

# Terapia Celular. Uma Nova Perspectiva no Tratamento da Insuficiência Cardíaca de Causa Isquêmica

*Stem Cell Therapy. A New Perspective for the Treatment of Ischemic Heart Failure*

Domingo Marcolino Braile e Moacir F. de Godoy  
São José do Rio Preto, SP

Milhões de pessoas, em todo o mundo, são portadoras de insuficiência cardíaca crônica e a causa isquêmica uma das mais prevalentes, constitui-se em grave problema de saúde pública. Os atuais tratamentos complementares ao tratamento clínico otimizado, tais como a cardiomioplastia, o transplante cardíaco, as várias modalidades de marcapasso e os dispositivos mecânicos de assistência ventricular ainda não conseguiram se impor como procedimento padrão, cada um deles apresentando seus próprios inconvenientes surgindo, portanto, campo para pesquisa e aplicação de técnicas alternativas. Entre essas, a utilização do transplante de células-tronco exógenas, para o miocárdio comprometido, visando melhorar o desempenho cardíaco, processo denominado de cardiomioplastia celular, parece ter um futuro promissor<sup>1-3</sup>.

As células-tronco são uma população de células precursoras teciduais imaturas capazes de auto-renovação e de produção ou substituição de células de vários tecidos<sup>4</sup>. Diversas táticas para utilização de células-tronco já foram ou continuam sendo empregadas, em fase inicial de utilização clínica, aguardando-se os resultados em longo prazo para melhor avaliação da real aplicabilidade.

Existem, basicamente, duas modalidades de terapia celular com finalidade de regenerar a musculatura cardíaca ou melhorar sua vascularização: a que utiliza células-tronco embrionárias<sup>5</sup> e a que emprega células-tronco somáticas adultas<sup>6</sup>.

As células-tronco embrionárias, derivadas do blastocisto, são pluripotentes, ou seja, são capazes de se diferenciar em quase todos os mais de 200 tipos de células teciduais existentes no organismo humano. As células-tronco somáticas dos adultos, que se pensava apresentar apenas atuação restrita, também podem exibir alguma pluripotencialidade, tanto assim que células-tronco da medula óssea têm sido utilizadas na reparação de musculatura esquelética, tecido cerebral e hepatócitos, entre outros<sup>7,8</sup>.

Apesar de as células-tronco embrionárias exibirem maior potencialidade para diferenciação em cardiomiócitos, sua utilização tem se restringido mais ao campo da experimentação animal em virtude do inerente componente imunogenético, além da maior tendência para causar arritmias, gerar tumores e obviamente, pelos conflitos éticos que suscita<sup>7</sup>. Tentando contornar essas dificuldades, tem se expandido a utilização de células-tronco somáticas do próprio adulto, tais como as células-tronco cardíacas, as células-tronco musculares (células satélites ou mioblastos esqueléticos) e as célu-

las-tronco da medula óssea. Estas últimas têm predominado nos estudos experimentais e clínicos mais recentes. Uma revisão bastante atual sobre o assunto pode ser encontrada em Honold et al.<sup>9</sup>.

O modo como o qual as células-tronco da medula óssea são transplantadas ou mobilizadas para o tecido cardíaco comprometido é variado, podendo ser por instilação intravenosa periférica, por injeção intramiocárdica (epicárdica ou endocárdica), por injeção intracoronária e, finalmente, pela utilização de citocinas que estimulam a medula óssea<sup>10</sup>. Cada uma desses modos tem seus inconvenientes. A instilação intravenosa é a menos eficaz considerando-se que o débito coronário é uma pequena parte do débito sistêmico e, assim, uma série muito grande de ciclos seriam necessários para que a quantidade de células-tronco na área miocárdica comprometida fosse adequada, além é claro, da grande possibilidade de deposição em outros órgãos que não o coração. No que se refere às injeções intramiocárdicas nas bordas das áreas infartadas, seja pela via endocárdica como pela via epicárdica, ainda não há convicção geral de que as células injetadas consigam migrar e reparar substancialmente o miocárdio comprometido. O que tem sido observado em alguns pequenos animais de experimentação pode não ser extrapolável para humanos em face das áreas comprometidas serem expressivamente maiores. Além disso, essa via pode levar por si à lesão miocárdica ou induzir à ocorrência de arritmias. A via intracoronária parece ser a mais eficaz e menos lesiva uma vez que as células injetadas são dirigidas seletivamente para a área comprometida e também não há os inconvenientes da produção de lesão miocárdica nem indução de arritmias<sup>10</sup>.

Recentemente, Arquivos Brasileiros de Cardiologia publicaram artigo de Murad-Netto e cols.<sup>11</sup> que analisa a melhora sintomática e da capacidade de exercício até o 6º mês, em uma série não-randomizada de 14 pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica grave, após o transplante autólogo, transendocárdico, de células mononucleares da medula óssea, comparada com 7 controles. Os resultados obtidos nesse mesmo grupo de pacientes, com até 4 meses de evolução, mereceram uma outra publicação<sup>12</sup>. Na avaliação com 6 meses de evolução foi observado que entre os 13 pacientes tratados (1 teve morte súbita com 14 semanas de seguimento), houve melhora da classe funcional e redução dos sintomas de angina, quando comparados aos 6 controles (1 morreu com 2 semanas de seguimento). Não houve melhora da fração de ejeção nem alteração significativa nos volumes cavitários do grupo de estudo. O consumo de oxigênio e o tamanho da área isquêmica mostraram melhora apenas marginal entre os grupos no 6º mês de evolução, ressaltando que na publicação anterior<sup>12</sup>, com dados de 2 e 4 meses de evolução foi constatada tanto

Correspondência: Domingo Marcolino Braile  
Av. Juscelino Kubitschek, 1505 - 15091-450  
São José do Rio Preto - SP - E-mail: domingo@braile.com.br

melhora da fração de ejeção quanto redução do volume sistólico final de ventrículo esquerdo, sinalizando para uma perda de resultado ao longo da evolução.

Na literatura disponível constata-se a existência de alguns outros centros com experiência inicial no assunto sendo necessário, porém considerar para efeito de análise, a via de acesso para implante celular, uma vez que, nas aplicações clínicas, têm sido utilizadas tanto a abordagem epicárdica a céu aberto, em complementação de procedimentos de revascularização cirúrgica, quanto às vias endocárdica e intracoronariana, na sala de hemodinâmica.

Entre os que utilizaram a via transepicárdica, Ozbaran e cols.<sup>13</sup> apresentaram a evolução de 6 pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia isquêmica (FEVE=25%), submetidos a transplante celular miocárdico de células-tronco provenientes da medula óssea e operação de *by-pass* coronariano associada. Esses pacientes foram seguidos por até 4 meses e os autores obtiveram significativa melhora na qualidade de vida expressada pela melhora na classe funcional com benefícios marginais nos dados ecocardiográficos, na cintilografia com tâlio e na tomografia com emissão de pósitrons. Stamm e cols.<sup>14</sup>, com a mesma abordagem, acompanharam 12 pacientes observando, com auxílio da cintilografia, melhora significativa da perfusão da área tratada, redução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE 140±38 mL vs. 124±30 mL, P=0,004) e aumento da fração de ejeção (39,7±9% vs. 48,7±6%, P=0,007). Note-se os valores mais altos de fração de ejeção no pré-operatório quando comparados aos dos casos de Ozbaran e cols. nos quais só foram selecionados aqueles com FE=25%. Nesses, a melhora apenas marginal pode ter sido decorrente de maior grau de fibrose antes do procedimento.

Entre os que usaram a via transendocárdica, Tse e cols.<sup>15</sup> relatam a experiência com 8 portadores de doença cardíaca isquêmica grave nos quais implantaram células tronco provenientes da medula óssea, guiados por procedimento percutâneo. Após 3 meses de seguimento documentaram, pela ressonância magnética, melhora dos sintomas, além de melhora da perfusão miocárdica e da função da área tratada. Fuchs e cols.<sup>16</sup>, por sua vez, acompanharam 10 pacientes coronariopatas. Aos 3 meses de seguimento notaram melhora nos escores de angina. A duração do esforço ao teste ergométrico, avaliada em 9 pacientes, foi maior, mas não de modo significativo (391±155s vs. 485±198s, P=0,11). Perin e cols.<sup>17</sup> reavaliaram seus resultados com 6 e 12 meses de evolução e constataram que aos 12 meses de evolução a capacidade para o exercício, no grupo tratado, estava significativamente melhor que nos controles. Chamam atenção que informam a evolução de apenas 11 pacientes e não dos 14 do grupo original. É possível que tenham analisado apenas casos sobreviventes, o que prejudica a interpretação adequada dos resultados.

No que se refere à evolução de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco por via intracoronariana Wollert e cols.<sup>18</sup> utilizaram células de medula óssea em um estudo randomizado, com 30 pacientes e 30 controles, com infarto agudo do miocárdio, submetidos a angioplastia primária ou de resgate, mas que mantiveram área de acinesia ou hipocinesia importante pós-procedimento. Após 5 a 6 meses de evolução, a fração de ejeção nos grupos controle e tratado tinha melhorado, respectivamente, em 0,7±8,1% e 6,7±6,5% (P<0,01). Não constataram arritmias importantes na evolução. Britten e cols.<sup>19</sup>, também injetaram células tronco de medula óssea na artéria culpada de 28 pacientes, 4,7±1,7 dias pós infarto agudo do miocárdio. Os pacientes foram reavaliados após 4 meses, constatando-se um significativo aumento da fração de ejeção (de 44±10% para 49±10%; P=0,003), decréscimo no volume sistólico final (de 69±26 para 60±28 mL; P=0,003), e ausência de alteração no volume diastólico final (122±34 versus 117±37 mL; P=NS). Avilés e cols.<sup>20</sup> estudaram 5 pacientes com infarto agudo de parede anterior, submetidos a fibrinólise seguida de angioplastia nas primeiras 24h, nos quais foi conseguido fluxo TIMI III sem obstrução residual significativa. Cerca de 10 a 15 dias após esses procedimentos os pacientes receberam uma infusão de células-tronco da medula óssea por via intracoronariana, seguidos por 6 meses. Não houve alteração significativa no volume diastólico final, no volume sistólico final e nem na fração de ejeção.

Em suma, do material revisto, pode-se concluir que o procedimento, independentemente da via utilizada, é de baixíssimo risco e, de modo geral, reduz a recorrência de sintomas, parecendo reduzir também a área isquêmica, porém, sem efeito significativo nos volumes cardíacos, sendo bastante variável o efeito na fração de ejeção. Obviamente, o baixo número de pacientes em seguimento, a falta de grupos-controle adequados e de randomização, a não uniformização dos critérios de seleção dos pacientes e o viés provocado pela concomitância de procedimentos como a angioplastia e a cirurgia de revascularização devem ser seriamente considerados na avaliação dos resultados. Some-se a isso o baixo tempo de seguimento, com a totalidade dos estudos disponíveis ainda não apresentando mais de 1 ano de evolução. Finalmente, como bem comentam Al-Radi e cols.<sup>21</sup>, a quantidade adequada de células a serem transplantadas ainda precisa ser definida uma vez que eventuais insucessos em termos de melhora hemodinâmica podem se dever a inoculações insuficientes e, talvez, efeitos nocivos, pudessem ser evitados com redução da quantidade de células injetada.

O método é promissor, mas estudos prospectivos, randomizados, com rígidos critérios de inclusão e com seguimento de longo prazo, serão necessários antes que possa ser incluído no arsenal terapêutico da doença isquêmica do coração.

## Referências

- Hughes S. Cardiac Stem Cells. *J Pathol* 2002;197:468-78.
- Reffelmann T, Leor J, Muller-Ehmsen J et al. Cardiomyocyte transplantation into the failing heart-new therapeutic approach for heart failure? *Heart Fail Rev* 2003;8:201-11
- Sim EK, Jiang S, Ye L, Lim YL, Ooi OC, Haider KH. Skeletal myoblast transplant in heart failure. *J Card Surg* 2000;18:319-27.
- Strauer BE, Kornowski R. Stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003;107:929-34.
- Min JY, Yang Y, Converso KL et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 2002; 92:288-96.
- Yoon PD, Kao RL, Magovern GJ. Myocardial regeneration. Transplanting satellite cells into damaged myocardium. *Tex Heart Inst J* 1995; 22: 119-25.
- Cardoso FP, González JH, Ezquerro EA. Stem cells to regenerate cardiac tissue in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:935-9.
- Henningson CT Jr, Stanislaus MA, Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S745-53.

9. Honold J, Assmus B, Lehman R, Zeiher AM, Dimmeler S. Stem cell therapy of cardiac disease: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1673-7.
10. Timmermans F, De Sutter J, Gillebert TC. Stem cells for the heart. are we there yet?. *Cardiology* 2003;100:176-85.
11. Murad-Netto S, Moura R, Romeo LJM et al. Terapia de células-tronco no infarto agudo do miocárdio, através de perfusão coronariana retrógrada. Uma nova técnica. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 349-351.
12. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
13. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.
14. Stamm C, Kleine HD, Westphal B et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 152-8.
15. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
16. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.
17. Perin EC, Dohmann FR, Borojevic R et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mono nuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: II213-II218
18. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al. Randomized controlled clinical trial of intracoronary autologous bone marrow cell transfer post myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2723.
19. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging *Circulation* 2003;108:2212-8.
20. Avilés FF, San Roman JA, Frade JG et al. Intracoronary stem cell transplantation in acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:201-8.
21. Al-Radi OO, Rao V, Li RK, Yau T, Weisel RD. Cardiac cell transplantation: closer to bedside. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S674-7.



Entardecer - São Paulo - SP

Luiza Guilherme

---

Editor da Seção de Fotografias Artísticas: Carlos Vicente Serrano Jr.

Correspondência: InCor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP - E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

---