



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

LUIZ GUSTAVO DE QUADROS

**Evolução Clínica e Endoscópica na Doença de Crohn após
o Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas**

**Recife
2015**

LUIZ GUSTAVO DE QUADROS

**Evolução Clínica e Endoscópica na Doença de Crohn após
o Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador

Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

Prof. Associado do Depto. de Medicina Clínica, CCS-UFPE

Co-Orientador

Dr. Josemberg Marins Campos

Prof. Depto. de Cirurgia, CCS-UFPE

Linha de Pesquisa

Infecção em Cirurgia

**Recife
2015**

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

Q1e Quadros, Luiz Gustavo de.
Evolução clínica e endoscópica na doença de Crohn após o transplante de células-tronco hematopoiéticas / Luiz Gustavo de Quadros. – Recife: O autor, 2015.
99 f.: il.; tab.; quadr.; 30 cm.

Orientador: Lucio Vilar Rabelo Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença de Crohn. 2. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. 3. Transplante autólogo. 4. Colonoscopia. 5. Classificação. I. Rabelo Filho, Lucio Vilar (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-003)

LUIZ GUSTAVO DE QUADROS

Evolução Clínica e Endoscópica na Doença de Crohn após o Transplante de
Células-tronco Hematopoiéticas

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de
Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: 14/12/2015

Banca Examinadora

Prof(a). Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz (Presidente)

Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Prof(a). Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Prof(a). Dr. Milton Artur Ruiz

Instituição: USP

Assinatura: _____



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR**

Prof. Nicodemus Teles de Pontes Filho

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
CHEFE**

Prof. Saulo Monteiro dos Santos

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO**

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. Josemberg Marins Campos

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Prof. Carlos Teixeira Brandt
Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto
Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. Josemberg Marins Campos
Prof. Josimário Silva
Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho
Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Prof. Salvador Vilar Correia Lima
Prof. Sílvio Caldas Neto

Dedico esta obra a minha esposa Clicia e meus filhos Tiago e Artur,
que são a razão de seguir em frente

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que nos deu capacidade para construirmos a jornada.

A minha esposa **Clicia**, por fazer parte da minha vida.

A meu orientador, **Dr Lucio Vilar** pelo auxílio e pela disponibilidade.

Ao meu co-orientador, **Dr Josemberg Campos**, pelo incentivo,
amparo e confiança no trabalho.

Ao **Dr Milton Artur Ruiz**, pelo dia a dia, pelos ensinamentos, pela
disponibilidade, pelas horas e horas de incansável trabalho e
principalmente pela amizade.

Às **Dras Lilian Piron e Tatiana**, pela ajuda, disponibilidade e
amabilidade.

RESUMO

Introdução: Não existe atualmente uma terapia para tratamento de pacientes com Doença de Crohn refratária quando os tratamentos convencionais como antiinflamatórios, esteroides, imunossuppressores e agentes biológicos anti-TNF alfa falham. Neste contexto o Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH) pode ser uma alternativa.

Objetivos: O objetivo do estudo foi determinar, após o TACTH, os resultados clínicos e endoscópicos e a toxicidade imediata nos pacientes com Doença de Crohn (DC) refratários na primeira série brasileira de dez (10) casos realizados em uma única instituição.

Casística e Métodos: Foram estudados retrospectivamente dez pacientes com DC refratários submetidos ao TACTH. O critério de inclusão foi um Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI) maior que 240, Índice Crônico de Gravidade Craig (CSI) maior que 17, Harvey Bradshaw índice maior que quatro, doença comprovada colonoscopicamente e não respondedores a, pelo menos, dois agentes biológicos anti TNF alfa.

O tratamento foi feito com ciclofosfamida e timoglobulina, seguido de infusão de células-tronco de sangue periférico não manipuladas e não selecionadas, colhidas por leucaférese após condicionamento com Ciclofosfamida.

Avaliação do TACTH durante o período de mobilização e condicionamento até os primeiros 30 dias após o procedimento foi feita utilizando os Critérios NCI Common Toxicity Criteria Questionnaire, CAI e questionário de qualidade de vida (QV) Short Form 36.

Avaliação por colonoscopia foi realizada utilizando como parâmetros as classificações de Rutgeerts, Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Chron (CDEIS) e escore endoscópico simples para Crohn (SES-CD), seis meses após o procedimento em sete pacientes.

Resultados: A análise foi disponível para 10 pacientes (6 femininos e 4 masculinos), a idade média foi de 34 ± 8 anos (24-50), com CAI no momento do transplante com mediana 311,6 (240 - 450,2), doença grave em quatro (57,1%) e três (42,9%) com doença moderada. Classificação Montreal, Idade: A1 28,6%, A2 57,1% e A3 14,3%; principais manifestações extraintestinais doenças autoimunes associadas: 42,9% B1, B2 42,9% e B1P: 14,3%; distúrbio gastrointestinal locais: L1: 14,3%, L3: 71,4%, L4: 14,3%.

Apenas a toxicidade hematológica foi observada em todos os pacientes nas fases de mobilização e condicionamento: leucopenia, granulocitopenia, linfocitopenia, trombocitopenia e hipotensão em um paciente.

Como toxicidade gastrointestinal, foi comum o surgimento de náuseas durante alguns dias em todo o período de mobilização e condicionamento. Também foram encontrados febre sem infecção em dois pacientes, assim como farmacodermia e infecção fúngica após enxerto, diagnosticada por CT de tórax, em um mesmo paciente.

Nos primeiros 30 dias, apenas um paciente parecia ter reativação de CMV mas não confirmada. Qualidade de vida foi melhor em todos os pacientes e, em três domínios, esta melhora foi estatisticamente significativa.

Conclusão: O procedimento foi seguro, com baixa toxicidade hematológica e com impacto clínico no CAI e na QV.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Transplante Autólogo. Colonoscopia. Classificação.

ABSTRACT

Introduction: Currently no therapy exists to treat refractory Crohn disease when the conventional treatments based in anti-inflammatory, steroids, immunosuppressant and/or a biologic anti-TNF- α failed. In this scenario, Autologous Hematopoietic Stem cell Transplantation (AHSCT) may be an alternative.

Goals: The objective of study was to determine, after AHSCT, the clinic and endoscopy outcome, as well as the immediate toxicity of patients with refractory Crohn's disease in the first Brazilian case series of ten (10) patients from a single institution.

Patients and Methods: Were studied ten patients retrospectively. The inclusion criteria were Crohn Disease Activity Index (CDAI) greater than 240, Craig Chronic severity index (CSI) greater than 17, Harvey Bradshaw index greater than four, comproved active disease by endocolonoscopy and lack of response to at least two anti TNF α biologic agents.

The treatment was done with Cyclophosphamide and Thymoglobulin followed by infusion of unmanipulated and unselected peripheral blood stem cells, obtained by leukapheresis after Cyclophosphamide conditioning.

The evaluation the Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation during mobilization and conditioning period until the first 30 days after the procedure was performed using the NCI Common Toxicity Criteria Questionnaire, Chronic Disease Activity Index (CDAI) and Quality of Live (QoL) Short Form 3 questionnaire and Clinical Outcome Parameters.

The evaluation by colonoscopy was dose through parameters Rutgeerts, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity and Simple Endoscopic Score for Crohn's six months after the procedure in seven patients.

Results: The analysis was available for 10 patients (6 female and 4 male), with median age was 34 ± 8 years (24-50), with median CDAI at time of Transplantation of 311,6 (240 - 450,2) severe disease in four (57,1%) and moderate disease in three (42,9%). Montreal classification, Age: A1 28,6%, A2 57,1% e A3 14,3%; major extra intestinal manifestations associated autoimmune disorders: B1 42,9%, B2 42,9% e B1p:14,3%; gastrointestinal local disorder: L1: 14,3%, L3: 71,4%, L4: 14,3.

Only hematologic toxicity was observed in all patients in mobilization and conditioning phases. Leukopenia, granulocytopenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, and hypotension were found in one patient.

Concerning gastrointestinal toxicity, nausea was a frequent complaint for several days throughout the period of mobilization and conditioning. Further side-effects were fever without infection in two patients, as well as pharmacodermia and fungal infection after graft, diagnosed by chest CT, in the same patient.

In the first 30 days, only one patient appeared to have CMV reactivation but it was not confirmed. Quality of life was better in all patients and the improvement in three domains was statistically significant.

Conclusion: The procedure was safe, with low hematologic the toxicity, and has a clinical impact on CDAI and on QoL.

Key-Words: Crohn disease. Hematopoietic Stem cell Transplantation. Autologous Transplantation. Colonoscopy. Classification.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Quadro 1: Estudos sobre Doença de Crohn (DC) e Tratamento com Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas TCTH).....	23
Figura 1: Pacientes e tempo de realização do Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH).....	35
Figura 2: Evolução do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) da paciente 1 ao longo de 2 anos.....	40
Figura 3: CDAI 30 dias após TACTH (n=10): impacto agudo.....	41
Figura 4: CDAI e sua evolução cronológica (n=10).....	42
Figura 5-8: Imagens colonoscópicas pré e 6 meses pós realização do TACTH.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e características dos pacientes submetidos ao Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH).....	37
Tabela 2: Medicamentos, terapias e cirurgias prévias ao TACTH.....	37
Tabela 3: Esquema sumarizado do TACTH.....	38
Tabela 4: Dados da cinética celular no TACTH.....	38
Tabela 5: Complicações e dados de toxicidade observadas no TACTH.....	39
Tabela 6: Qualidade de vida SF 36 prévio e após 30 dias do TACTH.....	39
Tabela 7: Evolução colonoscópica segundo classificações pré e 6 meses pós-TACTH (n=7).....	43
Tabela 8: Características histológicas pré e 6 meses pós-TACTH.....	48
Tabela 9: Resultados anatomopatológicos pré e 6 meses pós-TACTH.....	48
Tabela 10: Análise estatística dos valores do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) (n=10) pré e 30 dias pós-TACTH.....	49
Tabela 11: Análise evolutiva do CDAI (n=7).....	49
Tabela 12: Análise do questionário de qualidade de vida SF-36 (n=10) pré e 30 dias pós-TACTH.....	50
Tabela 13: Questionário de qualidade de vida SF-36 (n=7) evolutivo durante 180 dias de seguimento.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM-	A Critério Médico
APB-	Associação Portuguesa de Beneficência
CDAI-	Crohn's Disease Activity Index
CE-	Cápsula endoscópica
CSI-	Craig Chronic Severity Index
CTH SP-	Células tronco hematopoiéticas de sangue periférico
CVC-	Cateter venoso central
Cy-	Ciclofosfamida
DC-	Doença de Crohn
DII-	Doença Inflamatória Intestinal
DMSO-	Dimetilsulfóxido
GAT-	Globulina antitimocítica de coelho
G-CSF-	Fator estimulante de colônias granulocitárias
ID-	Intestino delgado
LNH-	Linfoma Não Hodgkin
PCR-	Proteína C reativa
QoL SF 36-	Questionário de qualidade de vida SF 36
RCUI-	Retocolite Ulcerativa Inespecífica
TACTH-	Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas
TC-	Tomografia Computadorizada
TCLI-	Termo de consentimento livre e informado
TCTH-	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGI-	Trato Gastrointestinal
Th1-	Linfócitos T helper
TMO-	Transplante de medula óssea
TNF-	Fator de Necrose Tumoral
VHS-	Velocidade de Hemossedimentação das Hemáceas

SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
1.1 Apresentação do problema.....	15
1.2 Justificativa do estudo.....	18
1.3 Objetivos.....	19
2. Revisão da Literatura.....	20
3. Casuística e Métodos.....	25
4. Resultados.....	34
5. Discussão.....	52
6. Conclusões.....	56
Referências.....	58
Apêndices.....	67
APÊNDICE 1: Relação de Exames obrigatórios para realização do TACTH.....	68
APÊNDICE 2: Linhas do Tempo dos pacientes n2-10.....	69
Anexos.....	73
ANEXO A - CDAI Índice de atividade da Doença de Crohn.....	74
ANEXO B - Classificação de Montreal.....	75
ANEXO C - Questionário de Qualidade de Vida SF 36.....	76
ANEXO D - NCI Common Toxicity Criteria.....	82
ANEXO E - Índice de gravidade da Doença de Crohn de Craig Craig CSI.....	85
ANEXO F - Termos de Consentimentos Informados.....	86
ANEXO G - Índice de atividade de Harvey Bradshaw.....	91
ANEXO H - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.....	92
ANEXO I - Índice de Gravidade de Endoscópica da Doença de Crohn (CDEIS).....	95
ANEXO J - Escore Endoscópico Simples da Doença de Crohn (SES-CD).....	96

ANEXO K - Escore endoscópico de gravidade de Rutgeerts na Doença de Crohn.....	97
ANEXO L - Publicações relativas a esta obra (Referências Bibliográficas 63 e 64.....	98



1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

A Doença de Crohn (DC) é uma doença autoimune crônica que acomete preferencialmente o íleo terminal, válvula ileocecal e ceco, mas com potencial de afetar qualquer segmento do aparelho gastrointestinal, da boca ao ânus do paciente. Caracteriza-se por ter períodos de acalmia e períodos de agudização, acometendo todas as camadas do tubo digestório afetado, podendo evoluir com a formação de estenoses e fístulas^(1,2).

A incidência e prevalência da DC vem crescendo nas últimas três décadas, sendo mais comum no Norte da Europa e América do Norte, com discreta predileção para mulheres⁽³⁾. A DC é observada em 133 casos por 100.000 habitantes/ano, sendo mais comum nos indivíduos caucasianos e se apresenta em dois períodos: um anterior aos 20 anos, e o outro após os 60 anos de idade⁽⁴⁾.

A evolução da DC é crônica e progressiva e um terço dos pacientes se submetem a algum procedimento cirúrgico após 5 anos de doença⁽³⁾.

Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), em particular para a DC, como fatores ambientais, genéticos, imunológicos e disbiose da microbiota^(5, 6, 1). A exata etiologia das DII permanece desconhecida. Acredita-se que elas são o resultado de uma resposta aberrante e complexa do sistema imune a fatores ambientais indeterminados no trato gastrointestinal (TGI) em indivíduos geneticamente susceptíveis^(7, 8, 9).

Os pacientes com DC possuem uma maior permeabilidade intestinal que propicia uma quebra da barreira mucosa e, conseqüentemente, promove uma translocação de bactérias e vírus na mucosa intestinal^(10, 11).

A inflamação se deve à ativação de células T que, após a apresentação antigênica responde com uma produção de linfócitos T helper (Th1), que passam a predominar e produzem citocinas Th1 (interleucina 12, fator de necrose tumoral), que por sua vez, estimulam a resposta inflamatória⁽¹²⁾. As células inflamatórias recrutadas por estas citocinas liberam, então, substâncias não específicas na forma de metabólitos como o ácido araquidônico, proteases, fatores de ativação plaquetária e radicais livres que atuarão lesando diretamente o intestino^(13, 14).

As manifestações clínicas da DC são heterogêneas e com diferentes evoluções clínicas⁽¹⁵⁾. Os pacientes com DC comumente apresentam dor abdominal, diarreia (que pode ter

sangue), perda de peso, lesões perianais e febre, variando o quadro clínico segundo o segmento intestinal comprometido.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com a Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) que é a outra DII e apresenta distribuição restrita ao cólon, além de aspectos histopatológicos das lesões e, distribuição específica diferentemente do observado na DC⁽¹⁶⁾. O diagnóstico definitivo da DC se faz com o quadro clínico, laboratorial, radiológico, endoscópico e histopatológico⁽¹⁷⁾. A calprotectina fecal é um importante marcador de atividade da doença nos casos de DC no cólon⁽¹⁸⁾. Os exames radiológicos auxiliam no diagnóstico diferencial de outras causas de dor abdominal bem como no estudo do intestino delgado (ID), tendo como método tradicional o estudo fluoroscópico com bário. Com maior especificidade e sensibilidade, os exames seccionais vêm se tornando cada vez mais solicitados pelos especialistas e possuem importante papel nos casos de doença exclusiva do ID⁽¹⁹⁾.

O exame de diagnóstico e padrão ouro na DC é a ileocoloscopia com biópsias^(20,21). Ela permite a visão direta da mucosa do reto, cólon e íleo terminal, tendo como principais achados a presença de ulcerações aftoides ou serpiginosas com distribuição focal ou segmentar, bem como a existência de estenoses e/ou fístulas⁽²²⁾. A cápsula endoscópica (CE) é um exame não invasivo, e tem um papel importante, especialmente nas DII não classificadas, em crianças e pacientes com DC submetidos a cirurgias do trato gastrointestinal (TGI)⁽²³⁾. Ela permite a visualização direta da mucosa do TGI mas tem como desvantagens principais o custo, e na impossibilidade de realização de biópsias e da chance de retenção em áreas de estenose, que variam habitualmente de 1,6% a 13% destes pacientes⁽²⁴⁾. Assim é aconselhado a identificação de estenoses previamente à indicação da abordagem com a CE⁽²⁵⁾. A histologia fornece subsídios para o diagnóstico da DC quando se observa a presença de plasmocitose, distorção das criptas e especialmente a presença de granulomas não-caseosos, que estão presentes em 20 a 40% dos casos desse grupo de doentes^(26,27).

O índice de atividade da doença é medido pelo Crohn's disease activity index (CDAI) (Anexo A), sendo que a classificação fenotípica de Montreal (Anexo B) é a usualmente mais utilizada⁽²⁸⁾.

As doenças inflamatórias intestinais (DC e RCUI) estão assim incluídas no rol das doenças autoimunes, extremamente heterogêneas em sua manifestação clínica, gravidade e resposta a diversas formas de tratamento. Nos casos mais graves de DC, o uso de imunossupressores e de novos agentes biológicos apresenta bons resultados mas, em um grande número dos casos, a doença persiste, sendo refratária e progressiva com interferência

na qualidade de vida do paciente ^(29,30). O tratamento com Infliximab em seis mil pacientes descritos no projeto TREAT “registry” (6.273 pacientes) e que foram acompanhados durante cinco anos concluiu que a mortalidade é similar à de outros tratamentos isolados. Observou-se, no entanto, um aumento de risco de infecções graves nesta casuística ⁽³¹⁾. Há uma década, os antagonistas dos fatores de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), como o infliximab, o adalimumab e, mais recentemente, o certolizumab, são capazes de induzirem remissão clínica em pacientes com DC ^(32,33) mas podem apresentar efeitos colaterais, refratariedade e ausência de resposta primária e secundária. A terapia com corticosteroides é associada ao aparecimento de diabetes *mellitus*, hipertensão, infecção e osteoporose ⁽³⁴⁾. O tratamento com os imunomoduladores podem causar supressão medular, toxicidade hepática, infecções oportunistas que se tornam mais acentuadas quando associado a corticosteroides, com aumento do risco de aparecimento de pancreatite e linfomas ⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Os potenciais efeitos secundários dos antagonistas do (TNF alfa) incluem desde sérias infecções oportunistas, tais como tuberculose e histoplasmose ^(38,39), assim como podem propiciar o ocorrência de neoplasias como linfomas, doenças desmielinizantes e doenças tipo lúpus “like” ⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Enquanto a imunossupressão pode reduzir e controlar a inflamação, ela geralmente falha em interromper o processo básico desencadeador da doença ⁽³⁵⁾.

1.2 Justificativa do estudo

Diversas são as opções e estratégias de tratamento na DC e estratégias que dependem da resposta e da gravidade da doença. Uma opção é o uso de salicilatos, como a sulfassalazina e a mesalazina, porém com resposta discreta nos casos de DC. Os imunossuppressores associados ou não aos agentes biológicos (TNF-alfa e Alfa 4-integrina) preponderam no tratamento da DC com ausência de resposta primária e perda de resposta estimada em 13% dos casos anualmente nos respondedores primários ^(30,42,43).

O Transplante de Células Tronco Hematopoiético (TCTH), tanto na modalidade alogênica quanto autóloga, é um procedimento que emerge como uma opção nos casos refratários sem opção de tratamento. ⁽⁴⁴⁾ Ele tem como proposta a ablação e ou a substituição do sistema hematopoiético, propiciando a interrupção do ciclo inflamatório e reprogramando o sistema imune ⁽⁴⁴⁾ e emerge como uma opção nos casos refratários sem opção de tratamento. Existem inúmeros relatos em que o Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH) foi utilizado em pacientes com DC, proporcionando redução dos sintomas e remissão completa imediata e de longo termo da doença ⁽⁴⁵⁾.

Relatamos o estudo da primeira série de casos de TACTH na DC na América Latina.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 GERAIS

- Avaliar a evolução clínica e endoscópica de pacientes com DC refratários ao tratamento convencional após tratamento com TCTH autólogo

1.3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o impacto agudo após 30 dias do TACTH através do CDAI e do QoL SF 36
- Avaliar a toxicidade imediata do TACTH através da avaliação de exames laboratoriais e através do índice NCI CTC
- Avaliar o *status* de qualidade de vida medido pelo questionário SF-36 (Anexo C) através de seu preenchimento pelo paciente após 30 dias do TACTH e comparando-se com a mesma avaliação realizada na primeira consulta pré transplante
- Avaliar a evolução endocolonoscópica 6 meses após o TACTH
- Avaliar a evolução clínica e colonoscópica segundo índices de atividade da doença



2 REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Após busca na base de dados National Library of Medicine - Pubmed, selecionamos os estudos sobre a importância do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) na DC.

2.1 - O TCTH NA DOENÇA DE CROHN

O primeiro relato de remissão da DC com o TCTH ocorreu em um paciente com 41 anos de idade com histórico de 20 anos de doença que desenvolveu posteriormente um Linfoma não Hodgkin (LNH). Seis meses após o TCTH o paciente estava em remissão completa do LNH e os sintomas da DC haviam desaparecido ⁽⁴⁶⁾.

Na sequência inúmeros relatos com descrição de resultados positivos após o TCTH no tratamento da DC foram publicados na literatura ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

No cenário atual de falta de opções terapêuticas, refratariedade e ausência de resposta aos medicamentos anti-inflamatórios, imunossuppressores e particularmente aos agentes biológicos antagonista TNF alfa e da alfa 4 integrina, bem como do risco de cirurgias mutilantes para muitos casos em vigência de estenoses, o TCTH se insere como potencial terapia das doenças autoimunes e, conseqüentemente, na DC ^(52,53,54).

Há anos é do conhecimento geral que o TCTH na modalidade alogênica é um indutor da tolerância do organismo às células transplantadas pela substituição do tecido mieloide do paciente pelo do doador, e o TCTH na modalidade autóloga de propiciar a reprogramação imunológica ⁽⁵⁵⁾.

A DC encontra-se no rol de doenças onde já se realizou o TCTH com predominância para a modalidade autóloga nos diversos relatos existentes na literatura. Segundo o “European Bone Marrow Transplantation” (EBMT), o TCTH alogênico para a DC é considerado um procedimento não recomendado e, como opção clínica, a modalidade autóloga deve ser a mais indicada ⁽⁵⁶⁾.

No presente momento vários estudos clínicos estão sendo concluídos, como o ASTIC, multicêntrico europeu (Clinicaltrials.gov NCT00297193) que se iniciou em 2009 ⁽⁵⁷⁾, ou em evolução como o CATS do “Fred Hutchinson Câncer Research Center” de Seattle nos Estados Unidos (Clinicaltrials.gov).

O racional para o uso do TCTH é o de que o regime de condicionamento mieloablativo empregado além de induzir uma insuficiência medular reversível e produzir uma imediata supressão do processo imune, propiciando também um implante celular com linfócitos "self" tolerantes quando da recuperação medular ⁽⁵²⁾.

No Brasil não existe um protocolo específico de TCTH para o tratamento de DC ou casos tratados, como o descrito para outras doenças autoimunes ^(58,59,60).

Os critérios de indicação do TCTH para a DC não são devidamente claros e se referem à doença grave e refratária aos tratamentos convencionais ^(56,61).

São considerados critérios de definição para doença refratária:

1. Doença resistente ao uso de corticosteroides (ausência de resposta à metilprednisolona ou equivalente, na dose 1mg/kg/dia [Máximo de 60mg /dia] por oito semanas consecutivas de uso), dependência ao uso de corticosteroides, ou recidiva após três meses de suspensão de corticosteroides.
2. Ausência de resposta ou intolerância a um dos medicamentos seguir: Azatioprina ou 6-mercaptopurina de uso por quatro meses; Metotrexato de uso por três meses; Infliximab (5mg/kg) administrado na zero, +2^a. e +6^a/ semana em regime de infusão ou Talidomida por oito semanas de uso consecutivo.

As recomendações para o uso do TCTH na DC segundo o EBMT são:

1. O procedimento autólogo deve ser indicado nos casos graves de não responsáveis a múltiplas linhas de tratamento, devendo estar incluídos os agentes imunossupressores e os anti-TNF-alfa.
2. DC em fase ativa ou refratária não controlada por Imunossupressores e biológicos. A DC ativa deve ser obrigatoriamente comprovada por avaliação morfológica (Endoscopia, TC scan e Anatomopatológico). Na indicação da opção cirúrgica deve ocorrer discussão caso a caso. Na indicação de cirurgia em que exista o risco do “Small Bowel Syndrome”, doença refratária colônica, lesões perianais onde a proctocolectomia com a implantação de estoma definitivo esteja indicado e não seja aceito pelo paciente deve fazer parte das opções de indicação do TCTH.
3. No Brasil, os pacientes com indicação de TCTH, carecem de implementação sistemática e de acesso a essa modalidade terapêutica.

Quadro 1: Estudos sobre DC e Tratamento com TCTH

Autor	n	Revista	Ano
Drakos et al ⁽⁴⁶⁾	Case report (TACTH)	Am. J Haematology	1993
Karshyap ⁽⁴⁷⁾	Case report (TACTH)	Br J Haematol	1998
López-Cubero SO ⁽⁶²⁾	5 pcts (TCTH alo)	Gastroenterology	1998
Talbot DC ⁽⁶³⁾	Case report (TCTH alo)	Hosp Med	1998
Musso M ⁽⁶⁴⁾	Case report (TACTH)	Bone Marrow Transplant	2000
Soderholm ⁽⁶⁵⁾	Case report (TACTH)	Scand J Gastroenterol	2002
Craig RM⁽⁵³⁾	4 pcts (TACTH)	Bone Marrow Transplant	2003
Ditschkowski M ⁽⁶⁶⁾	Case report (TACTH)	Transplantation	2003
Oyama Y⁽⁴⁸⁾	12 pcts (TACTH)	Gastroenterology	2005
Cassinotti A ⁽⁴⁹⁾	4 pcts (TCTH alo)	Gut	2008
Burt RK⁽⁴⁵⁾	24 pcts	Blood	2010
Hommes DW⁽⁵²⁾	3 pcts (TACTH)	J Crohn's Colitis	2011
Hasselblatt P⁽⁶⁷⁾	12 pcts (TACTH)	Aliment Pharmacol Ther	2012
Hawkey C⁽⁶⁸⁾	30 pcts (TACTH)	J Crohn's Colitis	2013
Nishimoto M ⁽⁶⁹⁾	Case report (TCTH alo)	Transplant Proceed	2013
Snowden JA⁽⁷⁰⁾	6 pcts (TACTH)	QJM	2014
Ruiz MA⁽⁷¹⁾	Case report (TACTH)	Rev Bras Hematol Hemoter	2015

TACTH, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; TCTH alo, transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico; pcts, pacientes; as linhas em preto se relacionam a pacientes com outra doença hematológica e que apresentavam em concomitância a DC; os autores em vermelho fizeram o transplante como tratamento da DC exclusiva.

Definições

- Anemia, leucopenia, neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia: serão definidas segundo os critérios da *NCI Common Toxicity Criteria* (Anexo D).
- Enxertia (pega) dos neutrófilos será considerado momento em que valores no sangue periférico estiverem acima de $500/\text{mm}^3$ por 2 dias consecutivos após a recuperação da fase de aplasia após o transplante.
- Enxertia (pega) de plaquetas: será considerado quando os valores estiverem acima de $20.000/\text{mm}^3$ por 2 dias consecutivos após a recuperação da fase de aplasia após o transplante.
- Mobilização: é o período compreendido entre os dias da administração do medicamento quimioterápico de indução até o dia de conclusão da coleta das células tronco hematopoiéticas para o transplante.
- Condicionamento: é o período compreendido entre o dia do início dos quimioterápicos até o dia da infusão das células tronco hematopoiéticas.
- Dia do transplante: é o dia em que ocorre a infusão de células tronco hematopoiéticas obtidas na mobilização.
- Leucaféresis: é o procedimento de obtenção de células tronco hematopoiéticas por método mecânico seletivo de leucócitos.
- Transfusão de Concentrado de Glóbulos Vermelhos é indicado formalmente no programa de Transplante quando o paciente apresentar valores abaixo de 25% do Hematócrito (Ht) ou a critério clínico.
- Concentrados de plaquetas é indicado formalmente no programa de Transplante quando paciente apresentar valores abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ ou abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ quando de vigência de sangramentos.
- Resposta endoscópica: queda de 50% ou mais dos índices CDAI, SES-CD ou Rutgeerts
- Remissão endoscópica: índice SES-CD entre 0-2
- Remissão endoscópica pós cirúrgica: Rutgeerts i0-i1



3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo em tela é retrospectivo em um grupo de 10 pacientes com DC que foram submetidos ao TCTH autólogo no modelo de análise “tudo ou nada”.

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Maiores

- Atividade de doença comprovada: CDAI>240. Craig CSI > 17 (Anexo E).
- Doença comprovada colonoscopicamente ou por cápsula endoscópica.
- Refratário aos tratamentos convencionais e com uso prévio de pelo menos 2 agentes biológicos anti TNF alfa.
- Consentimento e assinatura de Termo de consentimento Livre e Informado (TCLI) (Anexo F);
- Idade entre 18 e 65 anos;

Menores

- Cirurgias de ressecção e risco de nova cirurgia ou evolução para estoma definitivo.
- Reações de intolerância ou de efeitos indesejáveis quando do uso de agentes biológicos anti-TNF alfa.

Opcionais

Pacientes com doença em progressão ou que não se enquadram nos critérios acima, serão selecionadas de forma consensual e documentado o motivo da indicação.

Critérios de exclusão

- HIV 1+2 reagente;
- HBsAg reagente;
- HCV reagente
- Positividade em testes para doença de Chagas;
- Citomegalovírus IGM reagente
- Presença de comorbidades, tais como doenças cardíaca, hepática, ou doenças não relacionadas a DC, doenças infecciosas em atividade, megacolon tóxico, doença intestinal obstrutiva e/ou com perfuração intestinal;

- Diabetes *mellitus* não controlado ou outro tipo de doença incontrolada que impossibilite o paciente de receber quimioterapia ou imunossupressão em altas doses.
- História pregressa de tratamento de câncer ou de doença maligna;
- Teste de gravidez positivo, ou em fase de amamentação;
- Doença psiquiátrica ou deficiência no entendimento do tratamento ou recusa de assinatura do TCLI;
- FEVI/FVC , 50% e de CLCO < 50%;
- FEVE < 40%
- Bilirrubinas > 2,0 mg/dL, TGP 2x > do limite superior da normalidade;
- Creatinina sérica > 2,0 mg/dL

3.3 Desenho do estudo

Antes ao procedimento, todos os pacientes foram submetidos a exames clínicos, laboratoriais e sorológicos obrigatórios para a execução do TACTH.

Foi determinada em todos os pacientes a categorização segundo a classificação de Montreal, o CDAI, HB (Anexo G), Craig CSI e obtido o Questionário de Qualidade de Vida SF 36 antes e 30 dias após o transplante. Todos os pacientes foram avaliados em relação a complicações e toxicidades relacionadas ao TACTH segundo os critérios do NCI Common Critéria Toxicity ⁽⁷²⁾. Todos os pacientes foram categorizados segundo os índices de classificação endoscópica CDEIS, SES-CD e Rutgeerts (em casos de pós operatórios de colectomias).

Os 7 primeiros pacientes incluídos no estudo foram avaliados no momento pré transplante e pós transplante nos momentos : 1, 3 e 6 meses. Os 3 últimos pacientes incluídos foram avaliados apenas nos momentos pré transplante e 1 mês pós transplantes por não possuírem tempo suficiente para avaliação em 6 meses.

Os pacientes para o início do tratamento tiveram implantado um Cateter Venoso Central, do tipo “Permicath”, de longa permanência (CVC) para coleta e permanência em todas as fases do TACTH.

A mobilização constou da administração de Ciclofosfamida (Cy) 60 mg/dia/dose total e do Fator Estimulante de Colônias Granulocitárias (G-CSF) na dose de 5 µg / kg/ dia a partir do quinto dia após o recebimento da Cy, mantida até o final da coleta de Células tronco de Sangue Periférico (CTH SP) por leucaferésis. Concomitantemente à administração da Cy, os pacientes receberam profilaticamente 2 Methyl Sulfóxido (Mesna) na mesma dosagem. Profilaticamente, receberam também antiparasitários, antivirais e antifúngicos durante o

período de mobilização. A neutropenia foi considerada a partir do dia que os pacientes atingiram valores de granulócitos abaixo de $500/\text{mm}^3$. Quando desta ocorrência, foi-lhes administrada Ceftriaxona na dose de 1g/ EV 2 x ao dia até o término da coleta de CTH SP. O objetivo das sessões de leucaféresis foi o de obter valores finais acima de $3,5 \times 10^6 / \text{CD } 34^+ / \text{kg}$ para o transplante.

As sessões ocorreram a partir da recuperação do número de leucócitos e neutrófilos e da verificação das células CD34+ no sangue periférico com valores acima de oito células/mL. Realizadas as coletas, iniciou-se o regime de condicionamento para realização do TACTH propriamente dito após repouso de sete dias.

O regime de condicionamento constou de Cy 200 mg/ kg de dose total e de Globulina Anti-timocítica de coelho (GATr) 6,5 mg/kg de dose total divididos em quatro dias, prévio à infusão das CTH SP.

Como profilaxia para a Cy e toxicidade vesical à acroleína, foram utilizadas Mesna na mesma dose, e Metilprednisolona na dose de 500 mg/dia EV antes da administração da GATr. Foi utilizado também, nos 4 dias prévios à infusão CTH, Sulfametoxazol/ Trimetoprim, na dose de 400mg/80 mg/dia VO de 8/8 h, para profilaxia de *Pneumocystis jirovecii*. Durante o período de mobilização e condicionamento, foram administrados oralmente Ciprofloxacino 500 mg/dia, Metronidazol 250mg de 8/8 h, Acyclovir 200 mg de 8/8 h, Fluconazol 150 mg 12/12 h. Uma vez constatada neutropenia ($< 500 \text{ mm}^3$), era empregada Ceftriaxona 1g EV 12/12 h. Em vigência de febre (pico febril $> 38,2$), era adicionado Targocid 400 mg/dia VO. Nos pacientes que apresentavam novos picos febris após as medidas descritas, procedia-se a substituição da Ceftriaxona por Meronen 2g de 12/12 h EV. Quando da presença de novo quadro febril, o espectro de antibióticos era ampliado com administração de Polimixina B. Na vigência dos quadros febris, sempre eram coletadas amostras de sangue periférico, bem como das duas vias do CVC para hemocultura.

Na vigência de neutropenia no período de condicionamento, era administrado G- CSF na dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ até a recuperação dos leucócito e enxertia (pega).

3.3.1 Avaliação inicial pré TACTH

Avaliação colonoscópica com biópsias e seguindo classificações: CDAI, SES-CD e Rutgeerts.

Tomografia enteral (ACM)

Exames de imagem adicionais a critério médico.

Exames laboratoriais e testes imunológicos (Apêndice 1).

Exames de avaliação cardíaca e respiratória

3.3.2 - Categorizações

Classificação de Montreal

Índice de atividade da Doença de Crohn (CAI)

Índice de Gravidade de Craig da Doença de Crohn (Craig CSI)

Classificação de atividade de Doença de Harvey Bradshaw (HB)

Qualidade de vida (QOL SF 36)

3.3.3 Implante de Cateter Venoso Central

Previamente ao TACTH, todos os pacientes foram internados na Unidade de TMO da (U TMO) Associação Portuguesa de Beneficência (APB) e em Centro Cirúrgico com visualização por escopia foi implantado um Cateter Venoso Central (CVC) de duplo lúmen do Tipo Permacath.

3.3.4 Crio Preservação

O material coletado em máquina de Aféresis Hemonetics Plus S , foi enviado ao setor de criopreservação da U TMO da APB e processado com DMSO a 10% e congelado a - 86°C em freezer mecânico .

No dia do transplante todo o material foi descongelado em banho maria a 37°C e administrado sob supervisão médica em um período de duas horas em média de infusão.

3.3.5 Alta hospitalar e 30º dia após o TACTH

Após a alta hospitalar os pacientes receberam orientações nutricionais e foram orientados a manterem profilaxia antiviral e fungica até o 6º mês após o transplante. Após o 30º dia, foi administrado Sulfametoxazol (400 mg) / Trimetoprim (50 mg 1 cp 3 x semana VO) até o 6º mês.

Foram coletados exames laboratoriais de controle

Reavaliações clínicas e das Classificações.

3.3.6 90º dia após TACTH

Exames laboratoriais de controle

Reavaliações clínicas e das Classificações.

3.3.7 180° dia após TACTH

Exames laboratoriais de controle

Reavaliações clínicas e das Classificações.

Reavaliação endoscópica e colonoscópica.

Avaliação anatomo-histopatológica funcional.

Tomografia enteral a critério médico.

Exames de imagem adicionais a critério médico

3.3.8 360° dia após TACTH

Exames laboratoriais de controle.

Reavaliações clínicas e das Classificações.

Reavaliação endoscópica e colonoscópica.

Avaliação anatomo-histopatológica funcional.

Tomografia enteral a critério médico.

Exames de imagem adicionais a critério médico.

3.3.9 Anualmente:

Exames laboratoriais de controle.

Reavaliações clínicas e das Classificações.

Reavaliação endoscópica e colonoscópica.

Avaliação anatomo-histopatológica funcional.

Tomografia enteral a critério médico.

Exames de imagem adicionais a critério médico

3.3.10 Registro de pacientes

Pacientes não foram incluídos no protocolo de tratamento sem que ocorra a organização de pastas prontuário e registro prévios. Foram observados todos os “check list” de inclusão e registrados em reunião prévia do grupo de estudo com assentimento e confirmação dos investigadores principais do estudo AUTO TCTH CROHN.

As reuniões dos participantes do estudo tiveram um livro próprio de ata onde constarão os fatos ocorridos em sua evolução.

Todos os prontuários e dados do estudo foram mantidos na U TMO da APB de São José do Rio Preto, SP.

3.4 Seguimento e desfechos a serem analisados.

Foram avaliados os parâmetros básicos do TACTH e os descritos anteriormente referentes a classificações e resultados clínicos após o 30º dia.

Foram observados os mesmos critérios após 180 dias e os dados objetivos de endoscopia comparados com o observado no pré-TACTH

3.4.1 Riscos potenciais do procedimento

A taxa de mortalidade do TACTH nas Doenças Autoimunes é considerado zero e a taxa de morbidade relaciona-se à quimioterapia e ao período de neutropenia reversível que se instala e à imunossupressão. São previstos toxicidades hematológicas, toxicidade gastrointestinal e alopecia. Existe a possibilidade de infecções em decorrência da quebra de barreira intestinal e da presença de uma porta de entrada adicional que é o CVC de longa permanência. Assim, o procedimento é considerado seguro e as profilaxias, os cuidados preventivos e de suporte minimizam a possibilidade de efeitos secundários, estando a taxa de morbidade do TACTH ao redor de 3%.

O implante de CVC, que foi realizado em centro cirúrgico, será realizado por cirurgião torácico com acompanhamento de anestesiológico e radiológico. Após o implante, as vias do CVC foram heparinizadas e foi realizado uma radiografia de tórax de controle para determinar o posicionamento do CVC. O paciente permanece internado durante um período de 24 h, com alta subsequente e orientação para os procedimentos de assepsia no local de inserção e inviolabilidade do CVC.

A coleta de CTH do sangue periférico é considerada segura e as complicações e os efeitos secundários são extremamente raros. As complicações são relacionadas ao uso de anticoagulantes que podem propiciar a redução do cálcio sérico e causar parestesias, dores musculares, astenia e tonturas.

A reinfusão de CTH do sangue periférico pode causar manifestações gastrointestinais, como náuseas e vômitos no momento da infusão, hipotensão, hipertensão, dispneia e, raramente, arritmias ou efeitos tardios como hemoglobinúria ou anemia hemolítica.

Os riscos inerentes aos quimioterápicos e imunossupressores estão contidos na própria descrição das drogas e medicamentos utilizados no procedimento.

3.4.2 Avaliação de toxicidades

Serão considerados os critérios de toxicidade hematológica e não hematológica presentes na seção de apêndices.

Os pacientes serão avaliados segundo os critérios do NCI Common Toxicity criteria.

3.4.3 Alta hospitalar

- Paciente afebril;
- Com requerimentos transfusionais inferior a três vezes por semana;
- Condição de se tratar e possuir membro familiar habilitado a prover cuidados;
- Agendamento de seguimentos definidos para o hospital dia e “*follow ups*” obrigatórios.

3.4.4 Hospital dia

Os pacientes quando não são internados são acompanhados no hospital dia para seguimento clínico, cuidados e curativos no CVC, hidratação, administração de medicamentos e antibioticoterapia sob supervisão médica.

3.4.5 Avaliação dos efeitos do TCTH

- Após o TCTH, os pacientes foram avaliados com relação a doença e classificados nas categorias de estável, doença progressiva ou melhora da doença, levando-se em conta em particular o CDAI pior ao redor de 50 pontos por mais de 4 semanas (doença progressiva).
- CDAI melhor ao redor de 70 pontos (melhora da doença);
- Fora dos dados anteriores(doença estável).
- Critérios CDAI: Remissão < 150; leve até 240; moderada até 400; grave > 400

3.4.6 Exclusão do seguimento e análise

Exclusão voluntária antes de receber o regime de condicionamento e ou abandono do tratamento; progressão de doença ou incapacidade intelectual de entendimento ou de seguir os “*follow ups*” determinado no estudo.

3.5 Procedimentos analíticos

A análise de dados foi realizada pelo próprio pesquisador em casos de análises simples como frequências percentuais e médias. Foi realizada análise estatística para avaliação de índices de atividade da doença e QoL SF 36 utilizando-se os testes não paramétricos de Wilcoxon (para avaliação do impacto agudo em 30 dias) e teste não paramétrico de Friedman (para avaliação da evolução em 6 meses). Foi adotado nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos.

3.6 Procedimentos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do HOSPITAL ASSOCIAÇÃO BENEFICÊNCIA PORTUGUESA de SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP, conforme o Parecer N.º 1.233.124 do Conselho Nacional de Saúde, sob o CAAE n.º 49304915.0.0000.5629. Carta de aceitação do projeto em anexo (Anexo H).

Todos os pacientes foram devidamente informados sobre o procedimento que seriam submetidos, devidamente esclarecidos em relação aos riscos que poderiam ocorrer relacionados ao TACTH e assinaram o termo de consentimento de internação hospitalar, consentimento para realização do transplante e consentimento de doação de CTH para continuidade do tratamento.



4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram avaliados neste estudo retrospectivo 10 pacientes com o diagnóstico de DC refratária aos tratamentos convencionais e que preencheram os critérios de seleção propostos. O *status* atual de evolução temporal dos pacientes após o TACTH estão resumidos na figura 1. A Linha do Tempo a partir do paciente 2 encontra-se no Apêndice 2.

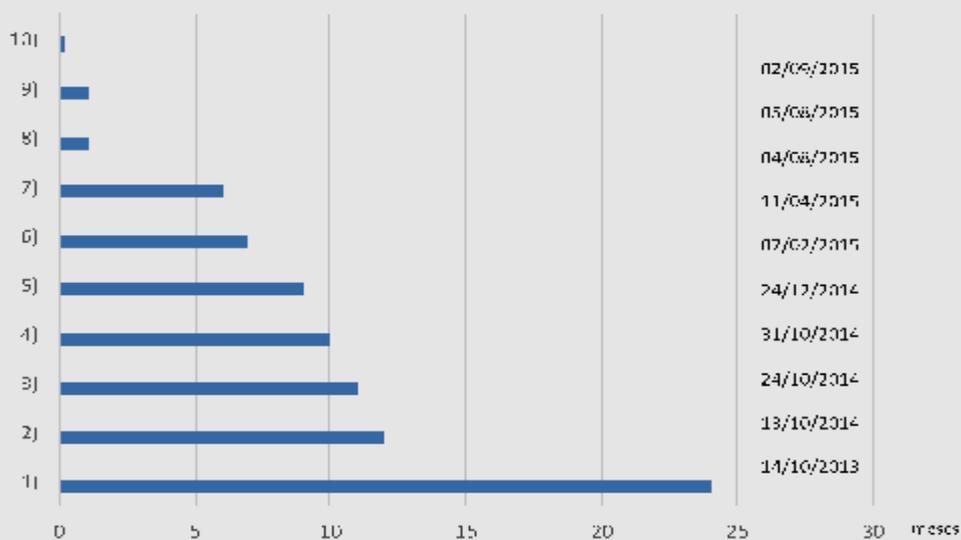


Figura 1 – Pacientes e data de translação da célula para o hospital psiquiátrico (n=10)

Como pode ser observado na casuística, existe 1 paciente com mais de 24 meses do procedimento, sendo sete com mais de seis meses e três pacientes com menos de 3 meses do TACTH.

Estes pacientes, no total de sete, serão avaliados em separado por terem sido avaliados endocolonoscoopicamente aos seis meses do procedimento.

Dos 10 pacientes estudados, observou-se que 60% (n=6) da amostra foi composta por mulheres e 40% (n=4) por homens. A média de idade foi 36,3 anos, variando de 24 a 50 anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo de DC foi de 80,4 meses. Todos os pacientes apresentavam CDAI maior ou igual a 240, índice HB maior ou igual a 14 e Craig CSI maior ou igual a 20. Os pacientes da casuística possuíam doença ativa endoscopicamente, com exceção dos pacientes de número quatro e de número nove, por possuírem doença exclusivamente de intestino delgado médio ou proximal. Na tabela 1 estão descritos, além dos dados referentes a idade e sexo, o início dos sintomas e a época do diagnóstico efetivo da doença de Crohn. Em relação a este item observamos pacientes em que o diagnóstico foi feito imediatamente ao aparecimento dos sintomas (caso 1), enquanto que em outros o diagnóstico ocorreu 19 anos a um ano após o início dos sintomas, com média de 80,4 meses, demonstrando a heterogeneidade da doença que pode ser constatada com a classificação de Montreal de comprometimento e os índices de gravidade de atividade da doença (CDAI, HB , Craig CSI). As classificações endoscópicas CDEIS (Anexo I) e SES-CD (Anexo J) foram utilizadas para todos os pacientes e a classificação de Rutgeerts (Anexo K) foi empregada nos pacientes pós-operatórios de ressecções colônicas e com recidiva da doença. Pela classificação CDEIS considera-se doença endoscopicamente ativa um escore > 3 e remissão endoscópica um escore < 3 ; sete pacientes (70%) apresentaram doença ativa segundo esta classificação. A classificação endoscópica SES-CD considera doença endoscopicamente ativa um escore maior ou igual a 3 e remissão endoscópica índices entre 0 e 2; oito dos pacientes (80%) apresentaram doença endoscopicamente ativa segundo esta classificação. A exceção foram os 2 pacientes com doença de intestino delgado cujas lesões não foram alcançadas pela colonoscopia convencional. A classificação de Rutgeerts é utilizada em casos pós-ressecções colônicas/intestinais para avaliar a recidiva da doença no pós-operatório. Segundo esta classificação (que varia entre i0 e i4), considera-se remissão endoscópica pós-cirúrgica um escore i0 ou i1 e recorrência pós-cirúrgica um escore entre i2-i4; cinco pacientes haviam feito cirurgias de ressecção de parte do cólon e 4 (80%) destes apresentaram classificação i4.

Abaixo podemos observar os dados demográficos da tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e características dos pacientes submetidos ao TACTH (n10)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	F	F	M	F	F	F	F	M	M	M
Idade	29	50	24	36	37	34	28	31	49	45
Início Sintomas	2009	1971	2004	1992	2000	2007	2003	2009	1990	1990
Dx DC	2009	1986	2005	2011	2004	2010	2007	2011	2004	1995
Montreal	A2L4B	A3L3B	A1L3B	A1L1B	A2L3B	A2L3B	A2L3B1	A2L3B	A3L3B3	A3L3B3
l	2	2	1	1	2	1	p	2	p	p
CDAI	450,5	247	306	427	240	250	261	273,7	308	260
HB	37	18	22	48	15	14	15	14	21	22
Craig CSI	30	22	20	35	28	23	32	20	31	28
Rutgeerts	i4	-	-	-	-	i4	-	i4	i0	i4
CDEIS	17	6	11	0	1	7	15	14	0	8
SES-CD	18	8	14	0	4	6	22	14	0	7

TACTH: Transplante Autólogo de Células tronco Hematopoiéticas;

F: Feminino; M: Masculino; Dx DC: Diagnóstico de Doença de Crohn

CDAI: Índice de atividade da Doença de Crohn; HB: Índice de Harvey - Bradshaw; Craig CSI: Índice de Craig de Gravidade da Doença; CDEIS: Índice de gravidade endoscópica da Doença de Crohn; SES-CD;

As medicações utilizadas previamente ao TACTH desde o diagnóstico da DC foram identificadas. Antes do TACTH, 80% (n=8) utilizaram AZA, 90% (n=9) fizeram uso de MES e/ou CCS e 100% (n=10) fizeram uso de IFX e ADL. As cirurgias prévias eventualmente realizadas em decorrência da DC também foram identificadas e 80% (n=8) dos pacientes tiveram que se submeter a alguma cirurgia intestinal ou orificial em decorrência de complicações da DC. Devido à heterogeneidade da doença, cada paciente se manifesta com uma determinada particularidade. Os pacientes estudados foram submetidos a distintas e variadas cirurgias como: ressecção de ceco/íleo terminal, colectomia segmentar, colectomia total, enterectomias e cirurgias orificiais para fistulotomias com colocação de seton e/ou drenagens de abscessos (Tabela 2).

Tabela 2: Medicamentos, terapias e cirurgias prévias ao TACTH (n - 10)

Pacientes	Medicações e Terapias Adjuvantes	Antecedentes Cirúrgicos
1	MES,CCS,AZA,MNZ,CPX,IFL,ADL	Ressecção de íleo terminal/ceco
2	MES,CCS,BDZ,MNZ,AZA,IFX,ADL	Ressecção
3	MES,CCS,IFX,ADL,CPX,MNZ,IFX,ADL	-
4	MES,SFD,BDZ,MNZ,CPX,AZA,ADL,IFX,CCS	-
5	MES,SFD,BDZ,MNZ,CPX,AZA,ADL,IFX,CCS	Colectomia Direita e segmentar
6	CCS,MES,SFD,BDZ,MNZ,CPX,AZA,ADL,IFX	Colectomia Direita
7	CCS,MES,SFD,MNZ,CPX,AZA,ADL,IFX	Fistulotomia anal
8	MES,SFD,CCS,CPX,AZA,ADL,IFX	Ressecção, Fístula anal
9	CCS,CPX,AZA,ADL,IFX	Colectomia Total/fistulotomia (3 setons)
10	Câmara hiperbárica,,BDZ,MES,IFX-ADL,MNZ,CPX	Cirurgias perianais (7)

TACTH: Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas;MÉS: Mesalazina; CCS: Corticoesteróides; SFD: Sulfasalazina; AZA: azatioprina; MNZ: Metronidazol; MTX: Metotrexate; CPX: Ciprofloxacino; IFX: Infliximab; ADL: Adalimumab; BDZ: Budezonida.

Todos os pacientes submetidos ao TACTH passaram pelas etapas de mobilização, repouso e condicionamento antes da alta hospitalar. Os dias de mobilização compreenderam entre os dias 0 e 10, o período de repouso variou entre 3 a 7 dias e o período de condicionamento foi de -5 a +10. A enxertia ("pega") do transplante se deu, na média, no dia +10. O esquema resumido do TACTH encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3: Esquema sumarizado do TACTH

	Mobilização		Repouso		Condicionamento												
Dias	0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2	+3	+10
Cy	X	X															
G-CSF				X													
GAT						X	X	X	X								
Leucaféresis				X													
Dia TACTH												X					
Dia Enxertia																	X
Profilaxias globais no pré, durante e após o TACTH:	Antieméticas Antibacterianas Antifúngicas Antiviral Anihelmínticas Anti P . Jiroveci Esterilização intestinal																

TACTH: Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticos; Cy: Ciclofosfamida; G-CSF: Filgrastima; GAT: Globulina Anti timocítica (Timoglobulina);

Mobilização: Cy: 60 mg/Kg; Condicionamento: Cy: 200 mg/Kg/ dose total, GAT: 6,5 mg/Kg, G-CSF: 10mg/Kg/dia. P: Pneumocistis

Dados sobre a cinética celular do TACTH foram coletados e estão sumarizados na Tabela 4. A média do número de células CD34+/kg foi 9,655, a média de leucaféreses foi de 1,5 e a enxertia de granulócitos se deu, em média, no dia 9,7. A média de bolsas de transfusão de glóbulos vermelhos foi de 0,2 na fase de mobilização e de 2,3 bolsas na fase de condicionamento e a alta hospitalar ocorreu, em média, no dia +13,1.

Tabela 4: Dados da Cinética celular no TACTH (n-10)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD34+/Kg	4,59	8,52	7,4	5,07	4,3	7,7	10,2	8,1	22,0	18,67
Leucaféresis	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1
Enxertia	7	9	9	10	12	10	10	10	9	11
Enxertia P	7	9	9	10	12	10	10	10	9	11
Transf. CGV	0/0	0/3	0/2	0/1	0/2	0/2	2/7	0/2	0/2	0/2
mobilização/condicionamento										
Transf. CP	0	0	0	0	1	2	2	4	1	5
Alta	+10	+10	+13	+13	+18	+12	+19	+9	+12	+15

TACTH: Transplante Autólogo de Células- tronco Hematopoiéticas; CD34/Kg, número de células tronco CD34+/Kg infundidas; Leucaféresis: número de sessões de leucaféreses; Enxertia: Dia da enxertia de Granulócitos ; Enxertia P: Dia da enxertia de plaquetas; Transf. CGV: Número de transfusões de concentrado de glóbulos vermelhos; Transf. CP: Número de transfusões de concentrado de plaquetas; Alta: dia da alta hospitalar após o TACTH

Os pacientes (n1,7,8,10) tiveram 1 a 2 dias de febre no período de condicionamento após a infusão CTH, sendo que, durante a mobilização, nenhum caso de infecção foi

registrado. Durante o período de condicionamento, houve infecção por ACNB, ASP, EC e KPC, que responderam adequadamente ao uso de antibióticos. A média de dias de neutropenia foi de 4,2 dias durante e mobilização e 9,0 dias durante o condicionamento (Tabela 5).

Tabela 5: Complicações e dados de toxicidade observados no TACTH (n 10)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dias de febre mobilização/condicionamento	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/1	0/0	0/1
Infecções Mobilização	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infecções Condicionamento	ACNB	0	0	0	ASP	0	0	EC	0	KPC
Dias Anemia mob/cond	4/12	11/11	0/13	7/14	8/16	8/18	8/11	0/14	1/14	0/10
Dias Neutropenia mob/cond	1/7	4/7	4/7	7/9	4/10	5/7	8/11	6/10	0/9	3/13
Dias Plaquetopenia mob/cond	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/10	0/6	0/10	0/7	0/15
Outras	-	-	-	-	-	-	Hipotensão	-	Abscesso perianal	-

TACTH: Transplante Autólogo de Células tronco Hematopoiéticas; ACNB, Acinetobacter baumannii; ASP, Aspergillus sp. (diagnóstico preventivo); EC, Escherichia coli; KPC, Klebsiella pneumoniae com PCR negativo

Com o objetivo de avaliação do impacto agudo do TACTH foram colhidas informações com relação à qualidade de vida (QL) através do QoL SF-36 e sobre o índice de atividade da doença pelo CDAI pré e 30 dias após o TACTH. Observou-se que os pacientes apresentaram significativa melhora na qualidade de vida já nos 30 dias iniciais (Tabela 6) e também no índice de atividade da doença CDAI. A paciente com maior tempo de evolução desse estudo encontra-se com 24 meses de evolução e apresenta significativa melhora do CDAI (Figura 2). O impacto agudo sobre o CDAI (n=10) nos 30 primeiros dias pós TACTH e a evolução do CDAI pré e pós-TACTH encontram-se nas Figuras 3 e 4.

Tabela 6: Qualidade de vida SF-36 Prévio e após 30 dias do TACTH (n - 10).

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Capacidade Funcional	45/10	40/95	85/75	10/20	55/70	30/35	70/30	65/90	70/95	30/75
Limite Asp. Físicos	25/0	0/100	0/0	0/0	0/75	0/0	25/25	0/0	0/75	0/0
Dor	22.5/46	31/71	10/22.5	0/21	52/58.5	21/52	46/33.5	0/100	69.5/100	33.5/94
Estado Geral Saúde	25/62	50/82	25/20	10/52	55/97.7	60/72	15/20	15/90	20/57	20/45
Vitalidade	15/40	30/82	20/35	0/35	40/50	30/45	40/20	35/80	30/50	35/25
Aspectos Sociais	12.5/62.5	30/80	37.5/12.5	0/0	25/37.5	12.5/25	25/12.5	25/25	28/37.5	37.5/37.5
Limite Asp. Emocionais	0/0	31.3/100	66.6/66.6	0/33.3	0/0	33.3/0	33/66.6	0/0	0/66.6	66.6/0
Saúde Mental	28/92	0/100	60/44	16/40	56/56	32/52	44/56	68/96	8/40	56/72
Média	21.6/39.6	40/88	38/34.45	4.5/25.16	35.4/55.8	27/35.12	37.5/33	26/60.12	27.8/65.13	34.82/43.56

SF – Short form; TACTH: Transplante Autólogo de Células – tronco Hematopoiéticas

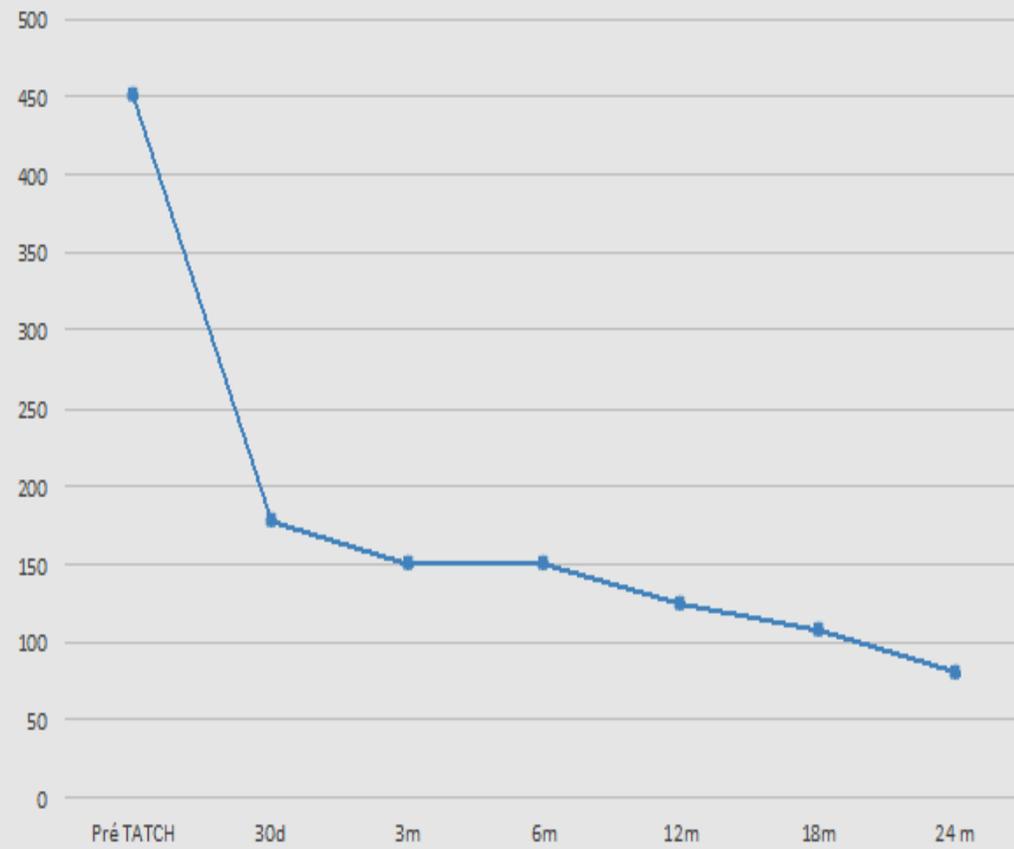
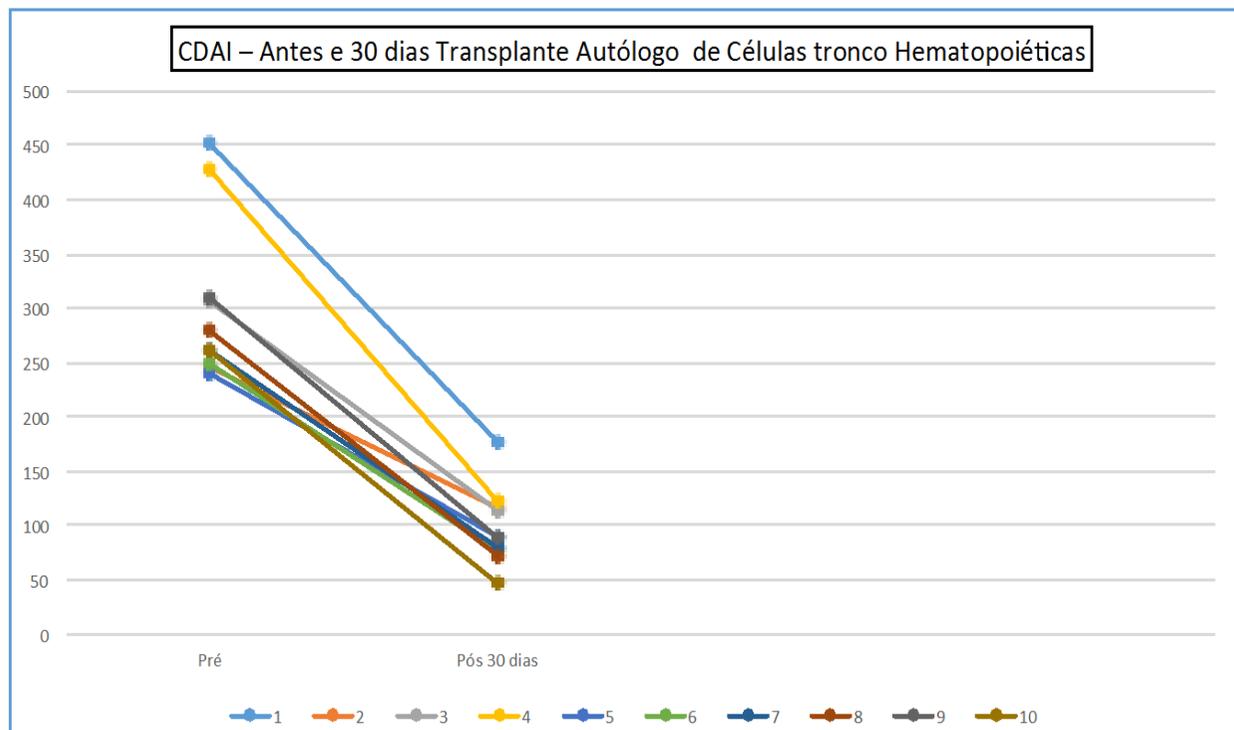


Figura 2 Evolução do Índice de Atividade da Doença de Crohn no período de 24 meses do TATCH – 1º Paciente

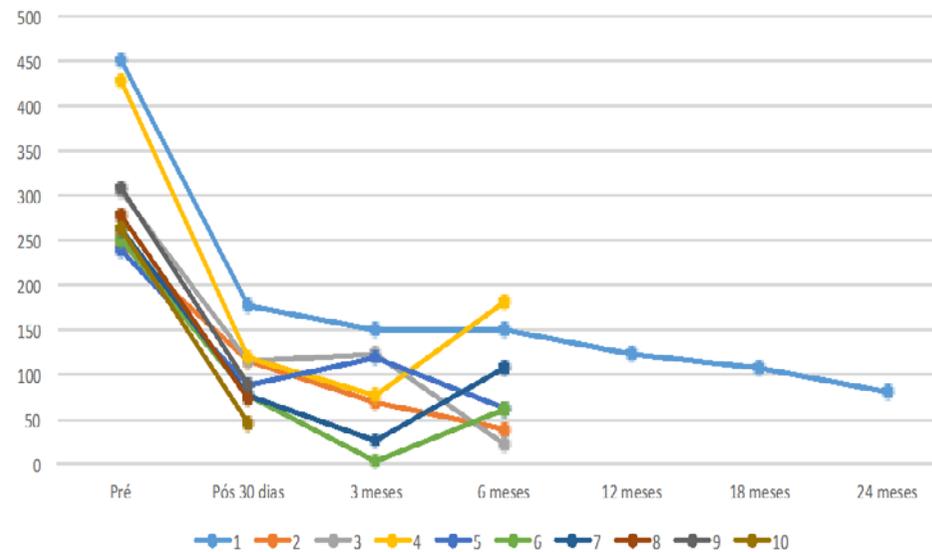


CDAI – Índice de Atividade da Doença de Crohn

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pré	450,2	247	306	427	240	250	261	279,7	308	260
Após 30 d	177	116,36	114	121	89,79	76	78,5	72,4	88,7	45,4

FIGURA 3: CDAI 30 dias após TACTH (n=10)

CDAI – Pré e Evolução após o Auto TCTH



Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pré	450,2	247	306	427	240	250	261	279,7	308	260
Pós 30 dias	177	116,3 6	114	121	89,79	76	78,5	72,4	88,7	45,4
3 meses	150	67,4	122,1	75,3	118	2,9	26			
6 meses	150	39,77	22	182	63,2	61,5	108			
12 meses	124									
18 meses	108									
24 meses	81									

FIGURA 4: CDAI e evolução (n=10)

Todos os pacientes foram avaliados do ponto de vista colonoscópico. Foram classificados através do CDEIS e SES-CD e os pacientes submetidos a cirurgias prévias de cólon foram também classificados segundo o escore de Rutgeerts. Os pacientes com doença exclusiva ou proeminente de ID (n=2) foram classificados colonoscopicamente mas tiveram seu diagnóstico firmado através de estudo radiológico por entero-ressonância. Com exceção da paciente n10, todos os pacientes em atividade endoscópica pré-TACTH e avaliados colonoscopicamente após 6 meses (n=6) entraram em remissão endoscópica (Tabela 7) (Figuras 5-8).

Tabela 7: Evolução colonoscópica segundo classificações pré e 6 meses pós TACTH (n=7).

Paciente	RUTGEERTS		CDEIS		SES-CD	
	Pré	6m	Pré	6m	Pré	6m
1	i4	i0	17	0	18	0
2	i4	i2	6	5	8	5
3	-	-	11	5	14	8
4	i0	i0	0	0	0	0
5	-	-	1	1	4	3
6	i4	i1	7	2	6	2
7	-	-	15	18	22	24

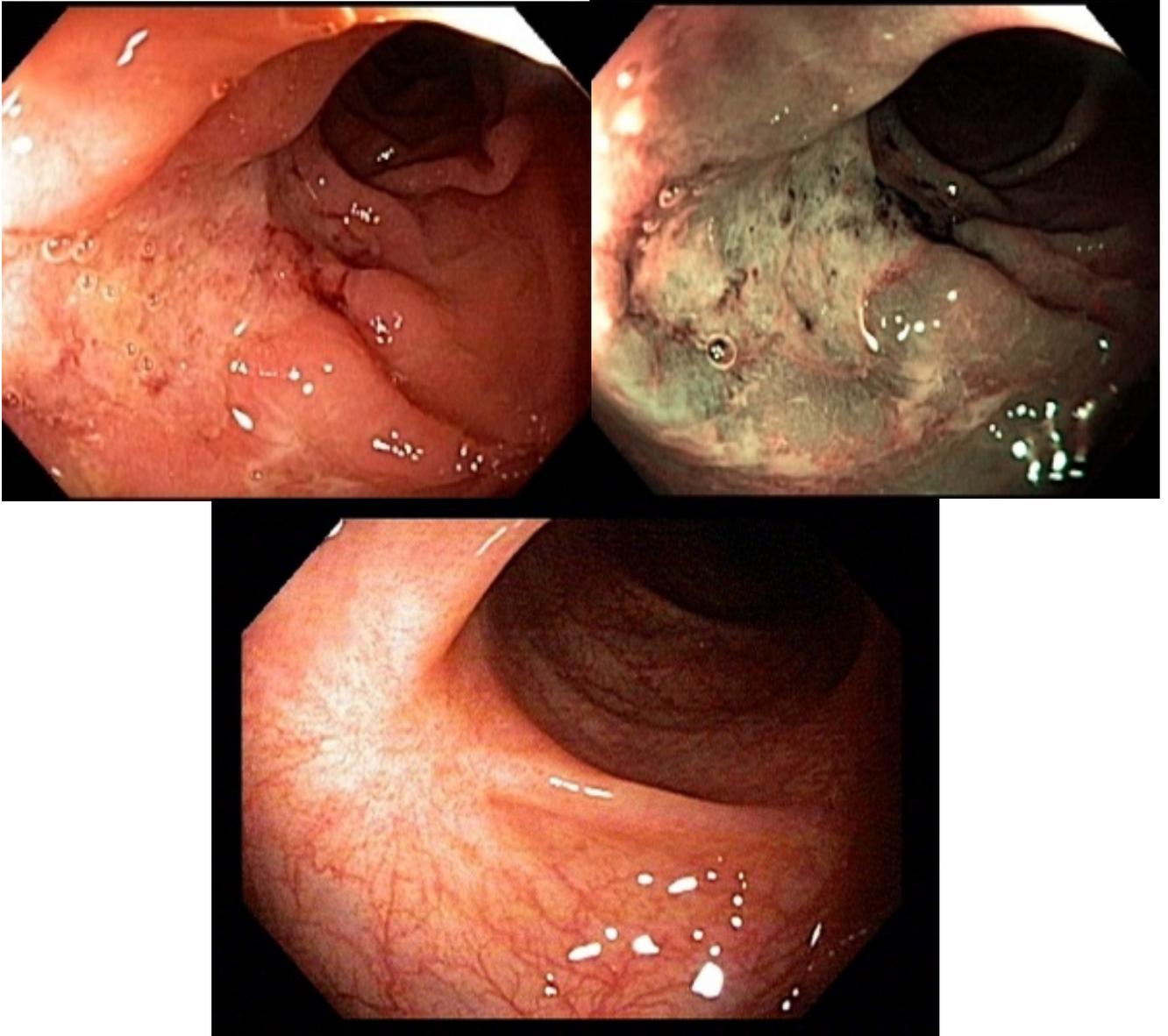


Figura 5: As fotos acima referem-se a mesma lesão antes e após o transplante. Foto superior/esquerda: Ulceração serpiginosa profunda > 2 cm com convergência de pregas, bordas em rampa e centro com exsudato fibrinoso. Foto superior/direita: idem visto com NBI. Foto inferior: Cicatriz branca e retração cicatricial com ausência de processo inflamatório ativo e remodelação tecidual.

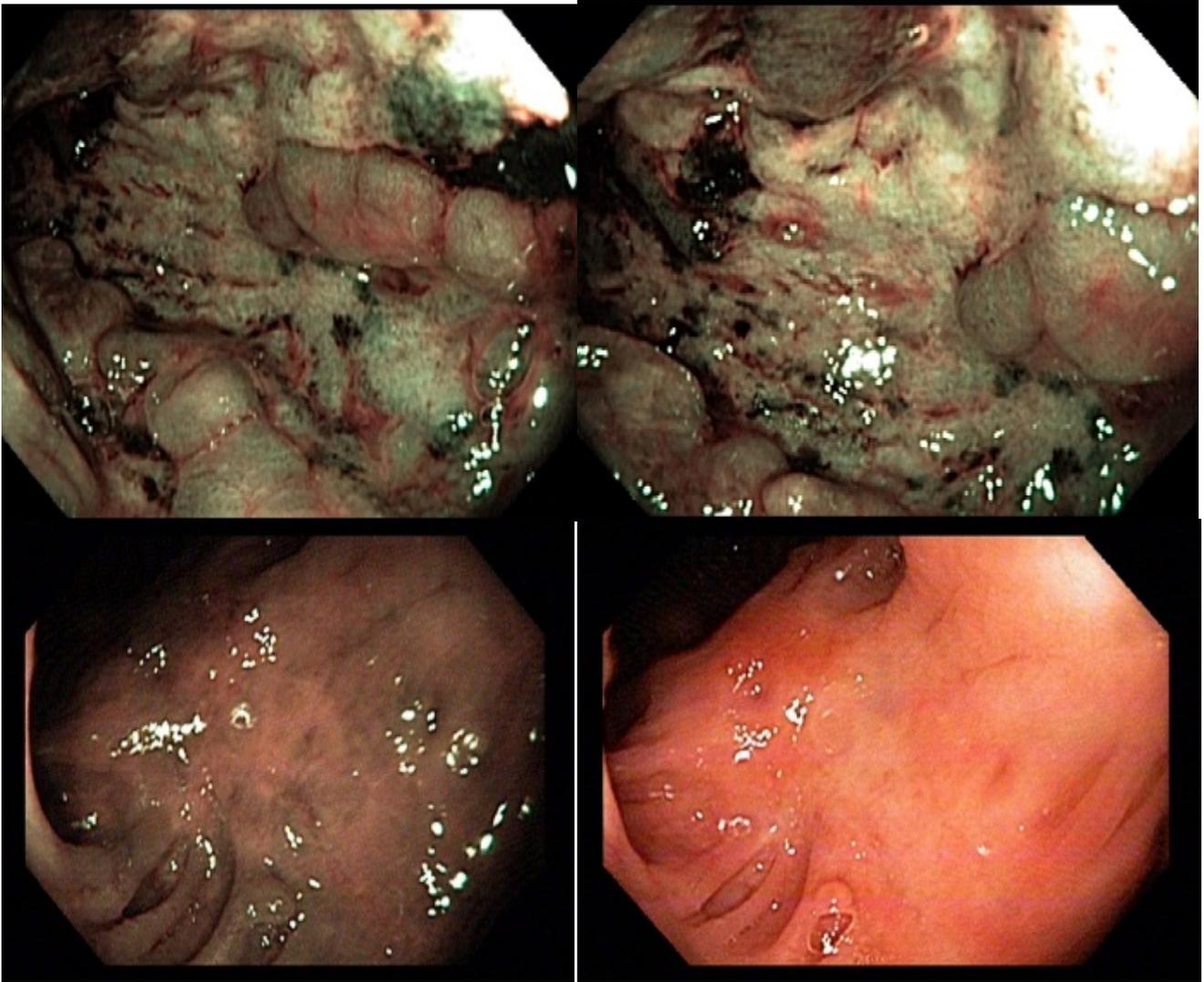


Figura 6: Fotos da mesma lesão sendo as 2 superiores com presença de ulcerações profundas e maiores que 2 cm; fotos inferiores evidenciando cicatrizes brancas e retração cicatricial após cicatrização completa da mucosa 6 meses pós TACTH.

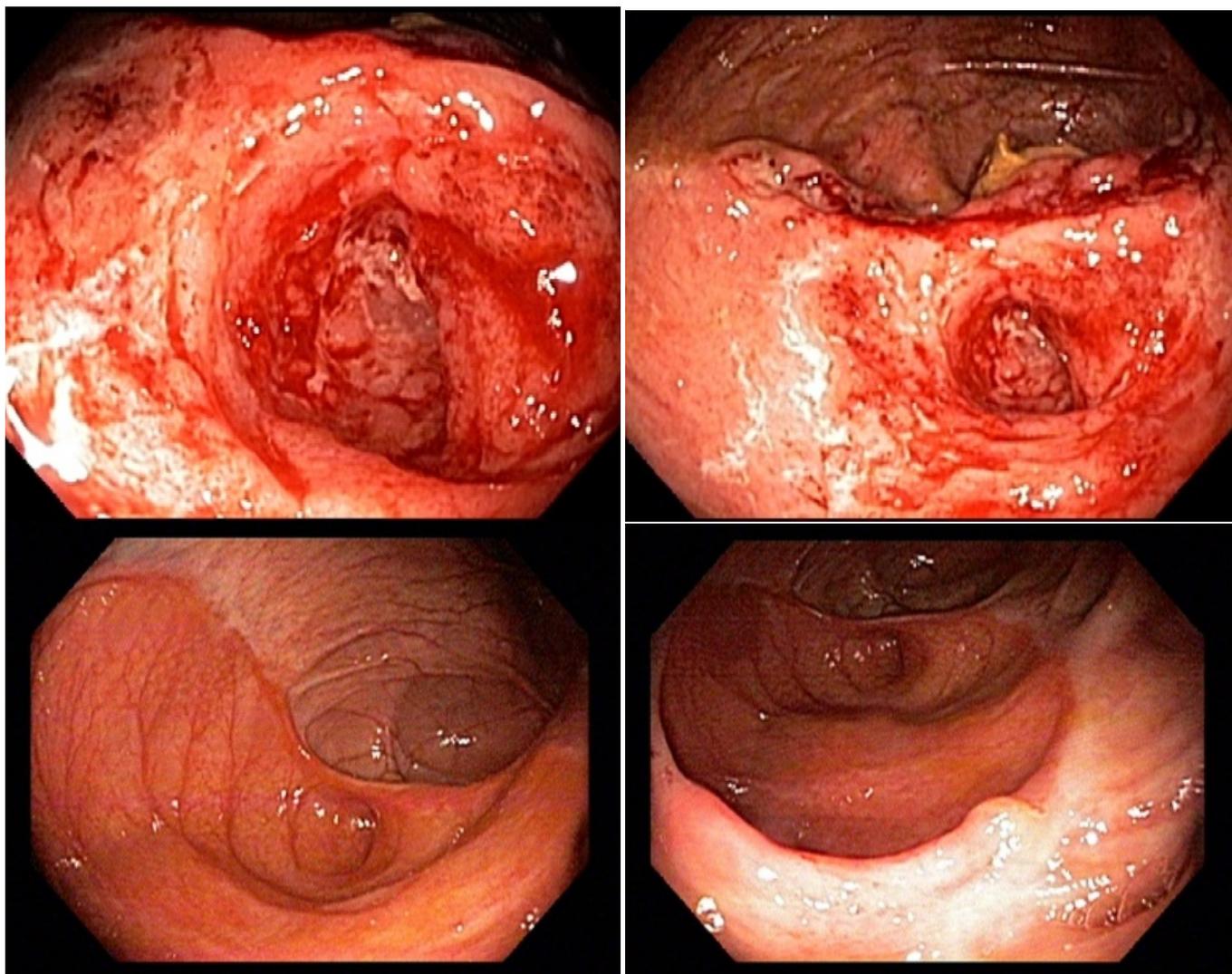


Figura 7: Fotos superiores são da anastomose ileocolica da paciente n1, demonstrando anastomose ileocolica com intensa hiperemia, ulceras profundas, deformidade e friabilidade espontânea (RUTGEERTS i4); fotos inferiores são do mesmo local após TACTH, evidenciando completa cicatrização da mucosa.

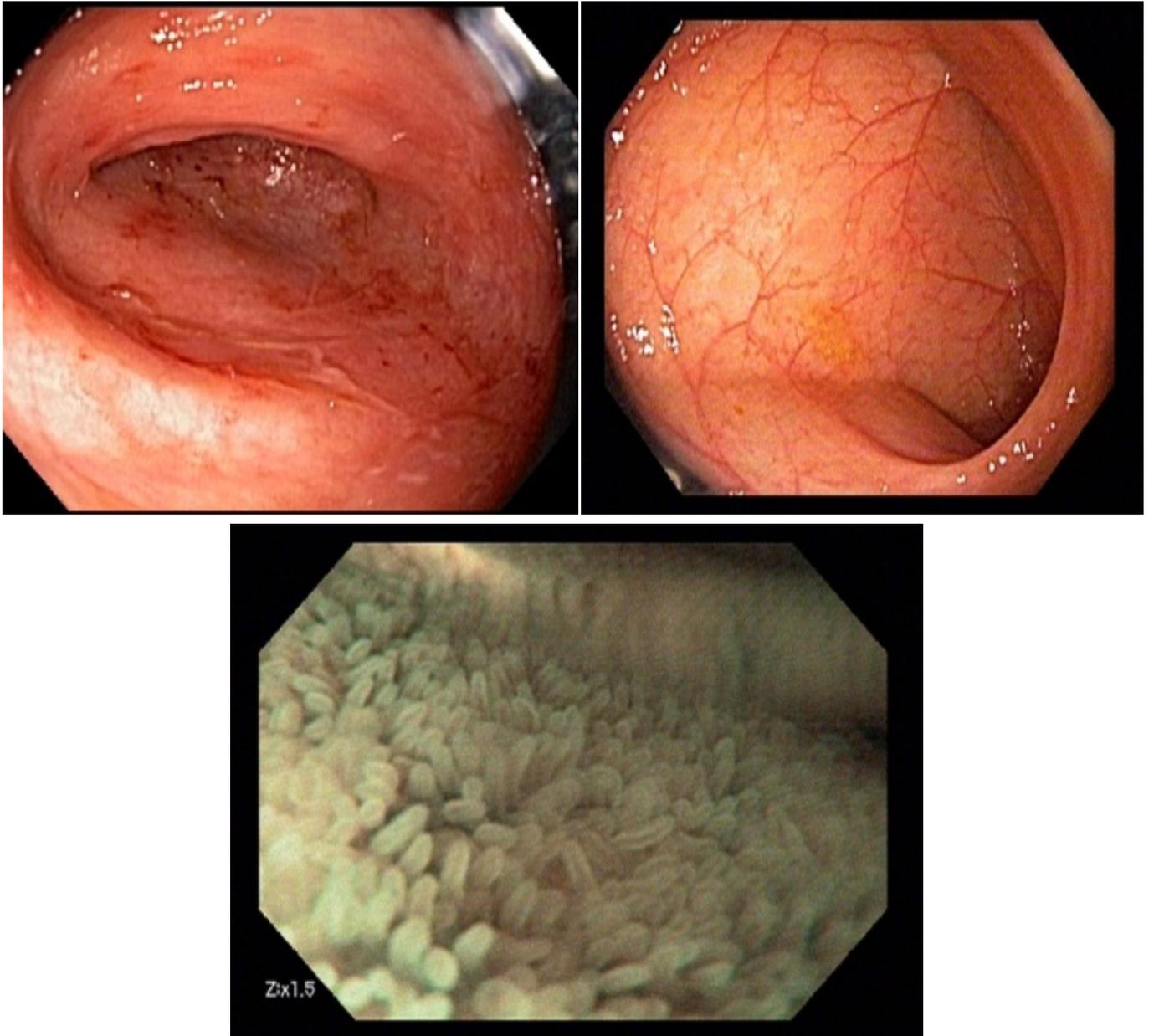


Figura 8: Fotos superior esquerda evidenciando mucosa ileal com ulcerações, hiperemia e friabilidade; foto superior direita com mucosa ileal com leve atrofia mas sem lesão pós TACTH; foto inferior com imagem com magnificação e NBI evidenciando vilosidades preservadas.

As características histológicas foram avaliadas em sete (n=7) pacientes pré e 6 meses pós-TACTH e em 100% (n=10) dos pacientes no pré-TACTH. Em 5 dos 7 pacientes houve a presença no sexto mês de algum infiltrado inflamatório, mesmo que inespecífico (Tabelas 8 e 9) (Figura 9).

Tabela 8: características histológicas pré/6 meses pós TACTH.

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7
Erosão epitélio	+ (3)/+(1)	+ (3)/+(1)	+ (3)/0	/+(1)	-/(+1)	+ (3)/+(1)	+ (2)/
Nódulos linfoides	-/-	-/0	-/-	/0	+/0	-/-	0/
Tecido de granulação	-/-	-/0	-/-	/0	-/0	-/-	+ (3)/
Linfócitos intraepiteliais	-/-	-/(+1)	-/-	/+(1)	-/(+1)	-/(+1)	+ (3)/
Apoptose	-/-	-/0	-/-	/0	-/0	-/-	0/
Depleção mucina	-/-	-/0	-/-	/0	-/0	-/-	0/
Metaplasia cls Paneth	-/-	-/0	-/-	/0	-/0	-/-	0/
Metaplasia gls pseudopilóricas	-/-	-/0	-/-	/0	-/0	-/-	0/
Criptas distorcidas	+/0	-/(+1)	+/-	/+(1)	-/(+2)	+/+	+ (2)/
Criptas atróficas	0/0	0/0	-/0	/+(1)	-/0	-/-	+ (2)/
Criptites	+/0	0/0	+ (1)/-	/0	-/0	+/0	+ (1)/
Linfócitos/plasmócitos	+ (3)/+(1)	+ (3)/+(3)	+ (3)/+	/+(2)	+ (2)/+(3)	+ (3)/+(1)	+ (3)/
Neutrófilos/eosinófilos	+ (2)/+(2)	+ (3)/+(1)	+ (3)/+	/+(1)	+ (2)/+(1)	+ (3)/+(1)	+ (2)/
Granuloma epitelióide	+/0	0/0	0/0	/0	+/+	0/0	0/
Células gigantes multinucleadas	-	-/0	-/-	/0	-/(+1)	-/-	0/
Edema	0/(+2)	+/0	-/-	/+(2)	-/(+1)	-/+	+ (1)/
Fibrose	0/+	0/0	-/-	/+(1)	-/0	0/0	0/
Outras	hemorragia	/parasitose	-	/Histiócito	-/hemaceas	-	atrofia vilos/

0, ausente; 1, discreto; 2, moderado; 3, acentuado; -, não citado

Tabela 9: resultados anatomopatológicos pré e 6 meses pós TACTH

	Pré TACTH	6 meses pós TACTH
1	Processo inflamatório crônico, granulomatoso, ulcerado	Fibrose, processo inflamatório mononuclear leve e edema moderado
2	Processo inflamatório ulcerado e mononuclear leve	Sufusões hemorrágicas
3	Processo inflamatório purulento, ulcerado	Achados morfológicos inespecíficos
4		Processo inflamatório crônico focal, fibrose e edema focais
5	Retocolite crônica granulomatosa c/c DC	Processo inflamatório crônico granulomatoso, ulcerado sugestivo de DC ativa
6	Ileíte crônica em acentuada atividade com ulceração da mucosa	Colite crônica inativa com discreta plasmocitose basal; alterações reacionais inespecíficas em mucosa retal; ileite crônica com focos erosivos superficiais
7	Retocolite crônica granulomatosa, ulcerada, em atividade	

Foram realizadas análises estatísticas com o objetivo de avaliar o impacto agudo do TACTH na sintomatologia em 30 dias através CDAI (n=10) e durante o seguimento de 6 meses (n=7). Com esta finalidade, foram avaliados os momentos pré e 30 dias pós-TACTH na avaliação do impacto agudo, evidenciando um significativo decréscimo no CDAI 30 dias após o TACTH (p=0,005) (Tabela 10). Na análise evolutiva (n=7) foram avaliados os momentos pré, 30 dias, 3 meses e 6 meses pós-TATCH e constatou-se um decréscimo significativo do CDAI do momento pré para os momentos 3 meses (p=0,013) e 6 meses (p=0,0013) (Tabela 11).

Tabela 10: Análise estatística dos valores do CDAI (n=10) pré e 30 dias pós TACTH.

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Pré	10	302,89	75,39	240,00	450,20	249,25	270,35	337,75	0,005
30d	10	97,92	36,21	45,40	177,00	75,10	89,25	117,52	

Tabela 11: Análise evolutiva do CDAI (n=7).

Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Pré	7	311,60	89,64	240,00	450,20	247,00	261,00	427,00	
30d	7	110,38	34,69	76,00	177,00	78,50	114,00	121,00	0,003
3m	7	80,24	53,47	2,90	150,00	26,00	75,30	122,10	
6m	7	89,50	59,25	22,00	182,00	39,77	63,20	150,00	

Foram realizadas análises estatísticas com o objetivo de avaliar o impacto agudo do TACTH na qualidade de vida em 30 dias (n=10) e durante o seguimento de 6 meses (n=7) utilizando o questionário de QoL SF 36, sendo avaliados os seguintes quesitos: capacidade funcional, limite dos aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, limite dos aspectos emocionais e saúde mental. Para tanto foram avaliados os momentos pré e 30 dias pós TACTH na avaliação do impacto agudo, demonstrando um significativo impacto positivo na dor (p=0,011), no estado geral e de saúde (p=0,008), na vitalidade (p=0,036) e na saúde mental (p=0,018) (Tabela 12). Avaliando a evolução da qualidade de vida nos 6 meses pós TACTH (n=7), evidenciou-se uma significativa melhora nos domínios estado geral da saúde (p=0,015) e vitalidade (p=0,015) (Tabela 13).

Tabela 12: Análise SF-36 (n=10) pré e 30 dias pós TACTH.

Domínio	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Capacidade Funcional	Pré	10	50,00	23,09	10,00	85,00	30,00	50,00	70,00	0,307
	30d	10	59,50	32,53	10,00	95,00	27,50	72,50	91,25	
Limite Aspectos físicos	Pré	10	5,00	10,54	0,00	25,00	0,00	0,00	6,25	0,141
	30d	10	27,50	39,88	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	
Dor	Pré	10	28,55	22,68	0,00	69,50	7,50	26,75	47,50	0,011
	30d	10	59,85	30,49	21,00	100,00	30,75	55,25	95,50	
Estado Geral Saúde	Pré	10	29,55	18,39	10,00	60,00	15,00	22,50	51,63	0,008
	30d	10	59,77	26,77	20,00	97,70	38,75	59,50	84,00	
Vitalidade	Pré	10	27,50	12,53	0,00	40,00	18,75	30,00	36,25	0,036
	30d	10	46,00	20,39	20,00	80,00	32,50	42,50	57,50	
Aspectos Sociais	Pré	10	23,43	11,89	0,00	37,50	12,50	25,00	32,81	0,307
	30d	10	35,00	28,75	0,00	100,00	12,50	31,25	43,75	
Limite Aspectos Emocionais	Pré	10	19,95	28,07	0,00	66,60	0,00	0,00	41,63	0,293
	30d	10	33,31	38,47	0,00	100,00	0,00	16,67	66,60	
Saúde Mental	Pré	10	40,80	19,76	8,00	68,00	25,00	42,00	57,00	0,018
	30d	10	63,60	21,78	40,00	96,00	43,00	56,00	89,00	

Tabela 13: SF-36 (n=7) evolutivo durante 180 dias de seguimento.

Domínio	Momento	n	Médi	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Capacidade Funcional	Pré	7	47,86	24,98	10,00	85,00	30,00	45,00	70,00	0,080
	30d	7	47,86	32,00	10,00	95,00	20,00	35,00	75,00	
	90d	7	65,71	24,23	20,00	95,00	50,00	70,00	80,00	
	180d	7	60,00	27,99	20,00	100,00	35,00	65,00	80,00	
Limite Aspectos físicos	Pré	7	7,14	12,20	0,00	25,00	0,00	0,00	25,00	0,593
	30d	7	28,57	41,90	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	
	90d	7	35,71	45,32	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	
	180d	7	46,43	33,63	0,00	75,00	0,00	50,00	75,00	
Dor	Pré	7	26,07	18,58	0,00	52,00	10,00	22,50	46,00	0,051
	30d	7	43,50	18,74	21,00	71,00	22,50	46,00	58,50	
	90d	7	60,86	27,92	21,00	100,00	46,00	57,00	94,00	
	180d	7	69,29	36,02	10,00	100,00	35,00	81,50	100,00	
Estado Geral Saúde	Pré	7	34,36	20,36	10,00	60,00	15,00	25,00	55,00	0,015
	30d	7	57,96	29,69	20,00	97,70	20,00	62,00	82,00	
	90d	7	64,86	19,12	42,00	97,00	52,00	62,00	82,00	
	180d	7	57,43	28,25	15,00	92,00	32,00	52,00	87,00	
Vitalidade	Pré	7	25,00	14,43	0,00	40,00	15,00	30,00	40,00	0,015
	30d	7	43,57	18,64	20,00	80,00	35,00	40,00	50,00	
	90d	7	65,71	20,30	35,00	100,00	55,00	65,00	80,00	
	180d	7	47,14	33,02	0,00	85,00	5,00	55,00	70,00	
Aspectos Sociais	Pré	7	20,54	12,87	0,00	37,50	12,50	25,00	31,25	0,084
	30d	7	35,71	34,93	0,00	100,00	12,50	25,00	62,50	
	90d	7	58,93	30,37	0,00	100,00	50,00	62,50	75,00	
	180d	7	53,57	46,05	0,00	100,00	12,50	50,00	100,00	
Limite Aspectos Emocionais	Pré	7	18,99	26,17	0,00	66,60	0,00	0,00	33,30	0,150
	30d	7	38,08	40,48	0,00	100,00	0,00	33,33	66,60	
	90d	7	57,13	41,79	0,00	100,00	33,30	33,33	100,00	
	180d	7	42,84	46,00	0,00	100,00	0,00	33,30	100,00	
Saúde Mental	Pré	7	39,43	15,57	16,00	60,00	28,00	40,00	56,00	0,200
	30d	7	61,14	20,62	40,00	92,00	44,00	56,00	88,00	
	90d	7	66,86	20,62	40,00	88,00	40,00	76,00	88,00	
	180d	7	53,14	32,55	8,00	88,00	8,00	72,00	72,00	



5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta o primeiro caso ⁽⁷¹⁾ e a primeira série de casos ⁽⁷³⁾ de tratamento de DC refratária com TACTH da América Latina.

O estudo foi realizado de forma observacional, longitudinal e retrospectivo. As variáveis estudadas foram dados demográficos, antropométricos, clínicos, endoscópicos e histológicos.

Uma possível desvantagem de um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários é a confiança nos dados registrados. Por este motivo os dados foram revisados por várias ocasiões, sendo que a equipe possui um contato próximo com todos os pacientes, estando todos em acompanhamento no presente momento.

Apesar do aparente pequeno número de participantes para um estudo clínico, esta é uma das maiores casuísticas individuais de todo o mundo em se tratando de TACTH para DC (vide Quadro 1).

Os principais aspectos observados em nosso estudo foram uma baixa toxicidade do TACTH com zero de mortalidade, um impacto agudo importante com relação ao desfecho clínico e na qualidade de vida, além de uma favorável evolução clínica e endoscópica dos índices de atividade da doença 6 meses após TACTH. O índice de infecção foi de 40%, sendo todos os casos respondedores aos antibióticos prescritos e a mortalidade foi zero. A melhora na qualidade de vida e sobre o CDAI nos 30 dias pós TACTH foi significativa ($p < 0,05$).

Várias são as drogas e opções terapêuticas para este grupo de pacientes. Apesar da terapêutica utilizada, até 40% dos pacientes podem ser refratários aos tratamentos com uso de biológicos ⁽⁷⁴⁾, podendo ser não respondedores primários e responderem inicialmente à droga mas passarem a ser não respondedores após algum tempo de uso, geralmente pelo desenvolvimento de anticorpos anti-TNF alfa ou pela via da doença ser diferente do efeito da medicação ⁽⁷⁵⁾. A perda de resposta às medicações biológicas é sabida e para esse grupo de pacientes a intensificação da dose, diminuição do tempo de aplicação ou a substituição por outro fármaco pode ser uma opção, porém com resultados desanimadores na maioria dos casos ⁽⁷⁶⁾. A eficácia a curto e longo prazo da dose dobrada de IFX, diminuição do intervalo de IFX ou a troca pelo ADL é semelhante em DC não respondedores ao IFX ⁽⁷⁷⁾. O uso de corticosteroides na DC ativa está claro, mas não está indicado na manutenção ou na terapia a longo prazo pelos efeitos adversos previstos ⁽⁷⁸⁾. O estudo genético nos pacientes com DC, especialmente a identificação das mutações nos genes NOD2/CARD15, pode identificar os pacientes que poderão ter um pior prognóstico ^(79,80,81). O critério de refratariedade ao um

determinado tratamento é a manutenção da dor abdominal, do hábito intestinal irregular, manutenção de um CDAI > de 240, além da presença de ulcerações à colonoscopia. Idealmente, a dosagem sérica dos biológicos e a pesquisa de anticorpos anti TNF alfa deveriam ser realizadas, objetivando o diagnóstico precoce da refratariedade ⁽⁸²⁾. No entanto nenhum desses exames é realizado no Brasil e seu uso na prática clínica não é feito rotineiramente, inclusive em países de primeiro mundo, devido ao alto custo e à pouca acessibilidade ⁽⁷⁶⁾. Com 10 anos de evolução da doença, a maioria dos pacientes necessitarão de cirurgia ⁽⁸³⁾. O uso de probióticos e prebióticos pode ser uma alternativa válida no futuro; contudo, novas pesquisas devem ser conduzidas para comprovar seu real benefício ⁽⁸⁴⁾. Em resumo, o objetivo dos tratamentos farmacológicos ou biológicos é reduzir o processo inflamatório nas recaídas e estender o período de acalmia com ausência de sintomas ⁽⁸⁵⁾.

Burt RK et al estudaram 24 pacientes refratários às terapias convencionais tratados com TACTH obtendo remissão da DC em 91% no primeiro ano caindo para 19% sem recidiva após 5 anos, porém não há menção sobre os critérios utilizados para recidiva da moléstia ⁽⁴⁵⁾. O transplante alogênico é uma modalidade de transplante que pode ser realizada para estes pacientes já que poderia haver uma troca da carga genética nesses doentes, entretanto, esta modalidade de tratamento possui uma alta taxa de morbimortalidade ⁽⁸⁶⁾. O racional para a realização do TACTH é a promoção de uma "limpeza" no sistema imunológico do doente e a reprogramação do mesmo com a introdução de linfócitos não doentes na circulação sanguínea, baseado no conceito de imunoblacção usando altas doses de quimioterápico com subsequente regeneração dos linfócitos T derivados da reinfusão de células progenitoras hematopoiéticas ⁽⁸⁷⁾.

Durante o período de mobilização houve uma efetiva melhora na sintomatologia de todos os pacientes, fato explicado pela utilização de drogas imunossupressoras. Entretanto, esta fase não é suficiente para se induzir uma remissão dos sintomas a longo prazo. Um estudo multicentrico foi iniciado em 2012 com um dos objetivos de comparar o efeito da mobilização com outro grupo submetido a mobilização seguida de TACTH. O Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease Trial (ASTIC) demonstrou, até o momento, uma significativa melhora do CDAI, PCR e CDEIS no grupo de pacientes submetidos ao TACTH, quando comparados ao grupo submetido apenas à imunossupressão da mobilização ⁽⁵⁷⁾.

O desfecho final a ser considerado deve ser a remissão clínica e a cicatrização da mucosa e não apenas a resposta clínica ⁽⁷⁶⁾. É considerado resposta endoscópica todo paciente com redução maior ou igual a 50% dos escores CDEIS ou SES-CD, sendo considerado remissão endoscópica o paciente com escore SES-CD entre 0-2 e remissão endoscópica no

pós operado o paciente que apresentam escore de Rutgeerts entre i0-i1 ⁽⁸⁸⁾. Baseado nesse pressuposto, consideramos em nosso estudo que os pacientes em remissão da doença devem ter remissão da sintomatologia associado a cicatrização da mucosa visualizada à colonoscopia. Dados histopatológicos são de suma importância para o diagnóstico, no entanto, seu papel como indicador de remissão ainda é considerado incerto ⁽²⁶⁾.

No futuro, estudos na área da genética, poderão permitir selecionar o paciente para uma terapia mais agressiva precocemente ⁽⁸⁹⁾.

Para finalizar, baseado nos resultados deste estudo, podemos concluir que o TACTH é um tratamento seguro, com baixa toxicidade e mortalidade zero e que pode ser uma opção de tratamento nos casos de DC refratários aos tratamentos convencionais.



6 CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Baseado neste estudo, podemos concluir:

1. O TACTH foi eficaz, após 6 meses, na remissão clínica, sem necessidade de uso de medicações de manutenção.
2. O TACTH promove cicatrização nas mucosas em 6 meses.
3. O TACTH causou um impacto agudo no CDAI e na melhoria da qualidade de vida.
4. O TACTH causa baixa toxicidade, mortalidade zero e baixa morbidade
5. O TACTH causou queda ou normalização nos escores endoscópicos após 6 meses.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21):2066–2078.
2. Shanahan F. Crohn's disease. *The Lancet* 2002; 359: 62–69.
3. Hovde O and Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol* 2012;18(15):1723-1731.
4. Mulak TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology and Risk Factors. *Surg Clin North Am* 2015;95(6):1105-22.
5. Orel R and Trop TK. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology* 2014;20(33):11505-11524.
6. Carriere J, Darfeuille-Michaud A and Nguyen HTT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(34):12102-12117.
7. Orel R. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. In: Orel R, editor. *Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics. Comprehensive textbook for health professional*. Ljubljana, Slovenia: Institute for Probiotics and Functional Foods, Ltd, 2014. p.176-200.
8. van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2820–2831
9. Heap GA, van Heel DA. The genetics of chronic inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*. 2009;18 (R1):R101–R106.
10. Carriere J, Darfeuille-Michaud A and Nguyen HTT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(34):12102-12117.
11. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1720-1728
12. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor. *N Eng J Med*. 2009;361 (21):2033–2045.
13. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; 74: 460–461.

14. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *The Lancet* 2001; 357: 1925–1928.
15. Renna S, Cottone M and Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World Journal Gastroenterology*, 2014;20(29):9675-9690.
16. Vilela EG, Torres HG, Martins FP, Ferrari MA, Andrade MN, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2012 March 7; 18(9): 872-881.
17. Araujo SEA et al. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. Projeto Diretrizes AMB 2008.
18. Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, Lowenberg M, Ponsioen C, van den Brink G et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 1(7).
19. Dambha F, Tanner J and Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: What is the new gold standard. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014;28:421-436.
20. Guideline ASGE. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease 2015. 81(5):1101-1121.
21. Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG, D'Haens G and Sandborn WJ. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: review. *Gastrointest Endosc* 2015;82:246-55.
22. Freire P, Portela F and Sofia C. Scores Endoscópicos na Doença de Crohn. *Rev Port Coloproct* 2010;7(3):126-134.
23. Hudesman D, Mazurek J and Swaminath A. Capsule endoscopy in Crohn's disease: Are we seeing any better? *World J Gastroenterol* 2014;20(36):13044-13051.
24. Luján-Sanchis M, Sanchis-Artero L, Suárez-Callol P, Medina-Chuliá E. Indications of capsule endoscopy in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(1):37-45.
25. Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Matsuura M, et al. Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:96-101.
26. Griffiths A. Challenging Question: Can We Diagnose Crohn's Disease without Histology? *Dig Dis* 2013;31:202-206.

27. Schumacher G, Kollberg B and Sandstedt. A Prospective Study of First Attacks of Inflammatory Bowel Disease and Infectious Colitis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-332.
28. Vermeire S, Van Assche G and Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:321-326.
29. Matsuoka K and Kanai T. Mechanism and Therapeutic Strategy of Secondary Failure to Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody Treatment for Crohn's Disease. *Digestion* 2013;88:17-19.
30. Chaparro M, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Casis B et al. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: Efficacy and safety. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:62-67.
31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S et al. Serious Infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up. *The American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1409-1422.
32. Lee TW and Fedorak RN. Tumor necrosis factor α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:543-557.
33. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases : a systematic review. *Curr Drug Targets* 2010;4: 167-80.
34. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
35. Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroids use. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 423-32.
36. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M et al. A systematic review of factors that contribute to hepatoesplenic T cell- lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 36-41.
37. Botoman VA, Bonner GF, Botoman DA. Management of inflammatory bowel disease. *Am Fam Physician* 1998; 57: 57-68,71-2.
38. Hoentjen F, van Bodengraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 152067-73.
39. Meier J, Sturm A. Concomitant use of immunomodulators with anti TNF in Crohn's disease: yes or no?. *Curr Drugs Targets* 2010; 11:176-8.

40. Colombel JF, Sandborn WJ, Pannaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1308- 19.
41. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of anti-tumor necrosis factors therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patients years follow up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:286-97.
42. Assche GV, Vermeire S and Rutgeerts P. Management of loss response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug? *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:348-351.
43. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *TheLancet.com* 2015; S0140-6736(15)00068-9.
44. Bamba S, Lee CY, Brittan M, Preston SL, Direkze NC, Poulosom R, et al. Bone marrow transplantation ameliorates pathology in interleukin-10 knockout colitic mice. *J Pathol.* 2006;209(2):265–273.
45. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzia P, Bucha J et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010;116:6123–6132.
46. Drakos PE, Nagler A, Orel R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol.* 1993;43(2):157–158.
47. Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol.* 1998;103 (3):651–652.
48. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128 (3):552–563.
49. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M. et al. *Gut* 2008; 57 (2):211-7.
50. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(2):211–217.

51. Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, Schmitt-Graeff A, Ruf G, Rasenack J et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 337–340.
52. Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, Stokkers PC, Ley MH, Stoker J, Voermans C, van Oers MH, Kersten MJ. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2011 ;5(6):543-9.
53. Craig RM, Traynor A, Oyama Y, Burt RK. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:57–59.
54. Burt RK, Traynor A, Oyama Y, Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood* 2003;101:2064–2066.
55. Clerici M, Cassinotti A, Onida F, Trabattoni D, Annaloro C, Della Volpe A, et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Digestive Liver Disease*. 2011;43(12):946-52.
56. Snowden J A, Saccardi RA, Allez RM, Ardizzone S , Arnold R, Cervera R et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012 June; 47(6): 770–790.
57. Hawkey CJ. Stem cells as treatment in inflammatory bowell disease. *Dig Dis* 2012;suppl 3: 134-9.
58. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn KW et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(10):1471-8.
59. Ruiz MA, Piron- Ruiz L, Lago MR, Maset A, Santos AB, Greco OT. O transplante de células-tronco hematopoéticas como opção no tratamento de doenças não hematológicas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009, 31 (suppl.1) 68-74.
60. Voltarelli JC, Moraes DA, Andreza A.F., Ribeiro AF, Oliveira MC, Rodrigues M et al. Consenso Brasileiro para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para Tratamento de Doenças Autoimunes. *Rev. Bras. Hematol.Hemoter*. 2010, 32 (suppl.1) : 125-135.

61. Rabusin M. Haematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases in children. Results and new perspectives. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1:S6-S7.
62. Lopez-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation. *Gastroenterology.* 1998; 114(3): 433-40.
63. Talbot DC, Montes A, Teh WL, Nandi A, Powles RL. Remission of Crohn's disease following allogeneic bone marrow transplant for acute leukaemia. *Hosp Med.* 1998; 59(7): 580-1.
64. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(8): 921-3.
65. Söderholm JD, Malm C, Juliusson G, Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37(5): 613-6.
66. Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, Bunjes D, Trenchel R, Beelen DW et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2003; 75(10): 1745-7.
67. Hasselblatt P, Drognitz K, Potthoff K, Bertz H, Kruis W, Schmidt C et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(8): 725-35.
68. Hawkey C, Allez M, Ardizzone S, Clark M, Clark M, Colombel JF et al. Clinical and endoscopic improvement following hemopoietic stem cell transplantation in the astic trial. *J Chrohn's Colitis.* 2013; 7 suppl.: S4.
69. Nishimoto M, Nakamae H, Watanabe K, Koh H, Nakane T, Ohsawa M et al. Successful treatment of both acute leukemia and active Crohn's disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan: a case report. *Transplant Proc.* 2013; 45(7): 2854-7.
70. Snowden JA, Ansari A, Sachchithanatham S, Jackson G, Thompson N, Lobo A et al. Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease:

- long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. *QJM*. 2014; 107(11): 871-7.
71. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, Faria MAG, de Quadros LG. Remission of refractory Crohn's Disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(2):136-139.
 72. Saad Ed, Hoff PM, Carnelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Cancer dos Estados Unidos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2002, 48(1): 63-96.
 73. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, de Quadros LG, Piron-Ruiz L, Arciniegas TP, Faria MAG et al. High dose immunoablation following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Crohn's Disease. *Anais do Congresso Brasileiro SBTMO, Foz do Iguacu* 2015.
 74. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF alfa therapy. *Gut* 2015;64:233-242.
 75. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S et al. A prospective cohort study to determine the relationship between sérum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1126-1135.
 76. Renna S, Cottone M and Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2014;20(29):9675-9690.
 77. Nagata Y, Esaki M, Umeno J, Fuyuno Y, Ikegami K, Maehata Y et al. Therapeutic Strategy for Crohn's Disease with a Loss of Response to Infliximab: A Single-Center Retrospective Study. *Digestion* 2015;91:50-56.
 78. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:360-362.
 79. Barreiro M, Núñez C, Domínguez-Muñoz JE, Lorenzo A, Barreiro F, Potel J et al. Association of NOD2/CARD15 mutations with previous surgical procedures in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97(8):547-553.
 80. Kramer M, Netea MG, de Jong DJ, Kullberg BJ, Adema GJ. Impaired dendritic cell function in Crohn's disease patients with NOD2 3020insC mutation. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79:860-866.

81. Pinho M. A biologia molecular das Doenças Inflamatórias Intestinais. *Rev bras Coloproct* 2008;28(1):119-123.
82. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S et al. A prospective cohort study to determine the relationship between sérum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1126-1135.
83. Vermeire S, Van Assche and Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:3-12.
84. Orel R and Trop TK, Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(33): 11505-11524.
85. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, Fonseca MT, Bonfá G, Nardini V et al. Classical and recente advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(2):96-107.
86. Asma L, Serghini M, Ben Mustapha N, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Stem cell transplantation as rescue therapy for refractory Crohn's disease: A systematic review. *La tunisie Medicale* 2014;92(11):655-659.
87. Al-Toma A and Mulder JJ. Review article: stem cell transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases-current applications and future perspectives. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; S2:77-89.
88. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S et al. IOIBD technical review on endoscopic índices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2015;0:1-9.
89. Muro M, López-Hernandez R and Mrowiec A. Immunogenetic biomarkers in inflammatory bowel diseases: Role of the IBD3 region. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15037-15048.



APÊNDICES

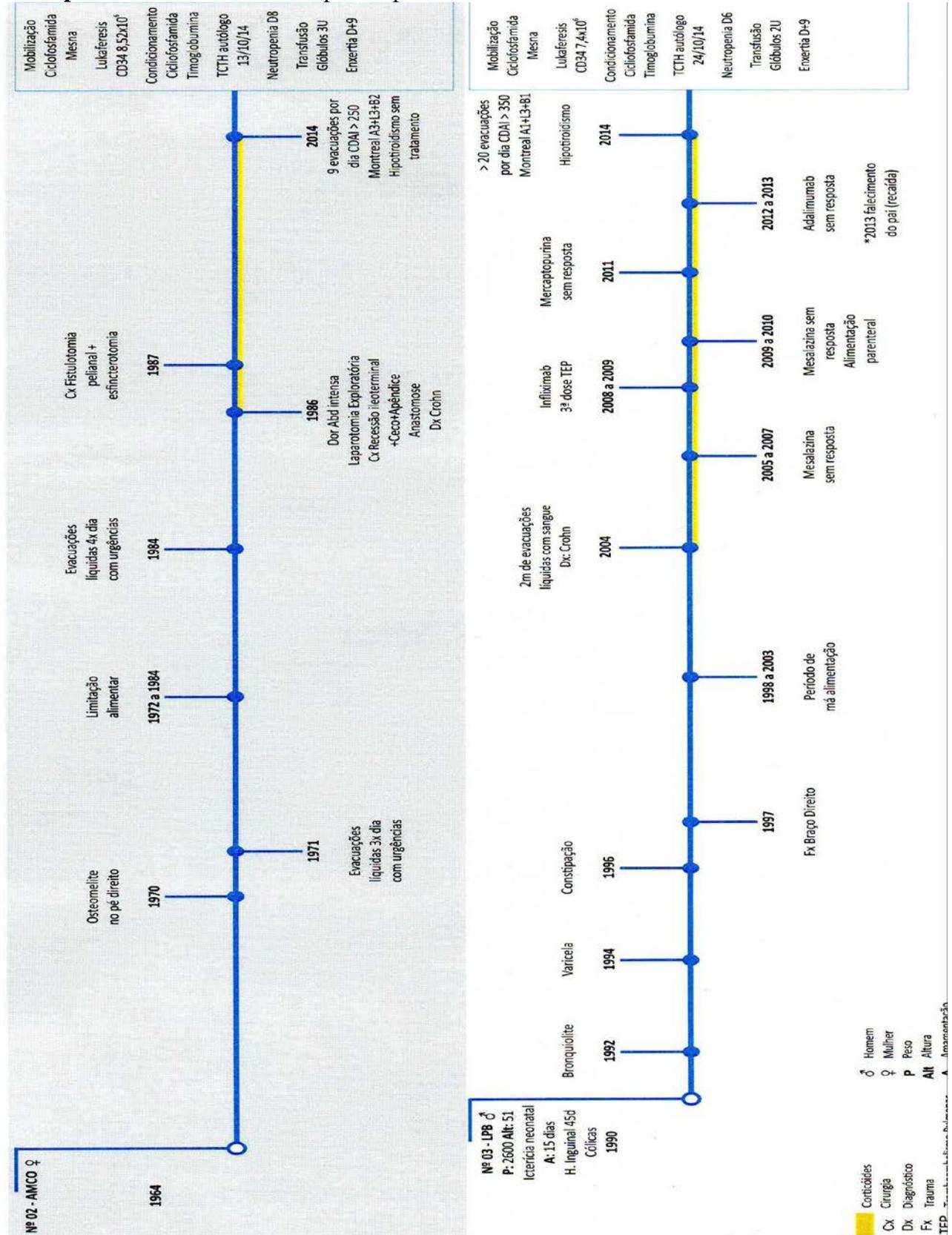
APÊNDICES

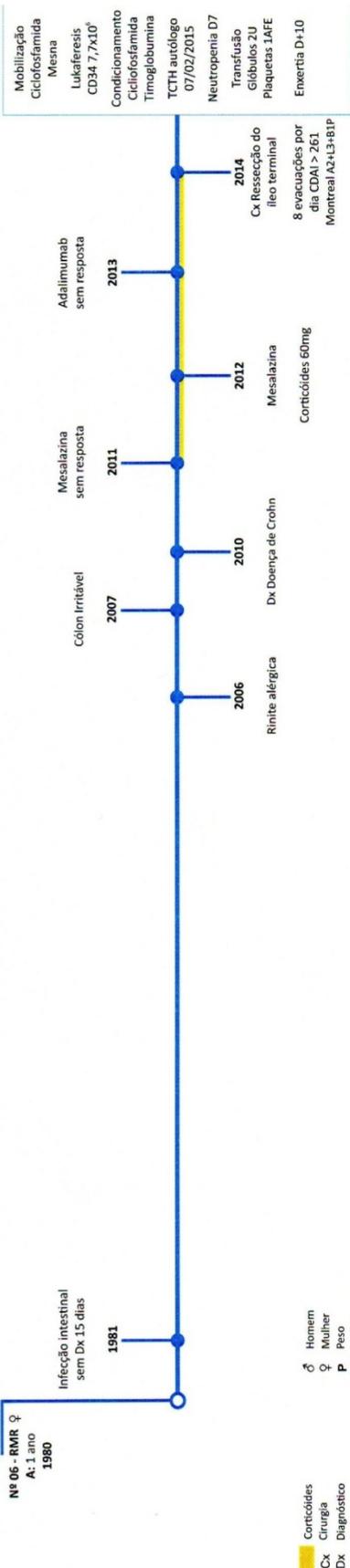
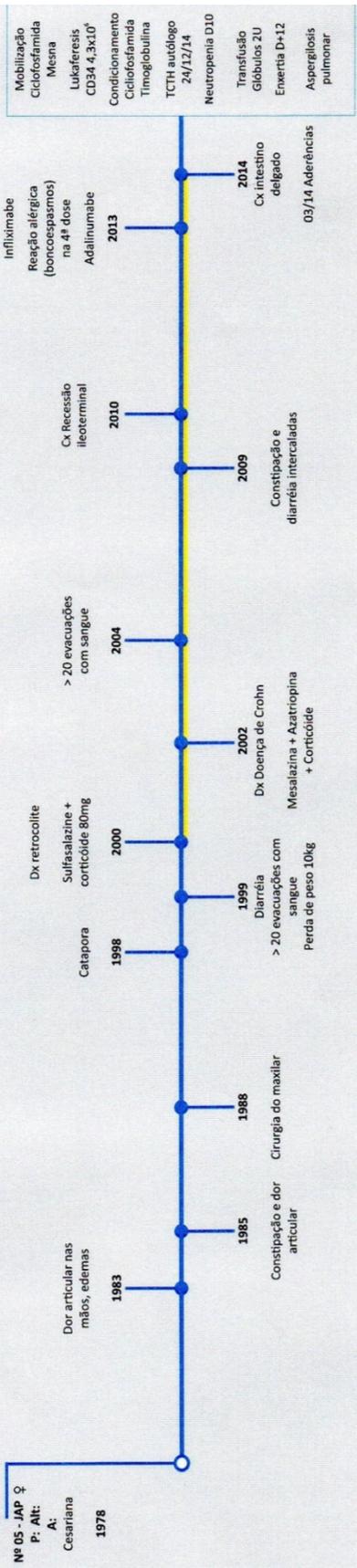
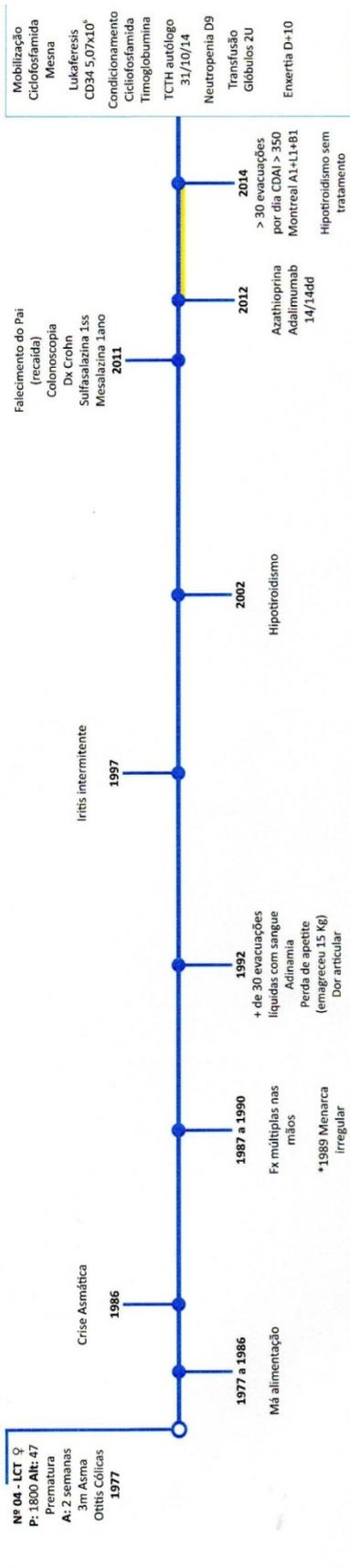
Apêndice 1: Relação de Exames obrigatórios para realização do TACTH

Hemograma completo	Eletroforese de Proteínas
Coagulograma completo	Eletroforese de Hemoglobinas
Hemossedimentação	Ferro sérico
Grupo Sanguíneo e RH	Ferritina
Saturação de Transferrina	Contagem de Reticulócito
Ácido Fólico	Bilirrubinas Totais e frações
Vitamina B12	TGO/TGP
Vitamina D	Fosfatase Alcalina
Gama GT	Ácido Úrico
Uréia	Creatinina
Colesterol Total e Frações	Triglicerídeos
Glicemia	TSH
Sorologia para Toxoplasmose (Elisa e Floclulação)	Sorologia para Citomegalovírus (IgG e IgM)
Sorologia para Chagas	Anti HIV 1+2
Anti HTLV 1+2	AntiHBsAg
Anti HCV	Proteína C Reativa
Fator Anti Núcleo	Anticorpo Antifólide
Anticorpo AntiLúpico	Anticorpo Anticardiolipina
Dosagem de complemento C3 e C4	Calprotectina Fecal
Beta 2Microglobulina	Parasitológico 3 amostras
Pesquisa de sangue oculto nas fezes	Cultura de fezes pesquisa de <i>Clostridium difficile</i>
Urina Tipo I	T3 e T4 Livres no plasma
Teste Imunológico para Gravidez	

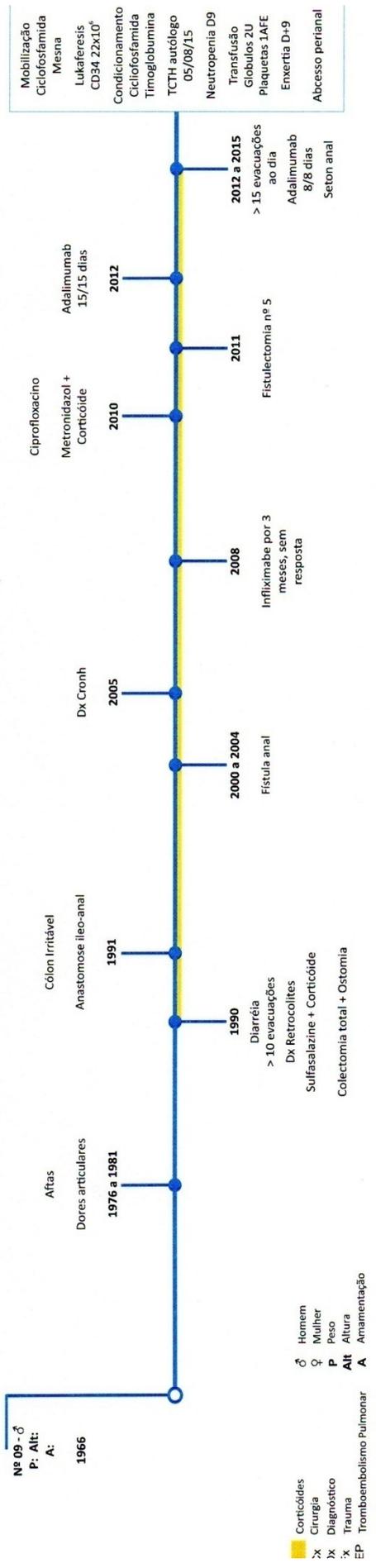
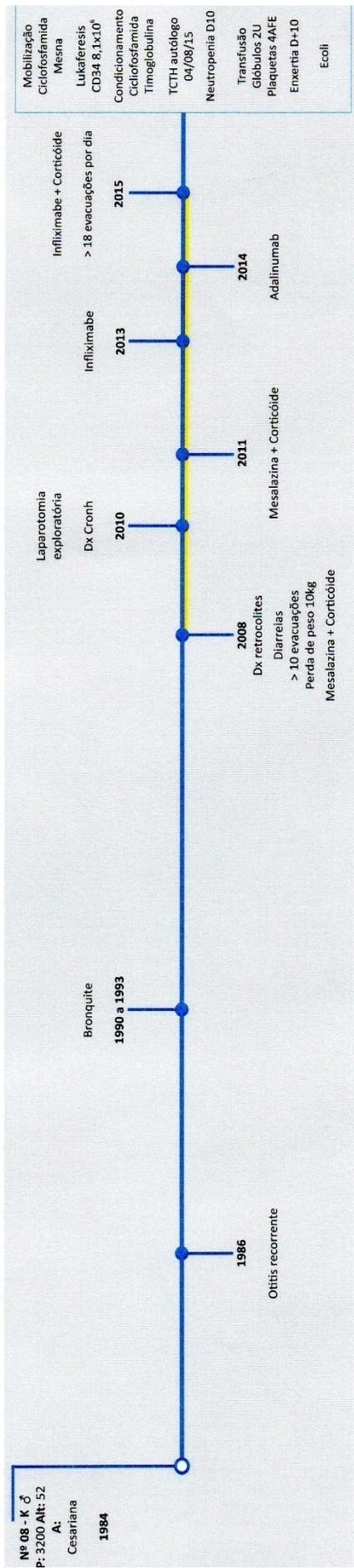
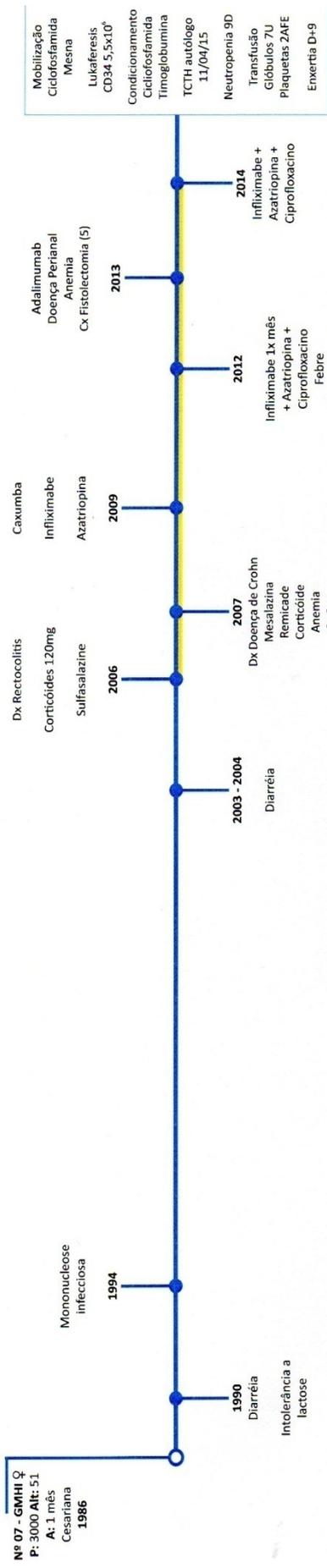
TACTH : Transplante Autólogo de Células tronco Hematopoiéticas

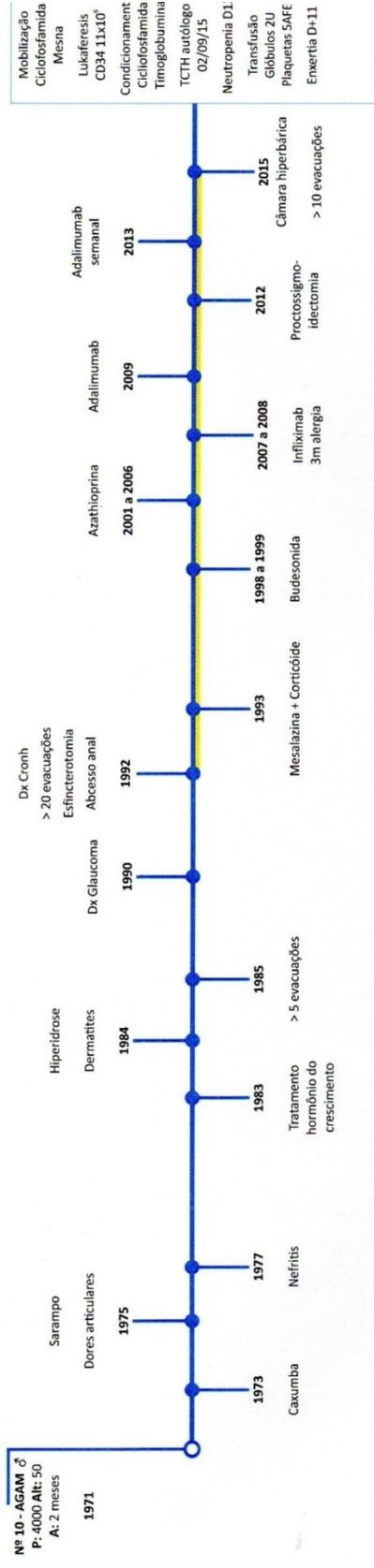
Apêndice 2: Linhas do Tempo dos pacientes n2-10.





Corticóides ♂ Homem
 Cx Cirurgia ♀ Mulher
 Dx Diagnóstico P Peso
 Fx Trauma Alt Altura
 IEP Tromboembolismo Pulmonar A Amamentação





Corticóides
 Cirurgia
 Diagnóstico
 Trauma
 Tromboembolismo Pulmonar
 ♂ Homem
 ♀ Mulher
 P Peso
 Alt Altura
 A Amamentação



ANEXOS

ANEXOS

Anexo A - CDAI: Índice de atividade da Doença de Crohn.

Índice de atividade da doença de Crohn (multiplicar o valor da coluna 1 pelo da coluna 2, anotando o resultado na coluna Subtotal. Somar todos subtotais para encontrar o valor total do CDAI)		
Variáveis	Fator Multiplicador	Subtotal
Número de evacuações líquidas por dia nos últimos 7 dias	X2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3-dor acentuada)	X5	
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0-bom, 1-um pouco abaixo da média, 2-ruim, 3-muito ruim, 4-terrível)	X7	
Número de complicações listadas: <ul style="list-style-type: none"> • Artrite/artralgia • Irite/uveíte • Eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide • Fissura anal ou fístula ou abscesso perirretal • Febre acima de 37.8°C 	X20	
Drogas antidiarreicas (0=não, 1=sim)	x30	
Massa abdominal (0-não, 2-questionável, 5-definida)	X10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	X6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1 - [peso/peso habitual] x 100 (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal))	X1	
Total do CDAI		
Soma Total=<150 – Remissão/ 150-250=Leve/250-350= Moderada/>350=Grave		

Anexo B: Classificação de Montreal.

Classificação de Montreal da Doença de Crohn.			
Idade de diagnóstico(A)	A1	≤16 anos	
	A2	17-40 anos	
	A3	≥40 anos	
Localização (L)	L1	Íleon terminal	L1+L4
	L2	Cólon	L2+L4
	L3	Íleo-cólon	L3+L4
	L4*	Trato gastrointestinal superior	
Comportamento (B)	B1¶	Não estenosante/ não penetrante	B1p§
	B2	Estenosante	B3p
	B3	Penetrante	B3p
<p>*O modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3</p> <p>¶ Modificador doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante</p> <p>§ A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)</p>			

Anexo C: Questionário de Qualidade de Vida SF 36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase I: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e : valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e : , valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Anexo D: NCI Common Toxicity Criteria.

NCI CTC versão 2.0

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Alteração na coloração da urina (não relacionada a outra causa alimentar ou fisiológica, p.ex. bilirrubina, urina concentrada, hematúria)	normal	assintomático, alteração na coloração da urina	-	-	-
Sangramento vaginal classificado na categoria HEMORRAGIA.					
Vaginite (não devida à infecção)	nenhum	leve, não requer tratamento	moderado, aliviada com tratamento	severo, não aliviada com tratamento ou ulceração que não requer cirurgia	ulceração que requer cirurgia
Renal / Genitourinário — Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SANGUE / MEDULA ÓSSEA					
Celularidade da medula óssea	normal para a idade	ligeiramente hipocelular ou redução $\leq 25\%$ da celularidade normal para a idade	moderadamente hipocelular ou redução $> 25\%$ - $\leq 50\%$ da celularidade normal para a idade ou > 2 , mas < 4 semanas para recuperação da celularidade normal da medula óssea	severamente hipocelular ou redução $> 50\%$ - $\leq 75\%$ da celularidade normal para idade ou 4-6 semanas para a recuperação da celularidade normal da medula óssea	aplasia ou > 6 semanas para recuperação da celularidade normal da medula óssea
Faixas normais:					
crianças (≤ 18 anos)	média de celularidade de 90%				
adultos jovens (19-59)	média de celularidade de 60%-70%				
adultos idosos (≥ 60 anos)	média de celularidade de 50%				
Nota: Classificar celularidade da medula óssea somente em caso de alterações relacionadas ao tratamento e não à doença.					
contagem de CD4	DLN	$< \text{LIN} - 500/\text{mm}^3$	$200 - < 500/\text{mm}^3$	$50 - < 200/\text{mm}^3$	$< 50/\text{mm}^3$
Haptoglobina	normal	reduzido	-	ausente	-
Hemoglobina (Hgb)	DLN	$< \text{LIN} - 10,0\text{g/dl}$ $< \text{LIN} - 100\text{g/l}$ $< \text{LIN} - 6,2 \text{ mmol/l}$	$8,0 - < 10,0 \text{ g/dl}$ $80 - < 100 \text{ g/l}$ $4,9 - < 6,2 \text{ mmol/l}$	$6,5 - < 8,0 \text{ g/dl}$ $65 - < 80 \text{ g/l}$ $4,0 - < 4,9 \text{ mmol/l}$	$< 6,5 \text{ g/dl}$ $< 65 \text{ g/l}$ $< 4,0 \text{ mmol/l}$
Para estudos de leucemia ou processos mielofíscicos / infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - $< 25\%$ do pré-tratamento	redução de 25% - $< 50\%$ do pré-tratamento	redução de 50% - $< 75\%$ do pré-tratamento	redução $\geq 75\%$ do pré-tratamento
Hemólise (p.ex., anemia hemolítica imune, hemólise relacionada à droga, outros)	nenhum	apenas evidência laboratorial de hemólise [p.ex. teste de antiglobulina direto (DAT ^v Coombs) esquizócitos]	evidência de destruição de glóbulos vermelhos e redução $\geq 2 \text{ g}$ da hemoglobina, não requer transfusão	requer transfusão e/ou intervenção médica (p. ex., esteróides)	consequências catastróficas da hemólise (p. ex., insuficiência renal, hipotensão, broncospasmo, esplenectomia de urgência)
Também considerar Haptoglobina, Hemoglobina.					
Leucócitos (total)	DLN	$< \text{LIN} - 3,0 \times 10^9/\text{l}$ $< \text{LIN} - 3000/\text{mm}^3$	$\geq 2,0 - < 3,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 2000 - < 3000/\text{mm}^3$	$\geq 1,0 - < 2,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 1000 - < 2000/\text{mm}^3$	$< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $< 1000/\text{mm}^3$
Para estudos de transplante de medula óssea (TMO), se especificado no protocolo	DLN	$\geq 2,0 - < 3,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 2000 - < 3000/\text{mm}^3$	$\geq 1,0 - < 2,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 1000 - < 2000/\text{mm}^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ $< 500/\text{mm}^3$
Em estudos pediátricos de TMO (usar valores normais de idade, raça e sexo), se especificado no protocolo		$\geq 75\% - < 100\%$ do LIN	$\geq 50\% - < 75\%$ do LIN	$\geq 25\% - 50\%$ do LIN	$< 25\%$ do LIN

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Linfopenia	DLN	<LIN - $1,0 \times 10^9/l$ <LIN - $1000/mm^3$	$0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ $500 - < 1000/mm^3$	< $0,5 \times 10^9/l$ < $500/mm^3$	-
<i>Em estudos pediátricos de TMO (usar valores normais de idade, raça e sexo), se especificado no protocolo</i>		$\geq 75\% - < 100\%$ do LIN	$\geq 50\% - < 75\%$ do LIN	$\geq 25\% - < 50\%$ do LIN	< 25% do LIN
Neutrófilos / granulócitos (CAN/CAG ^{min})	DLN	$\geq 1,5 - < 2,0 \times 10^9/l$ $\geq 1500 - < 2000/mm^3$	$\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/l$ $\geq 1000 - < 1500/mm^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	< $0,5 \times 10^9/l$ < $500/mm^3$
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	DLN	$\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/l$ $\geq 1000 - < 1500/mm^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	$\geq 0,1 - < 0,5 \times 10^9/l$ $\geq 100 - < 500/mm^3$	< $0,1 \times 10^9/l$ < $100/mm^3$
Para estudos de leucemia ou processos mielofíscicos/infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - < 25% dos valores iniciais	redução de 25% - < 50% dos valores iniciais	redução de 50% - < 75% dos valores iniciais	redução de $\geq 75\%$ dos valores iniciais
Plaquetas	DLN	<LIN - $75,0 \times 10^9/l$ <LIN - $75.000/mm^3$	$\geq 50,0 - < 75,0 \times 10^9/l$ $\geq 50.000 - < 75.000/mm^3$	$\geq 10,0 - < 50,0 \times 10^9/l$ $\geq 10.000 - < 50.000/mm^3$	< $10,0 \times 10^9/l$ < $10.000/mm^3$
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	DLN	$\geq 50,0 - < 75,0 \times 10^9/l$ $\geq 50.000 - < 75.000/mm^3$	$\geq 20,0 - < 50,0 \times 10^9/l$ $\geq 20.000 - < 50.000/mm^3$	$\geq 10,0 - < 20,0 \times 10^9/l$ $\geq 10.000 - < 20.000/mm^3$	< $10,0 \times 10^9/l$ < $10.000/mm^3$
Para estudos de leucemia ou processos mielofíscicos/infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - < 25% dos valores iniciais	redução de 25% - < 50% dos valores iniciais	redução de 50% - < 75% dos valores iniciais	redução de $\geq 75\%$ dos valores iniciais
Transfusão: Plaquetas	nenhum	-	-	sim	transfusões de plaquetas e outras medidas necessárias para melhorar o incremento de plaquetas; refratariedade à transfusão de plaquetas associada a sangramento com risco de vida (p.ex., transfusões de plaquetas com prova cruzada ou HLA-compatíveis)
Em caso de estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	1 transfusão de plaquetas em 24 horas	2 transfusões de plaquetas em 24 horas	≥ 3 transfusões de plaquetas em 24 horas	transfusões de plaquetas e outras medidas necessárias para melhorar o incremento de plaqueta; refratariedade à transfusão de plaquetas associada a sangramento com risco de vida (p.ex., transfusões de plaquetas com prova cruzada ou HLA-compatíveis)
Também considerar Plaquetas.					
Transfusão: Concentrados de glóbulos vermelhos	nenhum	-	-	sim	-

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	≤ 2 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	3 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	≥ 4 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo.	nenhum	≤ 15 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 15 – ≤ 30 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 30 ml/kg em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Também considerar Hemoglobina.					
Sangue/Medula óssea – Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SÍNDROMES (NÃO INCLAS NAS CATEGORIAS ANTERIORES)					
Síndrome do extravasamento vascular agudo classificada na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto) classificada na categoria PULMONAR					
Reações auto-ímmunes classificadas na categoria ALERGIA / IMUNOLOGIA.					
CIVD (coagulação intravascular disseminada) classificada na categoria COAGULAÇÃO.					
Síndrome de Fanconi classificada como perda de eletrólitos urinários na categoria RENAL / GENITOURINÁRIO.					
Acidose tubular renal classificada como perda de eletrólitos urinários na categoria RENAL / GENITOURINÁRIO.					
Síndrome Stevens-Johnson (eritema multiforme) classificada na categoria DERMATOLOGIA / PELE.					
SIADH (Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) classificada na categoria ENDOCRINO.					
Microangiopatia trombótica (p.ex. púrpura trombocitopênica trombótica / PTT ou síndrome hemolítico-urêmica / SHU) classificada na categoria COAGULAÇÃO.					
Exacerbação (flare) do tumor	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada; dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	dor severa; dor ou analgésicos que interferem na função e interferem nas atividades da vida cotidiana	Incapacitante
Também considerar Hipercalemia.					
Nota: Exacerbação (<i>flare</i>) do tumor é caracterizada por um somatório de sintomas e sinais em relação direta com o início da terapia (p.ex. antiestrógenos/ andrógenos ou hormônios adicionais). Os sintomas/ sinais incluem dor no tumor, inflamação do tumor visível, hipercalemia, dor óssea difusa e outros distúrbios eletrolíticos.					
Síndrome da lise tumoral	ausente	-	-	presente	-
Também considerar Hipercalemia, Creatinina.					
Perda de eletrólitos urinários (p.ex. Síndrome de Fanconi, acidose tubular renal) classificada na categoria RENAL / GENITOURINÁRIA.					
Síndromes – Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SINTOMAS CONSTITUCIONAIS					
Fadiga (letargia, mal-estar, astenia)	nenhum	aumento da fadiga com relação aos valores iniciais, mas não altera atividades normais	moderados (p.ex., redução do status de performance em 1 nível ECOG ^{III} ou 20% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa dificuldade para realizar algumas atividades	severa (p.ex., redução no status de performance em ≥ 2 níveis ECOG ou 40% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa da capacidade de realizar algumas atividades	confinamento à cama ou incapacitante
Nota: Ver Apêndice III para as escalas de status de performance.					

Anexo E- Índice de gravidade da Doença de Crohn de Craig -Craig CSI

Características	Score
<i>Diarréia</i>	
3-10/d	1
>10/d	2
<i>Dor</i>	
Cólicas intermitentes	1
Estável, leve a moderada	2
Estável, severa	3
Uso crônico de opióides pela dor	2
<i>Bem Estar</i>	
Regular/Satisfatório	1
Pobre	2
Terrível	3
Corticoesteróide	2
Imunossupressor	2
5-ASA ou antibiótico	1
Nutrição Parenteral Total	3
Artrite/artralgia enteropática	1
Complicações hepatobiliares	2
Fístula ou abscesso perianal	2
Fístula enteroentérica	2
Fístula enterovaginal	2
Fístula enterovesical	2
Fístula enterocutânea	2
Fissura ou dor anal	1
Inflamação vulvar	1
Obstrução intestinal	2
Massa abdominal	2
Eritema nodoso	1
Pioderma gangrenoso	2
Estomatite aftóide	1
Ireite	2
Febre > 1 semana	2
<i>Perda de peso</i>	
10% usual	1
20% usual	2
<i>Hematócrito</i>	
1-5 menor que o normal	1
5 ou mais menor que normal	2
<i>Albumina sérica</i>	
2.5-3.5	1
<2.5	2
PCR anormal	1
VHS > 20	1
<i>Anormalidades Colonoscópicas</i>	
Leve	1
Moderada	2
Severa	3
<i>Inflamação radiológica do Intestino Delgado</i>	
Leve	1
Moderada	2
Severa	3
<i>Anormalidades na endoscopia digestiva alta</i>	
Leve	1
Moderada	2
Severa	3

PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; 5-ASA, ácido aminossalicílico

Anexo F: Termos de Consentimentos Informados.

Termo de Consentimento Livre e Informado Doença Crohn

O INSTITUTO NACIONAL DE APOIO AOS USUÁRIOS DOS SERVIÇOS DE SAÚDE – INAUSS, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, devidamente registrado perante o Oficial Reg. de Títulos e Documentos e Civil de Pessoa Jurídica de São José do Rio Preto/SP sob nº 30.684, com sede à Rua Siqueira Campos nº 3643, CEP 15014-030, Santa Cruz, em José do Rio Preto/SP, neste ato representando os interesses de (paciente), brasileiro, , Nascido aos....., portadora do RG nº , inscrita no CNF sob nº , residente à Rua , CEP , vem, no uso de suas atribuições legais e institucionais, através desta, para os devidos fins, externar que compareci perante a me narrando portador da doença..... há cerca deanos, refratário aos tratamentos e medicamentos convencionais e usuais ,hoje encontrasse com irreversível e progressiva manifestação da doença de Crohn, motivo pelo qual delibero por expressa e espontânea manifestação de vontade a realização de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas(Imunossupressão de altas doses com resgate de células tronco) na **Unidade de TMO e Terapia Celular da Associação Portuguesa de Beneficência de São José do Rio Preto**, com sede nesta, por sua respectiva equipe médica, em especial Dr. Milton Artur Ruiz CRM nº 15.533 esclareceu a contento as questões tocantes a realização do tratamento, o qual serei submetido .

Reiterando os esclarecimentos em relação ao procedimento que serei submetido eu

.....declaro que estou ciente da realização do Transplante de Células tronco Autólogo para tratamento de minha doença.

Estou ciente de que um cateter venoso central de longa permanencia será colocado em veia do peito e que o mesmo irá até o coração e permanecerá implantado durante todo o procedimento do transplante. Poderá ficar até 3 meses ou pouco mais, a critério médico e da minha evolução após o transplante.Estou ciente que o implante do cateter será realizado no Centro cirúrgico sob anestesia a critério médico. Estou ciente que o implante do cateter é fundamental para o transplante e viabilizará o uso de medicações colheita de exames,nutrição parenteral se houver necessidade, e o mesmo propiciará um conforto e controle maior sobre a minha pessoa durante o transplante. Fui informa do (a) dos cuidados e asseios que deverei tomar no período com o cateter.

Recebi informações de que serei submetido(a), a drogas imunossupressoras em doses elevadas que farão com que minhas defesas fiquem fracas e os glóbulos vermelhos, brancos e as plaquetas podem descer a limites críticos o que obrigará os médicos a prescreverem componentes do sangue para corrigir alterações quando constatadas.

Fui informado(a) que todos os cuidados e prevenções para se evitar infecções serão tomadas durante todo o procedimento e que deverei permanecer internado(a) nos períodos críticos ou quando houver necessidade. Na primeira fase após os medicamentos imunossupressores fui informado(a), que quando houver a recuperação dos glóbulos brancos serei submetido (a) a doações de sangue em máquinas especiais , chamadas de aferesis, com o objetivo de colher as células progenitoras do meu sangue das veias para serem usadas no tranplante. Ficarei por periodos de duas a tres horas doando o sangue e isto poderá se repetir mais de uma vez em dias consecutivos. Utilizarei também medicamento via sub cutânea para que o número das células aumente e que poderão me causar dores ósseas, musculares, febre e cansaço pelo corpo mas que darão um benefício para o transplante e no resultado final. Após alguns dias em que permanecerei descansando, a critério do médico, reinternarei para o transplante propriamente dito no qual farei profilaxias, contra bacterias , fungos e vírus. Serei medicada com vermífugos receberei todos cuidados para evitar dano ao organismo. Receberei novamente drogas imunossupressoras potentes, até em maior dose do que da primeira vez o que me colocará em risco de infeções. Receberei as células que foram colhidas na fase anterior com se fosse uma transfusão para recuperar a medula óssea modificar as defesas e tratar a doença de Crohn. Fui informado (a) que os meus glóbulos cairão e ficarão em níveis críticos como da primeira vez e receberei todos os cuidados em todo o tempo.

O transplante modifica as minhas defesas e a imunidade e existem resultados positivos desde a década de 90 do século passado. Estou ciente de que poderei melhorar, mas isto pode não ocorrer assim como, a minha doença pode voltar no futuro. Estou ciente dos riscos e tudo me foi devidamente informado.

Por sua vez, diante da minha aquiescência e minha plena ciência quanto aos eventuais riscos do procedimento em questão, outrossim, em tempo advertido de que se trata de meio de obtenção de melhora de qualidade de vida, sem garantia de cura.

Ainda que foram realizados exames, avaliações e consultas, outrossim esclarecimentos a contento tocantes ao procedimentos em questão, não restando dúvidas e objeções.

Manifesto plena Ciência de que o procedimento em questão é de uso compassivo, sendo uma tentativa de melhora em vista o avanço incontrolável da moléstia e que o procedimento na doença de Crohn até o momento não é uma obrigatoriedade da ANS.

E sabido que com o procedimento devo seguir todas as orientações médicas, exames e consultas designadas ao mesmo no domicílio dos médicos acima mencionados.

Em fim diante desta plena ciência quanto aos **eventuais riscos do procedimento em questão advertidos de que se trata de meio de obtenção de melhora de qualidade de vida, sem garantia de cura.**

Assinam o presente termo, de 3(três) laudas com os demais presentes, paciente

Comprometo-me a entregar a via com o devido reconhecimento de firma em cartório.

São José do Rio Preto/SP. De 2015.

Paciente

**INSTITUTO NACIONAL DE APOIO AOS USUÁRIOS DOS SERVIÇOS DE SAÚDE –
INAUSS**

LUIS GONZAGA FONSECA JUNIOR
DEPARTAMENTO JURIDICO

Transplante de Células-Tronco/Doença de Cröhn

Termo de Consentimento Livre e Informado Doença Crohn

Eudeclaro que estou ciente da realização do Transplante de Células tronco Autólogo para tratamento de minha doença.

Estou ciente de que um cateter venoso central de longa permanência será colocado em veia do peito e que o mesmo irá até o coração e permanecerá implantado durante todo o procedimento do transplante. Poderá ficar até 3 meses ou pouco mais, a critério médico e da minha evolução após o transplante. Estou ciente que o implante do cateter será realizado no Centro cirúrgico sob anestesia a critério médico. Estou ciente que o implante do cateter é fundamental para o transplante e viabilizará o uso de medicações colheita de exames, nutrição parenteral se houver necessidade, e o mesmo propiciará um conforto e controle maior sobre a minha pessoa durante o transplante. Fui informado (a) dos cuidados e asseios que deverei tomar no período com o cateter.

Recebi informações de que serei submetido(a), a drogas imunossupressoras em doses elevadas que farão com que minhas defesas fiquem fracas e os glóbulos vermelhos, brancos e as plaquetas podem descer a limites críticos o que obrigará os médicos a prescreverem componentes do sangue para corrigir alterações quando constatadas.

Fui informado(a) que todos os cuidados e prevenções para se evitar infecções serão tomadas durante todo o procedimento e que deverei permanecer internado(a) nos períodos críticos ou quando houver necessidade. Na primeira fase após os medicamentos imunossupressores fui informado(a), que quando houver a recuperação dos glóbulos brancos serei submetido (a) a doações de sangue em máquinas especiais, chamadas de aféreses, com o objetivo de colher as células progenitoras do meu sangue das veias para serem usadas no transplante. Ficarei por períodos de duas a tres horas doando o sangue e isto poderá se repetir mais de uma vez em dias consecutivos. Utilizarei também medicamento via sub cutânea para que o número das células aumente e que poderão me causar dores ósseas, musculares, febre e cansaço pelo corpo mas que darão um benefício para o transplante e no resultado final. Após alguns dias em que permanecerei descansando, a critério do médico, reinternarei para o transplante propriamente dito no qual farei profilaxias, contra bactérias, fungos e vírus. Serei medicada com vermífugos receberei todos cuidados para evitar dano ao organismo. Receberei novamente drogas imunossupressoras potentes, até em maior dose do que da primeira vez o que me colocará em risco de infeções. Receberei as células que foram colhidas na fase anterior com se fosse uma transfusão para recuperar a medula óssea modificar as defesas e tratar a doença de Crohn. Fui informado (a) que os meus glóbulos cairão e ficarão em níveis críticos como da primeira vez e receberei todos os cuidados em todo o tempo.

O transplante modifica as minhas defesas e a imunidade e existem resultados positivos desde a década de 90 do século passado. Estou ciente de que poderei melhorar, mas isto pode não ocorrer assim como, a minha doença pode voltar no futuro.

Estou ciente dos riscos e tudo me foi devidamente informado.

Concluindo autorizo o Dr. Milton Artur Ruiz e equipe a realizar o Transplante Autólogo como exposto.

SJ Rio Preto de 2015.

Paciente ou representante legal

Dr. Milton Artur Ruiz - CRM

Nome/RG

Data

Transplante de Células-Tronco/Doença de Cröhn

Termo de Consentimento para o Transplante de CTH AUTÓLOGO

Instituição: Associação Portuguesa de Beneficência de S.J. do Rio Preto, SP

Eu _____

Autorizo a equipe médica da Unidade de TCTH/ da Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto – SP, representado pelo **Dr. Milton Artur Ruiz** a realizar em minha pessoa um **Transplante AUTOGÊNICO de Células Tronco Hematopoéticas**, estando plenamente informado das minhas condições clínicas atuais, do prognóstico de minha doença, das possibilidades de cura, enfim, dos riscos inerentes de tal procedimento.

Os detalhes do procedimento foram discutidos comigo, inclusive os medicamentos que serão utilizadas além dos efeitos colaterais previstos.

Também foram enfatizados:

- I- A ocorrência certa de um quadro transitório de Aplasia Medular durante o qual o número de leucócitos e plaquetas estarão reduzido a níveis críticos, podendo ter a necessidade de transfusões e componentes do sangue, além do aumento de risco de infecções e hemorragias potencialmente graves, que cessará quando a medula óssea transplantada começar a funcionar, comumente de 3 a 4 semanas após o transplante;
 - II- A ocorrência de efeitos tóxicos é na sua grande maioria transitória, mas podem ser eventualmente graves ou fatais a curto ou longo prazo, provocadas pelos medicamentos, principalmente sobre fígado, pulmões, pele, rins e vias urinárias, tubo digestivo e sistema nervoso. Todos os temas foram abordados com detalhes, assim como as medidas adequadas ao seu tratamento;
 - III- A possibilidade de falha ou insuficiência de pega do enxerto e os efeitos colaterais tardios provocados pelos procedimentos e medicamentos administrados podem ser, dentre eles, esterilidade, aumento de chance de se adquirir outras doenças malignas, mesmo que vários anos após o transplante.
- Portanto, concordo em realizar o Transplante de CTH Autogênico.

Paciente ou representante legal

Dr. Milton Artur Ruiz

Testemunha

Data

Transplante de Células-Tronco/Doença de Cröhn

Termo de Consentimento

Coleta de Células Tronco Hematopoéticas

Eu, _____
Autorizo a equipe médica da Unidade de Transplante de Célula Tronco Hematopoéticas representada pelo Dr. Milton Artur Ruiz realizar a coleta de células tronco hematopoéticas da (o) _____ para uso autólogo. Declaro estar ciente do procedimento e riscos de coleta e anestésicos a que estarei submetido, sendo que todos os detalhes da coleta foram devidamente informados a minha pessoa.

Portanto, concordo com o procedimento

Data _____

Doador (Nome):

RG: _____

Médico (nome):

RG: _____

CRM

Testemunha (nome):

RG: _____

Testemunha (nome):

RG: _____

Anexo G - Índice de atividade de Harvey Bradshaw

Harvey-Bradshaw Simple Index

Variável	Descrição	Escore
1	BEM ESTAR GERAL	0 = muito bom 1 = bom 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	DOR ABDOMINAL	0 = nenhum 1 = leve 2 = moderado 3 = severo
3	Nº EVACUAÇÕES LÍQUIDAS / DIA	1 = por nº evacuação
4	MASSA ABDOMINAL	0 = nenhuma 1 = duvidosa 2 = bem definida 3 = bem definida e dolorosa
5	COMPLICAÇÕES	1 ponto por item <ul style="list-style-type: none"> • artralgia • uveíte • eritema nodoso • úlcera aftóides • pioderma gangrenoso • fissura anal • fistula anal • abscesso

Remissão: ≤4 pontos
Resposta: ≤3 pontos

Anexo H: Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.

HOSPITAL ASSOCIAÇÃO
BENEFICÊNCIA PORTUGUESA
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Retrospectivo de Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoéticas para Doença de Crhon.

Pesquisador: LUIZ GUSTAVO DE QUADROS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49304915.0.0000.5629

Instituição Proponente: KAISER CLINICA E HOSPITAL DIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.233.124

Apresentação do Projeto:

A Doença de Crohn (DC) é uma doença autoimune do aparelho digestivo onde ocorre um processo inflamatório crônico, que pode acometer o paciente da boca ao ânus. Sua etiologia permanece desconhecida embora muito se tem estudado sobre a causa genética na origem da doença [1]. A DC se caracteriza por afetar o trato gastrointestinal de forma não contígua e transmural. Possui uma localização preferencial em íleo terminal e cólon, podendo acometer a região perianal em até 50% dos casos. Está presente em indivíduos em qualquer faixa etária de ambos os sexos [2].

O diagnóstico diferencial da DC deve ser feito com a retocolite ulcerativa e colites infecciosas [3]. Várias são as possibilidades de tratamento da DC dependendo de sua extensão e gravidade. São utilizados, corticoesteróides, aminossalicilatos, imunossuppressores e agentes biológicos como os anti-TNF alfa e similares [4]. Nos casos mais graves os imunossuppressores e os agentes biológicos apresentam bons resultados, existindo no entanto uma considerável parcela de pacientes que permanecem com a doença ativa a despeito do uso das medicações descritas [5]. Tornam-se refratários e não respondedores aos tratamentos citados [6]. A doença é heterogênea, progressiva e pode cursar com desnutrição, perda de peso, anemia, piora da qualidade de vida, e devido às inflamações de mucosa e oclusões, estenoses e fístulas poderá ser necessária cirurgias abdominais [7]. Nos casos graves os pacientes podem evoluir para óbito [8].

Endereço: Rua Luiz Vaz de Camões, 3150
Bairro: VILA REDENTORA **CEP:** 15.015-750
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)2139-1800 **Fax:** (17)2139-1800 **E-mail:** cep@beneriopreto.com.br

HOSPITAL ASSOCIAÇÃO
BENEFICÊNCIA PORTUGUESA
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP



Continuação do Parecer: 1.233.124

Neste cenário de falta de opção para muitos pacientes o Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH) surge como uma terapêutica plausível nos casos refratários. O TCTH tem como proposta a ablação ou a substituição do sistema imuno-hematopoiético propiciando a interrupção do ciclo de eventos com a reprogramação do sistema imune desorganizado nestes pacientes [9].

A colonoscopia é o principal exame para o diagnóstico e seguimento dos pacientes com DC [12,13]. A cicatrização da mucosa e das lesões da doença é o principal alvo dos tratamentos e prediz resultados sustentados [14].

O objetivo deste relato é o de apresentar aspectos gerais de evolução clínica, colonoscópica e histopatológica de um caso com DC submetido há 18 meses a um TCTH autólogo (TCTHa) [15].

Objetivo da Pesquisa:

Primário

O objetivo deste projeto é o de apresentar aspectos gerais de evolução clínica, colonoscópica e histopatológica de um TCTH autólogo (TCTHa) para pacientes com Doença Crhon[15].

Secundário

O Objetivo secundário será avaliar a Qualidade de Vida dos pacientes de um TCTH autólogo (TCTHa) para pacientes com Doença Crhon[15].

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

de acordo com as resoluções.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

aceito e de acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto é Retrospectivo e está de acordo com as Resoluções do CNS.

Endereço: Rua Luiz Vaz de Camões, 3150
Bairro: VILA REDENTORA **CEP:** 15.015-750
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)2139-1800 **Fax:** (17)2139-1800 **E-mail:** cep@beneriopreto.com.br

HOSPITAL ASSOCIAÇÃO
BENEFICÊNCIA PORTUGUESA
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP



Continuação do Parecer: 1.233.124

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	FRassinada.pdf	17/09/2015 11:15:35	LUIZ GUSTAVO DE QUADROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	17/09/2015 11:15:52	LUIZ GUSTAVO DE QUADROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDispensaTCLE.pdf	17/09/2015 11:16:03	LUIZ GUSTAVO DE QUADROS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	17/09/2015 11:37:52	LUIZ GUSTAVO DE QUADROS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ResponsabilidadeInvestigador.pdf	17/09/2015 11:38:05	LUIZ GUSTAVO DE QUADROS	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_590408.pdf	17/09/2015 11:38:23		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 17 de Setembro de 2015

Assinado por:
ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR
(Coordenador)

Endereço: Rua Luiz Vaz de Camões, 3150
Bairro: VILA REDENTORA **CEP:** 15.015-750
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)2139-1800 **Fax:** (17)2139-1800 **E-mail:** cep@beneriopreto.com.br

Anexo I - Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn (CDEIS)

	Reto	Cólon Sigmóide e Descendente	Cólon Transverso	Cólon Direito	Ileo	TOTAL
Ulcerações profundas (12 se presente, 0 se ausente)	____+	____+	____+	____+	____+	Total 1+
Ulcerações superficiais (6 se presente, 0 se ausente)	____+	____+	____+	____+	____+	Total 2+
Superfície de envolvimento da doença (cm)	____+	____+	____+	____+	____+	Total 3+
Superfície de envolvimento de ulcerações (cm)	____+	____+	____+	____+	____+	Total 4=
						TOTAL A
Número total de segmentos total ou parcialmente explorados (1-5)						n
					Total A/n	TOTAL B
Estenose ulcerada em qualquer local acrescentar 3						C
Estenose não-ulcerada em qualquer local acrescentar 3						D
						TOTAL B+C+D=CDEIS

<3 = remissão; 3-8 = leve atividade endoscópica; 9-12 = moderada atividade endoscópica; >12 = severa atividade endoscópica

Anexo J - Escore Endoscópico Simples da Doença de Crohn (SES-CD).

Definições do Escore Endoscópico Simplificado para Doença de Crohn.				
Valores do escore endoscópico simplificado para DC				
Variável	0	1	2	3
Tamanho das Úlceras	Nenhuma	Úlceras aftóides 0,1-0,5cm	Úlceras grandes 0,5-2cm	Úlceras maiores >2cm
Superfície Ulcerada	Nenhuma	<10%	10-30%	>30%
Superfície afetada	Nenhuma	<50%	50-75%	>75%
Presença de estenose	Nenhuma	Única, pode ser ultrapassada	Múltiplas, podem ser ultrapassadas	Não podem ser ultrapassadas

O cálculo do score envolve a simples soma dos valores das diversas variáveis nos diferentes segmentos.

Quadro V. Exemplo de cálculo do score SES-CD, considerando o mesmo exemplo usado anteriormente no cálculo do CDEIS						
	Íleon	Cólon direito	Cólon transverso	Cólon esquerdo+sigmóide	Reto	Total
Úlceras (presença e tamanho)	2	0	0	0	0	2 Total 1
Superfície atingida pela doença (proporção)	3	0	0	0	0	3 Total 2
Superfície ulcerada (proporção)	3	0	0	0	0	3 Total 3
Estenoses (presença e tipo)	0	0	0	0	0	0 Total 4
				Total1 + Total2 + Total3 +Total4 = 8		

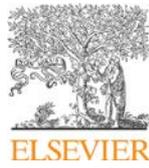
Anexo K - Escore endoscópico de gravidade de Rutgeerts na Doença de Crohn.

- . **i₀** Ausência de lesões
- . **i₁** < 5 erosões/úlceras aftóides
- . **i₂** > 5 erosões/úlceras aftóides intercaladas por mucosa normal ou úlceras maiores em áreas isoladas ou úlceras maiores confinadas à anastomose
- . **i₃** Inflamação difusa com erosões/úlceras aftóides
- . **i₄** Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos ou estenoses

< Abaixo ; > Acima.

Anexo L: Publicações relativas a esta obra (Referências Bibliográficas 63 e 64)

REV BRAS HEMATOL HEMOTER. 2015;37(2):136-139



Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

www.rbhh.org**Case Report**

prine,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.002>

1516-8484/© 2015 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

High dose Immunoablation following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Crohn's disease

1 .Associação Portuguesa de Beneficência de São Jose do Rio Preto, Brasil
 2 .Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo ,FMUSP, Brasil

Authors: Milton Artur Ruiz, Roberto Luiz Kaiser Junior, Luiz Gustavo de Quadros, Lilian Piron-Ruiz, Tatiana Peña Arciniegas, Mikael Alexandre Gouvea Faria, Sueli Suzigan, Josemberg Manns Campos, Claudio Penido Campos Junior, Wanderley Bernardo

ABSTRACT

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease, chronic, refractory that can affect any part of the digestive tract. These are preliminary results of patients submitted to HDI following Autologous HSCT. The patients gender (6 females and 1 male), age (34±8y), duration of the disease (23±14y), surgical history (only two patients did not perform surgeries), transplantation date, and immediate events three months after HSCT, were presented. The selection criteria was: refractory disease to conventional treatments and/or intolerant to immunosuppressants and at least two biological agents - anti-TNF-alpha, CDAI>240, lesions proven by colonoscopy and anatomopathology, risk of further surgery or placement of a stoma. The mobilization used was Cyclophosphamida(Cy) 60 mg/kg and Filgrastim 10 ug/kg/body weight day five after Cy. Peripheral blood stem cell was harvested and the total dose of conditioning was Cy 200 mg/kg plus rabbit Globulin Anti-Thymocyte 6, 5 mg/kg body weight and MethylPrednisolona 500 mg/day in five days. Bacterial, viral, fungal, parasitic and P. jirovecii prophylaxis was do it before HSCT. The results shown extreme variability in the Montreal classification, 56% of the HBI was severe and 44% was moderate, in 30 days CDAI improved after the HSCT and 6 patients was in complete remission with score below 140. In CoL-SF 36 the domain of pain, general health disease, and vitality are significant 30 days after. The median of cells harvest and infused was 4,80 x 10⁶ CD34+/Kg. The toxicity are low, and only neutropenia and thrombocytopenia was observed. The median day of engraftment was in the day 9 (7-12d). No infection until three months after and principal symptoms each patient disappeared and all achieved complete remission of the Crohn's disease.

KEY WORDS: CROHN'S DISEASE, AUTOLOGOUS TRANSPLANT, STEM CELL THERAPY

INTRODUCTION

There is the first case series of HSCT in a Crohn's disease in Brazil.

METHOD

The patients gender (6 females and 1 male), age (34±8y), duration of the disease (23±14y), surgical history (only two patients did not perform surgeries), transplantation date, and immediate events three months after HSCT, were presented. The selection criteria was: refractory disease to conventional treatments and/or intolerant to immunosuppressants and at least two biological agents - anti-TNF-alpha, CDAI>240, lesions proven by colonoscopy and anatomopathology, risk of further surgery or placement of a stoma. The mobilization used was Cyclophosphamida(Cy) 60 mg/kg and Filgrastim 10 ug/kg/body weight day five after Cy. Peripheral blood stem cell was harvested and the total dose of conditioning was Cy 200 mg/kg plus rabbit Globulin Anti-Thymocyte 6, 5 mg/kg body weight and MethylPrednisolona 500 mg/day in five days. Bacterial, viral, fungal, parasitic and P. jirovecii prophylaxis was do it before HSCT. Hematologic toxicity: Granulocytes < 500/mm³; Platelets < 20,000/mm³; Use of components: (5) 2 units of CGV (7) 2 units CGV. Remission: Not taking Immunosuppressant agents or corticosteroids after AHSCT

RESULTS

The results shown extreme variability in the Montreal classification, 56% of the HBI was severe and 44% was moderate, in 30 days CDAI improved after the HSCT and 6 patients was in complete remission with score below 140. In CoL-SF 36 the domain of pain, general health disease, and vitality are significant 30 days after. The median of cells harvest and infused was 4,80 x 10⁶ CD34+/Kg.

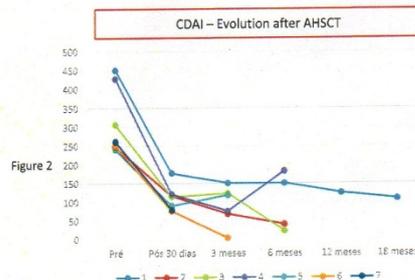
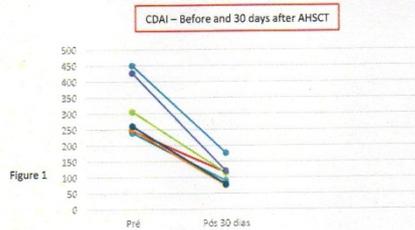
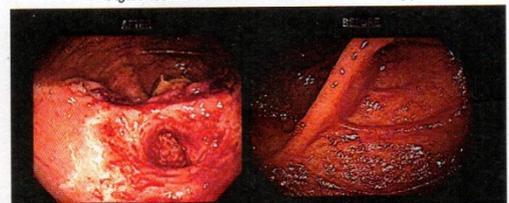


Table 1. Auto Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease

Indice	602	ACOM	LPA	UCT	JAP	HAH	ESM
Gender	F	F	M	F	F	F	F
Age	28	49	26	37	40	34	28
Year of disease	2009	1971	2004	1992	2000	1980	2003
Diagnosis of Crohn's Disease	2009	1986	2005	2011	2004	2010	2006
Montreal Classification	A2L8B2	A3L8B2	A1L8B1	A3L8B1	A2L8B2	A2L8B1	A2L8B1p
CDAI pré/30 dias	458/2177	247/116,38	306/114,54	427/121	240/89,79	250/76	261/78
Prior CI surgeries	yes	yes	no	no	yes	yes	Yes pa
Neutropenia Med/Cand	14/76	04/74	34/74	74/114	44/94	44/74	44/94
Thrombocytopenia Med/Cand	0/0	0/0	0/0	0/0	0/36	0/76	02/94
Acuteia Med/Cand	24/134	64/	0/146	64/146	84/154	34/176	84/134
Apheuria coxites	2	2	2	1	1	2	2
CD 34 ⁺ collected and infused (x 10 ⁶)	4,59	8,52	7,4	5,07	4,3	7,7	4,8
Date of AutoHSCT	14/10/2013	13/10/2014	24/10/2014	31/10/2014	24/12/2014	7/12/2015	11/4/2015
Day of engraftment	D7	D9	D8	D10	D12	D10	
Transcations initial/ 30 dias	30/5	8/5	20/4	28/4	8/5	8/2	7/5
Abdominal pain initial/ 30 dias	yes/no	yes/no	yes/no	yes/no	yes/no	yes/no	yes/no
Stomatitis initial/ 30 dias	yes/no	yes/no	yes/yes	yes/no	no/no	yes/no	no/no
Infection Med/Cand	no/yes	no/no	no/no	no/no	no/yes	no/no	no/no
Infection Ag. Med/Cand	Acinetobacter	no	no	no	Aspergillus ?	no	no

Figure 3. lesion before and after 12 months HSCT (1)



CONCLUSIONS

- Safe procedure
- Low toxicity
- Acute impact on clinical manifestations after 30 day
- Acute impact on sleep medications
- Impact on the disappearance of lesions with healing of existing injuries after six month
- Improves Quality of Life within 30 Days
- Remission with CDAI <140 within 30 days

REFERENCES

1. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, Gouvêa Faria MA, de Quadros LG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter 2015 Mar-Apr;37(2):136-9. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.01.002.

CORRESPONDÊNCIA

Milton Artur Ruiz
 Rua catariniana Nuci Parise N 760 S J Rio Preto CEP 1590-470
 milruiz@yahoo.com.br
 fone: (55) 1733047091