

## Função Sistólica de Pacientes com Infarto Miocárdico Submetidos a Transplante Autólogo da Medula Óssea

*Systolic Function of Patients with Myocardial Infarction Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation*

Fernanda Belloni dos Santos Nogueira<sup>1,2</sup>, Suzana Alves Silva<sup>1</sup>, Andrea Ferreira Haddad<sup>1</sup>, Cintia M. Peixoto<sup>1</sup>, Rodrigo Moreira de Carvalho<sup>1</sup>, Fabio Antonio A. Tuche<sup>1</sup>, Vinício Elia Soares<sup>3</sup>, André Luiz Silveira Sousa<sup>1</sup>, Arnaldo Rabischoffsky<sup>1</sup>, Claudio Tinoco Mesquita<sup>1,2</sup>, Radovan Borojevic<sup>4,5</sup>, Hans Fernando Rocha Dohmann<sup>1,5</sup>

Hospital Pró-Cardíaco<sup>1</sup>, Rio de Janeiro; Universidade Federal Fluminense<sup>2</sup>, Niterói; Hospital Municipal Miguel Couto<sup>3</sup>, Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>4</sup>, Rio de Janeiro; Excellion Serviços Biomédicos S/A, Petrópolis<sup>5</sup>, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Diversos estudos foram publicados sobre a ação de células tronco da medula óssea no ventrículo esquerdo, ao atuarem no remodelamento pós-infarto agudo do miocárdio. Os resultados, no entanto, têm se mostrado controversos.

**Objetivo:** Avaliar através do ecocardiograma a função sistólica de pacientes com infarto agudo do miocárdio após o Transplante Autólogo de Células Mononucleares da Medula Óssea (TACMMO) através de duas vias injeção: intracoronariana e intravenosa.

**Métodos:** Estudo aberto, prospectivo, randomizado. Foram incluídos pacientes admitidos por infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST e submetidos à reperfusão mecânica ou química, dentro de 24 horas após o início dos sintomas, que apresentavam ao ecocardiograma redução da contratilidade segmentar e defeito fixo da perfusão relacionada à artéria culpada pelo IAM. A medula óssea autóloga foi aspirada da crista ilíaca posterior sob sedação e analgesia, nos pacientes randomizados para o grupo tratado. Após manipulação laboratorial, 100 milhões de células mononucleares foram injetadas por via intracoronariana ou intravenosa. Utilizamos o ecocardiograma (Vivid 7) para avaliar a função ventricular antes e após três e seis meses da infusão de células.

**Resultados:** Foram incluídos trinta pacientes, 14 no grupo arterial (GA), dez no grupo venoso (GV) e seis no grupo controle (GC). Não houve diferença estatística dos parâmetros ecocardiográficos estudados entre os grupos.

**Conclusão:** O transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea não demonstrou melhora dos parâmetros ecocardiográficos da função sistólica. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 374-379)

**Palavras-chave:** Função ventricular esquerda, infarto do miocárdio, transplante autólogo, medula óssea.

### Summary

**Background:** Several studies have been published on the effect of bone-marrow stem cells on the left ventricle when acting on post-acute myocardial infarction remodeling. However, the results have been controversial.

**Objective:** To carry out an echocardiographic analysis of the systolic function of patients with acute myocardial infarction after autologous mononuclear bone marrow cell transplantation (AMBMCT) as performed via the intracoronary and intravenous routes.

**Methods:** This is an open-label, prospective, randomized study. Inclusion criteria: patients admitted for ST-elevation acute myocardial infarction (MI) who had undergone mechanical or chemical reperfusion within 24 hours of the onset of symptoms and whose echocardiogram showed decreased segmental wall motion and fixed perfusion defect related to the culprit artery. Autologous bone marrow was aspirated from the posterior iliac crest under sedation and analgesia of the patients randomly assigned for the treatment group. After laboratory manipulation, intracoronary or intravenous injection of 100 x 10<sup>6</sup> mononuclear cells was performed. Echocardiography (Vivid 7) was used to assess ventricular function before and three and six months after cell infusion.

**Results:** A total of 30 patients were included, 14 in the arterial group (AG), 10 in the venous group (VG), and six in the control group (CG). No statistical difference was found between the groups for the echocardiographic parameters studied.

**Conclusion:** Autologous mononuclear bone marrow cell transplantation did not improve the echocardiographic parameters of systolic function. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 347-352)

**Key words:** Ventricular function, left; myocardial infarction; transplantation, autologous; bone marrow.

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

**Correspondência:** Fernanda Belloni dos Santos Nogueira •  
Rua Dona Mariana, 192 – Botafogo - Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: fernandabnogueira@uol.com.br ; diretoria.cientifica@procardiaco.com.br  
Artigo recebido em 12/11/07; revisado recebido em 24/06/08; aceito em 16/07/08.

## Introdução

O tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca envolve de forma crescente questões sociais e econômicas<sup>1</sup>. Medidas que otimizem os cuidados terapêuticos são cada vez mais exigidas. O remodelamento do ventrículo esquerdo, que ocorre após IAM, corresponde a uma das maiores causas de insuficiência cardíaca<sup>2</sup>. As fases que precedem a dilatação global do ventrículo esquerdo (remodelamento tardio) estão relacionadas ao processo de expansão do infarto, ativação neuro-humoral, e hipertrofia miocárdica<sup>1</sup>. As vantagens adquiridas com a reperfusão do tecido viável são indiscutíveis. O emprego crescente da intervenção hemodinâmica na fase aguda do IAM e medidas farmacológicas não impedem que haja perdas de miócitos, e uma vez instalada a morte celular, estes miócitos não podem mais se regenerar<sup>1,2</sup>.

Estudos experimentais demonstraram que o transplante de células da medula óssea injetadas na região que circunda a área do infarto agudo do miocárdio (IAM) possibilitou a geração de novos miócitos e estruturas vasculares<sup>3</sup>. Estes achados impulsionaram diversas pesquisas e publicações posteriores. Um estudo do nosso grupo demonstrou que o Transplante Autólogo de Células Mononucleares da Medula Óssea (TACMMO) foi seguro quando utilizado a via transendocárdica, numa população com insuficiência cardíaca e grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, havendo uma melhora nos parâmetros da função miocárdica<sup>4</sup>. Strauer e cols.<sup>2</sup> utilizaram a via intracoronariana para a injeção de células autólogas mononucleares da medula óssea numa população de 10 pacientes pós IAM. Este procedimento se mostrou seguro e eficaz ao otimizar parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos do grupo tratado em relação ao grupo controle<sup>2</sup>. Outros artigos foram publicados relatando sucesso com a via de acesso intracoronariana<sup>5-7</sup>.

No entanto, uma comparação da melhor via de emprego do TACMMO ainda permanece por ser estabelecida em seres humanos. Considerando que a obstrução microvascular pode exercer um papel significativo na fisiopatologia do IAM, a injeção de células em pacientes sem obstrução microvascular contribui não somente para o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), como também para a redução da área do IAM<sup>8</sup>. Sendo assim, a injeção de células através do acesso intravenoso poderia ultrapassar a barreira da microcirculação uma vez que a passagem de células circulantes para os tecidos se faz no lado venoso da microcirculação<sup>9,10</sup>.

## Objetivo

Avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), através de parâmetros ecocardiográficos, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, antes e após serem submetidos ao TACMMO, seja pela abordagem intracoronariana ou abordagem intravenosa.

## Métodos

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os pacientes admitidos, no período de Janeiro 2005 a Janeiro de 2006, no Hospital Pró-Cardíaco ou Hospital Municipal Miguel Couto, de onde foram transferidos

posteriormente para o primeiro Hospital. Os critérios de inclusão foram:

- 1) idade entre 18 e 80 anos;
- 2) admissão hospitalar por IAM com supradesnivelamento do segmento ST com critérios de reperfusão com terapia trombolítica, seja por angioplastia primária realizada até 24 horas após início dos sintomas;
- 3) ecocardiograma demonstrando disfunção contrátil na parede relacionada ao vaso culpado pelo IAM;
- 4) cintilografia miocárdica com 99mTc-MIBI sensibilizado por nitrato sublingual, denotando defeito fixo de perfusão >10% da massa do VE, após 72 horas do IAM. Os critérios de exclusão foram:
  - 1) indicação para realização de cirurgia de revascularização miocárdica;
  - 2) creatinina > 2,0 mg/dl ou hemodiálise em curso;
  - 3) TIMI flow < 3 da artéria relacionada ao IAM, após trombólise no momento da infusão das células;
  - 4) sepse;
  - 5) choque cardiogênico persistente após 72 horas;
  - 6) valvopatia importante;
  - 7) complicações mecânicas do IAM;
  - 8) insuficiência hepática;
  - 9) doença pulmonar grave;
  - 10) bloqueio de ramo esquerdo;
  - 11) marca-passo definitivo;
  - 12) doença hematológica;
  - 13) neoplasia;
  - 14) distúrbios da hemostasia ou patologias que afetem a expectativa de vida.

### Desenho do estudo e randomização

Estudo randomizado, controlado, aberto em relação à análise clínica, cego para a análise ecocardiográfica. Entre o terceiro e o sexto dia após reperfusão bem-sucedida da artéria relacionada ao IAM, os pacientes eleitos foram randomizados e alocados em três grupos: via de injeção intracoronariana (GA), via de injeção coronariana intravenosa retrógrada (GV), e grupo controle (GC), na proporção 2:2:1, respectivamente. Alocação randômica foi realizada em blocos de acordo com o tamanho do IAM ( $\geq 25\%$  ou  $< 25\%$ ) com o uso de envelopes lacrados.

### Coleta das células da medula óssea

A medula óssea autóloga (aproximadamente 80 ml) foi aspirada da crista ilíaca posterior sob sedação, analgesia e anestesia local na manhã do procedimento. As Células Mononucleares da Medula Óssea (CMMO) foram isoladas e centrifugadas em Ficoll-Paque Plus (Amerham Biosciences, São Paulo, Brasil) e manipuladas sob condições assépticas. As células foram lavadas e suspensas em solução salina com albumina sérica humana a 5%. As células foram novamente suspensas e filtradas para remover agregados celulares antes da injeção. Uma pequena amostra da suspensão celular foi reservada para contagem celular e controle da viabilidade. Hemoculturas (BactAlert/Biomerieux,

Rio de Janeiro) das células utilizadas foram realizadas, sendo sempre negativas.

### Técnica de injeção celular

A injeção das CMMO foi realizada  $8.5 \pm 1.44$  h após a coleta inicial. O acesso arterial utilizado foi artéria femoral ou artéria radial. Em ambos os grupos, GA e GV, foi realizado coronariografia e ventriculografia, visualizando o fluxo coronariano antes da injeção.

No GA, depois de assegurado o TIMI flow 3, um cateter balão (Maverick® Over-The-Wire balloon, Boston Scientific, Natick, MA) foi posicionado dentro do stent previamente colocado (na fase aguda do IAM). O fluxo anterógrado do vaso culpado foi temporariamente interrompido. Neste momento foram injetados 10 ml de solução que continham 100 milhões de CMMO através da luz central do cateter. No total, foram realizadas três oclusões, com duração de dois a três minutos cada, seguidas por dois minutos de balão desinflado entre os intervalos.

No GV retrógrado, além da abordagem arterial, foi utilizada a veia jugular interna como acesso venoso. O mesmo tipo de cateter do GA foi utilizado, sendo inserido através da veia cardíaca correspondente à artéria culpada, e posicionado lado a lado com o balão na artéria, onde estava o stent. Foi realizada oclusão total da veia cardíaca relacionada por 12 minutos. O padrão de oclusão arterial e volume de infusão celular foram semelhantes ao do GA.

### Análise ecocardiográfica

O ecocardiograma transtorácico foi inicialmente utilizado como ferramenta de seleção dos pacientes. A presença de alteração segmentar na região da artéria relacionada ao IAM foi um dos critérios de inclusão no estudo. O paciente, uma vez incluído, foi submetido a exames ecocardiográficos de seguimento 24 horas após a infusão das CMMO (GA e GV) e após duas, quatro, oito, 12 e 24 semanas. Depois da alta hospitalar, os exames eram realizados em caráter ambulatorial.

Os exames ecocardiográficos foram realizados por médicos do Laboratório de Ecocardiografia do Hospital Pró-Cardíaco em aparelhos da marca Vivid 7 (GE Medical Systems, WI), com transdutor 3 MHz e imagem harmônica. Em todos os exames, o próprio aparelho proporcionou Monitorização eletrocardiográfica. Sendo assim, foi realizado o exame ecocardiográfico completo dos pacientes, nos seguimentos iniciais e de 3 e 6 meses – utilizando cortes paraesternal longitudinal, apical 4 e 2 câmaras, apical longitudinal, subcostal, supra-esternal, transversos, sempre que a janela acústica permitia. Ao término do exame, as imagens foram arquivadas e enviadas para a central de trabalho, onde os exames tornaram-se disponíveis para a análise posterior, realizada por outros ecocardiografistas, que não haviam tido contato com o paciente e não sabiam do grupo de randomização que o mesmo tinha sido alocado.

Os parâmetros da função sistólica do ventrículo esquerdo foram extraídos nesta análise posterior. Esses foram os parâmetros estudados: fração de ejeção (FE) pelo método de

Simpson modificado, volume diastólico final (VDF), volume sistólico final e “wall motion index score” (WMIS). A obtenção destas medidas foi feita da seguinte forma: utilizou-se a janela apical para aquisição dos volumes ventriculares, tracejando-se a borda endocárdica do VE no corte 4 e 2 câmaras. O VDF foi obtido no final da diástole e o VSF ao final da sístole, excluindo-se os músculos papilares. A fração de ejeção foi calculada a partir da fórmula:  $FE = (VDF - VSF) / VDF \times 100$ , fornecida automaticamente por relatório gerado pelo aparelho<sup>11</sup>. A função regional, refletida na análise do WMIS, foi adquirida conforme modelo de 17 segmentos, do *American Heart Association*<sup>12</sup>. Portanto, o coração foi dividido em porção basal com seis segmentos, porção média com 6 segmentos e região apical com cinco segmentos, incluindo o ápice. A cada segmento foi atribuído um grau de contratilidade:

- 1) para contratilidade normal ou hipercinesia;
- 2) para hipocinesia;
- 3) para acinesia (ausência de espessamento);
- 4) para discinesia (movimentação sistólica paradoxal) e
- 5) para deformação diastólica aneurismática. Foi calculado WMIS pela soma de todos os pontos divididos pelo número de segmentos visualizados.

### Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas como média  $\pm$  erro padrão e comparadas com teste de Kruskal-Wallis. Variáveis categóricas foram comparadas com teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Foram realizadas comparações entre os grupos, com teste de ANOVA para medidas repetidas com correção de Bonferroni. Foram realizadas comparações de medidas repetidas dentro dos grupos com teste de Friedman. Obteve-se significância estatística com um valor de  $P < 0.05$ , bicaudal. Toda análise estatística foi realizada com o software SPSS (Versão 13.0, SPSS Inc).

O Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, e o Conselho Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CONEP, Brasília) aprovaram o protocolo. Consentimento informado escrito foi obtido de todos os pacientes.

### Resultados

No estudo, foram incluídos 30 pacientes, 14 no GA, 10 no GV e 6 no GC, não havendo diferença significativa entre os grupos com relação às características clínicas e ecocardiográficas, no momento da admissão do estudo (Tabela 1). Em relação ao fenótipo das células injetadas, também não houve diferença estatística entre os tipos celulares injetados no GA e GV (Tabela 2). O período de tempo entre o IAM e a injeção das células foi de  $5,5 \pm 1,28$  dia e  $6,1 \pm 1,37$  dia no GA e GV, respectivamente ( $p = 0,14$ ). Injeções no GA e GV foram executadas com sucesso, exceto em um paciente do GV que apresentava tortuosidade da veia interventricular anterior. Ocorreu elevação da CK-MB (3x normal) em 3 pacientes do GA e em um paciente do GV. Não ocorreram novos derrames pericárdicos. Ocorreu um caso de morte súbita no GV, um mês após a terapia celular. Na coronariografia, realizada 3 meses após infusão das células, em todos os pacientes, foram

detectadas 4 reestenoses no vaso relacionado ao IAM, uma no GA e três no GV. No vaso não relacionado ao IAM ocorreram duas reestenoses, uma no GA e uma no GV. Os pacientes do GC não foram submetidos a seguimento invasivo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos após 6 meses de seguimento, nos parâmetros da função sistólica avaliados pelo ecocardiograma. Entretanto, foi detectado queda (melhora) significativa do parâmetro WMIS (Tabela 3) e do VSF (Tabela 4), no GA. Houve melhora da FE em todos os grupos após 6 meses (Tabela 3). Houve redução do VDF, no GA e aumento nos GC e GV (Tabela 4). O parâmetro VDF (Tabela 4) apresentou redução de seus valores no GA e aumento no GC e GV ( $81,58 \pm 20,71$  ml;  $78,49 \pm 32,28$  ml e  $88,43 \pm 44,73$  ml, respectivamente), porém sem significância estatística. A observação do VSF teve redução em todos os grupos após 6 meses, sem diferença estatística entre os grupos.

**Tabela 1 – Características demográficas iniciais dos pacientes**

Grupos	GC	GA	GV	p
n	6	14	10	
Idade (anos)	57,2±10,8	59,7±14,3	53,6±8,3	0,70
Índice de Massa Corpórea	26,8±4,9	25±3,5	28,6±4,0	0,17
Masculino (%)	4(67%)	10(71%)	7(70%)	0,98
Diabete (%)	0	3(21%)	1(10%)	0,40
Dislipidemia (%)	1(17%)	6(43%)	5(50%)	0,40
Hipertensão (%)	2(33%)	11(79%)	6(60%)	0,15
Tabagismo (%)	1(17%)	8(57%)	2(20%)	0,29
História Familiar de Doença Coronariana (%)	0	2(14%)	3(30%)	0,39
IAM prévio (%)	0	2(14%)	0	NA
Defeito Fixo de Perfusão (%)	29,5±16,6	25,93±14,1	35,4±9,31	0,28
<b>Vaso Culpado pelo IAM</b>				
Coronária Descendente Anterior (%)	5(83%)	7(50%)	8(80%)	0,37
Coronária Direita (%)	1(17%)	6(43%)	1(10%)	
Coronária Circunflexa (%)	0	1(7%)	1(10%)	
<b>Angioplastia</b>				
Angioplastia Primária (IAM ≤12 hours) (%)	1(17%)	4(29%)	2(20%)	0,66
Angioplastia Tardia (IAM >12 hours) (%)	3(50%)	3(21%)	2(20%)	
Angioplastia Pós-trombólise (IAM > 6h) (%)	2(33%)	7(50%)	6(60%)	

GA - grupo arterial (injeção via intracoronariana); GC - grupo controle; GV - grupo venoso (injeção via seio venoso); IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

## Discussão

Nos últimos 10 anos, vários centros no mundo vêm investigando o uso de células da medula óssea para o tratamento de pacientes pós-infarto agudo do miocárdio devido seu potencial de regeneração tecidual. Entretanto, o tipo e o número de células injetadas, o intervalo entre o infarto e o procedimento de injeção, as vias de injeção, as características clínicas dos pacientes e os métodos complementares para avaliação de eficácia variam nos diversos estudos.

Apesar dessas diversidades a conclusão de todos esses estudos é uniforme quanto a segurança do uso clínico destas células. Entretanto, ainda há controvérsias quanto a eficácia deste tratamento.

Embora a precisão do ecocardiograma seja inferior a dos outros métodos para avaliação da função sistólica do VE, como a ressonância magnética<sup>12</sup>e, embora o instrumento primário utilizado para mensurar parâmetros da função sistólica em nosso estudo tenha sido a ventriculografia radioisotópica (publicação no prelo), a demonstração do comportamento da função sistólica do VE através do ecocardiograma transtorácico de repouso em pacientes submetidos à terapia celular é de extrema relevância. As modalidades de imagem adotadas nos diversos estudos de terapia celular, permanecem heterogêneas e, além disso, a facilidade de sua utilização, seu baixo custo e sua larga disponibilidade nos serviços de saúde tornou este método, o método de escolha em diversos estudos.

Embora o nosso estudo não tenha demonstrado melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos após o seguimento de 6 meses, na comparação entre os grupos, houve uma melhora significativa nos parâmetros de função sistólica global e segmentar no grupo que recebeu células por via intra-arterial.

Estudos como TOPCARE<sup>13</sup> e REPAIR-AMI<sup>6</sup> que fizeram uso da ventriculografia, e como BOOST<sup>5</sup> e o de Janssens e cols.<sup>7</sup> que utilizaram a ressonância magnética, não demonstraram melhora da FE global no período máximo de 6 meses, mas demonstraram redução significativa da área de miocárdio infartado no grupo tratado, parâmetro este que não foi avaliado em nosso estudo. Resultados semelhantes foram também observados em outros estudos tais como o de Hendrikx e cols.<sup>14</sup>, durante cirurgia de revascularização miocárdica eletiva pós-IAM. A injeção foi realizada diretamente na borda da área infartada e também não houve melhora significativa da FE global do VE, mas novamente, houve melhora na contratilidade regional após quatro meses de seguimento, representada pela melhora do parâmetro de espessamento parietal na ressonância cardíaca. Estes resultados se correlacionaram significativamente com o número de células progenitoras CD34+ transplantadas. Em outros estudos, com resultado negativo nos parâmetros de avaliação de eficácia, tais como o ASTAMI<sup>15</sup>, análises posteriores demonstraram reduzida qualidade funcional, das células injetadas. Tais informações sugerem que o número e a qualidade do material injetado podem fazer diferença no resultado individual desta terapia.

Além disso, com base nos resultados do estudo REPAIR-AMI<sup>6</sup>, que avaliou 204 pacientes, os pacientes com disfunção

Tabela 2 - Características das células mononucleares da medula óssea injetadas

Grupos	GA			GV			p
	%	n. células x 10 <sup>6</sup>	n	%	n. células x 10 <sup>6</sup>	n	
Concentração		10x10 <sup>6</sup> / ml			10x10 <sup>6</sup> / ml		
Viabilidade	93,69±2,77%	93,69±2,77%	14	92,64±0,03%	92,64±3,07	10	0,17
Progenitores hematopoiéticos (CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>-</sup> )	3,01±0,94%	2,82±0,86	14	3,12±1,32%	2,88±1,20	10	0,98
Progenitores linfocíticos (CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>-</sup> )	2,27±1,00%	2,16±1,00	10	0,29±1,13%	0,27±0,12	8	0,45
Progenitores hematopoiéticos precoces (CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>-</sup> )	0,12±0,76%	0,11±0,71	11	0,14±0,45%	0,13±0,04	9	0,17
Progenitores endoteliais e mesenquimais (CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> CD105 <sup>+</sup> )	7,04±2,84%	6,92±2,84	10	0,29±0,17%	0,27±0,16	8	0,59
Cel hematopoiéticas (CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> )	95%	89,27±2,65	12	95%	88,20±3,28	8	0,19
Cel T CD4 <sup>+</sup> (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	18,67±8,51%	17,49±7,93	14	15,78±6,17%	14,64±5,89	10	0,35
Cel T CD8 <sup>+</sup> (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )	13,09±5,81%	12,20±5,34	13	10,27±3,38%	9,5±3,07	10	0,26
Cel B (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )	8,02±3,34%	7,53±3,20	11	7,59±4,54%	6,96±4,14	8	0,45
Cel NK (CD45 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	1,19±0,63%	1,11±0,59	13	1,28±0,86%	1,18±0,79	10	0,93
Monócitos (CD45 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> )	10,90±5,90%	10,22±5,23	12	11,34±6,21%	10,45±5,64	10	0,69
Análise Funcional	Num de CFU			Num de CFU			
	x 10 <sup>6</sup>			x 10 <sup>6</sup>			
Fibroblast colony-forming units (CFU-F)	16,84±16,99		10	17,43±9,03		8	0,7
Granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM)	11,83±6,35		13	12,63±7,52		9	0,97

GA - grupo arterial (injeção via intracoronariana); GV - grupo venoso (injeção via seio venoso); CFU - unidade formadora de colônia

Tabela 3 - Avaliação ecocardiográfica da função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo nos 6 meses de acompanhamento

	GC	GA	GV	
<b>FE (%)</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>p</b>
Basal	47,59±14,31	48,26±10,38	48,62±7,08	0,95
3 m	50,19±12,59	54,51±8,38	53,18±13,93	
6 m	49,60±17,53	55,17±8,08	55,07±14,13	0,53
<b>WMIS</b>				
Basal	1,76±0,53	1,68±0,24	1,81±0,44	0,78
3 m	1,81±0,46	1,45±0,25	1,67±0,41	
6 m	1,81±0,41	1,49±0,30	1,51±0,26	0,15

GA - grupo arterial (injeção via intracoronariana); GC - grupo controle; GV - grupo venoso (injeção via seio venoso); FE - fração de ejeção; WMIS - "wall motion index score"; DP - desvio padrão

Tabela 4 - Avaliação ecocardiográfica dos volumes cavitários do ventrículo esquerdo nos 6 meses de acompanhamento

	GC	GA	GV	
<b>VDF (ml)</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>p</b>
Basal	76,27±6,38	95,80±23,44	85,85±24,93	0,46
3 m	97,12±30,89	81,69±14,97	91,89±30,77	
6 m	78,49±32,28	81,58±20,71	88,43±44,73	0,60
<b>VSF (ml)</b>				
Basal	35,59±7,36	49,13±14,28	44,66±15,77	0,40
3 m	51,12±30,22	37,73±10,01	44,55±24,38	
6 m	43,73±35,03	36,37±12,81	43,94±36,46	0,74

GA - grupo arterial (injeção via intracoronariana); GC - grupo controle; GV - grupo venoso (injeção via seio venoso); VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; DP - desvio padrão



ventricular pós-IAM são os que podem apresentar maior ganho de FEVE com o emprego da nova terapia<sup>16</sup>. A função sistólica do VE da maioria dos pacientes incluídos neste estudo estava acima de 35% no momento da inclusão, limitando o benefício desta terapia. Associado a isto, este estudo trata-se de um estudo de fase 2, que incluiu pequeno número de pacientes, cujo objetivo principal é avaliar a segurança e a exequibilidade da infusão de células por via intra veia coronariana quando comparada a via intracoronariana tradicional. Avaliações quanto à função contrátil do VE pelo ecocardiograma foram avaliações secundárias realizadas na análise final do estudo. Entretanto, a consistência dos resultados quanto à melhora significativa da FEVE, do VSF e do WMIS no grupo intra-arterial levanta a possibilidade de que este grupo possa se beneficiar desta terapia.

Portanto, estudos posteriores com um maior número de pacientes são fundamentais para avaliação não somente da função sistólica ventricular global e segmentar, mas também dos parâmetros clínicos de qualidade de vida, mortalidade, re-internação, etc nos pacientes submetidos a esta terapia. Historicamente, alterações em desfechos intermediários, tais como a fração de ejeção, têm sido de valor limitado

para demonstração dos reais benefícios clínicos alcançados com inovações terapêuticas, como por exemplo, com o uso de betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica<sup>17,18</sup>.

Tais observações também levantam outra questão crítica nessas pesquisas que é a avaliação da resposta do miocárdio a terapia regenerativa. A melhor forma de se avaliar a eficácia de um tratamento é através de estudos randomizados, com desenho duplo-cego e cálculo amostral. Medidas de desfechos intermediários, tais como a FEVE são frequentemente eleitas em estudos de fase 2, pois reduzem a necessidade de um número grande de pacientes e, portanto, os custos.

## Conclusão

Após seis meses de avaliação, este estudo não demonstrou melhora na fração de ejeção ou outros parâmetros da função sistólica analisados ao ecocardiograma de repouso em ambos os grupos, arterial e venoso.

## Referências

1. Yosef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? *Heart*. 2000; 83: 76-80.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling 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.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limawa F, Jakoniuk I, Quairi F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 10344-9.
4. 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.
5. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippert P, Briedenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 364 (9429): 141-8.
6. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI). *N Engl J Med*. 2006; 355: 1210-21.
7. 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.
8. Vyrenkov Iu E, Morozova VV, Gofman Kh I, Gofman Kh I. Microcirculatory bed of the heart during peripheral arteriovenous shunting. *Arkh Anat Gistol Émbrilol*. 1986; 91(11): 25-34.
9. Liu L, Kubers P. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment: organ-specific mechanisms of action. *Thromb Haemost*. 2003; 89 (2): 213-20.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
11. Cerqueira M, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002; 105: 539-42.
12. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance: are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000; 21: 1387-96.
13. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002; 106 (24): 3009-17.
14. Hendriks M, Hensen K, Clijsters C, Jongen H, Koninckx R, Bijnens E, et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I-101-7.
15. 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 (ASTAMI). *N Engl J Med*. 2006; 355: 1199-209.
16. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy — mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*. 2006; 355 (12): 1274-7.
17. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9266):1385-1390.
18. Maggioni AP, Fabbri G. VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(3):507-512.