

# Transplante de Células de Medula Óssea para o Miocárdio em Paciente com Insuficiência Cardíaca Secundária à Doença de Chagas

Fábio Vilas-Boas, Gilson Soares Feitosa, Milena B. P. Soares, Joel Alves Pinho-Filho, Augusto Mota, Augusto José Gonçalves Almeida, Cristiane Carvalho, Heitor Ghissoni de Carvalho, Adriano Dourado de Oliveira, Ricardo Ribeiro dos Santos

Salvador, BA

*Apresentado o primeiro caso de transplante de célula de medula óssea para o miocárdio de um portador de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Homem, 52 anos, portador de insuficiência cardíaca crônica, em classe funcional III da NYHA, apesar de terapêutica clínica otimizada. Como procedimento, foi aspirado 50 ml de medula óssea através de punção da crista ilíaca, seguidos de filtragem, separação das células mononucleares, ressuspensão e injeção intracoronariana. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso, medida pela ventriculografia radioisotópica com hemácias marcadas, antes do transplante, era de 24% e, após 30 dias, aumentou para 32% sem alterar o esquema medicamentoso. Foram avaliados, antes e 30 dias após o procedimento, respectivamente, o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (82 mm; 76 mm); score de qualidade de vida de Minnesota (55; 06); distância caminhada no teste de 6min (513 m; 683 m). Achados demonstraram ser possível realizar a injeção intracoronariana de célula de medula óssea, sugerindo que este procedimento é potencialmente seguro e efetivo em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica.*

A insuficiência cardíaca é um mal epidêmico neste início de século. Na América Latina, o mal é ainda agravado por ser uma região endêmica para doença de Chagas onde cerca de 11 milhões de pessoas são portadoras da doença<sup>1</sup>. Em pacientes chagásicos, o tratamento etiológico específico, após a instalação da síndrome de insuficiência cardíaca, nunca teve sua eficácia comprovada. O tratamento desses pacientes, portanto, em nada difere de outras etiologias<sup>2</sup>.

Hospital Santa Izabel e Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA  
Endereço para Correspondência: Fábio Vilas-Boas - Av. Juracy Magalhães Jr., 2096/109  
Cep 41920-000 - Salvador - BA  
Recebido para publicação em 11/8/03  
Aceito em 26/8/03

Dada a limitação de eficácia das alternativas terapêuticas farmacológicas vigentes para o tratamento da insuficiência cardíaca<sup>2</sup>, outras formas de tratamento vêm sendo desenvolvidas<sup>3</sup>. A demonstração da capacidade de células adultas de medula óssea de se diferenciarem *in vitro* em vários tipos celulares foi o estímulo inicial para o emprego experimental no tratamento da insuficiência cardíaca<sup>4</sup>.

Estudos preliminares do uso de células de medula óssea no tratamento da miocardiopatia chagásica crônica vêm sendo desenvolvidos no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA), no modelo de camundongos infectados por *Trypanosoma cruzi*, que apresentaram uma significativa diminuição da inflamação e regressão da fibrose após dois meses de tratamento com células de medula óssea adultas, em comparação com animais controle<sup>5</sup>.

Essas e outras evidências<sup>6-8</sup> serviram como base para o desenho de um protocolo para o emprego de terapia com células de medula óssea em pacientes com miocardiopatia chagásica.

## Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 52 anos, com três anos de diagnóstico de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Vinha evoluindo com quadro estável, porém com severa limitação funcional, em uso de digoxina 0.25mg/d, enalapril 10mg BID, furosemida 40mg/d, espironolactona 25 mg/d e carvedilol 6,25 mg BID. A pressão arterial era 120/80 mmHg, frequência cardíaca 64 bpm, frequência respiratória 18 ipm, 61 kg, apresentava estase de jugulares, pulmões limpos, bulhas normofonéticas com sopro holossistólico mitral, irradiado para axila, grau II/VI, sem B3. O fígado estava sob o rebordo costal direito e não havia edema periférico. O eletrocardiograma de 12 derivações revelava ritmo sinusal, bloqueio completo do ramo direito do feixe de His e bloqueio divisional ântero-superior. Radiografia de tórax apresentava

cardiomegalia. Os exames bioquímicos e hematológicos de rotina estavam normais: ALT 33.6 UI/l, AST 37.5 UI/l, sódio 136 mEq/l, potássio 4.4 mEq/l, glicose 83 mg/dl, hemoglobina 15.6 g/dl.

O procedimento foi realizado com o paciente sob sedação, através de cinco punções da crista de cada osso ilíaco, de onde foram retirados cerca de 50 ml de medula óssea. O material foi passado em sistema de filtragem de medula óssea (Universidade de Washington® - EUA), em seguida, as células mononucleares foram separadas através de gradiente de Ficol. Após ressuspensão em 20 ml de salina albuminada (5%), cerca de  $2,4 \times 10^8$  células foram injetadas no sistema coronariano direito e esquerdo, através de cateter de angioplastia. Foram injetados 10ml da suspensão na artéria coronária descendente anterior, lentamente em 10min, 5 ml na artéria circunflexa e 5 ml na artéria coronária direita. Doença arterial coronariana foi excluída através de coronariografia. O paciente não apresentou arritmias nem alterações eletrocardiográficas durante o procedimento. Os dados vitais permaneceram estáveis durante todo o período de internação (tab. I).

Não houve alteração nos marcadores de necrose miocárdica nem nos parâmetros bioquímicos e hematológicos (tab. II). Após 4 dias, o paciente obteve alta hospitalar, em uso das mesmas medicações que vinha utilizando previamente, acrescidas de ácido ascórbico 1g/d. No seguimento inicial de 30 dias, foram realizadas reavaliações clínicas semanais e laboratoriais ao término do período.

Observaram-se redução dos diâmetros ventriculares

pela ecocardiografia e aumento significativo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tanto pela ecocardiografia quanto pela ventriculografia radioisotópica com hemácias marcadas (fig. 1). A capacidade funcional, avaliada tanto pela classe funcional da NYHA, quanto pelo teste de corredor de 6min, apresentou melhora significativa, assim como o escore de qualidade de vida de Minnesota (tab. III).

## Discussão

A miocardiopatia chagásica é uma das principais causas de insuficiência cardíaca na América Latina e sua apresentação clínica é semelhante a outras formas de miocardiopatia dilatada. A fase crônica da doença caracteriza-se pelo processo inflamatório multifocal por células mononucleares. Nessa fase da infecção, não existe uma associação entre a presença de parasitas (*Trypanosoma cruzi*) e a intensidade da inflamação ou fibrose<sup>9</sup>.

Nas últimas décadas, várias opções terapêuticas vêm sendo desenvolvidas ou aprimoradas no sentido de retardar o progresso da disfunção ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, a reversão do processo nunca foi alcançada na sua plenitude e o prognóstico desses pacientes continua sendo bastante limitado.

A terapia celular surgiu como uma opção promissora para o tratamento de casos avançados de insuficiência cardíaca. Orlic e cols demonstraram, em camundongos infartados, o reparo do miocárdio através da formação de novas fibras cardíacas e neoangiogênese após transplante de células de medula óssea<sup>6</sup>. Strauer e cols foram os primeiros a demonstrar a exequibilidade e segurança da infusão intracoronariana de células tronco de medula óssea, para o tratamento de pacientes com miocardiopatia isquêmica<sup>7</sup>. Perin e cols demonstraram, pela primeira vez, a transferência de células mononucleares de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica, sem possibilidade de revascularização percutânea ou cirúrgica. Utilizando uma técnica de mapeamento endomiocárdico eletromecânico (NOGA), as células eram injetadas por via endocárdica na periferia da região isquêmica, resultando em melhora de parâmetros clínicos e laboratoriais<sup>8</sup>.

Este é o primeiro relato de transplante de células de medula óssea para o coração de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. O modelo da doença de Chagas é particularmente atraente para o emprego da terapia com células-tronco. Em tese, para que ocorra a fixação das células tronco no miocárdio é preciso que alguma citocina ou fator quimiotático esteja sendo produzido, atraindo as células<sup>3</sup>. Como na cardiopatia chagásica crônica ocorre produção elevada de citocinas, devida à inflamação multifocal sub-reentrante, esses fatores podem ser responsáveis pela atração, fixação e diferenciação celular<sup>9,10</sup>.

Diferentemente de experiências prévias, injetamos uma quantidade de células cerca de 10 a 20 vezes superior ( $2,4 \times 10^8$ ) ao que vinha sendo relatado em pacientes com miocardiopatia isquêmica<sup>7,8</sup>. A ausência de efeitos adversos relacionados à infusão de células em concentração mais elevada pode ser atribuída, em parte, a dois fatores: 1) emprego de re-

**Tabela I - Evolução dos dados vitais após o transplante com células de medula óssea**

	Basal	30 min	1h	6h	12h	24h
PAS (mm Hg)	120	120	110	100	103	96
PAD (mm Hg)	80	70	60	48	71	45
FC (bpm)	68	60	52	65	72	85
FR (ipm)	18	17	18	18	17	15

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória.

**Tabela II - Evolução laboratorial hematológica, bioquímica e marcadores de necrose miocárdica, após transplante de células de medula óssea**

	Basal	24h	72h	1 mês
Hemoglobina (g/dl)	15,6	14,5	15,3	14
Hematócrito (%)	45,3	42,2	44,00	42,6
Leucócitos totais (u/mm <sup>3</sup> )	7,020	5,200	6,710	8,070
Plaquetas (u/mm <sup>3</sup> )	334,00	272,00	260,000	271,00
Troponina I (ng/ml)	<0,01	0,012	-	-
CKMB (UI/l)	16,00	3,58	-	-
Uréia (mg/dl)	23,6	20	22	22
Creatinina (mg/dl)	0,87	0,90	1,10	1
AST (UI/l)	42,2	33,6	69,1	18,1
ALT (UI/l)	35,6	37,5	84,2	20,9
Sódio (mEq/l)	136	134	134	139
Potássio (mEq/l)	4,4	4,4	4,2	4,2

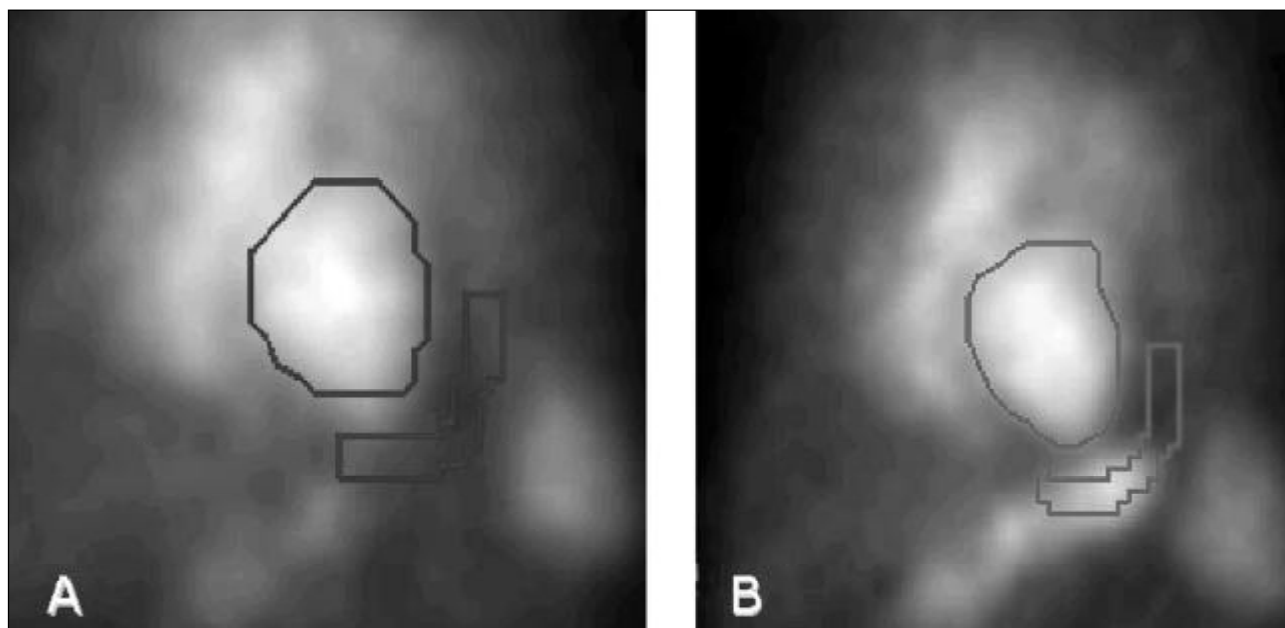


Fig. 1- Ventriculografia radioisotópica com hemácias marcadas pré (A) e pós (B) transplante de célula de medula óssea.

Tabela III - Evolução da função ventricular, capacidade funcional e qualidade de vida			
	Basal	1 mês	Variação %
DDFVE – ecocardiograma (mm)	82	76	-7,3
FEVE – ecocardiograma (%)	28	38	+35,0
FEVE – ventriculografia (%)	24	32	+33,0
Classe funcional NYHA	III	II	-
Distância caminhada no teste de 6 min (m)	513	683	+33
Escore de qualidade de vida (Minnesota)	55	06	-89

DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

gime de infusão lenta sob baixa pressão; 2) ausência de doença coronariana em vasos epicárdicos ou na microcirculação.

Outro aspecto que merece consideração é o tipo de célula empregado. Utilizamos a técnica de aspiração da medula óssea e separação de células mononucleares, dentre as quais se incluem aquelas reconhecidas como células-tronco. Uma outra forma de se obter células pluripotentes é através de estimulação da medula com fator de estimulação do crescimento de colônias (G-CSF) e retiradas, através de aféreses seriadas, das populações de células tronco presentes no sangue periférico. A desvantagem teórica em retirar células de sangue periférico acha-se no fato de não estar estabelecido qual linhagem celular é responsável pela diferenciação em cardiomiócitos. Em outras palavras, é possível que

outra linhagem das células mononucleares irá se diferenciar em cardiomiócito, ou mesmo em novos vasos, nervos, etc. Outra desvantagem teórica do emprego de células do sangue periférico é que essas células mobilizadas podem seguir, preferencialmente, uma linhagem hematopoética, tendo permanecido fixas na medula óssea as células que poderiam seguir uma linhagem cardiomiocitária.

A ausência de eventos adversos relacionados ao procedimento sugere a sua segurança. A melhora da função ventricular ocorreu de forma consistente através de dois métodos, sendo um deles o padrão-ouro para avaliação de fração de ejeção. Na ausência de mudanças no esquema terapêutico e, estando o paciente estável há mais de 2 meses, não encontramos nenhuma justificativa que pudesse explicar a melhora da função ventricular, a não ser a terapia celular. Os demais parâmetros de melhora (capacidade funcional, qualidade de vida, classe funcional) devem ser analisados com cautela, especialmente por tratar-se de variáveis subjetivas, influenciáveis pela motivação do paciente.

O caso aqui relatado demonstra que foi possível realizar a injeção intracoronariana de células transplantadas da medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, sugindo que este procedimento é potencialmente seguro e efetivo. Será necessária uma série maior de casos para confirmar se os achados observados repetem-se, justificando o início de ensaios clínicos de fase II.

## Referências

1. Dias JCP, Silveira AC and Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2002; 97(5): 603-12.
2. Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Batlouni M. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79: S-IV.
3. Körbling M and Estrov Z. Adult Stem Cells for Tissue Repair - A New Therapeutic Concept? *N Engl J Med.* 2003; 349: 570-82.
4. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284: 143.
5. Soares MBP, Lima RS, Rocha LL et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. *Am J Pathology* (in press).
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001; 410: 701-05.
7. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002; 106: 1913-18.
8. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 2294-2302.
9. Soares MBP, Pontes-de-Carvalho L, Ribeiro-dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc.* 2001; 73: 547-59.
10. Vilas-Boas F, Ribeiro-dos-Santos R, Soares MBP et al. Identification of regional differences in proinflammatory cytokine concentrations in chronic heart failure due to Chagas' cardiomyopathy: a key element in the comprehension of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 155A.