois produtos para tratar fistulas perianais na DC, o que suscita a necessidade de mais trabalhos comparando a eficácia dos três tratamentos.

Uma série de casos20 verificou a eficácia do tratamento de fistulas perianais enterocutâneas com CTM derivadas do tecido adiposo e FVE. Os pacientes que receberam as CTM expandidas in vitro tiveram maior obtenção da cura comparado ao outro grupo. A FVE pode proporcionar bons resultados; no entanto, por apresentar uma população de células bastante heterogênea, é essencial compreender o mecanismo de ação antes de introduzi-la na prática clínica comum, o que já vem sendo discutido muito na literatura quando o transplante é de células-tronco. Por outro lado, Philandriano et al.21,22 responderam que muitos tiros de tratamento de fistulas perianais mostraram o papel de custo-e-fetividade do tratamento, uma vez que a obtenção da FVE, requer apenas algumas horas, e não semanas como é o caso das células-tronco, permitindo que a liposucción e a rejeição sejam realizadas no mesmo dia. Assim, entende-se que novas estratégias terapêuticas vêm sendo investigadas para o tratamento de pacientes com fistulas perianais associadas à DC refratária, mas que a viabilidade destes procedimentos deve ser testada em grupos maiores de indivíduos, bem como a comparação da sua eficácia.

Avaliação do transplante das células-tronco mesenquimais na fistula perianal e no lúmen intestinal

O transplante propriamente dito requer o preparo da região que irá receber o produto (CTM, FVE ou microfats). Os estudos da Figura 2, que disponibilizaram informações, relataram cuidados semelhantes com os participantes antes de realizar o transplante. Três etapas se mostraram padrão, como a curtagem do epitélio dos tratos fistulosos, colocação e remoção posterior de setons e sutura dos tratos com fios absorvíveis. O processo de curetagem tem como objetivo a exposição das CTM a um tecido saudável, sendo considerado mecanismo efetivo e reconhecido entre os tratamentos. Neste processo, a colocação de setons pode ser útil por evitar a formação de abscessos, visto que mantém limpo o trajeto da fistula; mas pode levar à formação de um tecido fibrotico em alguns casos o que diminuiria o fornecimento sanguíneo local para a injeção das células. Além disso, entre os estudos que fizeram uso de setons, o momento em que foi colocado variou de 1-2 semanas23,24,25 até 4-6 semanas26 antes da sutura da fistula e da injeção celular, com remoção imediatamente antes destas etapas. Entre as suturas absorvíveis especificadas, foram citados pontos de Vicryl® e de poliglactina. Apesar de não haver restrição quanto ao tipo de material utilizado para suturar, a poliglactina está entre as mais indicadas pela literatura1.

Durante o processo de injeção celular, o uso da cola de fibrina foi citado, tanto em combinação com as CTM16,17, quanto para fechar as fistulas após a infusão das células1. Kotze et al.20 descreveram que o manejo cirúrgico de retirada de setons e o processo de curetagem podem ser considerados a melhor abordagem antes de injetar a cola. Ela não é considerada produto citotóxico, apresenta capacidade de estimular a adesão e o crescimento celular, sendo estudada como um veículo para as CTM no campo da medicina regenerativa1. Neste aspecto, o interesse pela aplicação da cola de fibrina, principalmente em tratamento conjunto com as células-tronco em fistulas perianais, está associado à capacidade de cicatrização, tanto pela ação de angiogênese da matriz de fibrina1 e das CTM, quanto pela capacidade de secreção de fatores de crescimento e de diferenciação celular27. No entanto, sua aplicação em combinação com CTM deve ser cuidadosa, visto que não há evidências científicas suficientes para sua recomendação, e também por ainda não existir um protocolo definido para seu uso27.

Diversas terapias biológicas para tratamento da DC refratária vêm sendo exploradas e foram aqui identificadas. Citam-se o uso de retalhos teciduais28, plugeus preenchidos com células12 e aplicação do plasma rico em plaquetas30. O uso destas terapias em conjunto com as CTM surge pelo interesse de melhorar a eficácia do tratamento, diminuindo o risco de incontínens nos pacientes. Assim, há a necessidade de estudos que comparar a eficácia dos diferentes modos de administração das CTM, bem como se a administração direta e exclusiva das células é superior ao uso conjunto de terapias biológicas. No entanto, sabe-se que elas podem ser úteis também para manter as CTM no local administrado por tempo maior, o que contribui com aumento das taxas de cura11.

Embora o tratamento baseado em FVE possa aumentar a capacidade regenerativa dos tecidos, melhorando os resultados cirúrgicos, ainda não há diretrizes cirúrgicas claras para a aplicação da terapia com células-tronco16. Nesta revisão, o local de administração mostrou-se padrão na maioria dos trabalhos, com a infusão tanto nos orifícios internos quanto nos orifícios externos das fistulas, frisando a injeção nas paredes do trato fistuloso6,7,11,15,16,24,25,36. Estas técnicas estão de acordo com protocolo recente publicado passo a passo sobre o tratamento de fistulas perianais com CTM17. Neste, os autores acrescentaram que as células não devem ser injetadas em contato com o lúmen da fistula, nem longe das paredes do trato, uma vez que apresentam efeito local e podem estar sendo eliminadas com secreções pós-operatórias.

CONCLUSÃO

O uso de CTM a partir do tecido adiposo é promissor, conferindo destaque principalmente para o transplante autólogo. No entanto, o transplante na região luminal deve ser mais investigado. A injeção exclusiva de CTM em fistulas perianais é mais explorada quando comparada ao tratamento conjunto com outros produtos, que devem ser utilizados com cautela e apresentar técnicas padronizadas ao serem utilizados em estudos clínicos. Entre o transplante de CTM e da FVE, esta última vem sendo estudada, porém sem evidências o suficiente de que exerça a mesma ação eficaz sobre o processo de cicatrização de fistulas perianais. Em contrapartida, a forma de preparo da região fistulosa, bem como o local de transplante das células, mostrou-se padrão entre a maioria dos autores, demonstrando que os estudos vêm seguindo cuidados médicos semelhantes.

ORCID

Luana Bernardi: 0000-0002-8650-3105
Carlos Henrique Marques Dos Santos: 0000-0001-5226-0355
Verônica Assalin Zorgetto Pinheiro: 0000-0001-8898-4216
Rodrigo Juliano Oliveira: 0000-0003-3514-3346
Andréia Conceição M. B. Antonioli-Silva: 0000-0002-2525-7019

REFERÊNCIAS

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn’s disease. Lancet. 2012;380:1590-1605.
2. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. The Incidence and Prevalence of Crohn’s Disease in Global Scale. SOJ Immunol. 2015;3(2):1-6.
3. Bauchert D, Czeizel M, et al. Treatment of Crohn’s disease with mesenchymal stem cell therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn’s disease - review of pathomechanism and existing clinical data. Expert Opin Biol Ther. 2018,18(7):737-745.
Cells. J Gastrointest Surg. 2018;Jul 31.

Treatment of Perianal Fistula with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. J Gastrointest Surg. 2018;Jul 31.

Sanz-Baro R, García-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Herreros MD, García-Olmo D. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula advanced therapy trial 1) and long-term evaluation. Dis Colon Rectum. 2012;55:762-772.

Herreros MD, García-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, García-Olmo D. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula advanced therapy trial 1) and long-term evaluation. Dis Colon Rectum. 2012;55:762-772.

Ferrari R, Aksoy D, García Arranz M, Marra KM, Zhang L. Analysis of the clinical characteristics of perianal fistulising crohn’s disease in a single center. ABCD, arq. bras. cir. dig. 2019;32(4):e1465.