

Transplante Autólogo de Células-Tronco Adultas para Tratamento da Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

Autologous Transplantation of Bone Marrow Adult Stem Cells for the Treatment of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

Ricardo João Westphal¹, Ronaldo Rocha Loures Bueno¹, Paulo Bezerra de Araújo Galvão¹, José Zanis Neto¹, Juliano Mendes Souza¹, Ênio Eduardo Guérios¹, Alexandra Cristina Senegaglia^{1,2}, Paulo Roberto Brofman², Ricardo Pasquini¹, Claudio Leinig Pereira da Cunha¹

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFRP)¹; Centro de Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR)² – Curitiba, PR, Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática apresentam alta morbimortalidade, mesmo em tratamento clínico otimizado. A infusão autóloga de células-tronco adultas da medula óssea mostrou resultados clínicos preliminares promissores nesses pacientes.

Objetivo: Determinar a eficácia do transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea sobre as funções sistólica e diastólica, e o grau de insuficiência mitral em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática em classes funcionais NYHA II e III.

Métodos: Infundiram-se $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ células-tronco adultas da medula óssea nas artérias coronárias de 24 pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática em classes funcionais NYHA II e III. Após 3 meses, 6 meses e 1 ano, avaliaram-se as mudanças de classe funcional, das funções ventricular esquerda sistólica e diastólica, e do grau da insuficiência mitral.

Resultados: No seguimento, seis (25%) pacientes melhoraram sua classe funcional e oito (33,3%) mantiveram sua classe funcional inicial. A fração de ejeção ventricular esquerda aumentou 8,9%, 9,7% e 13,6%, após 3 e 6 meses e 1 ano ($p = 0,024$; $p = 0,017$ e $p = 0,018$), respectivamente. A função diastólica ventricular esquerda e o grau de insuficiência mitral não demonstraram mudanças significativas. Dois pacientes (8,3%) receberam cardioversor e resincronizador implantável. Ocorreram quatro (16,6%) mortes súbitas e quatro (16,6%) mortes por insuficiência cardíaca terminal. A sobrevida média desses oito pacientes foi de 2,6 anos.

Conclusão: A infusão intracoronariana de células-tronco adultas da medula óssea em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática promoveu melhora ou estabilização da classe funcional, e melhora da fração de ejeção ventricular esquerda em expressivo número de pacientes, sugerindo eficácia dessa intervenção. Não se observaram mudanças significativas na função diastólica ventricular esquerda e nem no grau de insuficiência mitral. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):521-529)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Dilatada; Células-Tronco; Transplante Autólogo.

Abstract

Background: Morbimortality in patients with dilated idiopathic cardiomyopathy is high, even under optimal medical treatment. Autologous infusion of bone marrow adult stem cells has shown promising preliminary results in these patients.

Objective: Determine the effectiveness of autologous transplantation of bone marrow adult stem cells on systolic and diastolic left ventricular function, and on the degree of mitral regurgitation in patients with dilated idiopathic cardiomyopathy in functional classes NYHA II and III.

Methods: We administered $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ bone marrow adult stem cells into the coronary arteries of 24 patients with dilated idiopathic cardiomyopathy in functional classes NYHA II and III. Changes in functional class, systolic and diastolic left ventricular function and degree of mitral regurgitation were assessed after 3 months, 6 months and 1 year.

Results: During follow-up, six patients (25%) improved functional class and eight (33.3%) kept stable. Left ventricular ejection fraction improved 8.9%, 9.7% and 13.6%, after 3, 6 and 12 months ($p = 0.024$; 0.017 and 0.018), respectively. There were no significant changes neither in diastolic left ventricular function nor in mitral regurgitation degree. A combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation was implanted in two patients (8.3%). Four patients (16.6%) had sudden death and four patients died due to terminal cardiac failure. Average survival of these eight patients was 2.6 years.

Conclusion: Intracoronary infusion of bone marrow adult stem cells was associated with an improvement or stabilization of functional class and an improvement in left ventricular ejection fraction, suggesting the efficacy of this intervention. There were no significant changes neither in left ventricular diastolic function nor in the degree of mitral regurgitation. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):521-529)

Keywords: Cardiomyopathy, Dilated; Stem Cells; Transplantation, Autologous.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ricardo João Westphal •

R. Prof. Paulo D'Assumpção, 902, Uberaba. CEP 81540-260. Curitiba, PR - Brasil.

E-mail: rwestphal@cardiol.br

Artigo recebido em 5/4/2014; revisado em 30/7/2014; aceito em 5/8/2014.

DOI: 10.5935/abc.20140164

Introdução

A Cardiomiopatia Dilatada (CMPD), a mais comum das cardiomiopatias, é caracterizada pela dilatação do Ventrículo Esquerdo (VE), ou de ambos os ventrículos, hipertrofia excêntrica e disfunção sistólica¹. A dilatação ventricular, sempre presente, pode ser discreta, moderada ou importante, com dimensões internas ventriculares esquerdas de até 9,0 cm, e a diminuição da contratilidade do VE também pode ocorrer em graus discreto, moderado e grave, sem e com sintomas de congestão pulmonar e/ou sistêmica. Não é incomum que a dilatação ventricular esquerda preceda sinais e sintomas de Insuficiência Cardíaca (IC). Em aproximadamente 50% dos pacientes com CMPD, a causa etiológica não pode ser identificada; nesses casos, os pacientes são classificados como tendo Cardiomiopatia Dilatada Idiopática (CMPDI)².

O tratamento clínico otimizado diminui a morbimortalidade de portadores de CMPDI em classes funcionais II ou III da *New York Heart Association* (NYHA)³, e em estágio clínico C da classificação baseada na progressão da doença da *American College of Cardiology/American Heart Association* (AHA/ACC)^{4,5}. No entanto, por ser uma doença grave, progressiva e com alta mortalidade, o tratamento medicamentoso apenas retarda a evolução para a classe funcional IV da NYHA em um número significativo de pacientes, levando-os precocemente ao transplante cardíaco ou ao óbito^{6,7}. Por isso, há uma contínua necessidade de melhores e novas formas de tratamento da IC. Existem poucos *trials* na literatura que avaliam a eficácia do transplante de células-tronco na terapêutica de pacientes com CMPDI, mas os resultados disponíveis são promissores⁸.

Este estudo teve como objetivo determinar a eficácia do transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea sobre as funções sistólica e diastólica do VE, e sobre o grau de Insuficiência Mitral (IM), em pacientes portadores de CMPDI em classes funcionais NYHA II e III.

Métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), com protocolo BANPESQ 2005016327 e registro no CEP/HC 1001.040/2005/03. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Entre junho de 2007 e junho de 2013, estudaram-se, prospectivamente, 24 pacientes (idade média $51,4 \pm 11,5$ anos, 70,8% homens) portadores de CMPDI, estáveis, porém com IC em classes funcionais NYHA II e III, apesar de pelo menos 3 meses de tratamento clínico otimizado, e que foram submetidos ao transplante autólogo de Células-Tronco Adultas da Medula Óssea (CTAMO) por infusão intracoronariana.

Incluíram-se pacientes com idades entre 30 e 75 anos, cujos dopplerecardiogramas transtorácicos demonstraram dimensão diastólica ventricular esquerda > 58 mm e Fração de Ejeção de VE (FEVE) $\leq 34\%$ pelo método de Simpson modificado⁹.

Foram critérios de exclusão: presença de doenças valvares, exceto a IM ou tricúspide funcionais de grau leve a moderado; coronariografia mostrando obstrução $\geq 50\%$ da luz de uma ou mais coronárias; sorologia positiva para doença de

Chagas ou HIV; uso prévio ou corrente de quimioterápicos cardiotoxicos; uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas; história de taquicardia ventricular sustentada; comorbidades com impacto na sobrevida em 2 anos; e pacientes com janela acústica torácica ruim.

Foram efetuadas avaliações clínicas (anamnese, com especial atenção para a determinação da classe funcional, e exame físico, com determinação de medidas antropométricas), laboratoriais (hemograma, glicemia de jejum, creatinina, ureia, potássio, ácido úrico, colesterol, Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol – HDL-Colesterol, triglicerídeos, transaminases, CPK, Hormônio Estimulante da Tireoide – TSH e T4 livre), eletrocardiograma e dopplerecardiograma nos períodos pré-transplante, aos 3 meses, 6 meses, 1 ano e, posteriormente, anuais.

Protocolo de dopplerecardiografia

Os exames dopplerecardiográficos completos e padronizados foram realizados ambulatorialmente no Serviço de Métodos Cardiológicos do Hospital de Clínicas da UFPR, por um único operador com nível 3 de treinamento, de acordo as diretrizes estabelecidas pelo consenso da ACC/AHA¹⁰. Utilizaram-se ecocardiógrafos Hewlett Packard, modelo Sonos® 5500, ou Philips Envisor®, (Bothell, Seattle, WA, Estados Unidos), com transdutor setorial de 2,5 MHz, nos planos recomendados, nas modalidades de modo M, bidimensional e Doppler pulsado, contínuo, colorido e tecidual, com registro simultâneo e contínuo do eletrocardiograma. Dentre as variáveis pesquisadas e detalhadas a seguir, usou-se a média de três medidas.

A função sistólica ventricular esquerda foi avaliada por meio da FEVE, calculada pelo método bidimensional, biplanar de Simpson modificado (Figura 1). Consideraram-se normais valores $\geq 55\%$ ^{9,11}. Como parâmetro indireto da função sistólica ventricular esquerda, mediu-se, pelo modo M, a distância em milímetros entre o ponto E do ecograma valvar mitral, correspondendo à abertura inicial da valva mitral, e o septo ventricular anterior, na sua movimentação máxima posterior. Considerou-se como normal o valor máximo de 6 mm¹².

A função diastólica ventricular esquerda foi avaliada pelas medidas das velocidades das ondas diastólicas E [VN = 60 (50-90) cm/s] e A [VN = 50 (40-90) cm/s] do fluxo diastólico mitral, da relação das ondas E/A [VN = 1,2 (0,8 -1,8)] e do tempo de desaceleração da onda E (TD - VN = 217 (178-187) ms), medido pelo intervalo entre o pico da onda E e a extrapolação da interseção da desaceleração do fluxo com a linha de base¹³.

Mediram-se, pelo Doppler tecidual, as velocidades das ondas da movimentação do anel mitral septal basal, sistólica S (VN = $5,97 \pm 1,14$ cm/s), e as diastólicas inicial e' (VN = $7,91 \pm 2,16$ cm/s) e final a' (VN = $5,99 \pm 1,73$ cm/s). Calculou-se, então, a relação entre a onda E e a onda e' (Figura 2)¹⁴. Na presença de ritmo cardíaco de fibrilação atrial, as medidas das ondas E e e' foram realizadas em três batimentos consecutivos, cujos ciclos tinham duração dentro de 10 a 20% da frequência cardíaca média.

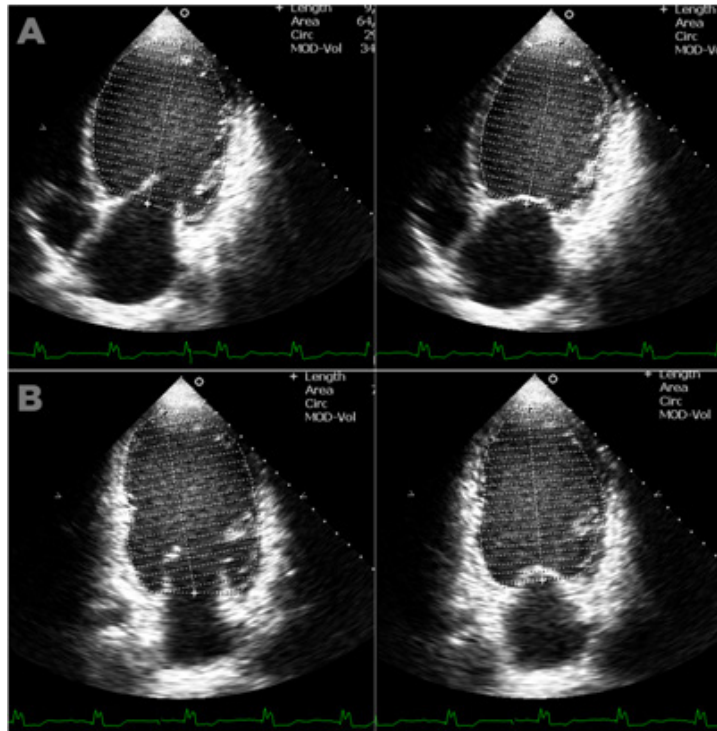


Figura 1 – Método de Simpson modificado para cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) Corte de 4 câmaras; (B) corte de 2 câmaras; à esquerda, diástole; à direita, sístole.

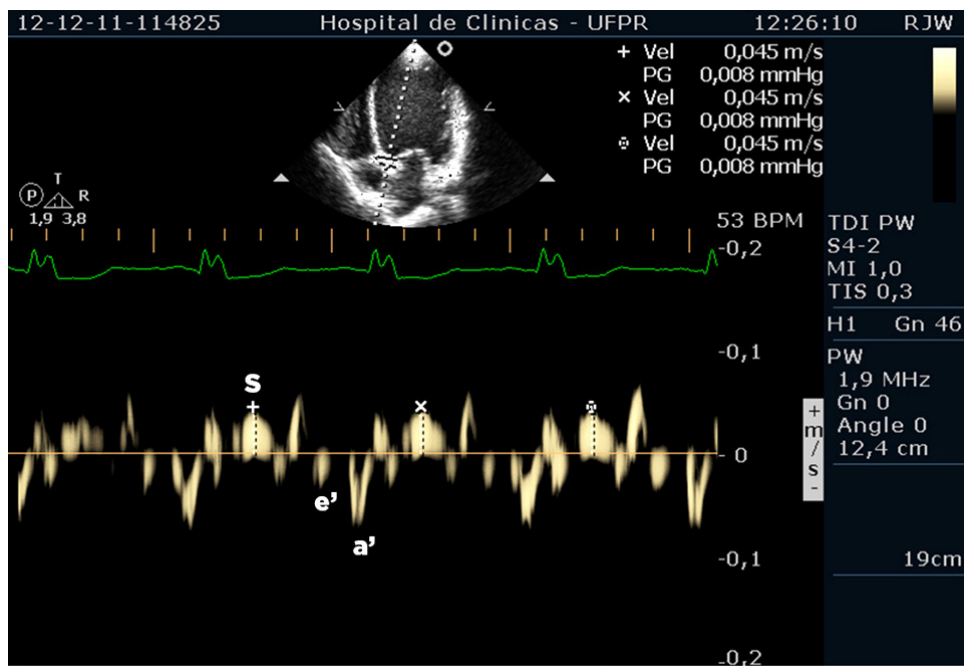


Figura 2 – Doppler tecidual com o volume de amostra posicionado no plano do anel valvar mitral, na parede septal. S: onda sistólica; e': onda da diástole precoce; a': onda da sístole atrial.

Determinou-se o volume máximo do átrio esquerdo pelo método de Simpson, excluindo-se o apêndice atrial esquerdo e a desembocadura das veias pulmonares, e considerando-se como borda atrial inferior o plano do anel mitral (Figura 3). Esse volume foi dividido pela superfície corporal, resultando no Volume do Átrio Esquerdo Indexado (VAEI)^{9,15}. O valor normal do VAEI é de 22 ± 6 mL/m², mas, por sua correlação com eventos cardiovasculares, foi utilizado o valor de corte de 32 mL/m² como limite superior do normal¹⁶⁻¹⁹.

Representando as funções sistólica e diastólica, o índice de *performance* do miocárdico, ou índice de Tei, foi definido como a relação entre os tempos isovolumétricos totais (contração e relaxamento) e o tempo de ejeção ventricular esquerda (VN = 0,34 - 0,44). Ele foi calculado dividindo-se o tempo decorrido entre o fechamento e a abertura da valva mitral menos o tempo entre o início e o término do fluxo sistólico aórtico, pelo tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (figura 4)²⁰.

IM foi quantificada pelo Doppler colorido, obtendo-se, por planimetria, a borda externa do jato regurgitante mitral no interior do átrio esquerdo. Avaliou-se a gravidade da IM pela relação entre a Área do Jato Regurgitante e a Área do Átrio Esquerdo (AJR/AAE): relação < 20% indicou IM discreta; entre 20 e 40%, IM moderada; e relação > 40%, IM importante (Figura 5)²¹.

Técnica de coleta da medula óssea

A coleta da medula óssea foi realizada no centro cirúrgico do Hospital de Clínicas da UFPR. Coletaram-se 30 mL de sangue

periférico para obtenção de soro autólogo. A medula óssea foi coletada por meio de múltiplas punções (20) de ambas as cristas ilíacas posteriores, sempre em pontos distintos. Em média, aspirou-se cerca de 5 mL em cada punção, a fim de reduzir a contaminação da medula com sangue periférico, totalizando aproximadamente 100 mL da medula óssea. O material coletado foi homogeneizado com o meio RPMI, acrescido de 200 UI/mL de penicilina e de 100 µg/mL de estreptomicina, além de 350 unidades de heparina sódica, mantendo-se a proporção de 1/2 da medula óssea e 1/2 do meio. Os frascos com a medula óssea foram encaminhados para processamento celular. A porcentagem de células viáveis foi determinada pela homogeneização de 0,5 mL da suspensão celular com 0,1 mL de uma solução de azul de Tripán 0,4%, seguida da contagem de um mínimo de 100 células em câmara de Neubauer. As CTAMO foram aplicadas nos pacientes no mesmo dia de sua coleta.

Técnica de implante intracoronariano de células-tronco

Por meio da técnica de Seldinger, realizou-se, primeiramente, uma coronariografia, para reconfirmação de ausência de lesões coronarianas e descrição das artérias coronárias. Seguiu-se com infusão de células-tronco autólogas nas artérias coronárias, a uma velocidade de 1 mL/minuto, através de um cateter de infusão (AMICATH) posicionado sequencialmente, com o auxílio de um fio-guia 0,014", no início do ramo descendente anterior (pelo qual infundiram-se 10 mL da solução), do ramo circunflexo (5 mL) e da coronária direita (5 mL).

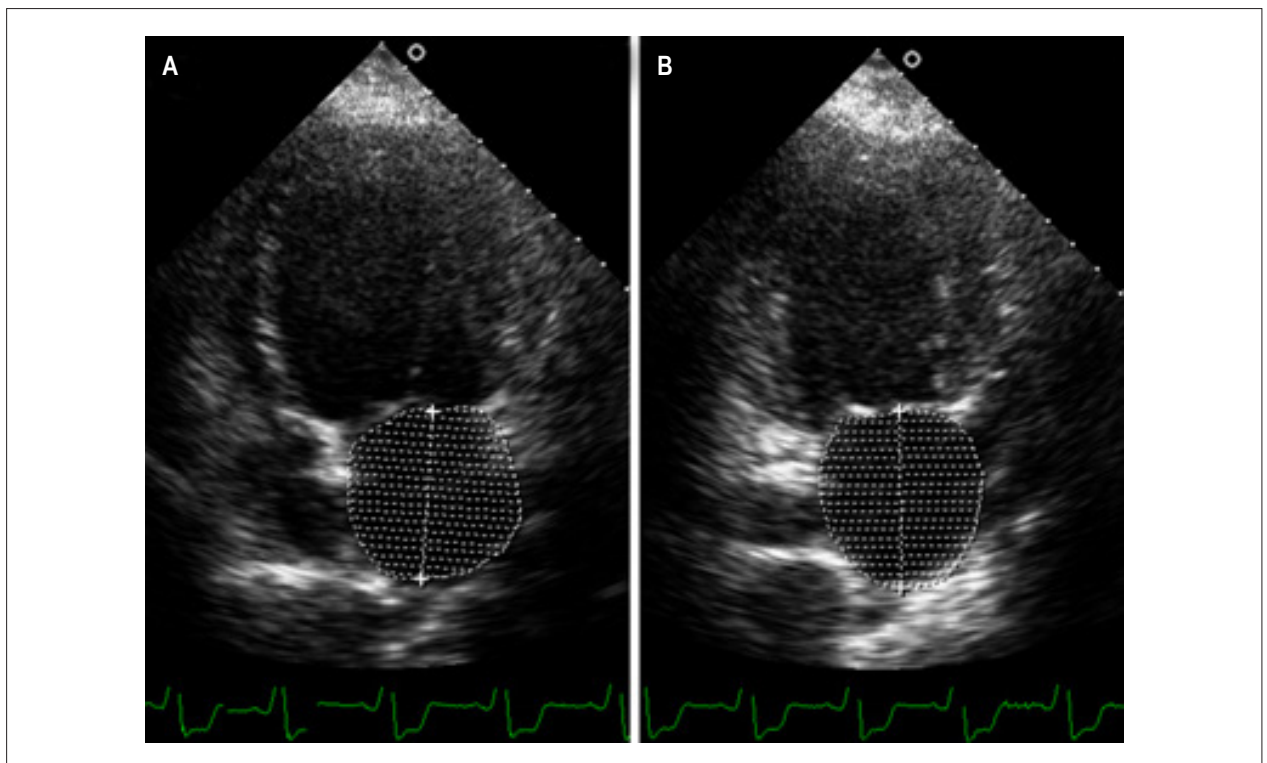


Figura 3 – Método de Simpson modificado para cálculo do volume atrial esquerdo. (A) Corte de 4 câmaras; (B) corte de 2 câmaras.

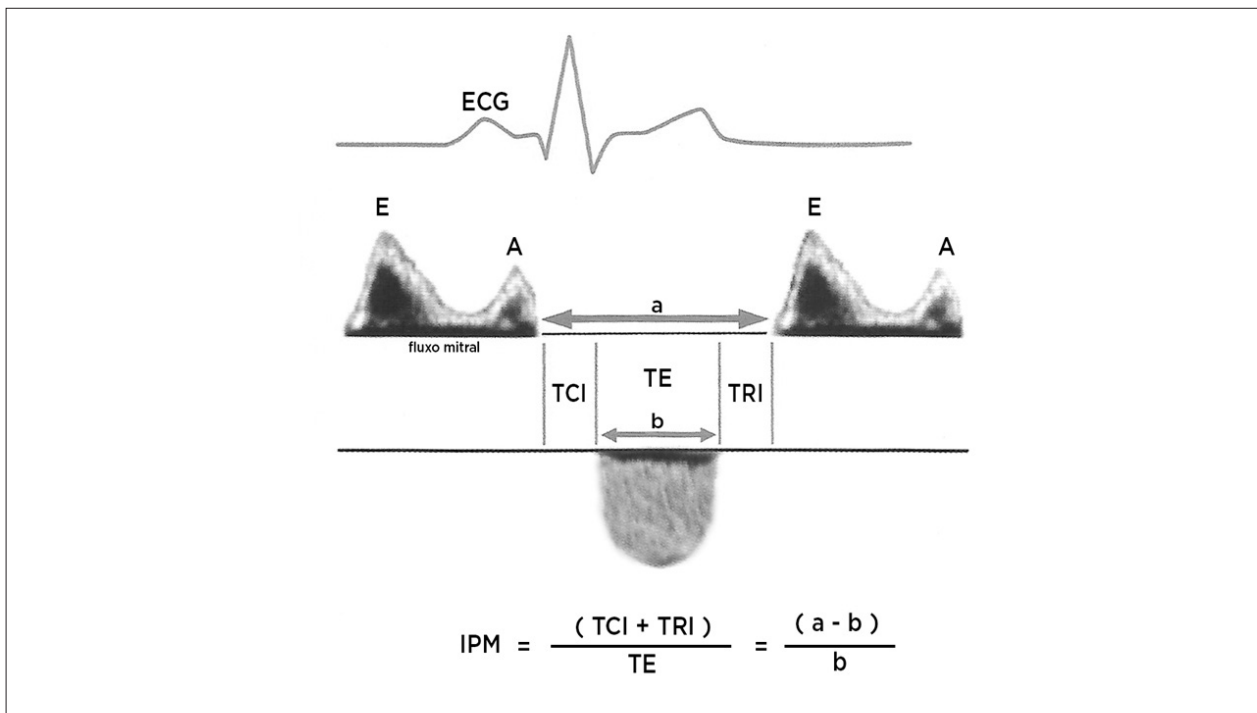


Figura 4 – Método de cálculo do índice de performance do miocárdio (IPM) ou índice de Tei. ECG: eletrocardiograma; TCI: tempo de contração isovolumétrico; TRI: tempo de relaxamento isovolumétrico; TE: tempo de ejeção.

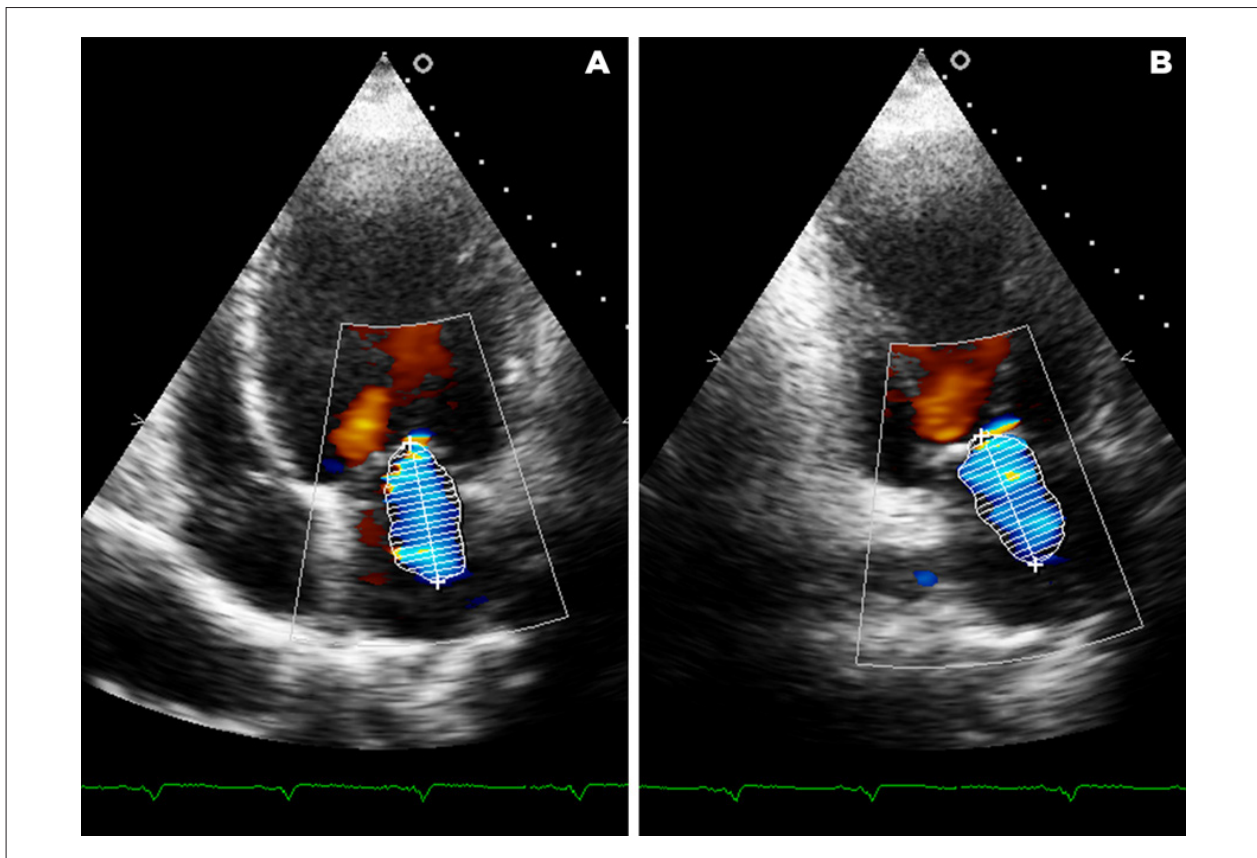


Figura 5 – Área do jato regurgitante (AJR) em relação à área do átrio esquerdo (AAE) em um caso de insuficiência mitral importante (AJR/AAE > 40%).

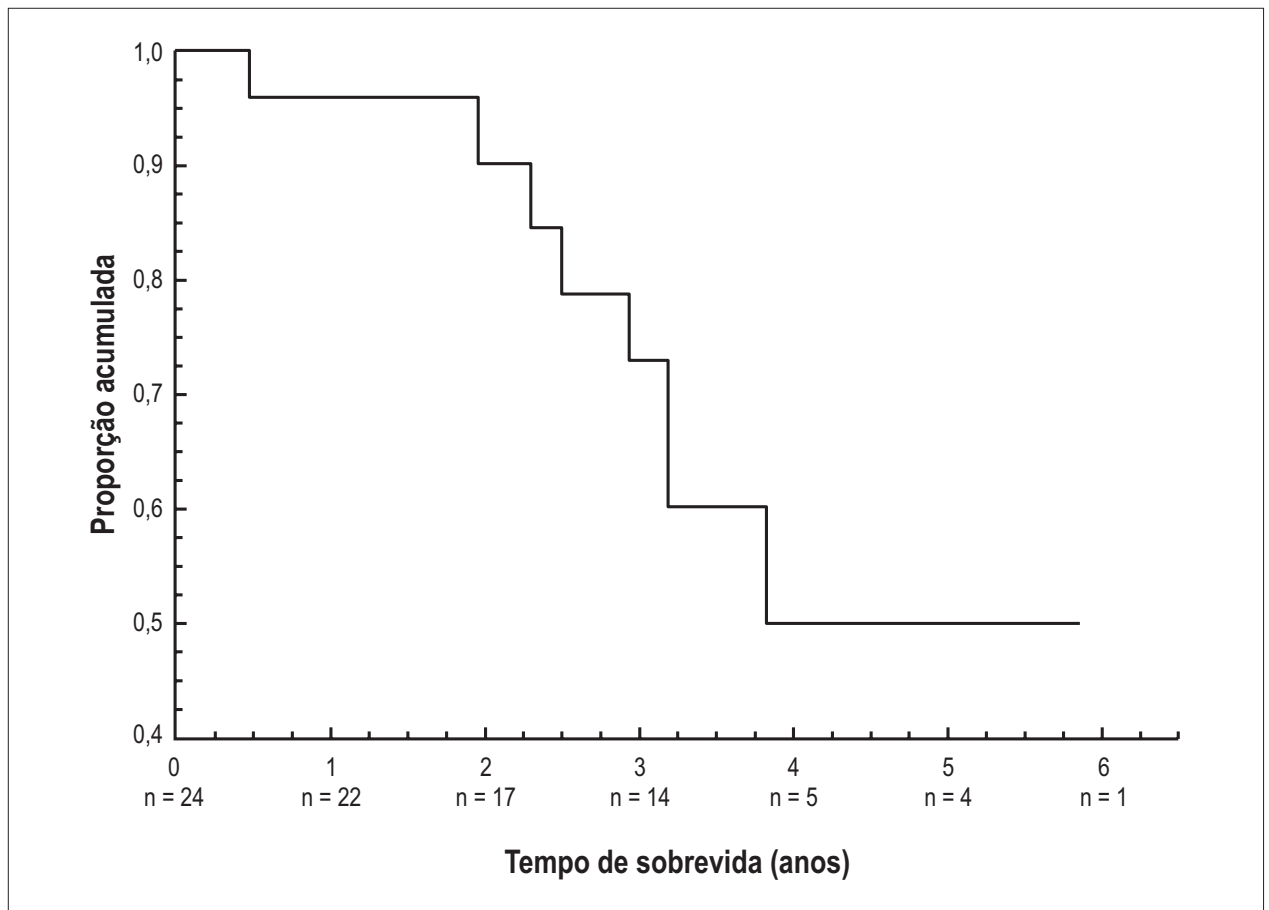


Figura 6 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a amostra estudada.

Análise estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias \pm desvios padrão. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. A condição de normalidade das variáveis foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para cada uma das variáveis avaliadas, a comparação de cada momento de avaliação pós-transplante com o momento pré-transplante foi feita usando-se o teste *t* de Student para amostras pareadas. Considerando-se os primeiros quatro períodos de avaliação (pré-transplante, 3 meses, 6 meses e 1 ano após o transplante), para cada variável, foi realizada uma análise de perfil (*profile*), avaliando-se a homogeneidade da evolução dos pacientes ao longo do período de 1 ano. Para a descrição do tempo de sobrevivência dos pacientes após o transplante, foi apresentada uma curva de Kaplan-Meier. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.

Resultados

Na avaliação clínica inicial, dez pacientes (41,7%) pertenciam à classe funcional II e 14 (58,3%) à classe funcional III da NYHA. A FEVE média era de $27,08 \pm 5,12\%$ (17 a 34%).

O eletrocardiograma basal de cinco pacientes (20,8%) não apresentava alterações da condução elétrica; quatro pacientes (16,6%) tinham distúrbio da condução do ramo esquerdo; e 15 pacientes (62,5%) apresentavam bloqueio do ramo esquerdo.

Injetou-se uma média de $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ ($2,11 \times 10^8 - 5,06 \times 10^8$) CTAMO com viabilidade de 93,04% nas artérias coronárias. Não ocorreram complicações relacionadas à aspiração de conteúdo da medula óssea e nem à infusão intracoronária das CTAMO. Também não ocorreram alterações clínicas e nem eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica decorrente dos procedimentos.

Na evolução tardia após a infusão de CTAMO, seis pacientes (25%) apresentaram melhora da classe funcional NYHA III para II, e oito pacientes (33%) permaneceram estáveis na mesma classe funcional, sem complicações. Cinco pacientes (20,8%) apresentaram complicações clínicas com piora da classe funcional: um por disfunção renal no pós-operatório de colecistectomia, um por broncopneumonia e derrame pleural, e um por ritmo de fibrilação atrial aguda revertida por cardioversão elétrica. Os outros dois pacientes (8,3%) receberam terapia de ressincronização cardíaca, um por piora da IC, e o outro por taquicardia ventricular não sustentada e sustentada. Com manejo clínico, quatro desses pacientes retornaram à sua classe funcional inicial e um paciente melhorou em um grau sua classe funcional.

Durante o período de acompanhamento, ocorreram oito (33,3%) mortes, sendo que quatro (16,6%) pacientes tiveram morte súbita cardíaca, e quatro (16,6%) por IC terminal. A Figura 6 apresenta o gráfico da curva de sobrevida de Kaplan-Meier da amostra estudada.

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos, observou-se melhora contínua e significativa da FEVE no seguimento clínico, em comparação com os índices pré-transplante, tendo ocorrido aumento médio de 8,9%, 9,7% e 13,6% após 3 meses, 6 meses e 1 ano, respectivamente (todos com $p < 0,05$). Isso ocorreu às custas de uma diminuição significativa do volume sistólico final do VE, sem ter havido alteração significativa no volume diastólico final. A distância entre o ponto E e o septo ventricular no modo M, teve uma diminuição significativa nos primeiros 3 meses de evolução, permanecendo estável no seguimento tardio. O TD apresentou, por sua vez, um aumento significativo no acompanhamento de 3 meses, retornando, então, aos níveis basais e permanecendo estável na evolução. Os demais parâmetros pesquisados (VAEI, AJR/AE, relação E/A, relação E/e' e índice de Tei) não apresentaram variação estatisticamente significativa nas comparações entre os valores pré-transplante e os vários estágios da evolução tardia (Tabela 1).

Discussão

O benefício das células-tronco no tratamento de doenças cardiovasculares está relacionado à possível neovascularização e à formação de tecido miocárdico, em razão da capacidade de essas células adquirirem características de outras linhagens celulares, como miócitos, células da musculatura lisa vascular e células endoteliais^{22,23}. Além disso, as CTAMO injetadas nas coronárias podem contribuir indiretamente para a regeneração cardíaca, ao liberarem diversos peptídeos que exercem uma ação parácrina sobre o miocárdio e células progenitoras cardíacas residentes^{24,25}.

Estudos clínicos e experimentais²⁶⁻³³ sugeriram benefícios da terapia com células-tronco em CMPD, isquêmica e chagásica, principalmente decorrente de uma redução na fibrose e do aumento na vasculatura, mas sem evidência concreta de transdiferenciação das células-tronco em cardiomiócitos. Mostraram, entretanto, melhora significativa da classe funcional e da função sistólica ventricular esquerda avaliadas pela FEVE. Seth e cols.⁸ realizaram implantação intracoronariana de células-tronco em pacientes com CMPD, obtendo melhora na classe funcional e um significativo aumento na FEVE de 5,4% no grupo tratado, num seguimento de 6 meses. Vrtovec e cols.²⁸ realizaram transplante intracoronariano de células-tronco CD34 em 28 pacientes com CMPDI, com grupo controle, guiado por alteração contrátil mais acentuada pela cintilografia. Após 1 ano, os pacientes apresentaram um aumento na FEVE de $25,5 \pm 7,5\%$ para $30,1 \pm 6,7\%$ ($p = 0,03$), aumento da distância no teste de caminhada de 6 minutos e diminuição do nível do peptídeo natriurético NT-proBNP, além de potencial aumento da sobrevida – resultado este que se manteve no acompanhamento de 5 anos²⁹. Vilas-Boas e cols.³³ realizaram implante de células-tronco

com 28 pacientes com IC chagásica e demonstraram aumento da FEVE de $20,1 \pm 6,8\%$ (basal) para $28,3 \pm 7,9\%$ ($p < 0,03$) 6 meses após a intervenção. Na nossa amostra, observou-se ter havido uma melhora ou estabilização da classe funcional em expressivo número dos pacientes e uma melhora evolutiva significativa da FEVE, em comparação com os valores basais pré-transplante, com um aumento médio da FEVE, respectivamente, de 8,9%, 9,7% e 13,6%, após 3, 6 meses e 1 ano, mantendo-se dessa forma até aos 3 anos. Confirmando achados da literatura⁸, tal aumento se deu por uma redução do VSF e uma estabilidade do VDF e VS.

O parâmetro ecocardiográfico E-SV apresentou discreta diminuição entre os períodos pré e 3 meses, mas permaneceu estável no seguimento, e na comparação entre os períodos pré e 6 meses, e pré e 1 ano. Sabe-se que esse parâmetro aumenta com a diminuição da fração de ejeção, possivelmente pelo efeito do remodelamento da cavidade ventricular, com aumento dos diâmetros, principalmente o anteroposterior, e dos volumes ventriculares. Porém, neste estudo, não observamos aumento, provavelmente devido à presença de bloqueio do ramo esquerdo, distúrbio da condução intraventricular e dissincronia intraventricular presentes em 19 (79,2%) dos 24 pacientes⁹.

A relação E/A das ondas diastólicas do fluxo mitral, o tempo de desaceleração da onda E do fluxo diastólico mitral precoce, a relação E/e' e o VAEI pela superfície corporal são todos índices ecocardiográficos que avaliam a função diastólica do VE. Não ocorreram mudanças significativas sustentadas dessas variáveis, refletindo mudanças evolutivas não significativas na função diastólica da população estudada.

Não houve também variação significativa do índice de Tei. Nos pacientes com CMPDI, esse índice, que reflete o desempenho sistólico e diastólico ventricular esquerdo, apresenta valor prognóstico independente quando apresenta piora evolutiva, o que não aconteceu neste estudo.

A avaliação semiquantitativa da gravidade da IM não apresentou significância estatística nas comparações da avaliação pré-transplante e nas avaliações posteriores até 3 anos. A IM leve a moderada, no período pré-transplante, em nenhum momento atingiu o grau moderado a grave ou grave, interpretando-se como uma não piora do remodelamento ventricular esquerdo, que, por dilatação do anel mitral, é a causa do refluxo mitral na CMPDI.

A análise conjunta desses índices permite inferir que, na média, nossos pacientes apresentaram uma disfunção diastólica de grau III, denominada de padrão restritivo reversível. Esses resultados, acrescentados ao índice de Tei, corroboram a gravidade das disfunções diastólica e sistólica da população estudada, bem como sua alta mortalidade, demonstrada na curva de sobrevida de Kaplan-Meier, com sobrevida média de 2,6 anos para os oito pacientes que morreram.

A CMPDI é o substrato principal da morte súbita cardíaca. O risco absoluto de morte súbita aumenta com a deterioração da função cardíaca, mas a relação entre as mortes súbitas e não súbitas está inversamente relacionada com a extensão do dano funcional, ou seja, a mortalidade é menor, mas a probabilidade de morte súbita é maior entre os pacientes com cardiomiopatia em melhor classe funcional (I e II). A taxa de óbito observada na nossa pesquisa foi semelhante à obtida por Vrtovec e cols.²⁹. Esses autores demonstraram uma

Tabela 1 – Evolução das variáveis ecocardiográficas estudadas no basal e no seguimento tardio

Variável	Pré (n = 23)	3 meses (n = 23)	6 meses (n = 23)	1 ano (n = 22)	2 anos (n = 13)	3 anos (n = 9)
FEVE (%)	26,91 ± 5,16	29,30 ± 6,04*	29,57 ± 6,54*	30,41 ± 7,85*	33,54 ± 8,14*	36,11 ± 10,06*
VSF (mL)	212,65 ± 68,34	200,48 ± 77,61*	191,91 ± 78,46*	201,36 ± 82,37*	179,62 ± 96,08*	160,44 ± 93,03*
VDF (mL)	288,48 ± 80,60	278,39 ± 88,26	267,61 ± 89,04*	283,23 ± 91,70	260,23 ± 115,55	237,67 ± 102,4*
VS (mL)	75,87 ± 19,95	77,87 ± 17,67	75,87 ± 18,54	82,00 ± 19,46	80,31 ± 22,91	77,22 ± 14,74
E-SV (mm)	25,48 ± 5,36	24,57 ± 4,90*	24,70 ± 6,14	25,05 ± 5,39	26,69 ± 5,59	22,78 ± 7,63
VAEI (mL)	59,17 ± 17,42	54,26 ± 20,74	54,22 ± 22,51	57,23 ± 20,42	60,69 ± 27,52	50,44 ± 22,37
E/A	1,44 ± 0,66	1,37 ± 0,99	1,43 ± 1,04	1,71 ± 1,13†	1,34 ± 0,94‡	1,06 ± 0,75§
TD (ms)	203,26 ± 48,02	243,81 ± 101,98*	205,91 ± 79,32	213,45 ± 83,025	214,69 ± 55,14	223,11 ± 87,19
E/e'	12,83 ± 4,76	12,13 ± 3,79	12,74 ± 4,49	13,59 ± 4,81	11,69 ± 3,68	12,11 ± 3,44
Índice de Tei	0,93 ± 0,25	0,86 ± 0,27	0,87 ± 0,36	0,84 ± 0,33	0,98 ± 0,31	0,92 ± 0,32
ARM/AAE	26,34 ± 11,85	26,00 ± 9,70	26,33 ± 10,94	30,06 ± 12,75	22,72 ± 7,81	26,24 ± 11,56

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final; VDF: volume diastólico final; VS: volume sistólico; E-SV: distância entre o ponto E e o septo ventricular no modo M; VAEI: volume do átrio esquerdo indexado; E/A: relação entre as velocidades das ondas E e A do fluxo diastólico mitral; TD: tempo de desaceleração da onda E; E/e': relação da onda E do fluxo diastólico mitral e a onda e' da movimentação do anel mitral septal basal; ARM/AAE: relação entre a área de regurgitação mitral e a área do átrio esquerdo. * $p < 0,05$ na comparação com os valores pré; † $n = 21$, pois um paciente evoluiu com fibrilação atrial não revertida; ‡ $n = 12$; § $n = 8$.

taxa de óbito global de 25% (48% por IC e 52% por morte súbita cardíaca) 5 anos após transplante intracoronariano de células-tronco, porém inferior no grupo que recebeu células-tronco (14% vs. 35%; $p = 0,01$). O mesmo ocorreu com as mortes por falência cardíaca (5% vs. 18%; $p = 0,03$), mas não com a morte súbita cardíaca (9% vs. 16%; $p = 0,39$)²⁹.

As limitações deste estudo residiram na ausência de grupo controle apenas em tratamento clínico otimizado, da falta de biópsia endomiocárdica prévia para descartar outras possíveis causas de CMPD, e no fato de a análise dos parâmetros ecocardiográficos ter sido realizada por um único operador qualificado.

Conclusão

Este estudo demonstrou que pacientes com cardiomiopatia dilatada submetidos a implante intracoronariano de células-tronco autólogas apresentam uma melhora ou permanência da classe funcional da *New York Heart Association*, bem como significativa melhora da função sistólica ventricular esquerda pelo aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Pode, por isso, ser um estímulo para a pesquisa adicional da aplicação de células-tronco na cardiomiopatia dilatada idiopática.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Westphal RJ; Obtenção de dados: Westphal RJ, Bueno RRL, Galvão PBA, Zanis Neto J, Souza JM, Senegaglia AC; Análise e interpretação dos dados: Westphal RJ, Bueno RRL, Guérios EE, Senegaglia AC; Obtenção de financiamento: Westphal RJ, Pasquini R, Cunha CLP; Redação do manuscrito: Westphal RJ, Guérios EE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Westphal RJ, Bueno RRL, Zanis Neto J, Souza JM, Guérios EE, Brofman PR, Pasquini R, Cunha CLP.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ricardo João Westphal pela Universidade Federal do Paraná.

Referências

1. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331(23):1564-75.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RA, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
3. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels (9th ed). Boston: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-6.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldmann AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
5. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 2 Su):S293-309.
6. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-73.
7. Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):335-41.
8. Seth S, Narang R, Bhargava B, Ray R, Mohanty, Gulati G, et al. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy: clinical and histopathological results: the first-in-man ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2350-1.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
10. Quiñones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. American College of Cardiology / American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation*. 2003;107(7):1068-89.
11. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart*. 1996;76 (6 Suppl.2):17-26
12. Feigenbaum H. Role of M-mode technique in today's echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(3):240-5.
13. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of new diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1049-56.
14. Sun JP, Popovic ZB, Greenberf NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(2):132-8.
15. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284-9.
16. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1425.
17. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DD, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the atrium. New insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003;98(4):975-94.
18. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am Heart J*. 2004;147(2):369-74.
19. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:359-65.
20. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-66.
21. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*. 1987;75(1):175-83.
22. Bourassa MG, Detre KM, Johnston JM, Vlachos HA, Holubkov R. Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention: NHLBI Dynamic Registry. *Eur Heart J*. 2002;23(19):1546-55.
23. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Identity deception: not a crime for a stem cell. *Physiology* (Bethesda). 2005;20:162-8.
24. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1769-76.
25. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, Park JS, Tkebuchava T, Kusano K, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after infarction. *J Clin Invest*. 2005;115(2):326-38.
26. Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(8):1128-35.
27. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part II: cell-based therapies. *Circulation*. 2004;109(22):2692-7.
28. Vrtovec B, Poglajen G, Server M, Lezaic L, Domanovic D, Cernelc P, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2011;17(4):272-81.
29. Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, Sever M, Domanovic D, Cernelc P, et al. Effects of intracoronary CD34 stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients. 5-year follow-up. *Circ Res*. 2013;112(1):165-73.
30. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jkoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701-5.
31. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106(1):1913-8.
32. Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, Honold J, Leistner D, Fichtlscherer S, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (TOPCARE-DCM). *Circ Heart Fail*. 2009;2(5):417-23.
33. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota AC, Almeida AJ. Bone marrow cell transplantation in Chagas' disease heart failure: report of the first human experience. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):325-31.