

Células-tronco contra a esclerose sistêmica

Grupo de cientistas brasileiros e americanos estuda há 10 anos as implicações da terapia em portadores da doença autoimune. O estudo mais recente indica que o procedimento não é recomendado para pacientes que também sofrem de complicações cardíacas

» BRUNA SENSÉVE

O transplante de células da medula óssea em pacientes com doenças autoimunes reumatológicas, como lúpus, esclerose sistêmica e artrite reumatoide, divide opiniões na comunidade médica. O procedimento é, hoje, muito usado em pacientes com tumores hematológicos graves e que têm como principal chance de sobrevivência a arriscada "reprogramação do sistema imunológico". Perigosa porque, antes do transplante, o paciente é submetido a uma intensa terapia imunossupressora, em que todas as defesas do organismo são devastadas e dão lugar a um novo exército de células sem qualquer informação prévia das antigas batalhas. O corpo fica frágil e passível de infecções e invasões de microorganismos estranho até que receba os novos grupamentos de células de defesa. A teoria do combate é perfeita. A grande questão está em saber quais pacientes podem resistir a essa última grande batalha.

Na busca pelo uso dessa terapia em pacientes que sofrem com a esclerose sistêmica, um grupo formado por pesquisadores brasileiros e norte-americanos publica, na edição desta semana da revista *The Lancet*, novidades para a aplicação e a triagem de pacientes passíveis ao tratamento. Atualmente, a esclerose sistêmica mostra-se especialmente interessante para a evolução clínica desses transplantes, já que os resultados das estratégias atuais contra o mal, incluindo os das terapias biológicas, são muitas vezes insatisfatórios. Após uma análise retrospectiva de 90 indivíduos transplantados e acompanhados em média por três anos, cientistas brasileiros e americanos que participam da equipe de pesquisa concluíram que o procedimento não é indicado a pacientes com esclerose sistêmica difusa ou limitada e comprometimento cardíaco grave.

O passo parece pequeno e a conclusão sem tanta relevância para o todo, mas a atual coordenadora do time brasileiro, Belinda Simões, esclarece que, agora, a grande definição necessária para a aprovação do uso clínico do transplante de células-tronco é descobrir quem pode e quem não pode se submeter ao tratamento. "Sempre quando você oferece uma terapia nova, ela tem benefícios e riscos. Nesse caso, conseguimos demonstrar que pacientes com comprometimento cardíaco têm um risco muito grande."

Sobrevida

Do total de 90 pacientes que participaram da pesquisa, 35 estão no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto (HCFMUSP-RP) e outros 55, na Universidade de Northwestern, em Chicago, nos Estados Unidos. As duas instituições trabalham em parceria há quase uma década para garantir a exatidão da técnica

e os parâmetros de uso do transplante em indivíduos que sofrem de esclerose sistêmica. O trabalho teve início com o professor Richard Burt, chefe da Divisão de Medicina Imunoterápica para Doenças Autoimunes da universidade americana, e o pesquisador brasileiro **Júlio Voltarelli**, morto há um ano.

Cinco dos voluntários que participaram do estudo recente, o equivalente a 6%, morreram de causas relacionadas com o tratamento, sendo quadro devido a complicações cardiovasculares. A quinta morte foi seguida de uma infecção sem doença cardíaca subjacente documentada. A sobrevivência dos pacientes foi de 78% em cinco anos e a sobrevida livre de reincidência da doença foi de 70% em cinco anos. Ao comparar os pacientes transplantados e o estágio da doença em que estavam antes do tratamento, foram observadas melhorias significativas com o tratamento. A elasticidade da pele e a capacidade vital foram reforçadas. Não houve um incremento da capacidade pulmonar total, mas uma estagnação do processo destrutivo da doença pode ser percebido. Essas características benéficas do tratamento são importantes para aliviar os principais sintomas da doença (leia **Para saber mais**).

Indicação

O coordenador da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia, Percival Degraça Sampaio Barros, explica que o transplante de medula óssea inicialmente tinha uma mortalidade muito elevada, cerca de 20% ou mais. Porém, com a melhoria da qualidade do procedimento e a diminuição dos riscos para o paciente, ele passou a não ser destinado somente aos portadores de tumores hematológicos graves e começou a ser testado para outras doenças autoimunes. "O que a gente discute é que, hoje em dia, não é possível encaminhar todos os pacientes com quadro de pele ou pulmão. É um número muito grande. Temos que tentar escolher quais são as pessoas que vão responder ao tratamento convencional. Como o transplante não é um procedimento tão simples, não é o objetivo que ele seja usado em todos os pacientes", detalha Barros.

Ele afirma que o ideal é saber pelos testes qual o paciente que não responderá bem ao tratamento convencional, mas nem sempre isso é possível. "Muitas vezes, descobrimos isso só depois que o paciente usou a medicação e não surtiu efeito. A minha preocupação não é do procedimento não funcionar. Ele funciona." A questão seria, de acordo com Barros, não expor as pessoas à terapia mais agressiva quando o tratamento convencional pode ser da mesma forma efetivo. "Temos que ficar bastante atentos para pegar o mais precoce possível aquele paciente que não vai responder à medicação porque ele pode ser submetido a um tratamento um pouco mais agressivo, que baixa mais a imunidade."

Homenagem ao pioneiro

O artigo científico publicado na *The Lancet* prestará uma homenagem a Júlio César Voltarelli, um dos pioneiros no estudo das células-tronco no Brasil. Um obituario contará a importância da trajetória do brasileiro para a comunidade científica internacional. Pesquisador por mais de 35 anos, ele ficou conhecido por suas contribuições à medicina, na área de transplante de células-tronco hematopoéticas em doenças autoimunes e, especialmente, no tratamento do diabetes mellitus tipo I e da esclerose múltipla. Voltarelli morreu aos 63 anos em 21 de março do ano passado, após ser submetido dias antes a um transplante de fígado.

Inflamação crônica dos tecidos

A esclerose sistêmica é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, ligada a fatores autoimunes. Causa um endurecimento da pele, que se torna mais espessa, brilhante e escura. A agressão é sistêmica porque passa a atingir os pulmões, os rins, o esôfago, os vasos sangui-

neos e as articulações, onde pode provocar também a fibrose. Normalmente, os sintomas iniciais são alterações de temperatura, conhecidas como fenômeno de Raynaud, em que as extremidades ficam muito frias, os dedos inchados, pálidos e arroxeados devido à contração dos vasos sanguíneos. Quando a circulação é restabelecida e a tem-

peratura volta ao normal, mãos e pés ficam bem vermelhos. Sintomas mais graves podem surgir com o agravamento da doença autoimune, como a formação de tecido fibroso e cicatrizado nos vasos, no coração, nos rins, no esôfago e nos pulmões, que acarreta perturbações gástricas, respiratórias, cardiovasculares e até a hipertensão.

Demanda trará novos desafios

“A procura do transplante de células-tronco como um tratamento para a esclerose sistêmica vai provavelmente aumentar em um grupo selecionado de doentes para os quais poucas opções alternativas de tratamento existem, especial-

mente se a melhoria da função pulmonar for conquistada de forma segura. Idealmente, o tratamento deve ocorrer em estudos clínicos prospectivos. A raridade de pacientes de mau prognóstico apresenta, no entanto, um desafio, a menos que redes nacionais de esclerose sistêmica se concen-

trem em encaminhamentos iniciais aos centros especializados.”

John Snowden,
secretário de Doenças Autoimunes do Grupo Europeu de Sangue e Transplante de Medula e diretor médico da Sociedade Internacional para Terapia Celular

DEFESA RECONSTRUÍDA

Cientistas avançam nos estudos em torno do tratamento de pacientes com esclerose sistêmica utilizando o transplante de células-tronco da medula óssea. A terapia não é indicada para os que sofrem também de uma condição cardíaca grave.

▶ TRATAMENTO

▶ Primeira fase



- 1 Após uma avaliação detalhada da saúde geral do paciente, ele é submetido ao tratamento normal contra a doença, à base de ciclofosfamida, que impede a multiplicação e a ação de células malignas no corpo



- 2 O doente recebe também uma injeção com uma substância que promove a circulação de células-tronco no sangue, que são colhidas e congeladas

▶ Segunda fase

- 1 Quando ocorre o transplante, o paciente recebe um tratamento quimioterápico mais forte para apagar as informações do sistema imunológico, fazendo com que cesse o autoataque, característica de doenças autoimunes, como a esclerose sistêmica



- 2 Como a quimioterapia é tóxica também para a medula óssea, o paciente perde sua "fábrica" de células



- 3 As células-tronco colhidas na primeira fase do tratamento são, então, devolvidas ao organismo e passam a desenvolver novamente todo o sistema imunológico do indivíduo



- 4 O sistema imunológico é tão novo que o paciente precisa receber todas as vacinas novamente e fica bastante debilitado no início da progressão do tratamento, já que o corpo ainda está trabalhando para formar as suas defesas

RESULTADOS

Participaram da pesquisa **90 pacientes**, sendo 35 no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto (SP) e 55 na Escola de Medicina Feinberg da Universidade de Northwestern, em Chicago (EUA)

Cinco pacientes (6%)

morreram de causas relacionadas com a intervenção testada. Das mortes, quatro aconteceram devido a complicações cardiovasculares. A quinta morte foi seguida de uma infecção sem doença cardíaca subjacente documentada

A sobrevivência dos pacientes foi de **78% em 5 anos** e a sobrevida livre de recorrência da doença foi de **70% em 5 anos**

Foram observadas melhorias após o transplante, como o reforço da elasticidade da pele e da capacidade vital

A capacidade pulmonar total não teve uma melhora significativa, mas alcançou um ponto de estagnamento no avanço da doença

Fonte: The Lancet

