

## Segurança e Eficácia da Terapia com Células-tronco Mesenquimais Derivadas do Tecido Adiposo para Cardiopatia Isquêmica: Revisão Sistemática

*Safety and Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: A Systematic Review*

Fernando Rabioglio Giugni,<sup>1,2</sup>  Melina de Oliveira Valdo Giugni,<sup>2,3</sup> Henrique Trombini Pinesi,<sup>2</sup> Fabio Cetinic Habrum,<sup>2</sup> Lígia Nasi Laranjeira,<sup>4</sup> Erica Regina Ribeiro Sady,<sup>4</sup>  Erica Aranha Suzumura,<sup>5</sup> Luis Henrique Wolff Gowdak,<sup>2</sup> José Eduardo Krieger<sup>2,4</sup>

The University of Texas Southwestern Medical Center,<sup>1</sup> Dallas, Texas – EUA

Instituto do Coração InCor, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Baylor University Medical Center at Dallas,<sup>3</sup> Dallas, Texas – EUA

Hospital do Coração (HCor),<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo,<sup>5</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A terapia celular utilizando células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (ADSC, sigla em inglês) apresenta grande potencial como tratamento para doenças cardiovasculares.

**Objetivo:** Realizamos uma revisão sistemática para descrever a segurança e a eficácia das ADSC na cardiopatia isquêmica.

**Métodos:** Pesquisamos na PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL e LILACS (desde o início até março de 2024) por estudos clínicos envolvendo ADSC em pacientes com cardiopatia isquêmica. Excluímos estudos envolvendo pacientes com outros tipos de doenças cardíacas, estudos utilizando células-tronco mesenquimais derivadas de outros tecidos, bem como estudos em andamento. Dois revisores independentes realizaram a triagem das citações recuperadas, extraíram dados relevantes e avaliaram o risco de viés nos ensaios incluídos, utilizando os critérios da Colaboração Cochrane modificados pela Universidade McMaster e o Índice Metodológico para Estudos Não-Randomizados (MINORS). Utilizamos uma síntese narrativa para apresentar os resultados.

**Resultados:** Dez estudos (compreendendo 29 publicações) preencheram nossos critérios de inclusão, incluindo 8 ensaios controlados randomizados e 2 ensaios não controlados. Não foram relatados eventos adversos graves associados à terapia com ADSC. Embora a maioria dos desfechos de eficácia não tenha alcançado significância estatística, houve relatos de melhora da área isquêmica, capacidade funcional, sintomas e contratilidade em pacientes tratados com ADSC.

**Conclusões:** Os resultados da nossa revisão sugerem que a terapia com ADSC é geralmente segura para pacientes com cardiopatia isquêmica. Contudo, são necessárias mais investigações para confirmar a sua eficácia, particularmente em ensaios clínicos de maior escala e em condições específicas onde as melhorias na microcirculação podem ter um impacto notável nos desfechos clínicos.

**Palavras-chave:** Células-Tronco Mesenquimais; Medicina Regenerativa; Isquemia Miocárdica; Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos.

### Abstract

**Background:** Cell therapy using adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) shows great potential as a treatment for cardiovascular diseases.

**Objective:** We conducted a systematic review to describe the safety and efficacy of ADSCs in ischemic heart disease.

**Correspondência:** José Eduardo Krieger •

Instituto do Coração InCor, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: j.krieger@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 12/12/2023, revisado em 02/05/2024, aceito em 12/06/2024

Editor responsável pela revisão: Marcio Bittencourt

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230830>

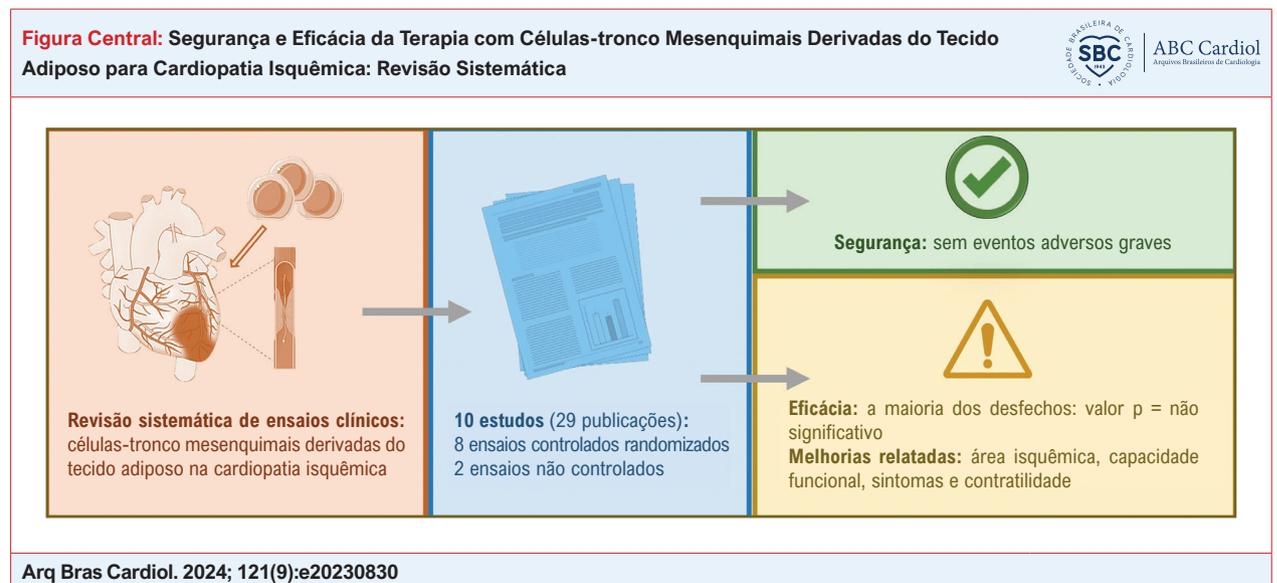
**Methods:** We searched PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, and LILACS (from inception to March 2024) for clinical studies involving ADSCs in patients with ischemic heart disease. We excluded studies involving patients with other types of heart disease, studies using mesenchymal stem cells derived from other tissues, as well as ongoing studies. Two independent reviewers screened the retrieved citations, extracted relevant data, and assessed the risk of bias in the included trials, using the Cochrane Collaboration criteria modified by McMaster University and Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS). We used a narrative synthesis to present the results.

**Results:** Ten studies (comprising 29 publications) met our inclusion criteria, including 8 randomized controlled trials and 2 uncontrolled trials. No severe adverse events associated with ADSC therapy were reported. While most efficacy endpoints did not reach statistical significance, there were reports of improved ischemic area, functional capacity, symptoms, and contractility in patients treated with ADSCs.

**Conclusions:** The findings from our review suggest that ADSC therapy is generally safe for patients with ischemic heart disease. However, further investigation is warranted to confirm its efficacy, particularly with larger clinical trials and in specific conditions where improvements in microcirculation may have a notable impact on clinical outcomes.

**Keywords:** Mesenchymal Stem Cells; Regenerative Medicine; Myocardial Ischemia; Cell- and Tissue-Based Therapy.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Na presente revisão sistemática, mostramos que o tratamento com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo na cardiopatia isquêmica é seguro, mas necessita de mais investigações para confirmar sua eficácia.

## Introdução

Nas últimas duas décadas, a terapia com células-tronco surgiu como uma abordagem promissora para o tratamento de diversas condições que têm respostas limitadas ou que não respondem às terapias convencionais. Inicialmente, o foco estava na capacidade regenerativa das células-tronco, na sua capacidade de autorrenovação e de diferenciação em diversos tipos de células.<sup>1-3</sup> No entanto, evidências recentes sugerem que os efeitos terapêuticos da terapia com células-tronco são mediados principalmente por fatores parácrinos, que modulam a resposta natural do corpo a lesões, tanto agudas quanto crônicas.<sup>4,5</sup>

Extensos estudos *in vitro* caracterizaram vários tipos de células progenitoras, e modelos animais mostraram resultados promissores na avaliação da eficácia da terapia com células-tronco para diferentes condições. Esse progresso abriu caminho para os primeiros ensaios clínicos envolvendo a

utilização de células-tronco adultas autólogas ou alogênicas. Diversos tipos de células-tronco adultas têm sido investigados, incluindo mioblastos esqueléticos, células derivadas da medula óssea, células-tronco cardíacas, células progenitoras endoteliais derivadas do sangue e células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSC, sigla em inglês).<sup>2,6-9</sup>

O tecido adiposo, que se origina do mesênquima embrionário, fornece uma fonte facilmente acessível de células estromais.<sup>10</sup> As ADSC podem ser isoladas de resíduos de lipoaspiração humana após tratamento com colagenase e centrifugação. Semelhante a outras células-tronco mesenquimais, as ADSC podem ser induzidas a se diferenciar em vários subtipos celulares *in vitro* pela modificação do meio de cultura celular com fatores específicos.<sup>11</sup> Devido à sua natureza versátil, as ADSC têm sido extensivamente estudadas no campo da medicina regenerativa, com aplicações variando de feridas crônicas na pele e defeitos de tecidos moles a doenças inflamatórias

intestinais, diabetes mellitus tipo 1, lesões da medula espinal e acidente vascular cerebral.<sup>12-16</sup>

Sob condições experimentais específicas, as ADSC também podem se diferenciar em células do sistema cardiovascular.<sup>17,18</sup> Além disso, as ADSC liberam fatores parácrinos que modulam as propriedades do microambiente tecidual.<sup>5,19</sup> Esses fatores promovem a neovascularização, reduzem a apoptose e a inflamação e inibem a fibrose, melhorando assim o reparo cardíaco e a recuperação funcional. Estudos pré-clínicos forneceram evidências substanciais que apoiam o potencial das ADSC para reparo cardíaco em humanos.<sup>7,20,21</sup> Adicionalmente, as ADSC podem ser obtidas em grandes quantidades e expandidas para uso terapêutico futuro, o que é vantajoso para terapias baseadas em células.<sup>11</sup>

Pacientes com doença arterial coronariana avançada que apresentam angina refratária ou insuficiência cardíaca isquêmica representam um desafio clínico significativo. Os medicamentos antianginosos podem não aliviar adequadamente os sintomas, e os procedimentos de revascularização miocárdica podem não ser viáveis devido ao fluxo arterial distal inadequado ou à doença obstrutiva aterosclerótica difusa, entre outras razões.<sup>22</sup> Para alguns indivíduos com insuficiência cardíaca isquêmica progressiva, o transplante cardíaco torna-se a única opção viável para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida apesar do tratamento farmacológico otimizado.<sup>23</sup> Nessas situações, o tratamento com ADSC poderia servir como uma estratégia terapêutica alternativa, visando aumentar a neo-angio/vasculogênese, melhorar a disfunção endotelial e reduzir a inflamação e a fibrose, denominadas coletivamente como reparo cardíaco. Contudo, a segurança e eficácia da terapia com ADSC para essas condições ainda estão sendo investigadas.

Para melhor conhecer o estado atual da terapia com ADSC para cardiopatia isquêmica, realizamos uma revisão sistemática de estudos clínicos (Figura Central). Nosso objetivo foi identificar as lacunas de conhecimento existentes e as áreas que requerem investigação adicional para avançar nesta abordagem terapêutica.

## Métodos

A presente revisão sistemática seguiu as diretrizes recomendadas pela Colaboração Cochrane,<sup>24,25</sup> e os resultados foram relatados seguindo os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA).<sup>26</sup>

### Fontes de dados de pesquisas

Realizamos pesquisas abrangentes nas seguintes bases de dados eletrônicas (desde o início até março de 2024): PubMed via MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library/CENTRAL e LILACS. Não foram aplicadas restrições de idioma e, sempre que possível, foi utilizado vocabulário controlado (termos MeSH para MEDLINE e CENTRAL, Emtree para EMBASE e DeCS para LILACS). Para aprimorar a estratégia de busca, utilizamos palavras-chave e seus sinônimos. A estratégia de busca completa é relatada na Tabela Suplementar 1. Adicionalmente, pesquisamos manualmente as listas de referências dos estudos incluídos para identificar outros artigos relevantes.

### Crerios de elegibilidade

Incluímos estudos que preencheram os seguintes critérios: (1) textos publicados na íntegra com os seguintes desenhos de pesquisa: ensaios randomizados ou quase randomizados, estudos observacionais comparativos ou série de casos não comparativos envolvendo pelo menos 10 pacientes; (2) estudos envolvendo pacientes com cardiopatia isquêmica aguda ou crônica; (3) avaliação dos efeitos do transplante de ADSC; (4) relato de pelo menos um dos desfechos de interesse. Excluímos estudos envolvendo pacientes com outros tipos de cardiopatia ou isquemia em outros órgãos que não o coração (por exemplo, periférico, cerebral, renal); estudos utilizando células-tronco mesenquimais derivadas de outros tecidos, como medula óssea, cordão umbilical, tecido sinovial ou sangue periférico; bem como estudos em andamento.

### Seleção de estudos

Dois revisores realizaram independentemente a triagem dos títulos e resumos de todas as citações recuperadas. Quando pelo menos um revisor considerava uma citação potencialmente adequada, a publicação em texto completo era obtida e avaliada em detalhes para confirmar a elegibilidade. Nos casos em que os estudos selecionados foram publicados em múltiplos periódicos (múltiplas publicações) ou incluíram subestudos, os dados foram listados na referência primária para fornecer informações adicionais. Estudos publicados apenas como resumos de conferências foram considerados inelegíveis devido a informações limitadas. As divergências entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão, consenso ou consulta a um terceiro revisor.

### Extração de dados e avaliação de risco de viés

Dois revisores independentemente extraíram dados de estudos elegíveis usando um formulário padronizado e avaliaram o risco de viés com base em critérios específicos de domínio. Para ensaios randomizados ou quase randomizados, foram empregados os critérios da Colaboração Cochrane<sup>25</sup> modificados pela McMaster University.<sup>27</sup> Os estudos observacionais foram avaliados usando a ferramenta risco de viés de estudos de intervenção não randomizados (ROBINS-I, do inglês *Risk of Bias Summary for Non-randomized Studies*),<sup>28</sup> enquanto os estudos não comparativos foram avaliados usando o Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS, do inglês *Methodological Index for Non-Randomized Studies*).<sup>29</sup> As divergências entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão, consenso ou consulta a um terceiro revisor.

### Desfechos

Os desfechos de eficácia de interesse incluíram biópsia miocárdica, neovascularização colateral (angiografia coronária), classificação de angina da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), desempenho no teste de exercício (equivalentes metabólicos [METs], tempo de tolerância, carga [watts]), perfusão miocárdica (cintilografia miocárdica, ressonância magnética [RM], ecocardiograma de estresse, tomografia por emissão de pósitrons [PET] cardíaca) e viabilidade miocárdica (cintilografia miocárdica, ressonância magnética,

ecocardiograma de estresse, tomografia por emissão de pósitrons [PET] cardíaca). Em pacientes com isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca pré-intervenção, os desfechos adicionais foram a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Foram coletadas todas as medidas de efeito de cada desfecho.

Os desfechos de segurança foram registrados como principais eventos adversos relatados nos estudos primários.

### Síntese de dados

Realizamos uma síntese narrativa dos resultados seguindo as diretrizes do Conselho Europeu de Pesquisa Social sobre a Conduta de Síntese Narrativa em Revisões Sistemáticas<sup>30</sup> para responder às nossas questões de revisão. Os resultados relativos às características dos estudos incluídos, pacientes e intervenções utilizadas, bem como desfechos de eficácia e segurança, foram apresentados em tabelas de evidências.

### Resultados

A estratégia de busca rendeu 4.285 citações, das quais 446 foram excluídas por duplicação. Após a triagem dos títulos e resumos, foram revisadas 3.839 citações. Dentre elas, 87 citações relevantes foram selecionadas para posterior análise por meio da leitura das publicações completas. Posteriormente, 58 publicações foram excluídas por não preencherem todos os critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática. Os motivos para a exclusão dos artigos após a revisão das publicações completas estão ilustrados na Figura 1. Por fim, foram incluídos 10 estudos (compreendendo 29 publicações) que avaliaram a segurança e a eficácia do transplante de ADSC para neo-angio/vasculogênese miocárdica em pacientes com cardiopatia isquêmica aguda ou crônica.<sup>31-46</sup> O fluxograma de busca e seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

### Características dos estudos incluídos

A análise compreendeu 8 estudos randomizados<sup>31-33,35,38,44,46</sup> e 2 estudos não controlados.<sup>39,43</sup> publicados entre 2012 e 2023. A maioria dos estudos foi registrada em bancos de dados de registros de ensaios clínicos.<sup>31-34,38,44,46</sup> Dois estudos foram realizados nos Estados Unidos da América,<sup>33</sup> enquanto os demais foram realizados na Europa.

Com exceção do estudo MyStromalCell,<sup>34</sup> que incluiu pacientes com cardiopatia isquêmica e função ventricular esquerda preservada, os demais estudos incluíram pacientes com insuficiência cardíaca associada.

Os estudos Athena I e Athena II,<sup>33</sup> conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisadores, tiveram desenhos semelhantes, exceto pela dose de ADSC:  $0,4 \times 10^6$  células/kg de peso em Athena I e  $0,8 \times 10^6$  células/kg de peso em Atenas II. Como o estudo Athena II incluiu apenas 3 pacientes e foi semelhante ao Athena I, os pesquisadores combinaram os dados de ambos ensaios e os publicaram em um único relatório.<sup>33</sup>

Um total de 376 participantes foram incluídos nos estudos, sendo 258 pacientes que receberam transplante de ADSC e 118 pacientes que receberam tratamento médico otimizado com ou sem adição de placebo. Em 3 estudos, o transplante

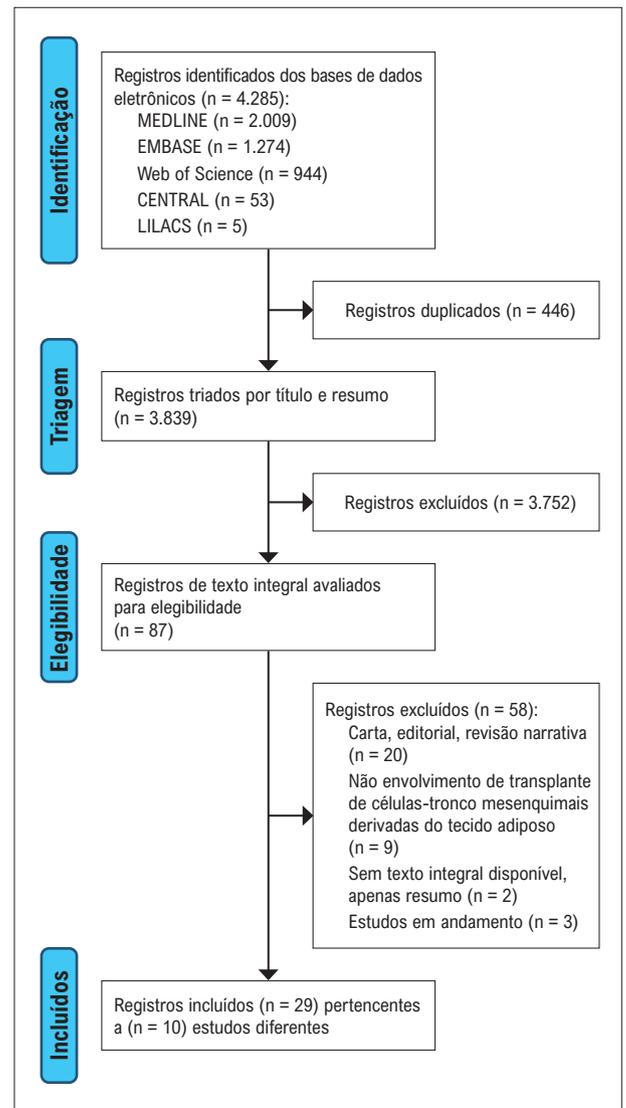


Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção dos estudos.

de células-tronco foi combinado com outro tratamento, a saber, cirurgia de revascularização miocárdica,<sup>31</sup> intervenção coronária percutânea<sup>32</sup> e revascularização miocárdica por laser.<sup>42</sup> Apenas um estudo utilizou infusão intracoronária para transplante de ADSC,<sup>32</sup> enquanto os demais ensaios utilizaram a via intramiocárdica, principalmente por injeção, mas também através de uma placa de gordura em um único ensaio.<sup>31</sup>

A população do estudo foi composta majoritariamente por participantes do sexo masculino, com sobrepeso ou obesidade (índice de massa corporal médio entre 27,5 e 30,8 kg/m<sup>2</sup>), com idade média entre 55 e 67 anos e FEVE média variando de 28,8%<sup>39</sup> a 54%.<sup>36</sup> Na maioria dos estudos, os participantes tinham histórico de intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica prévia. As características dos estudos incluídos e de seus participantes são apresentadas nas Tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

	Pais	Desenho	N	Tratamento adjuvante	Fonte das células	Dosagem celular	Via de administração	Acompanhamento (meses)
<b>AdiFLAP</b> <sup>31</sup>	Espanha	ECR	I: 5; C: 5	CRM	Autóloga; gordura pericárdica	Desconhecida (exerto adiposo)	Miocárdica (exerto adiposo colado)	12
<b>APOLLO</b> <sup>32</sup>	Dinamarca, Espanha e Holanda	ECR	I: 10; C: 4	ICP	Autóloga; gordura periumbilical	20 x 10 <sup>6</sup> células	Intracoronária	6
<b>Athens I</b> <sup>33</sup>	Estados Unidos	ECR	I: 14; C: 14	Nenhum	Autóloga; gordura subcutânea	0,4 x 10 <sup>6</sup> células/kg (máx 40 x 10 <sup>6</sup> células)	Intramiocárdica	12
<b>Athens II</b> <sup>33</sup>	Estados Unidos	ECR	I: 3; C: 0	Nenhum	Autóloga; gordura subcutânea	0,8 x 10 <sup>6</sup> células/kg (máx 80 x 10 <sup>6</sup> células)	Intramiocárdica	12
<b>MyStromalCell</b> <sup>34</sup>	Dinamarca	ECR	I: 41; C: 20	Nenhum	Autóloga; gordura subcutânea abdominal	72 ± 45 x 10 <sup>6</sup> (quantidade total de células alcançada após protocolo de cultura)	Intramiocárdica	36
<b>PRECISE</b> <sup>35</sup>	Dinamarca, Espanha e Holanda	ECR	I: 21; C: 6	Nenhum	Autóloga; gordura subcutânea	0,4 x 10 <sup>6</sup> células/kg (grupo de dosagem baixa); 0,8 x 10 <sup>6</sup> células/kg (grupo de dosagem média)	Intramiocárdica	36
<b>Kastrup et al.</b> <sup>36</sup>	Dinamarca	Não comparativo, de série de casos	I: 10	Nenhum	Alogênica; gordura subcutânea abdominal	100 x 10 <sup>6</sup> células	Intramiocárdica	6
<b>Konstanty-Kalandyć et al.</b> <sup>41-43</sup>	Polónia	Não comparativo, de série de casos	I: 15	Revascularização a laser	Autóloga; gordura subcutânea abdominal	40 x 10 <sup>6</sup>	Intramiocárdica	12
<b>DANISH</b> <sup>46</sup>	Dinamarca	ECR	I: 24; C: 27	Nenhum	Alogênica; gordura subcutânea abdominal	100 x 10 <sup>6</sup> células	Intramiocárdica	12
<b>SCIENCE</b> <sup>44</sup>	Dinamarca, Alemanha, Holanda, Áustria, Eslovénia e Polónia	ECR	I: 90; C: 43	Nenhum	Alogênica; gordura subcutânea abdominal	100 x 10 <sup>6</sup> células	Intramiocárdica	12

C: controle; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ECR: ensaio clínico randomizado; I: intervenção; ICP: intervenção coronária percutânea.

Tabela 2 – Características dos participantes

Estudo	Grupo	n	Idade (anos)	Sexo masculino	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tabagismo	DM	HTN	IM	CRM	ICP	FEVE (%)
AdiFLAP <sup>31</sup>	I	5	63,8 ± 13	5 (100)	ND	5/5 (100)	1/5 (20)	4 (80)	5 (100)	ND	ND	41 ± 18
	C	4	60,3 ± 6	4 (100)	ND	4/4 (100)	2/4 (50)	2 (50)	4 (100)	ND	ND	42 ± 15
APOLLO <sup>32</sup>	I	9	61 ± 2,1	7 (78)	27,5 ± 3	6/9 (66,7)	ND	6 (66,7)	9 (100)	0	9/9 (100)	46,1 ± 2,5
	C	4	55 ± 7,5	4 (100)	27,6 ± 3,3	2/4 (50)	ND	2 (50)	4 (100)	0	4/4 (100)	43,5 ± 3,3
Athena I e II <sup>33</sup>	I	17	64,1 ± 8,2	16 (94,1)	ND	11 (64,7)	8 (47,1)	15 (88,2)	14 (82,4)	13 (76,5)	12 (70,6)	31,1 ± 8,7
	C	14	65,7 ± 7,3	13 (92,9)	ND	10 (71,4)	9 (62,3)	13 (92,9)	14 (100)	10 (71,4)	12 (85,7)	31,8 ± 7,7
MyStromalCell <sup>34</sup>	I	40	65,5 ± 9,7	35 (87,5)	30,0 ± 4,1	31 (77,5)	16 (40)	33 (82,5)	26 (65)	33 (82,5)	28 (70)	52 ± 8
	C	20	65,3 ± 8,7	20 (100)	30,0 ± 4,8	19 (95)	6 (30)	12 (60)	10 (50)	20 (100)	15 (75)	54 ± 8
PRECISE <sup>38</sup>	I	21	65,8 ± 6,3	17 (81)	29,4 ± 4,6	15 (71,4)	8 (38,1)	17 (81)	21 (100)	9 (42,9)	19 (90,5)	36,7 ± 7,5
	C	6	55,7 ± 6,1	4 (66,7)	30,8 ± 4,3	4 (66,7)	3 (50)	5 (83,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	5 (83,3)	34,2 ± 9,5
Kastrup et al. <sup>39</sup>	I	10	62,5 ± 6,6	7 (70)	30,2 ± 6,7	6 (60)	3 (30)	5 (50)	10 (100)	4 (40)	7 (70)	28,8 ± 4,1
Konstanty-Kalandyk et al. <sup>41-43</sup>	I	15	65 ± 6,2	12 (80)	29,6 ± 5,6	ND	5 (33)	14 (93)	12 (80)	3 (20)	5 (33)	36,7 ± 13,2
	C	27	66,6 ± 8,1	24 (88,9)	26,9 ± 4,3	19 (70,4)	8 (26,6)	15 (55,6)	27 (100,0)	11 (40,7)	21 (77,8)	31,4 ± 7,2
DANISH <sup>46</sup>	I	54	67,0 ± 9,0	44 (81,5)	28,8 ± 5,1	44 (81,4)	14 (25,9)	35 (64,8)	46 (85,2)	31 (57,4)	32 (59,3)	34,2 ± 7,9
	C	27	66,6 ± 8,1	24 (88,9)	26,9 ± 4,3	19 (70,4)	8 (26,6)	15 (55,6)	27 (100,0)	11 (40,7)	21 (77,8)	31,4 ± 7,2
SCIENCE <sup>44</sup>	I	90	66,4 ± 8,1	84 (93,3)	28,5 ± 4,6	75 (83,3)	38 (42,2)	72 (80,0)	69 (76,7)	44 (48,9)	68 (75,6)	31,6 ± 7,2
	C	43	64,0 ± 8,8	38 (88,4)	29,9 ± 3,8	34 (79,1)	17 (39,5)	29 (67,4)	39 (90,7)	15 (34,9)	34 (79,1)	32,0 ± 8,9

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou frequência (%). C: controle; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DM: diabetes mellitus; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTN: hipertensão; I: intervenção; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; ND: não disponível.

### Risco de viés dos estudos incluídos

Entre os estudos randomizados, apenas um descreveu como foi gerada a lista de randomização.<sup>38</sup> O cegamento dos pacientes e pesquisadores foi implementado na maioria dos estudos,<sup>32-34,38,44,46</sup> e os avaliadores do desfecho foram cegados em todos eles. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés em termos de dados incompletos sobre desfechos e relatos seletivos de desfechos.

Entre os estudos não comparativos, Kastrup et al.<sup>39</sup> definiram claramente os objetivos, coletaram dados prospectivamente, consideraram desfechos adequados aos objetivos do estudo, utilizaram tempo de seguimento adequado e tiveram menos de 5% de perdas de seguimento. Porém, o estudo não teve os desfechos avaliados por avaliador independente e não calculou o tamanho amostral prospectivamente. Konstanty-Kalandyk et al.<sup>41-43</sup> relataram adequadamente todos os domínios, exceto o cálculo do tamanho amostral.

Avaliações detalhadas do risco de viés para os estudos randomizados e não comparativos estão descritas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

### Desfechos

#### Segurança

Os eventos adversos foram pouco frequentes e, quando presentes, geralmente relacionados à doença subjacente.

Durante os estudos Athena I e II, 3 pacientes sofreram possíveis ataques isquêmicos transitórios ou acidentes vasculares cerebrais após injeção intramiocárdica: 2 pacientes no grupo experimental e 1 no grupo controle. O comitê independente de monitoramento de eventos recomendou a suspensão temporária do estudo, que foi continuado com uma alteração do protocolo padronizando o uso de antiplaquetários, regimes de anticoagulação pré-operatória, heparina intraprocedimento e exclusão de pacientes com fibrilação atrial.<sup>33</sup>

No estudo MyStromalCell, o grupo controle teve maior necessidade de internação hospitalar por piora da angina em comparação aos pacientes tratados com ADSC (60% versus 35%;  $p = 0,028$ ).<sup>35</sup> Não houve diferenças entre os grupos nos demais desfechos de segurança. Os desfechos de segurança relatados nos estudos incluídos são apresentados na Tabela 5.

#### Eficácia

No ensaio adiFLAP, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de desfechos relacionados à viabilidade miocárdica e à função ventricular esquerda.<sup>31</sup>

No estudo APOLLO, os pacientes que receberam transplante de células-tronco apresentaram redução significativa no defeito perfusional avaliado pela cintilografia

## Artigo Original

**Tabela 3 – Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados**

	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento dos investigadores	Cegamentos dos avaliadores de desfecho	Dados incompletos de desfecho	Relato seletivo dos desfechos
AdiFLAP <sup>31</sup>	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
APOLLO <sup>32</sup>	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
Athena I <sup>33</sup>	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
Athena II <sup>33</sup>	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
MyStromalCell <sup>34</sup>	Provavelmente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
PRECISE <sup>38</sup>	Definitivamente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
DANISH <sup>46</sup>	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa
SCIENCE <sup>44</sup>	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Provavelmente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa	Definitivamente baixa

**Tabela 4 – Avaliação do risco de viés nos estudos não comparativos**

	Objetivos claramente definidos	Inclusão de participantes consecutivos	Coleta prospectiva de dados	Desfecho adequado ao objetivo do estudo	Avaliação imparcial dos desfechos	Período de acompanhamento adequado	Perda de acompanhamento menor que 5%	Cálculo prospectivo do tamanho amostral
Kastrup et al. <sup>39</sup>	Adequadamente relatado	Não relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Não relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Não relatado
Konstanty-Kalandyk et al. <sup>41-43</sup>	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Adequadamente relatado	Inadequadamente relatado	Inadequadamente relatado

(−6%;  $p = 0,004$ ), enquanto o defeito perfusional no grupo controle permaneceu inalterado (+1,8%;  $p =$  não significativo [NS]).<sup>32</sup> Também houve redução na área de infarto do ventrículo esquerdo de 31,6% para 15,3% ( $p = 0,002$ ) nos pacientes tratados com células-tronco, enquanto a área média de infarto não se alterou no grupo controle. A função ventricular esquerda permaneceu a mesma no grupo intervenção (+4%;  $p =$  NS) e no grupo controle (−1,7%;  $p =$  NS).

Os pacientes tratados com células-tronco nos estudos Athena I e II não mostraram diferenças na média do  $VO_2$  máximo aos 6 meses entre os grupos (+54,9 mL/min; intervalo de confiança de 95% −109 a 219;  $p = 0,495$ ).<sup>33</sup> O defeito perfusional do ventrículo esquerdo durante o esforço não apresentou alteração estatisticamente significativa em comparação aos controles (−2,3% vs. 1,2%;  $p = 0,074$ ). Aos 12 meses, 57% e 67% dos pacientes tratados com células-tronco apresentaram melhora nas classificações da NYHA e CCS, respectivamente, em comparação com 15% e 27% no grupo controle (valor  $p$  não relatado). Entretanto, não houve diferenças nos parâmetros relacionados à função ventricular esquerda.

No estudo MyStromalCell,<sup>35</sup> também foi observada melhora nas classificações NYHA e CCS em relação aos escores médios basais nos pacientes designados para tratamento experimental ( $p = 0,007$  e  $0,002$ , respectivamente), enquanto os pacientes designados para o grupo controle não apresentaram melhora em 36 meses de acompanhamento. O tempo total de exercício e trabalho durante o teste de esforço permaneceu inalterado ao longo do tempo no grupo experimental ( $p = 0,052$  e  $0,123$ , respectivamente), enquanto uma redução significativa foi observada no grupo controle ( $p = 0,001$  e  $0,019$ , respectivamente). Ambos os grupos experimentaram uma redução nos METs em comparação com os valores médios basais durante os 3 anos de acompanhamento, mas não houve diferença entre os grupos. Não foi observada diferença entre os grupos nos parâmetros relacionados à perfusão miocárdica e à função ventricular esquerda.<sup>37</sup>

No estudo PRECISE,<sup>38</sup> não houve variações significativas nos escores das diferenças estresse-reposo entre os grupos. Entretanto, houve redução no grupo experimental aos 6 meses em relação aos valores basais (de 9,3 para 5,8;  $p = 0,02$ ), enquanto os valores permaneceram inalterados no grupo controle (de 12,8 para 9,0;  $p = 0,1$ ). Essas diferenças

se mantiveram aos 18 meses (de 8,2 para 5,1;  $p = 0,03$  versus 12,8 para 7,2;  $p = 0,05$ , respectivamente). Houve um aumento estatisticamente significativo no índice visual de motilidade parietal aos 6 meses em pacientes tratados com células-tronco (de 25,2 para 27,6;  $p = 0,03$ ), mas não houve diferenças no grupo controle (de 35,3 para 34,0;  $p = 0,5$ ). Aos 6 meses, o grupo controle apresentou aumento na área de infarto ( $p = 0,01$ ), enquanto a área média de infarto permaneceu inalterada no grupo experimental. Os pacientes do grupo controle apresentaram piora dos METs e do  $VO_2$  máximo ( $p = 0,001$  em ambas as comparações) após 18 meses em relação ao valor basal, enquanto os valores médios

permaneceram estáveis no grupo de pacientes que receberam o tratamento experimental ( $p = 0,1$  e  $0,8$ , respectivamente). Não foram observadas alterações significativas na FEVE ou nos volumes do ventrículo esquerdo ao longo do tempo ou entre os grupos (valores não disponíveis).

No estudo de Kastrup et al.,<sup>39</sup> houve aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos de 460 m para 495 m em 6 meses de acompanhamento, mas não houve diferenças nos demais estágios avaliados. Konstanty-Kalandyik et al. relataram uma melhora significativa no volume sistólico de 83,1 mL (desvio padrão 8,5) para 93,8 mL (desvio padrão 13,8), conforme avaliado por RM, 1 ano após a intervenção ( $p = 0,025$ ).<sup>41-43</sup>

Os ensaios DANISH e SCIENCE não mostraram qualquer benefício da intervenção ao compará-la ao grupo placebo nos desfechos primários (alteração no volume sistólico final do ventrículo esquerdo) ou nos desfechos secundários.<sup>44,46</sup> As únicas indicações de benefício foram um aumento na qualidade de vida medida pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City no grupo ADSC no acompanhamento quando comparado ao valor basal (pontuação média  $64 \pm 3$  versus  $72 \pm 3$ ;  $p = 0,011$ ) no estudo DANISH, e um pequeno aumento na FEVE do início até 6 meses de acompanhamento ( $31,6 \pm 7,2$  versus  $32,8 \pm 7,5$ ;  $p = 0,044$ ) no braço de intervenção do ensaio SCIENCE.

Os desfechos de eficácia relatados nos estudos são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 5 – Desfechos de segurança**

Estudo	Desfecho	Intervenção N eventos / N participantes (%)	Controle N eventos / N participantes (%)
AdiFLAP <sup>31</sup>	Eventos adversos totais*	3 / 5 (60%)	2 / 4 (50%)
	Morte	1 / 5 (20%)	0
	Readmissão hospitalar	1 / 5 (20%)	1 / 4 (25%)
APOLLO <sup>32</sup>	Eventos adversos graves*	2 / 4 (50%)	3 / 9 (33%)
Athena I e II <sup>33</sup>	Eventos adversos graves	9 / 17 (52,9%)	9 / 14 (64,3%)
	ECAM	6 / 17 (35,3%)	3 / 14 (21,4%)
	Óbito	4 / 40 (10%)	0
MyStromalCell <sup>34</sup>	Infarto do miocárdio	8 / 40 (20%)	5 / 20 (25%)
	Morte cardíaca*	1 / 21 (4,8%)	1 (16,7%)
PRECISE <sup>38</sup>	Infarto do miocárdio*	0	1 (16,7%)
	Óbito*	1 / 10 (10%)	-
Kastrup et al. <sup>39</sup>	Hospitalização*	1 / 10 (10%)	-
	Óbito	0	-
Konstanty-Kalandyik et al. <sup>41-43</sup>	Eventos adversos	0	-
	Óbito	3 / 54 (5,6%)	0
DANISH <sup>46</sup>	Hospitalização por infarto do miocárdio	2 / 54 (3,7%)	1 / 27 (3,7%)
	Hospitalização por piora da insuficiência cardíaca	5 / 54 (9,3%)	2 / 27 (7,4%)
	Óbito	3 / 90 (3,3%)	2 / 43 (4,7%)
SCIENCE <sup>44</sup>	Hospitalização por infarto do miocárdio	4 / 90 (4,4%)	1 / 43 (2,3%)
	Hospitalização por piora da insuficiência cardíaca	14 / 90 (15,5%)	7 / 43 (16,3%)

*Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum desses desfechos de segurança. Todos os estudos adotaram significância estatística de 5%. \*Desfechos primários do estudo.*

## Discussão

A presente revisão sistemática visou descrever a segurança e eficácia da terapia com ADSC em estudos clínicos envolvendo pacientes com cardiopatia isquêmica. Foram selecionados 10 estudos com base em critérios de inclusão pré-definidos, incluindo 8 ensaios controlados randomizados e 2 estudos não controlados. A população de pacientes consistiu de indivíduos com cardiopatia isquêmica, com ou sem disfunção ventricular esquerda, uma consideração importante na avaliação de desfechos de eficácia. A maioria dos estudos concentrou-se principalmente na viabilidade e segurança da terapia celular, e as reações adversas graves foram raras. Os desfechos de segurança não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento e controle, não indicando qualquer dano da terapia.

Diferentemente dos estudos em animais, os estudos clínicos baseiam-se em métodos indiretos para estimar a perfusão tecidual, uma vez que análises mais invasivas ou histopatológicas não são viáveis. Técnicas de imagem não invasivas, como ecocardiografia, cintilografia e RM, são utilizadas para avaliar a perfusão miocárdica em repouso e sob estresse. Contudo, estudos que avaliaram especificamente a cintilografia miocárdica demonstraram uma redução significativa na isquemia induzida por estresse apenas em pacientes tratados com ADSC.<sup>32,38</sup> A melhora na contratilidade miocárdica pode refletir indiretamente a melhora da perfusão miocárdica, dada a estreita relação fisiológica entre perfusão tecidual e contratilidade.<sup>47</sup> Embora a função ventricular esquerda global não tenha diferido significativamente entre os grupos experimental e controle

Tabela 6 – Desfechos de segurança

	Desfechos	Grupo de intervenção Linha de base versus pós- acompanhamento	Intervenção versus controle	Acompanhamento (meses)
<b>AdiFLAP</b> <sup>31</sup>	Massa necrótica, razão de necrose (RM), FEVE, VSF VE, VDF VE, VS, débito cardíaco (RM)	ND	NS	6-12
<b>APOLLO</b> <sup>32</sup>	Defeito perfusional, % (cintilografia)	16,9 ± 2,1 versus 10,9 ± 2,4; p = 0,004	NS	6
	Área infartada do VE, % (RM)	31,6 ± 5,3 versus 15,3 ± 2,6; p = 0,002	NS	6
	FEVE, % (cintilografia)	NS	NS	6
<b>Athena I e II</b> <sup>33</sup>	Classe NYHA, classe CCS; VO <sub>2</sub> máx; FEVE, VSF VE, VDF VE (eco); defeito perfusional ao estresse (SPECT)	NS	NS	12
	MLHFQ	ND	-21,6 ± 13,9 versus, -5,5 ± 23,8; p = 0,038	12
	Short Form 36	ND	p < 0,05	12
<b>MyStromalCell</b> <sup>34</sup>	CCS	2,5 ± 0,9 versus 1,8 ± 1,2; p = 0,002	ND	36
	NYHA	2,4 ± 0,6 versus 2,2 ± 0,8; p = 0,007	ND	36
	METs	4,2 ± 0,3 versus 4,0 ± 0,4; p = 0,027	NS	36
<b>PRECISE</b> <sup>38</sup>	Múltiplos parâmetros de perfusão miocárdica (RM). VDF VE, VSF VE, VS, FEVE, massa miocárdica, massa do tecido fibrótico, tempo de tolerância ao exercício*; desempenho	NS	NS	6-36
	METs, massa da área infartada do VE, gramas e % (RM)	NS	ND	6-18
	VO <sub>2</sub> máx, mL/kg/min	NS	0,3 ± 3,7 versus -4,1 ± 1,5; p = 0,01	18
	Escore somado da diferença estresse-reposou (cintilografia)	9,3 ± 7,0 versus 5,1 ± 3,7; p = 0,02	ND	18
	Escore somado visual da motilidade da parede (RM)	25,2 ± 11,5 versus 27,6 ± 10,8; p = 0,03	ND	6
	Índice de motilidade da parede (RM)	2,1 ± 0,6 versus 1,7 ± 0,9; p = 0,04	ND	6
	Massa total do VE, gramas (RM)	128,1 ± 26 versus 149,5 ± 32,4; p < 0,001	ND	6
<b>Kastrup et al.</b> <sup>39</sup>	Distância, metros (TC6)	460 versus 495; p < 0,0001	ND	6
<b>Konstanty-Kalandyk et al.</b> <sup>41-43</sup>	NYHA, CCS, qualidade de vida (KCCQ); VSF VE, VDF VE, FEVE (eco)	NS	ND	6
	CCS, uso de nitratos; FEVE, IVS (RM), FEVE (eco); FEVE, VDF, VSF, débito cardíaco, massa miocárdica, índice cardíaco, taxa de pico de ejeção, taxa de pico de enchimento (RM)	NS	ND	6-12
	VS, mL (MRI)	83,1 ± 8,5 versus 93,8 ± 13,8; p = 0,025	ND	12
<b>DANISH</b> <sup>46</sup>	IVS, mL/m <sup>2</sup> (RM)	43,3 ± 7,6 versus 48,7 ± 9,1; p = 0,019	ND	12
	VSF VE*, VDF VE, FEVE (eco)	NS	NS	6
	TC6; NYHA	NS	NS	12
<b>DANISH</b> <sup>46</sup>	Qualidade de vida (KCCQ)	64 ± 3 versus 72 ± 3; p = 0,011	NS	12

	VSF VE*, VDF VE (eco)	NS	NS	6
<b>SCIENCE<sup>44</sup></b>	FEVE (eco)	31,6 ± 7,2 versus 32,8 ± 7,5; p = 0,044	NS	6
	TC6, NYHA	NS	NS	12

CCS: Canadian Cardiovascular Society; eco: ecocardiografia; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IVS: índice de volume sistólico; KCCQ: Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City; MET: equivalente metabólico; ND: não disponível; NS: não significativo; NYHA: New York Heart Association; RM: ressonância magnética; VDF: volume diastólico final; VE: ventrículo esquerdo; VS: volume sistólico; VSF: volume sistólico final; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; TC6: teste de caminhada de 6 minutos; VO2 máx: consumo máximo de oxigênio. Os dados são apresentados como média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) e N quando apropriado. As diferenças entre grupos são relatadas como diferenças absolutas ou relativas. Valores de p para testes estatísticos apropriados relatados nos ensaios originais. Todos os estudos adotaram significância estatística de 5%. \*Desfecho primário do estudo.

nos estudos analisados, um estudo identificou melhora da motilidade parietal em segmentos tratados com ADSC utilizando RM.<sup>38</sup> Outro aspecto importante na avaliação de pacientes com cardiopatia isquêmica é a quantificação subjetiva (autorrelatada) e objetiva (teste ergométrico) da limitação funcional causada pela isquemia miocárdica. Em pelo menos 3 estudos,<sup>36,38,39</sup> a capacidade funcional aumentou em pacientes tratados com células adiposas em comparação ao grupo controle, e um estudo<sup>36</sup> documentou melhorias subjetivas na classe funcional da angina e na insuficiência cardíaca. Adicionalmente, a remodelação da matriz extracelular, particularmente uma diminuição na área de fibrose pós-infarto, foi observada em 2 estudos,<sup>32,38</sup> consistente com os achados em um modelo suíno.<sup>21</sup>

Os ensaios incluídos relataram principalmente desfechos substitutos como desfechos de eficácia. Esses foram ensaios de fase I ou II com amostras pequenas, limitando o seu poder para avaliar desfechos clínicos relevantes. Embora as diferenças entre os grupos experimentais e de controle não tenham atingido significância estatística para a maioria dos desfechos substitutos, houve tendências que sugeriram benefícios potenciais. De forma encorajadora, foram observadas algumas melhorias no grupo experimental em comparação com a linha de base, fornecendo suporte para pesquisas futuras. Porém, os dois estudos publicados mais recentemente, os ensaios DANISH<sup>46</sup> e SCIENCE,<sup>44</sup> embora reafirmem a segurança, tiveram resultados decepcionantes em termos de eficácia. O uso de um produto celular alo gênico padronizado pode ter impactado seus resultados.

Múltiplos mecanismos podem estar subjacentes aos benefícios potenciais das ADSC na cardiopatia isquêmica. A liberação de fatores parácrinos, como citocinas pró-angiogênicas ou antiapoptóticas, pode contribuir para melhorar a vascularização e reduzir a formação de cicatrizes. Além disso, uma fração menor de ADSC também pode se diferenciar em cardiomiócitos, mas sua relevância para a regeneração do tecido miocárdico nunca foi demonstrada.<sup>48</sup>

Outros tipos de células-tronco mesenquimais foram investigados em pacientes com cardiopatia isquêmica. Um recente ensaio clínico randomizado de fase III avaliou o uso de células precursoras mesenquimais derivadas da medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, predominantemente de origem isquêmica. Embora o ensaio não tenha atingido seus objetivos primários e secundários,

análises post-hoc demonstraram benefícios potenciais em certos subgrupos, como pacientes com proteína C reativa de alta sensibilidade elevada.<sup>49</sup> Outro estudo mostrou melhorias sustentadas, ao longo de 12 meses, na isquemia miocárdica regional e reserva de fluxo coronariano associadas ao transplante de células de medula óssea em pacientes com isquemia crônica.<sup>50</sup> Ensaios prévios demonstraram a segurança e os benefícios potenciais dessas terapias celulares.<sup>51-53</sup> Células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical e de geleia de Wharton também mostraram resultados promissores em pacientes com cardiopatia isquêmica.<sup>54,55</sup> Embora nenhum estudo clínico tenha comparado diretamente diferentes tipos de células-tronco mesenquimais, elas exibiram perfis de segurança e benefícios semelhantes. Fatores como o custo e os desafios associados à colheita e à expansão dessas células podem influenciar a escolha do tipo de célula mais adequada para o tratamento.

Do ponto de vista clínico, existe uma grande necessidade de novas terapias em pacientes com cardiopatia isquêmica. Apesar do progresso nas técnicas cirúrgicas e nas tecnologias de intervenção coronária percutânea, há um número relevante de pacientes com angina que são candidatos subótimos para revascularização ou nos quais a revascularização não é viável.<sup>22</sup> Talvez a maior demanda por novas terapias seja para pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida após um evento isquêmico. Esses pacientes têm pior prognóstico quando comparados àqueles com insuficiência cardíaca de outras etiologias e, muitas vezes, evoluem para doença avançada, com sintomas refratários apesar da terapia ideal.<sup>23</sup> Nesses casos, as opções terapêuticas estão limitadas a dispositivos de assistência ventricular esquerda, que são caros e não estão disponíveis em muitos países ou a transplante cardíaco, que depende da disponibilidade de órgãos e possui múltiplos pré-requisitos para pacientes candidatos. Esse cenário é refletido pelos ensaios sobre ADSC, que incluíram principalmente pacientes sintomáticos com fração de ejeção reduzida. No entanto, esse subgrupo de pacientes apresenta frequentemente doença miocárdica crônica com alto remodelamento e grandes áreas fibróticas; talvez eventuais melhorias na vascularização ou reparo com ADSC possam ocorrer demasiado tarde na história natural da doença. É possível que o ponto ideal esteja mais próximo do evento isquêmico agudo, onde há maior potencial para reduzir a formação de cicatrizes e prevenir a remodelação.

Uma das principais limitações na área é a falta de padronização de preparações celulares, métodos de entrega (por exemplo, infusão intracoronária versus injeção intramiocárdica) e eficácia dos desfechos (por exemplo, FEVE, redução no tamanho do infarto, aumento da perfusão miocárdica ou tolerância ao exercício), o que representa um grande desafio na avaliação da segurança e eficácia das terapias baseadas em células em ensaios clínicos. O estabelecimento de protocolos padronizados para manuseio e entrega de células agilizará o processo translacional e facilitará ensaios clínicos maiores para avaliar essa estratégia terapêutica promissora. Outra limitação do presente estudo é a falta de metanálise ou síntese quantitativa de dados. Contudo, considerando a grande heterogeneidade dos estudos, presumimos que uma abordagem quantitativa para a síntese dos dados poderia levar a conclusões equivocadas e, portanto, optamos por uma síntese narrativa.

### Conclusões

Com base em pequenos estudos de pacientes com cardiopatia isquêmica, a injeção de ADSC parece ser segura e mostrou alguns efeitos benéficos preliminares. Investigações adicionais são necessárias com o objetivo de diminuir as respostas inflamatórias e fibróticas e melhorar a função da microcirculação cardíaca nesses pacientes. Embora a intervenção pareça viável, segura e promissora, são necessários ensaios clínicos maiores para avaliar a eficácia das ADSC em pacientes com cardiopatia isquêmica.

### Referências

1. Nasser MI, Qi X, Zhu S, He Y, Zhao M, Guo H, et al. Current Situation and Future of Stem Cells in Cardiovascular Medicine. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110813. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110813.
2. Dariolli R, Bassaneze V, Nakamuta JS, Omae SV, Campos LC, Krieger JE. Porcine Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells Retain Their Proliferative Characteristics, Senescence, Karyotype and Plasticity After Long-term Cryopreservation. *PLoS One*. 2013;8(7):e67939. doi: 10.1371/journal.pone.0067939.
3. Danoviz ME, Bassaneze V, Nakamuta JS, Santos-Junior GR, Saint-Clair D, Bajgelman MC, et al. Adipose Tissue-derived Stem Cells from Humans and Mice Differ in Proliferative Capacity and Genome Stability in Long-term Cultures. *Stem Cells Dev*. 2011;20(4):661-70. doi: 10.1089/scd.2010.0231.
4. Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC, Cervio E, Calvillo L, Copes F, et al. Conditioned Medium from Human Amniotic Mesenchymal Stromal Cells Limits Infarct Size and Enhances Angiogenesis. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):448-58. doi: 10.5966/sctm.2014-0253.
5. Girão-Silva T, Bassaneze V, Campos LC, Barauna VG, Dallan LA, Krieger JE, et al. Short-term mechanical stretch Fails To Differentiate Human Adipose-Derived Stem Cells Into Cardiovascular Cell Phenotypes. *Biomed Eng Online*. 2014;13:54. doi: 10.1186/1475-925X-13-54.
6. Hashemzadeh MR, Yazdi MET, Amiri MS, Mousavi SH. Stem Cell Therapy in the Heart: Biomaterials as a Key Route. *Tissue Cell*. 2021;71:101504. doi: 10.1016/j.tice.2021.101504.
7. Nakamuta JS, Danoviz ME, Marques FL, Santos L, Becker C, Gonçalves GA, et al. Cell Therapy Attenuates Cardiac Dysfunction Post Myocardial Infarction: Effect of Timing, Routes of Injection and a Fibrin Scaffold. *PLoS One*. 2009;4(6):e6005. doi: 10.1371/journal.pone.0006005.
8. Gonçalves GA, Vassallo PF, Santos L, Schettert IT, Nakamuta JS, Becker C, et al. Intramyocardial Transplantation of Fibroblasts Expressing Vascular Endothelial Growth Factor Attenuates Cardiac Dysfunction. *Gene Ther*. 2010;17(3):305-14. doi: 10.1038/gt.2009.146.
9. Danoviz ME, Nakamuta JS, Marques FL, Santos L, Alvarenga EC, Santos AA, et al. Rat Adipose Tissue-derived Stem Cells Transplantation Attenuates Cardiac Dysfunction Post Infarction and Biopolymers Enhance Cell Retention. *PLoS One*. 2010;5(8):e12077. doi: 10.1371/journal.pone.0012077.
10. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human Adipose Tissue is a Source of Multipotent Stem Cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
11. Bunnell BA, Flaas M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived Stem Cells: Isolation, Expansion and Differentiation. *Methods*. 2008;45(2):115-20. doi: 10.1016/j.ymeth.2008.03.006.
12. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review: Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, Platelet-Rich Plasma and Biomaterials as New Regenerative Strategies in Chronic Skin Wounds and Soft Tissue Defects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1538. doi: 10.3390/ijms22041538.
13. Bernardi L, Santos CHMD, Pinheiro VAZ, Oliveira RJ, Antonioli-Silva ACMB. Transplantation of Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in Refractory Crohn's Disease: Systematic Review. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1465. doi: 10.1590/0102-672020190001e1465.
14. Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar AV, Dave SD. Insulin-secreting Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells with Bone Marrow-derived Hematopoietic Stem Cells from Autologous and Allogenic Sources for Type 1 Diabetes Mellitus. *Cytherapy*. 2015;17(7):940-7. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.03.608.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Giugni FR, Gowdak LHE, Krieger JE; Obtenção de dados: Giugni FR, Giugni MOV, Pinesi HT, Habrum FC, Laranjeira LN, Sady ERR, Suzumura EA; Análise e interpretação dos dados: Giugni FR, Giugni MOV, Pinesi HT, Habrum FC, Laranjeira LN, Sady ERR, Suzumura EA, Krieger JE; Obtenção de financiamento: Krieger JE; Redação do manuscrito: Giugni FR, Sady ERR, Suzumura EA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Giugni MOV, Pinesi HT, Habrum FC, Laranjeira LN, Gowdak LHE, Krieger JE.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo PROADI-SUS – Programa de Apoio e Desenvolvimento Institucional do SUS – Ministério da Saúde.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

15. Hur JW, Cho TH, Park DH, Lee JB, Park JY, Chung YG. Intrathecal Transplantation of Autologous Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells for Treating Spinal Cord Injury: A Human Trial. *J Spinal Cord Med.* 2016;39(6):655-64. doi: 10.1179/2045772315Y.0000000048.
16. Díez-Tejedor E, Gutiérrez-Fernández M, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Frutos B, Ruiz-Ares G, Lara ML, et al. Reparative Therapy for Acute Ischemic Stroke with Allogeneic Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue: A Safety Assessment: A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-center, Pilot Clinical Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2694-700. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.011.
17. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat Tissue: An Underappreciated Source of Stem Cells for Biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2006;24(4):150-4. doi: 10.1016/j.tibtech.2006.01.010.
18. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of Human Adipose Lineage Cells Toward Endothelial Cells: Physiological and Therapeutic Perspectives. *Circulation.* 2004;109(5):656-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61.
19. Ma T, Sun J, Zhao Z, Lei W, Chen Y, Wang X, et al. A Brief Review: Adipose-derived Stem Cells and Their Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):124. doi: 10.1186/s13287-017-0585-3.
20. Joo HJ, Kim JH, Hong SJ. Adipose Tissue-Derived Stem Cells for Myocardial Regeneration. *Korean Circ J.* 2017;47(2):151-9. doi: 10.4070/kcj.2016.0207.
21. Dariolli R, Naghetti MV, Marques EF, Takimura CK, Jensen LS, Kiers B, et al. Allogeneic pASC Transplantation in Humanized Pigs Attenuates Cardiac Remodeling Post-myocardial Infarction. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176412. doi: 10.1371/journal.pone.0176412.
22. Povsic TJ, Henry TD, Ohman EM. Therapeutic Approaches for the No-Option Refractory Angina Patient. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(2):e009002. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009002.
23. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
25. Higgins JPT, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
27. Guyatt JB. Methods Commentary: Risk of Bias in Randomized Trials 1: The Clarity Group and Evidence Partners [Internet]. Kanata: DistillerSR; 2021 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.distillersr.com/resources/methodological-resources/risk-of-bias-commentary>.
28. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A Tool for Assessing Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
29. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index for Non-randomized Studies (Minors): Development and Validation of a New Instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-6. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
30. Popay J, Roberts R, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews: A Product from the ESRC Methods Programme. Lancaster: Lancaster University; 2006.
31. Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Cámara ML, Teis A, Lupón J, Llibre C, et al. First-in-man Safety and Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients with a Myocardial Scar. *EBioMedicine.* 2016;7:248-54. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.027.
32. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, et al. First Experience in Humans Using Adipose Tissue-derived Regenerative Cells in the Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):539-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.065.
33. Henry TD, Pepine CJ, Lambert CR, Traverse JH, Schatz R, Costa M, et al. The Athena Trials: Autologous Adipose-derived Regenerative Cells for Refractory Chronic Myocardial Ischemia with Left Ventricular Dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(2):169-77. doi: 10.1002/ccd.26601.
34. Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB, Jørgensen E, Eklund A, Kastrup J. Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells for Chronic Myocardial Ischemia (MyStromalCell Trial): Study Design. *Regen Med.* 2012;7(3):421-8. doi: 10.2217/rme.12.17.
35. Qayyum AA, Mathiasen AB, Mygind ND, Kühl JT, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Adipose-Derived Stromal Cells for Treatment of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease (MyStromalCell Trial): A Randomized Placebo-Controlled Study. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5237063. doi: 10.1155/2017/5237063.
36. Qayyum AA, Mathiasen AB, Helqvist S, Jørgensen E, Haack-Sørensen M, Eklund A, et al. Autologous Adipose-derived Stromal Cell Treatment for Patients with Refractory Angina (MyStromalCell Trial): 3-years Follow-up Results. *J Transl Med.* 2019;17(1):360. doi: 10.1186/s12967-019-2110-1.
37. Qayyum AA, Mathiasen AB, Mygind ND, Vejstrup NG, Kastrup J. Cardiac Magnetic Resonance Imaging used for Evaluation of Adipose-Derived Stromal Cell Therapy in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1700-8. doi: 10.1177/0963689719883592.
38. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, Lasso J, Pérez-Cano R, Alonso-Farto JC, et al. Adipose-derived Regenerative Cells in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J.* 2014;168(1):88-95. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.022.
39. Kastrup J, Haack-Sørensen M, Juhl M, Søndergaard RH, Follin B, Lund LD, et al. Cryopreserved Off-the-Shelf Allogeneic Adipose-Derived Stromal Cells for Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure-A Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(11):1963-71. doi: 10.1002/scm.17-0040.
40. Kastrup J, Schou M, Gustafsson I, Nielsen OW, Møgelvang R, Kofoed KF, et al. Rationale and Design of the First Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Allogeneic Adipose Tissue-Derived Stromal Cell Therapy in Patients with Ischemic Heart Failure: A Phase II Danish Multicentre Study. *Stem Cells Int.* 2017;2017:8506370. doi: 10.1155/2017/8506370.
41. Konstany-Kalandyk J, Piątek J, Chrapusta A, Song BH, Urbańczyk-Zawadzka M, Ślósarczyk B, et al. Use of Adipose-derived Stromal Cells in the Treatment of Chronic Ischaemic Heart Disease: Safety and Feasibility Study. *Kardiologia Pol.* 2018;76(5):911-3. doi: 10.5603/KP.2018.0097.
42. Konstany-Kalandyk J, Bartuś K, Piątek J, Vuddanda V, Lee R, Kędziora A, et al. Midterm Outcomes of Transmyocardial Laser Revascularization with Intramyocardial Injection of Adipose Derived Stromal Cells for Severe Refractory Angina. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018;14(2):176-82. doi: 10.5114/aic.2018.76409.
43. Konstany-Kalandyk J, Sadowski J, Kędziora A, Urbańczyk-Zawadzka M, Baran J, Banyś P, et al. Functional Recovery after Intramyocardial Injection of Adipose-Derived Stromal Cells Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Stem Cells Int.* 2021;2021:5556800. doi: 10.1155/2021/5556800.
44. Qayyum AA, van Klarenbosch B, Frljak S, Cerar A, Poglajen G, Traxler-Weidenauer D, et al. Effect of Allogeneic Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Chronic Ischaemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - The SCIENCE Trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(4):576-87. doi: 10.1002/ehf.2772.
45. Paitazoglou C, Bergmann MW, Vrtovec B, Chamuleau SAJ, van Klarenbosch B, Wojakowski W, et al. Rationale and Design of the European Multicentre

- Study on Stem Cell therapy in IschEmic Non-treatable Cardiac disease (SCIENCE). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):1032-41. doi: 10.1002/ehfj.1412.
46. Qayyum AA, Mouridsen M, Nilsson B, Gustafsson I, Schou M, Nielsen OW, et al. Danish Phase II Trial Using Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells for Patients with Ischaemic Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(2):1170-83. doi: 10.1002/ehf2.14281.
47. Kloner RA. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e015502. doi: 10.1161/JAHA.119.015502.
48. Szydlak R. Mesenchymal Stem Cells in Ischemic Tissue Regeneration. *World J Stem Cells.* 2023;15(2):16-30. doi: 10.4252/wjsc.v15.i2.16.
49. Perin EC, Borow KM, Henry TD, Mendelsohn FO, Miller LW, Swiggum E, et al. Randomized Trial of Targeted Transendocardial Mesenchymal Precursor Cell Therapy in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(9):849-63. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.061.
50. Gowdak LHW, Schettler IT, Rochitte CE, Carvalho LP, Vieira MLC, Dallan LAO, et al. Additional Improvement in Regional Myocardial Ischemia After Intracardiac Injection of Bone Marrow Cells During CABG Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1040188. doi: 10.3389/fcvm.2023.1040188.
51. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, et al. Comparison of Allogeneic vs Autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells Delivered by Transendocardial Injection in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: The POSEIDON Randomized Trial. *JAMA.* 2012;308(22):2369-79. doi: 10.1001/jama.2012.25321.
52. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study of Intravenous Adult Human Mesenchymal Stem Cells (Prochymal) After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(24):2277-86. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.055.
53. Karantalis V, Di Fede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Produce Concordant Improvements in Regional Function, Tissue Perfusion, and Fibrotic Burden when Administered to Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) Trial. *Circ Res.* 2014;114(8):1302-10. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303180.
54. Gao LR, Chen Y, Zhang NK, Yang XL, Liu HL, Wang ZG, et al. Intracoronary Infusion of Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Myocardial Infarction: Double-blind, Randomized Controlled Trial. *BMC Med.* 2015;13:162. doi: 10.1186/s12916-015-0399-z.
55. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients with Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res.* 2017;121(10):1192-204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712.

### \*Material suplementar

Para Tabela Suplementar, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons