

## Uma Década de Terapia com Células-tronco de Medula Óssea: o que Falta?

*One Decade of Stem Cell Therapy for Bone Marrow: What is Missing?*

*Hans Fernando Rocha Dohmann*

*Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil*

O uso de células autólogas de medula óssea em seres humanos está completando dez anos, numa área em que a cardiologia brasileira tem reconhecimento internacional por conta de seu pioneirismo<sup>1</sup>. Há uma década foram tratados os primeiros casos de pacientes com cardiopatias isquêmicas crônicas terminais, cuja publicação ocorreu dois anos depois<sup>2</sup>. O artigo de Vilas Boas e cols.<sup>3</sup>, publicado neste número dos *Arquivos*, representam outra ação pioneira da cardiologia brasileira nesse campo: a aplicação na Doença de Chagas (DC). Nesta edição os autores apresentam uma série de casos de 28 pacientes com IC em razão de DC com classe funcional NYHA III e IV que foram submetidos a transplante de células mononucleares derivadas da medula óssea (TCMMO) através de injeção coronariana.

Assim como toda evidência científica, os artigos de terapia celular devem sofrer processo de avaliação crítica. Para esse fim, além dos critérios gerais para um artigo de terapia<sup>4</sup>, aprendemos nesses dez anos que algumas considerações específicas devem ser feitas sobre artigos de TCMMO.

O primeiro ponto é demonstrar quais células foram injetadas (e seus subtipos), sua viabilidade e grau de funcionalidade. Especialmente quando um estudo é negativo<sup>5</sup>. Em 2006, um mesmo número do *NEJM* foi apresentado em dois estudos, com metodologias similares no cenário do IAM: um estudo sugeria benefício e outro não, gerando muita controvérsia na época<sup>6,7</sup>. Os autores se dedicaram a entender o porquê da diferença e hoje sabemos que o estudo negativo havia utilizado células com capacidade funcional deprimida. Dessa forma, as principais perguntas a serem feitas são: quais células foram injetadas? Quais testes de viabilidade e funcionalidade foram feitos e qual a experiência do grupo que os realizou?

Outro ponto fundamental referente ao estudo de TCMMO diz respeito aos eventos adversos. Habitualmente estamos sempre interessados na relação risco-benefício de uma nova

terapia. No caso da terapia celular, não há, até o momento, eventos adversos importantes estabelecidos<sup>8</sup>. Se esse fato se comprovar, o critério para tomada de decisão clínica muda, na medida em que a relação risco-benefício se torna favorável.

No estudo de Vilas Boas e cols.<sup>3</sup>, um total de 240 milhões de células foi injetado via intracoronariana, e apesar de não haver ensaio funcional ou tipagem celular, a viabilidade foi alta (96%), e o centro de manipulação tem enorme experiência na área. Não houve eventos adversos relacionados à coleta de células ou ao seu implante. No seguimento de seis meses, quatro mortes foram reportadas, havendo melhora de parâmetros clínicos (NYHA, qualidade de vida, teste de caminhada de 6 minutos) e ecocardiográficos (FEVE).

Quando consideramos as evidências disponíveis, uma revisão sistemática do TCMMO no cenário da doença isquêmica crônica demonstra benefícios na FE nesses pacientes<sup>8</sup>. Curiosamente, há uma desproporção entre a melhora da FE e a melhora clínica acentuada. Dados de cinco anos do nosso grupo demonstram uma sobrevida acima da esperada e avaliação de qualidade de vida pelo SF-36 e Minnesota, em relação à população geral na mesma faixa etária<sup>9</sup>. Poder-se-ia argumentar que os dados de qualidade de vida são subjetivos e refletem uma influência psicológica positiva. Descaracteriza esse fato o desempenho dos pacientes no teste ergométrico, também desproporcionalmente melhores que os ganhos de FE e sustentáveis no longo prazo (influências psicológicas não costumam ter efeitos de cinco anos). Quanto mais graves o estado dos pacientes, mais esses se beneficiaram no desempenho do TE<sup>9</sup>.

Uma possível explicação seria um complexo mecanismo de ação, multidimensional, diferente dos agentes químicos (que atuam em um ponto específico da cascata fisiopatológica). As CMMO, embora tenham sua capacidade de transdiferenciação em cardiomiócito discutidos até o dia de hoje, tem demonstrado capacidade angiogênica, de restauração do sistema nervoso intrínseco do coração e do tecido de sustentação do órgão reorganizando o esqueleto colágeno cardíaco e modulador da inflamação<sup>10</sup>.

Após dez anos, por que ainda não temos uma evidência definitiva na terapia celular? Simplesmente porque as CMMO não são patenteáveis, não geram interesse para fomento. Isso demonstra quão importante é o papel da indústria no desenvolvimento de novas tecnologias cardiovasculares. No caso da DC, uma evidência mais robusta patrocinada pelo Ministério da Saúde não demonstrou benefícios para os pacientes<sup>11</sup>. Infelizmente, o estudo não disponibiliza dados sobre a funcionalidade das células administradas, o que nos

### Palavras-chave

Células-tronco, terapêutica/tendências, medula óssea.

**Correspondência:** Hans Fernando Rocha Dohmann •

Av. Nossa Senhora de Copacabana, 2/602 - Leme - 22010-120 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: [hdohmann@cardiol.br](mailto:hdohmann@cardiol.br), [hans.dohmann@globo.com](mailto:hans.dohmann@globo.com)

Artigo recebido em 07/06/11; revisado recebido em 08/06/11; aceito em 08/06/11.

manterá sempre a dúvida: a terapia com CMMO não beneficia a DC, ou as células injetadas não estavam adequadas?

“Editorial sob responsabilidade do Cardiosource em Português. <http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/default.asp>”

## Referências

1. McMahon DS, Singer PA, Daar AS, Thorsteinsdottir H. Regenerative medicine in Brazil: small but innovative. *Regen Med.* 2010;5(6):863-76.
2. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transcatheter, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003;107(18):2294-302.
3. Vilas Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota ACA, Almeida AJA, et al. Transplante de células da medula óssea na insuficiência cardíaca chagásica: relato da primeira experiência humana. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):325-31.
4. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. *JAMA.* 1993;270(17):2096-7.
5. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(6):766-72.
6. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1199-209.
7. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1210-21.
8. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):989-97.
9. Dohmann HFR. Terapias celulares na doença arterial coronariana: resultados clínicos e morfofuncionais [Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
10. Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation.* 2007;30(3-4):97-104.
11. Carvalho ACC. Terapia celular no Brasil. In: IV Simpósio Internacional Terapias Avançadas & Células-Tronco. Recife; 2009.