

Células-tronco cardíacas e seu uso clínico

Cardiac stem cells and their clinical use

Jacyr Pasternak¹

RESUMO

Células-tronco têm sido usadas para regeneração miocárdica, em casos de complicações da aterosclerose e em doenças como miocardites, nas quais há profunda perda da musculatura miocárdica. Tentativas de provocar essa regeneração com células-tronco originadas da medula óssea não foram particularmente bem-sucedidas. Novas tecnologias usando células-tronco de origem miocárdica parecem oferecer uma melhor perspectiva de obter tal regeneração.

Descritores: Transplante de células-tronco; Doença das coronárias/terapia; Miocardite/terapia; Avanços no tratamento

ABSTRACT

Stem cells have been used to correct the ravages of atherosclerotic heart disease and other diseases that involve acute deficit of myocardial muscle, such as myocarditis. Previous attempts at using bone marrow derived from stem cells have not been particularly successful. New technologies using cardiac stem cells seem to offer a better perspective of obtaining such regeneration.

Keywords: Stem cell transplantation; Coronary disease/therapy; Myocarditis/therapy; Treatment outcome

O uso de células-tronco para tentar regenerar o miocárdio lesado é antigo: os primeiros trabalhos datam de 2003⁽¹⁾ e utilizam células obtidas da medula óssea. São bem conhecidas as capacidades dessas células-tronco de medula óssea – posteriormente identificadas no sangue circulante – de regenerar completamente todo tecido hematopoiético e mais o sistema imune.

Apesar de existirem muitos estudos empregando essa metodologia, os resultados são variáveis. Muitos favoráveis,^(2,3) outros nem tanto.^(4,5) As diferenças entre resultados têm várias explicações: metodologias diferentes

de preparo das células derivadas da medula; dúvidas sobre qual é realmente o tipo celular relevante – mesenquimais ou células-tronco; métodos diferentes de infusão dessas células (intracoronariana e intracardiaca); tempos diferentes entre o infarto do miocárdio como fator a indicar esse tratamento e a execução do mesmo; e metodologias variáveis para medir resultados.⁽⁶⁾

Revisão relativamente recente dos estudos clínicos mostrou alguns problemas especialmente ligados à análise dos resultados clínicos: quase todos os estudos são de poucos pacientes, com variabilidade de métodos de apreciação, sendo o mais objetivo o que mede a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com variações temporais pós-infarto e com o famoso efeito *Hawthorne* (se a equipe médica e o paciente esperam melhora, vão notar melhora...)⁽⁷⁾

O uso de células mesenquimais alogênicas, que não induz reação transplante *versus* hospedeiro, mostrou efeito relativamente pequeno, mas real, na melhora pós-infarto comparado a células mesenquimais autólogas.⁽⁸⁾

Outras células-tronco também foram utilizadas, como as obtidas de tecido adiposo, por enquanto em caráter experimental.⁽⁹⁾ Um estudo randomizado, com número maior de pacientes, também relativamente recente, não foi entusiástico no uso de células derivadas da medula óssea para melhor resultado clínico pós-infarto ou em grave insuficiência cardíaca.⁽¹⁰⁾

Estudos mais recentes mostraram que existem, no coração, células-tronco com as características desse tipo de célula: são clonogênicas, e capazes de se diferenciarem em cardiomiócitos, células da musculatura lisa vascular e endotélio. Modelos animais mostraram melhor sucesso com o uso dessas células na regeneração miocárdica pós-infarto e um estudo muito recente,⁽¹¹⁾

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Jacyr Pasternak – Hospital Israelita Albert Einstein, Avenida Albert Einstein, 627/701, consultório 1.316, 13ª andar – Morumbi – CEP: 05651-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-2430/3062-0535 – E-mail: jpaster@einstein.br

Data de submissão: 11/1/2013 – Data de aceite: 3/4/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082014MD2739

ainda que com número pequeno de pacientes, foi encorajador. As células-tronco miocárdicas neste estudo, o SCIPIO (do inglês *Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic Myocardiopathy*) foram infundidas em 16 pacientes, sendo 7 controles. Não se trata de estudo terminado, mas é randomizado: um estudo aberto, com todas as críticas que possam ser feitas a esse modelo. As células-tronco cardíacas têm um marcador de superfície, o *c-kit*, e foram obtidas nesse estudo a partir de biópsia de aurícula durante cirurgia cardíaca: foram expandidas *in vitro* e separadas usando-se um *cell sorter* e uma seleção imunomagnética com micro-pérolas. Dois milhões dessas células foram obtidas por paciente e infundidas 4 meses depois. Melhoras foram aferidas por testes funcionais, mensuração do tamanho do infarto por ressonância magnética, sendo significativas. Esse foi um estudo em evolução, e, se realmente os resultados forem confirmados com um número maior de casos, tem-se uma possibilidade de reparar os danos da miocardiopatia isquêmica e talvez – isso precisa ser ainda pesquisado – tratar miocardiopatias de outras causas.

Ao contrário de outras células-tronco, as cardíacas podem ser expandidas, aparentemente sem perda da sua “trococidade”, ou seja, mantêm-se como células-tronco. Não é o que ocorre, por exemplo, com as células de medula óssea, que podem ser expandidas, mas progressivamente deixam de ser células-tronco.

Propostas ainda mais arrojadas existem (e são ainda propostas), nunca executadas na espécie humana, como o uso de células-tronco de adultos transformadas em embrionárias – não existem trabalhos publicados usando essas técnicas, quer experimentais e, muito menos, clínicos.

Doenças isquêmicas cardíacas ainda são a mais importante causa de morte em países desenvolvidos e em países como o Brasil, que rapidamente atingem padrão de consumo dos países desenvolvidos, incluindo a mudança para pior da dieta: ainda que a prevenção seja muito mais efetiva para doença isquêmica miocárdica que tratamento *post facto*, tem-se a certeza de que será preciso o tratamento das complicações da doença isquêmica do miocárdio. Os resultados desses novos es-

tudos dão esperança de que a regeneração miocárdica é clinicamente possível.

REFERÊNCIAS

1. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361(9351):45-6.
2. Lunde K, Solheim S, Aakus 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.
3. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final year 1 results of the REPAIR AMI trial. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2775-83.
4. Fujita T, Sakaguchi T, Myagawa S, Saito A, Sekiya N, Izutani H, et al. Clinical impact of combined transplantation of autologous skeletal myoblasts and bone marrow mononuclear cells in patients with severely deteriorated ischemic myocardiopathy. *Surg Today*. 2011;41(8):1029-36.
5. Oguz E, Ayik F, Ozturk P, Engin C, Nalbantgil S, Yagdi T, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation in the treatment of patients with congestive heart failure. *Transplant Proc*. 2011;43(3):931-4.
6. Strauer BE, Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1095-104.
7. George JC. Stem cell therapy in acute myocardial infarction: a review of clinical trials. *Transl Res*. 2010;155(1):10-9.
8. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambardo JP, Suncion VY, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369-79.
9. Rasmussen JG, Frobert O, Holst-Hansen C, Kastrup J, Baandrup U, Zachar V, et al. Comparison of human adipose-derived stem cells and bone marrow-derived stem cells in a myocardial infarction model. *Cell Transplant*. 2012 Dec 4. Epub ahead of print.
10. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, Forder JR, Byrne BJ, Hatzopoulos AK, Penn MS, Perin EC, Baran KW, Chambers J, Lambert C, Raveendran G, Simon DI, Vaughan DE, Simpson LM, Gee AP, Taylor DA, Cogle CR, Thomas JD, Silva GV, Jorgenson BC, Olson RE, Bowman S, Francescon J, Geither C, Handberg E, Smith DX, Baraniuk S, Piller LB, Loghini C, Aguilar D, Richman S, Zierold C, Bettencourt J, Sayre SL, Vojvodic RW, Skarlatos SI, Gordon DJ, Ebert RF, Kwak M, Moyé LA, Simari RD; Cardiovascular Cell Therapy Research Network. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the Late TIME randomized trial. *JAMA*. 2011;306(19):2110-9.
11. Bolli R, Chug AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1847-57.