

Regeneração Cardíaca. Coração: um Órgão Pós-Mitótico?

Marlos R. Fernandes¹, Emerson C. Perin¹

RESUMO

A apresentação de evidências de divisão celular e da existência de atividade reparativa intrínseca ao tecido miocárdio gerou uma mudança de paradigma na aceitação do coração como um órgão de população celular dinâmica, a qual atinge um estado de homeostasia a partir de um equilíbrio entre morte e replicação celular. Neste contexto, a terapia celular tenta dar respostas a questões básicas como: contexto clínico para tratamento, tipo celular de escolha, dose e frequência de tratamento e via de escolha para administração de células.

DESCRITORES: Miocárdio, citologia. Divisão celular. Regeneração. Terapia celular. Miócitos cardíacos, transplante.

SUMMARY

Cardiac Regeneration. The Heart: A Postmitotic Organ?

Evidence of myocardial tissue cell division and repair activities has generated a change of paradigm in accepting the heart as a dynamic cell organ reaching a state of homeostasis as of a point of equilibrium between cell death and replication. Against such scenario, cell therapy tries to find answers to basic issues such as: ideal clinical setting for treatment, cell type choice, dose and frequency for treatment, and choice cell administration.

DESCRIPTORS: Myocardium, cytology. Cell division. Regeneration. Tissue therapy. Myocytes, cardiac, transplantation.

O conceito do coração como um órgão terminalmente diferenciado e incapaz de originar novos cardiomiócitos após sua perda foi aceito durante longo período pela comunidade médica e científica. De acordo com tal teoria, a fibra miocárdica poderia desenvolver hipertrofia fisiológica ou patológica, mas não se replicar¹, sendo, portanto, o coração constituído de células pós-mitóticas, sem capacidade regenerativa^{2,3}. A baixa incidência de tumores cardíacos corrobora de certa forma tal idéia, de que, caso presente, a população de miócitos capazes de replicarem-se seria pequena ou tal divisão celular seria lenta e insuficiente para uma regeneração eficaz, justificando a substituição de miocárdio por tecido fibrótico após a morte celular⁴.

Recentemente, acumularam-se evidências contra tal teoria, sugerindo que uma pequena população de miócitos seria capaz de reingressar ao ciclo celular e replicar-se. Em 2001, Beltrami et al.⁵ demonstraram a presença de miócitos em mitose nos segmentos peri-

infarto e em segmentos distantes, em uma fração de 4% e 1%, respectivamente. A presença de uma população de células primitivas distribuídas pelo tecido miocárdio, capazes de proliferação quando expostas aos estímulos específicos, foi aventada como um possível mecanismo de regeneração miocárdica. Anversa et al.⁴ demonstraram, pela primeira vez, células multipotentes localizadas no tecido miocárdico, capazes de replicação e formação de clones. Tais células foram identificadas pela presença de marcadores de superfície (células c-kit positivas e Lin negativas) e, quando injetadas em miocárdio peri-infarto, originaram novos vasos e miócitos jovens.

A importância de células primitivas na regeneração de tecido miocárdico foi previamente demonstrada. Utilizando o cromossomo Y como marcador, pacientes do sexo masculino submetidos a transplante cardíaco, a partir de doadoras do sexo feminino, foram submetidos à biópsia ou necropsia para verificar a presença de células de origem do receptor no coração transplantado. Tais células foram identificadas em diferentes frequências, aparentemente relacionadas à intensidade de lesão miocárdica⁶⁻¹⁰.

Tais evidências apontam para uma possível capacidade regenerativa cardíaca a partir de uma população heterogênea de células primitivas, denominadas células progenitoras cardíacas¹¹. A origem de tais células

¹ Stem Cell Center - Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas, USA.

Correspondência: Marlos R. Fernandes. Texas Heart Institute. Cardiology research Dept/ Stem Cell Lab. St. Luke's Episcopal Hospital 6720 Betner Avenue MC 1-33 - Houston, TX, USA - 77030 e.mail: mfernandes@heart.thi.tmc.edu

Recebido em: 22/02/2007 • Aceito em: 27/02/2007

ainda é incerta, sendo possível a participação da medula óssea na sua produção, contribuindo para o alcance de um estado de homeostasia cardíaca. Tal hipótese foi elegantemente submetida, recentemente, a teste em estudo pré-clínico por Mouquet et al.¹². Os autores induziram aplasia medular em ratos por meio de irradiação e, posteriormente, realizaram transplante de medula óssea com células marcadas (produtoras de proteína fluorescente verde). Tal marcador foi identificado em miócitos primitivos 24h após o evento isquêmico, aumentando em quantidade e atingindo valor máximo sete dias após o infarto. Simultaneamente, foi verificada, nesta população de células marcadas, a redução da proporção de células CD45+ (antígeno de superfície característico de linhagem hematopoiética), durante a primeira semana pós-infarto, sugerindo ocorrer uma perda progressiva do mesmo, após a incorporação de tais células ao tecido miocárdico.

Portanto, diante destes resultados, especula-se que um provável mecanismo de reparo cardíaco esteja presente e contribua para a manutenção de um estado de equilíbrio entre perda e regeneração de tecido miocárdico e vascular. As etapas específicas envolvidas neste processo ainda estão por serem definidas, entretanto, ao que tudo indica, existe uma interação entre células residentes do coração e células circulantes provenientes da medula óssea neste processo.

Regeneração cardíaca? Um novo paradigma no tratamento das doenças cardiovasculares

Diante da possibilidade de ocorrência espontânea de miogênese e angiogênese, abre-se um novo horizonte terapêutico, onde se busca influenciar tal resposta endógena no sentido de proporcionar-se ou facilitar-se a regeneração cardíaca.

Número crescente de trabalhos científicos vem sendo publicado recentemente, sugerindo papel benéfico das células primitivas, constituindo um provável mecanismo protetor endógeno contra eventos cardíacos isquêmicos. A importância de células endoteliais progenitoras circulantes foi demonstrada em estudos clínicos pela correlação entre seu número e sua capacidade funcional, com o risco de eventos adversos¹³⁻¹⁵. A importância da administração intramiocárdica de células mononucleares derivadas da medula óssea (CMDMO) foi demonstrada por Perin et al.^{16,17}, em pacientes com cardiopatia isquêmica avançada, sem condições clínicas de realização de revascularização cirúrgica ou percutânea. Recentemente, estudo duplo-cego randomizado (PROTECT-CAD)¹⁸ confirmou tais resultados iniciais, demonstrando melhora de capacidade funcional avaliada por teste ergométrico e redução de área isquêmica à cintilografia após injeção intramiocárdica de CMDMO.

O mecanismo pelo qual a administração de células promove melhora funcional cardíaca é ainda incerto e há controvérsia a respeito da capacidade de regenerar tecido miocárdico lesado. Há possibilidade desta

melhora de contratilidade estar relacionada a efeito parácrino e sua persistência em longo prazo é incerta. Recentemente, resultados do acompanhamento de 18 meses de pacientes incluídos no estudo BOOST¹⁹ revelaram uma perda do benefício visto aos seis primeiros meses, sugerindo, entretanto, uma aceleração do processo de recuperação pós-infarto no grupo submetido à terapia celular. O efeito benéfico da administração de células depende de inúmeros fatores locais e sistêmicos, sendo o cenário clínico de isquemia (agudo ou crônico), o tipo celular utilizado e a via de administração fatores fundamentais para o sucesso terapêutico¹⁶.

Tipos celulares e dose

A terapia celular, quando comparada aos tratamentos medicamentosos convencionais, introduz variável adicional diretamente relacionada ao desfecho terapêutico: a qualidade do produto terapêutico, ou seja, das células. Portanto, a análise de qualidade da população celular a ser administrada tem fundamental importância. Tal avaliação pode ser feita pela contagem total e capacidade funcional de tais células. A sua contagem final e capacidade funcional, avaliada pela capacidade migratória e de formação de colônias, é diretamente influenciada por fatores sistêmicos, como diabetes melito e idade^{20,21}. Assim sendo, indivíduos com mais comorbidades são aqueles com menor probabilidade de isolamento de células em quantidade e funcionalidade ideais e, portanto, com menor potencial terapêutico após transplante autólogo. Apesar da vantagem potencial de isolamento de uma população celular de contagem e capacidade funcional preservadas, a partir de doadores jovens e saudáveis, células de origem alogênica ainda estão sob análise em estudos pré-clínicos e questões como rejeição e reação inflamatória local ainda aguardam resposta definitiva^{22,23}. Portanto, no momento, os estudos clínicos restringem-se ao estudo de células de origem autóloga.

Os principais tipos celulares utilizados em trabalhos clínicos são: células endoteliais progenitoras (CEP), CMNDMO, células mesenquimais da medula óssea e mioblastos. Em estudos pré-clínicos ainda podemos citar a origem embrionária e as células-tronco residentes no coração.

O perfil de segurança da administração de CEP, geralmente identificadas pela presença de marcador de superfície CD 34 (associado a CD133 ou receptor de VEGF2), por via intracoronária, foi demonstrado tanto em pacientes pós-infarto como em casos de oclusão coronária crônica²⁴⁻²⁶. A dose total variou de $5,5 \pm 3,9 \times 10^6$ a $6,9 \pm 1,4 \times 10^6$. Entretanto, a maior parte dos estudos em pós-infarto agudo do miocárdio envolveu a administração de CMNDMO, em doses variadas (28 a 450×10^6), após a recanalização da artéria culpada²⁷.

Células mesenquimais são uma rara subpopulação presente na medula óssea (menos de 0,01% de todas as células nucleares), caracterizadas por sua auto-repli-

cação e pluripotencialidade. Seu elevado volume celular e sua intensa adesividade têm sido implicados a eventos embólicos distais relatados após sua administração intracoronária^{28,29}. Entretanto, resultado de estudo clínico utilizando dose elevada de células mesenquimais autólogas ($8-10 \times 10^9$), por via intracoronária, demonstrou melhora de contratilidade global no grupo tratado, sem relato de eventos adversos imediatos³⁰.

Por fim, os trabalhos envolvendo o uso de mioblastos foram realizados principalmente no contexto de revascularização cirúrgica por via transepicárdica e apresentaram ampla variação de dose (4×10^6 a 870×10^6). Tal terapia foi associada a relatos de arritmia ventricular após implante, sugerindo um risco aumentado de complicações^{31,32}. Conclusões adicionais em relação à segurança e à eficácia do uso de mioblastos deverão aguardar a publicação dos resultados finais do estudo MAGIC³³.

Administração da terapia celular

A) Via sistêmica

A administração de células pode ser feita por injeção direta ou por mobilização via GM-CSF ou G-CSF. Resultados promissores associados à injeção periférica de células mesenquimais de origem alogênica, em modelo suíno de infarto agudo do miocárdio, foram demonstrados por Price et al.³⁴. Recentemente, foi finalizado estudo clínico fase I, envolvendo injeção periférica de células mesenquimais alogênicas (Osiris Therapeutics, Inc. Baltimore, Maryland, USA). Tais resultados poderão trazer informações importantes em relação à segurança do uso de células alogênicas e à eficácia terapêutica da sua administração por via periférica.

O uso de G-CSF foi testado em vários trabalhos clínicos até o presente momento, envolvendo primariamente pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. Entretanto, além do incerto perfil de segurança desta medicação em pacientes coronariopatas crônicos, com relatos de possível elevação de eventos isquêmicos^{35,36} e aumento de reestenose³⁷, a incorporação de tais células ao tecido miocárdico depende de estímulo local de intensidade suficiente (*"homing signal"*) para que tal processo ocorra de maneira eficaz. Em paralelo, por gerar elevação inespecífica e sistêmica da produção medular, há risco de tais células exercerem efeitos adversos, caso sejam retidas em órgãos distantes (neoplasias, retinopatia proliferativa, etc). Apesar de todas estas considerações, evidências iniciais sugeriram efeito benéfico do uso de G-CSF (10mg/kg sc, por 6 dias) imediatamente após angioplastia primária com implante de stent³⁸. Entretanto, com a publicação recente dos resultados negativos de dois estudos clínicos fase II, incluindo o maior estudo duplo-cego, randomizado, realizado até o presente momento (REVIVAL-2), o real benefício desta terapia está atualmente sob questionamento^{35,39}. O momento ideal para

o início do tratamento ainda é incerto, visto que houve diferença entre os estudos e isto pode ter influenciado os seus resultados (Tabela 1).

Outra opção terapêutica à mobilização periférica é a administração local de células, a qual traz a vantagem de reduzir o risco de efeito em órgãos distantes da via sistêmica e a dependência de um estímulo local intenso para a migração celular. Diferentes vias têm sido estudadas como opção para tratamento de miocardiopatia isquêmica crônica e pós-infarto, com o uso de diversas linhagens celulares.

B) Injeção retrógrada de células pelo seio coronário

A administração de células pode também ser realizada em região específica, de acordo com a área de sofrimento isquêmico. Desta maneira, ao menos teoricamente, haveria menor dependência de *"homing signal"* para a retenção das células na região desejada. Baseado neste conceito, desenvolveram-se vias de administração regional de células, sendo os principais exemplos a via retrógrada pelo seio venoso e a via intracoronária.

Mesmo na ausência de trabalhos clínicos em número suficiente para permitir conclusões precisas a respeito de seu perfil de segurança e eficácia terapêutica, a injeção retrógrada pelo seio venoso oferece potencial uso futuro. Suas principais vantagens são a menor agressividade de acesso, quando comparada à toracotomia para injeções transepicárdicas e uso do mesmo material dedicado a intervenções coronárias, reduzindo a curva de aprendizado e a necessidade de investimento adicional em novas tecnologias.

De maneira resumida, a técnica consiste na canulação seletiva do seio coronário com cateter-guia (geralmente JR 8F), seguida de posicionamento distal de corda-guia 0.014". Posteriormente, oclui-se o seio venoso com cateter-balão e infunde-se, retrogradamente, as células distalmente ao ponto de oclusão. Há variações na técnica como o uso de duplo balão, possibilitando a injeção local sobre alta pressão, mas tal técnica ainda encontra-se em vias iniciais de experimentação.

Relatos iniciais de segurança e eficácia conferem potencial para a utilização de tal via em trabalhos clínicos no futuro^{40,41}. Entretanto, a grande variabilidade anatômica do sistema venoso coronário e a dificuldade técnica de sua manipulação, em certos casos, pode limitar o seu uso à administração de células em territórios específicos.

C) Injeção de células por via intracoronária

A mais difundida pela facilidade de uso e a familiaridade do método junto aos cardiologistas intervencionistas é a via intracoronária, sendo principalmente estudada em cenários clínicos de pós-infarto agudo do miocárdio^{24,27,37,42} ou após recanalização de oclusão crônica²⁶. A infusão é feita através de um balão de angioplastia convencional de única luz (*"over the wire"*),

TABELA 1
Estudos clínicos com G-CSF

G-CSF Estudos Clínicos em Isquemia Miocárdica							
Estudo	n	Dias TT	Dose	Quadro Clínico	Objetivo	Tempo	Resultado
FIRSTLINE-AMI ³⁸	50	6	10mcg/kg	Imediatamente após reperfusão em IAM	Contratilidade segmentar, remodelamento e captação de FDG	4 meses	Melhora segmentar e da captação de FDG. Redução VDF
FIRSTLINE-AMI ⁶⁰	30	6	10mcg/kg	Imediatamente após reperfusão em IAM	Contratilidade segmentar e remodelamento	1 ano	Melhora segmentar e redução de VDF
Zbinden et al. ⁶¹	14	14	10mcg/kg	DAC crônica	Avaliação de fluxo por colaterais	14 dias	Melhora de fluxo por colaterais. Duas SCA no grupo TT
Hill et al. ⁶²	16	5	10mcg/kg	DAC crônica	Avaliação de melhora de isquemia por ECO estresse	30 dias	Sem alteração evolutiva ao ECO. Duas ACS no grupo TT
Valgimigli et al. ⁶³	20	4	5mcg/kg	IAM Killip I	Avaliação de melhora de isquemia por cintilografia	6 meses	Sem diferença de área isquêmica. Melhora de FE e redução de VDF
Sinha et al. ³⁶	9	5	5mcg/kg	DAC crônica	Segurança do TT com G-CSF seguido de aférese de CD34	5 dias	Aumento de frequência de angina. Sem efeito adverso maior
Kueth et al. ⁶⁴	14	7	10mcg/kg	IAM	Avaliação de melhora de isquemia por cintilografia	3 meses	Melhora segmentar e global
Jorgensen et al. ⁶⁵	41	6	10mcg/kg	IAM	Reestenose de stent ao ultra-som	5 meses	Sem diferença
REVIVAL-2 ³⁵	114	5	10mcg/kg	5 dias pós-IAM reperfundido	Redução de área de infarto por cintilografia	4 a 6 meses	Sem diferença para área de infarto, FE e reestenose
G-CSF STEMI ³⁹	44	5	10mcg/kg	Imediatamente após reperfusão	Contratilidade global e segmentar à RNM	3 meses	Sem diferença entre os grupos

VDF: volume diastólico final; SCA: síndrome coronária aguda; FE: fração de ejeção; RNM: ressonância nuclear magnética.

após sua insuflação para obstrução de fluxo e teórica facilitação da migração das células, devido ao maior tempo de contato com a microcirculação.

O momento ideal para a infusão de células por via intracoronária após a reperfusão da artéria culpada no contexto do infarto agudo ainda é indefinido. Recentemente, estudo de Janssens et al.⁴³ não demonstrou diferença no objetivo primário de melhora de fração de ejeção entre os dois grupos, mas os pacientes tratados com células-tronco derivadas da medula óssea revelaram melhora da contratilidade segmentar e maior

redução da área infartada aos 4 meses, em comparação ao grupo placebo. O perfil ideal da população para administração da terapia celular após IAM ainda é incerto. Entretanto, em análise de subgrupo, de maneira semelhante aos achados do REPAIR-AMI⁴⁴, os pacientes com infartos mais extensos e com maior comprometimento transmural obtiveram maior benefício com o tratamento celular, sugerindo ser tal terapia mais eficaz em casos de maior gravidade. De maneira distinta aos estudos anteriores, a injeção de células foi precoce, feita aproximadamente 24h após a angioplastia primária.

Apesar de ainda não existirem estudos com objetivo primário de comparação de tempos distintos de infusão celular após a reperfusão da área infartada, análise de subgrupo aponta para benefício restrito aos pacientes tratados 5 dias após recanalização da artéria culpada. De maneira semelhante, a maioria dos estudos, em pacientes infartados com injeção de células após reperfusão mecânica, adotou o mesmo intervalo de tempo^{24,25,27,30,42,43,45-50}. Tal conduta empírica baseia-se, principalmente, em evitar-se a fase inflamatória, característica dos primeiros dias após infarto.

Tipos celulares distintos foram administrados por via intracoronária com sucesso em pacientes com quadro clínico de isquemia miocárdica aguda, sendo a maioria dos estudos realizados com células mononucleares derivadas da medula óssea. Por tratar-se de uma população celular heterogênea, a técnica utilizada para o seu isolamento pode influenciar a contagem total e capacidade funcional destas. Tal fato pode explicar eventuais diferenças de resultado terapêutico em estudos clínicos de desenho semelhante^{44,48}. A combinação de mobilização de células primitivas via G-CSF com sua posterior infusão após recanalização da artéria culpada demonstrou resultados favoráveis em população de pacientes infartados submetidos à reperfusão tardia³⁷. Entretanto, a utilização de células mesenquimais por via intracoronária pode incorrer em riscos de oclusão de microcirculação, gerando redução de fluxo e, possivelmente, isquemia miocárdica, não sendo tal via considerada ideal para administração deste tipo celular, de acordo com as evidências atuais^{28,29}.

Portanto, a via intracoronária traz como principais vantagens a sua facilidade de uso e a possibilidade de administração da maioria dos tipos celulares, estando, entretanto, atualmente mais estudada para os cenários de isquemia miocárdica aguda e sendo seu perfil de segurança incerto para a administração de células mesenquimais.

D) Injeção intramiocárdica de células por via transepicárdica

A injeção de células diretamente no miocárdio traz as vantagens potenciais de possibilitar uma maior retenção local, independente de um "homing signal" intenso, diferente das vias intracoronária, trans seio venoso ou sistêmica. Estudo recente comparou a retenção miocárdica de células mononucleares após a sua administração por via intersticial retrógrada através do seio venoso, via intramiocárdica através de injeções transepicárdicas ou por via intracoronária. Apesar de predominar a retenção ao nível da circulação pulmonar em todos os grupos, a via intramiocárdica demonstrou maior porcentual de retenção, quando comparada à via intracoronária, ou através do seio venoso (11% vs 2,6% vs 3,2%, respectivamente; $p < 0,05$)⁵¹.

A injeção transepicárdica, devido à necessidade de acesso cirúrgico, é geralmente realizada simultanea-

mente à revascularização, podendo também ser feita por minitoracotomia⁵². A visualização direta do epicárdio facilita a identificação de tecido cicatricial e auxilia na escolha do alvo para injeção. Boa parte dos estudos relacionados à injeção transepicárdica utilizou mioblastos, tendo sido demonstrada a capacidade de tais células em induzir miogênese local^{31,32}. Entretanto, por representar um procedimento cirúrgico em uma população-alvo de alto risco, tal terapia geralmente adota papel complementar à revascularização cirúrgica.

A evolução tecnológica trouxe consigo o surgimento de cateteres que possibilitam o acesso ao miocárdio por via percutânea, dispensando a abordagem cirúrgica. Dentre estes, podemos citar um sistema híbrido de acesso ao seio venoso através de punção da parede vascular guiada por ultra-som. A agulha atinge o miocárdio, através da punção transvenosa, possibilitando, desta maneira, a injeção local de células (Transaccess – Medtronic[®])⁵³.

E) Injeção intramiocárdica de células por via transendocárdica

O cateter Stilleto (Boston Scientific[®]) fornece a opção de injeção intramiocárdica guiada por fluoroscopia, oferecendo a vantagem de dispensar recursos adicionais aos disponíveis nos laboratórios de hemodinâmica. Entretanto, sua precisão na localização do sítio para injeção parece ser dificultada pela limitação bidimensional da fluoroscopia, além de ser incerto o seu perfil de segurança. A associação de sistemas compatíveis com ressonância nuclear magnética fornece uma nova opção, com as vantagens de localização em plano tridimensional e identificação de área isquêmica em tempo real⁵⁴.

O sucesso da terapia depende da permanência no local de injeção das células transplantadas, para que tais possam exercer sua influência local, seja por efeito parácrino ou por transdiferenciação em células de linhagem endotelial ou muscular. Para tal, deve haver condições compatíveis com a sua sobrevivência após administração. Tal conceito levou ao direcionamento das injeções para a área peri-infarto, onde há músculo viável e perfusão suficiente para a manutenção das células transplantadas. Portanto, a identificação precisa e simultânea ao momento da injeção de tecido viável peri-cicatricial tem fundamental importância para o sucesso terapêutico. Neste contexto, o sistema de mapeamento eletromecânico (NOGA – Biosense Webster, Cordis[®] - Figura 1) permite a identificação e estratificação de grau de isquemia miocárdica, de acordo com a avaliação de voltagem e da contratilidade regional, tendo boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infarto subendocárdico e transmural, quando comparado com ressonância nuclear magnética¹⁹, bem como na detecção de tecido viável, quando comparado à tomografia por emissão de pósitrons ou cintilografia^{55,56}. Estudos clínicos e pré-clínicos foram con-

cluídos com a utilização de tal tecnologia, com baixa incidência de eventos adversos, confirmando seu perfil de segurança¹⁶⁻¹⁸. Sua alta reprodutibilidade e baixa variabilidade intra e interobservacional permitem seu uso na avaliação evolutiva após tratamento, sendo possível a identificação e a quantificação de melhora

de voltagem e contratilidade após administração de células (Figura 2).

Limitações e possíveis efeitos adversos

O incompleto entendimento dos mecanismos de ação tem sido usado como justificativa por alguns pesquisadores para o não prosseguimento dos estudos clínicos⁵⁷. Entretanto, a evolução do conhecimento científico tem sido marcada pelo desenvolvimento paralelo da pesquisa básica e clínica. O uso das estatinas, por exemplo, inicialmente baseado em seu efeito hipolipemiante para tratamento crônico de dislipidemias, obteve expansão de suas indicações terapêuticas após o reconhecimento de seu pleiotropismo, incluindo situações clínicas diversas, desde síndromes coronárias agudas, pós-operatório de revascularização miocárdica, fibrilação atrial, até mesmo tratamento de disfunção diastólica^{58,59}. O benefício de toda nova modalidade terapêutica deve ser contrabalançado com o seu risco potencial, com o objetivo de oferecer uma melhora de

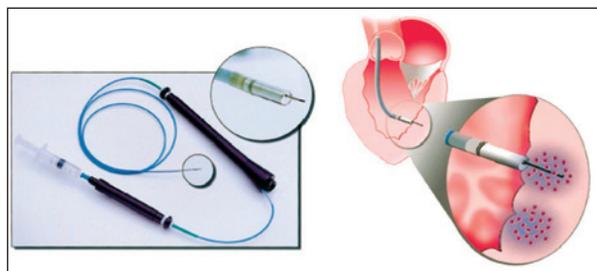


Figura 1 - Cateter de mapeamento eletromecânico, sistema NOGA. Em maior aumento, podemos observar a agulha de injeção exposta. À direita, esquema representativo do processo de injeção intramiocárdica.

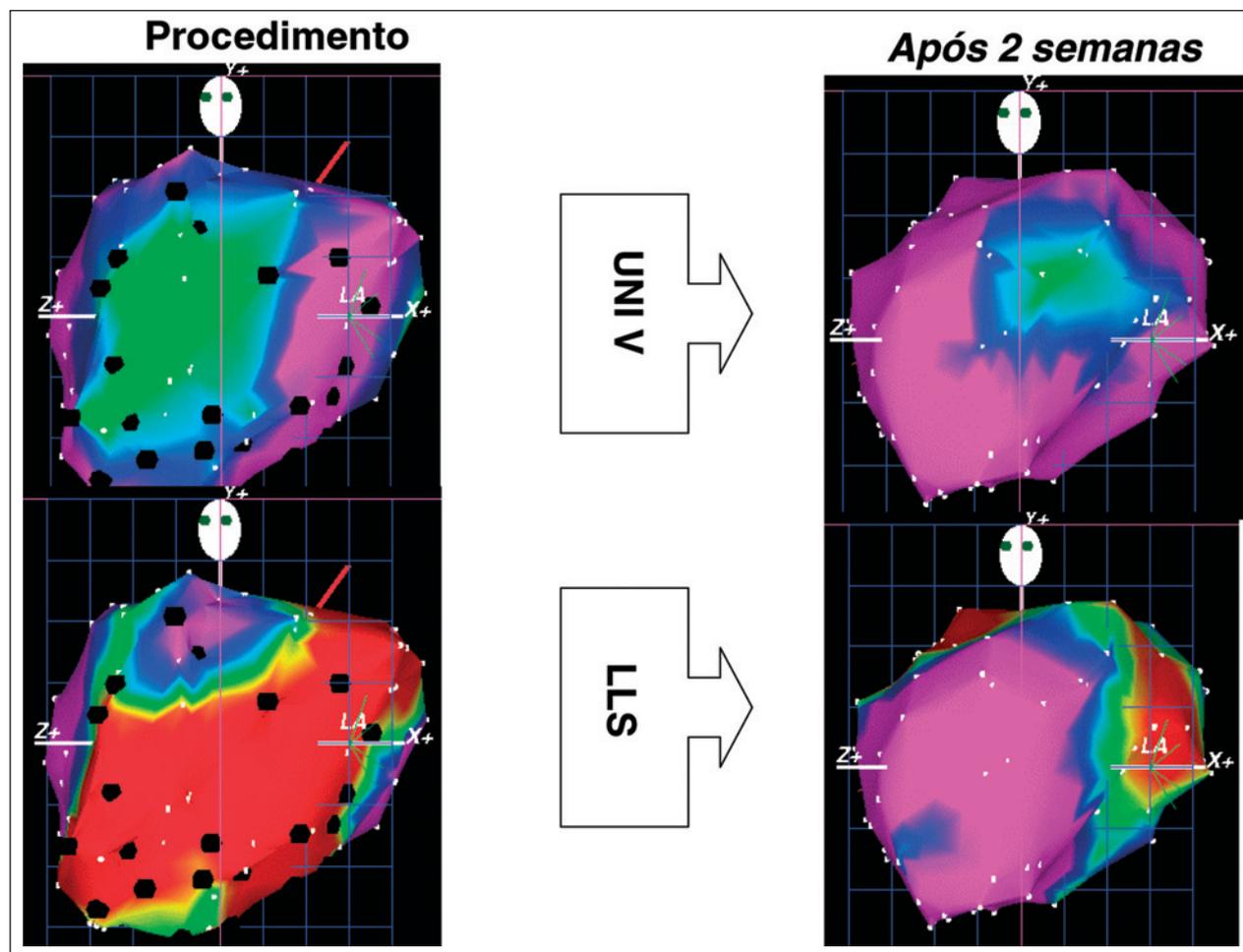


Figura 2 - Mapeamento eletromecânico basal e acompanhamento de 2 semanas após injeção intramiocárdica de células mesenquimais, via sistema NOGA, em modelo canino de isquemia aguda. Os sítios de injeção estão representados por pontos negros. Mapas de voltagem unipolar (UNI V) e encurtamento linear local (LLS) representados, respectivamente. Percebe-se melhora evolutiva, tanto da contratilidade como da voltagem unipolar.

morbi e mortalidade, com o menor acréscimo possível de risco a pacientes já em fase avançada de doença. O perfil de segurança de certos tipos celulares, como no caso das CMNDMO administradas por via intracoronária pós-IAM ou por via transendocárdica em pacientes sem outra opção de revascularização, foi demonstrado em curto e médio prazo. Entretanto, estudos de longo prazo serão necessários para definir questões mais complexas como o uso de células de origem alogênica, sua melhor via de administração, o risco potencial de rejeição tardia e infecção resultante de contaminação do meio de cultura celular.

CONCLUSÕES

A apresentação de evidências de divisão celular e da existência de atividade reparativa intrínseca ao tecido miocárdio gerou uma mudança de paradigma no sentido da aceitação do coração como um órgão de população celular dinâmica, a qual atinge um estado de homeostasia a partir de um equilíbrio entre morte e replicação celular. Tal mudança conceitual abriu um novo universo terapêutico, que, de maneira pioneira, objetiva não somente uma estabilização do processo patológico já estabelecido e uma redução da velocidade de progressão de doença, mas sim uma regeneração do tecido lesado e reversão do processo patológico. Neste contexto, a terapia celular, ainda nos seus passos iniciais, tenta dar respostas a questões básicas como: contexto clínico ideal para tratamento, tipo celular de escolha, dose e frequência de tratamento e via de escolha para administração de células. Temos, neste momento, mais incertezas do que afirmativas, entretanto, é inegável que vivenciamos um momento de perspectivas futuras sem precedentes na história do tratamento das doenças cardiovasculares, com o surgimento da terapia celular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
- Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res* 1974;35(suppl II):17-26.
- Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000;102:1076-8.
- Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998;83:1-14.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344: 1750-7.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-76.
- Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nafal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
- Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 2002;90:634-40.
- Muller P, Pfeiffer P, Koglin J, Schafens HJ, Seeland U, Janzen I, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 2002;106:31-5.
- Minami E, Laflamme MA, Saffitz JE, Murray CE. Extracardiac progenitor cells repopulate most major cell types in the transplanted human heart. *Circulation* 2005;112:2951-8.
- Dawn B, Bolli R. Cardiac progenitor cells: the revolution continues. *Circ Res* 2005;97:1080-2.
- Mouquet F, Pfister O, Jain M, Oikonoeropoulos A, Ngoy S, Summer R, et al. Restoration of cardiac progenitor cells after myocardial infarction by self-proliferation and selective homing of bone marrow-derived stem cells. *Circ Res* 2005;97:1090-2.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001;89:E1-7.
- Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005;111:2981-7.
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999-1007.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Silva GV, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II213-8.
- Tse HF. PROTECT-CAD 2006. Disponível em: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=670615&from=searchLayout.do>.
- Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippert P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287-94.
- Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1449-57.
- Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelai M, Kalka C, et al. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1441-8.
- Silva GV, Litovsky S, Assad JA, Sousa AL, Martin BJ, Vela D, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation* 2005;111:150-6.
- Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99:3838-43.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dohbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann

- R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-9.
26. Erbs S, Linke A, Adams V, Lenk K, Thiele H, Diederich KW, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebo-controlled study. *Circ Res* 2005;97: 756-62.
27. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005;96: 151-63.
28. Matsubara H. Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy. *Lancet* 2004; 363:746-7.
29. Vulliamt PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783-4.
30. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Oian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-5.
31. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation* 2005; 112:1748-55.
32. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.
33. Menasché P. Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial 2006. Disponível em: <http://www.theheart.org/article/755313.do>.
34. Price MJ, Chou CC, Frantzen M, Miyamoto T, Kar S, Lee S, et al. Intravenous mesenchymal stem cell therapy early after reperfused acute myocardial infarction improves left ventricular function and alters electrophysiologic properties. *Int J Cardiol* 2006;111:231-9.
35. Zohnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295: 1003-10.
36. Sinha S, Poh KK, Sodano D, Flanagan J, Ouilette C, Kearney M. Safety and efficacy of peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in patients with advanced coronary heart disease. *J Clin Apher* 2006;21:116-20.
37. Leri A, Liu Y, Claudio PP, Kajstura J, Wang X, Wang S, et al. Insulin-like growth factor-1 induces Mdm2 and down-regulates p53, attenuating the myocyte renin-angiotensin system and stretch-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 1999;154: 567-80.
38. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Schmidt H, Rehders T, Korber T, et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005;112:3097-106.
39. Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE, et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1712-21.
40. Balbinotti ML, Quadros A, Manica A, Sarmiento-Leite R, Kalil R, Nardi N, et al. Melhora dos sintomas, da isquemia e da fração de ejeção em pacientes com cardiomiopatia isquêmica avançada submetidos ao transplante de células mononucleares da medula óssea por infusão coronariana. *Rev Bras Cardiol Invas* 2006;2:196.
41. Balbinotti ML, Sarmiento-Leite REG. Melhora dos sintomas e da isquemia em pacientes com cardiomiopatia isquêmica avançada submetidos ao transplante de células mononucleares da medula óssea por infusão retrógrada coronariana. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:104.
42. Dobert N, Britten M, Assmus B, Berner U, Menzel C, Lehmann R, et al. Transplantation of progenitor cells after reperfused acute myocardial infarction: evaluation of perfusion and myocardial viability with FDG-PET and thallium SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1146-51.
43. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
44. 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;355:1210-21.
45. Bartunek J, Vanderheyden M, Vanderkerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I178-83.
46. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;108:2212-8.
47. Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, Fernandez ME, Penarrubia MJ, de la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:742-8.
48. 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;355:1199-209.
49. Schachinger V. REPAIR-AMI trial. 2005. Disponível em: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=597863&from=/searchLayout.do>.
50. 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;106:1913-8.
51. Rota M, Boni A, Urbanek K, Padin-Iruegas ME, Kajstura TJ, Fiori G, et al. Nuclear targeting of Akt enhances ventricular function and myocyte contractility. *Circ Res* 2005;97:1332-41.
52. Patel AN. Benefit of adult stem cells given via minimally invasive procedure 2005 Disponível em: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=385221&from=/searchLayout.do>.
53. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1964-71.
54. Lederman RJ, Guttman MA, Peters DC, Thompson RB, Sorger JM, Dick AJ, et al. Catheter-based endomyocardial injection with real-time magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 105:1282-4.

55. Koch KC, von Dahl J, Wenderdel M, Nowak B, Schreifer WM, Sasse A, et al. Myocardial viability assessment by endocardial electroanatomic mapping: comparison with metabolic imaging and functional recovery after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:91-8.
56. Fuchs S, Hendel RC, Baim DS, Moses JW, Pierre A, Laham RJ, et al. Comparison of endocardial electromechanical mapping with radionuclide perfusion imaging to assess myocardial viability and severity of myocardial ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:874-80.
57. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? Stem cell therapy for cardiac repair. ready for the next step. *Circulation* 2006;114:339-52.
58. Patti G, Chello M, Candura D, Pascer V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61.
59. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.
60. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, et al. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation* 2005;112(9 Suppl): 173-80.
61. Zbinden S, Zbinden R, Meier P, Windecker S, Seiler C. Safety and efficacy of subcutaneous-only granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collateral growth promotion in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1636-42.
62. Hill JM, Syed MA, Arai AE, Powell TM, Paul JD, Zalos G, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1643-8.
63. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J* 2005;26:1838-45.
64. Kuethle F, Figulla HR, Herzan M, Voth M, Fritzenwanger M, Opfermann T, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150:115.
65. Jorgensen E, Ripa RS, Helqvist S, Wang Y, Johnsen HE, Grande P, et al. In-stent neo-intimal hyperplasia after stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor Preliminary intracoronary ultrasound results from a double-blind randomized placebo-controlled study of patients treated with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (STEMMI Trial). *Int J Cardiol* 2006; 111:174-7.