

## Cartas ao Editor

RBCCV 44205-991

### Terapia Celular Associada à Revascularização Transmiocárdica a Laser: Uma Nova Proposta no Tratamento da Angina Refratária aos Métodos Terapêuticos Atuais

Comentários ao trabalho “Terapia Celular Associada à Revascularização Transmiocárdica a Laser: Uma Nova Proposta no Tratamento da Angina Refratária aos Métodos Terapêuticos Atuais”, de autoria do Prof. Dr. Luiz Dallan, apresentado no 34º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular e publicado na edição 23.1 da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Ao analisar a literatura mundial, verifiquei a raridade desta associação de técnicas, sendo que apenas encontrei dois trabalhos do grupo do INCOR, com o relato de caso do primeiro paciente desta série, de 2005 [1], o mesmo caso apresentado em um trabalho em que a terapia celular era usada conjuntamente com revascularização convencional ou transmiocárdica a Laser, de 2006 [2], e um de H.M. Klein – Universidade de Dusseldorf na Alemanha, de 2004[3], em que a técnica foi aplicada a dois pacientes.

Em todos os trabalhos, se relatou a melhora na contratilidade ventricular esquerda, firmando-se como mais um método de revascularização coronariana, quer seja usando o antígeno de células progenitoras hematopoiéticas CD 34<sup>+</sup>, nos trabalhos do INCOR, quer seja usando as CD 133<sup>+</sup>, no trabalho de Klein [3], como concluiu Kobari [4], quando comparou CD 133<sup>+</sup> com CD 34<sup>+</sup>.

A técnica da revascularização transmiocárdica com o uso de laser (RTML), já está bem estabelecida dentro do armamentário dos procedimentos cardíacos de revascularização coronariana com a melhora da classe funcional da angina, pela *Canadian Cardiovascular Society*, na maioria dos pacientes [5].

A técnica do uso de células tronco CD133<sup>+</sup>, também já está estabelecida como sendo uma alternativa para o uso em pacientes cujas técnicas de revascularização coronarianas convencionais não são passíveis de indicação, com comprovou H.M. Klein com o seu uso isolado [6].

O uso conjunto das duas técnicas realizado por Klein, em 2004, está agora comprovado com este trabalho ao obter um excelente resultado quando de sua aplicação em nove pacientes, sem mortalidade associada à doença em estudo. No entanto, os autores não fazem referência no trabalho tanto a medidas indiretas mensuráveis de melhora do quadro geral, quer seja através de

questionários de qualidade de vida, quer seja através da medida da fração de ejeção de ventrículo esquerdo e apenas a dados indiretos de classificação de angina e índice isquêmico.

No entanto, alguns autores [7] chamam a atenção para o fato de que a sua indicação deve ser realizada apenas em pacientes em que a terapia clínica já foi otimizada e, alguns autores, sugerem que a fração de ejeção seja superior a 40%, para a obtenção dos melhores resultados, pela perda direta de massa em virtude da injúria do laser. Esta colocação é apoiada por outros grupos [8], em virtude dos resultados apresentarem uma qualidade de vida e sobrevida menor, ao final de 18 meses, para pacientes com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.

Outro ponto a ser esclarecido é o correto mecanismo de ação da RTML, em virtude de não haver um conhecimento exato do mesmo, porém com resultados de estudos, que mostram uma melhora clínica dos pacientes. Porém, no mesmo trabalho multicêntrico de Samuels [9], sugere-se que, a aplicação da RTML associada a outro método, como o uso simultâneo de fatores angiogênicos de crescimento ou de células tronco, poderia aumentar a efetividade deste. Este trabalho do Prof. Dallan seria a resposta ao estudo de Samuels, assim como o foi o trabalho de Horvath [10], em relação ao uso da RTML associada ao uso de fator de crescimento.

Gostaria de perguntar ao autor, a título de esclarecimento, o seguinte:

- 1) Acha viável a aplicação desta técnica como forma de tratamento nos casos de pacientes com características semelhantes?
- 2) O seu serviço possui um protocolo, para a inclusão, de que tipo de pacientes, nesta nova técnica?
- 3) Em caso afirmativo, qual a fração de ejeção mínima necessária para a colocação de pacientes neste protocolo?
- 4) Em relação à função ventricular esquerda, sem dúvida houve melhora da fração de ejeção porém, qual foi o percentual de aumento?
- 5) Em algum dos casos aqui apresentados se fez uso de assistência ventricular, digo balão intra-aórtico?

Parabenizo o Prof. Dallan e o seu grupo, pela excelente contribuição científica realizada para a nossa sociedade, e espero em um futuro breve, com a continuação desta linha de pesquisa,

poder ver os resultados de um estudo mais abrangente, com maior número de pacientes, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, conforme o mesmo sugere.  
Muito obrigado.

**Rui M. S. Almeida, Cascavel/PR**

#### REFERÊNCIAS

- Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, Lisboa LA, Dallan LA, Cesar LA, Krieger JE, Ramires JA, Oliveira SA. Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization for refractory angina. *Ann Thorac Surg*. 2005 Aug;80(2):712-4.
- de Oliveira SA, Gowdak LH, Buckberg G, Krieger JE; RESTORE Group. Cell biology, MRI and geometry: insight into a microscopic/macrosopic marriage. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Apr;29 Suppl 1:S259-65.
- Klein HM, Ghodsizad A, Borowski A, Saleh A, Draganov J, Poll L, Stoldt V, Feifel N, Piechaczek C, Burchardt ER, Stockschrader M, Gams E. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in combination with TMLR. A novel therapeutic option for endstage coronary heart disease: report on 2 cases. *Heart Surg Forum*. 2004;7(5):E416-9.
- Kobari L, Giarratana MC, Pflumio F, Izac B, Coulombel L, Douay L. CD133+ cell selection is an alternative to CD34+ cell selection for ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *J Hematother Stem Cell Res*. 2001 Apr;10(2):273-81.
- Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999 Sep 30;341(14):1021-8.
- Klein HM, Ghodsizad A, Marktanner R, Poll L, Voelkel T, Mohammad Hasani MR, Piechaczek C, Feifel N, Stockschrader M, Burchardt ER, Kar BJ, Gregoric I, Gams E. Intramyocardial implantation of CD133+ stem cells improved cardiac function without bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2007;10(1):E66-9.
- Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J*. 1998 Oct;19(10):1525-30.
- Guleserian KJ, Maniar HS, Camillo CJ, Bailey MS, Damiano RJ Jr, Moon MR. Quality of life and survival after transmyocardial laser revascularization with the holmium: YAG laser. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1842-7.
- Samuels L, Emery R, Lattouf O, Grosso M, AlZeerah M, Schuch D, Wehberg K, Muehrcke D, Dowling R. Transmyocardial laser therapy: a strategic approach. *Heart Surg Forum*. 2004;7(3):E218-29.

- Horvath KA, Lu CY, Robert E, Pierce GF, Greene R, Sosnowski BA, Doukas J. Improvement of myocardial contractility in a porcine model of chronic ischemia using a combined transmyocardial revascularization and gene therapy approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 May;129(5):1

#### Resposta

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Almeida e reafirmar o pioneirismo do nosso grupo com terapia celular associada à revascularização transmiocárdica a laser de CO<sub>2</sub> [1]. Temos trabalhado com a revascularização transmiocárdica a laser desde a década de 90 [2,3] e com terapia celular desde 2002 [4,5]. Os bons resultados encontrados pelo nosso grupo com o uso do laser de CO<sub>2</sub> e a comprovação da segurança com a terapia celular motivaram o estudo da associação dessas duas técnicas. Após a fase I, que demonstrou a segurança da associação da terapia celular com a revascularização transmiocárdica a laser [6,7], estamos iniciando a Fase II, com estudo prospectivo e randomizado para analisar o real benefício do sinergismo dessas duas terapias.

Quanto às suas questões, podemos dizer que o benefício dessa associação ainda não está comprovado. Portanto, em nosso meio, esse procedimento não faz parte da rotina em cirurgia cardiovascular. Tratam-se de pacientes selecionados e pertencentes a um protocolo específico. Resumidamente, os critérios de inclusão são: angina refratária a despeito de terapia clínica maximamente tolerada; isquemia miocárdica objetivamente documentada por métodos não-invasivos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo e" 50%; coronariografia com padrão obstrutivo multiarterial não passível de revascularização percutânea ou cirúrgica clássica. Após o procedimento, e com seguimento médio de 6 meses, não houve alteração significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo que foi de  $0,54 \pm 0,09$  para  $0,59 \pm 0,07$ ,  $p=0,41$ . Entretanto, o estudo com ressonância magnética mostrou redução significativa do índice isquêmico do ventrículo esquerdo, caindo de  $1,64 \pm 0,10$  (pré-operatório) para  $0,88 \pm 0,09$  (6 meses pós-operatório),  $p=0,01$ . Tal fato pode ter ocorrido pelo potencial angiogênico sinérgico dessas duas modalidades terapêuticas. Aguardamos a conclusão da fase II do estudo (prospectiva e randomizada) com a qual poderemos confirmar, ou não, essa afirmação.

**Luis Alberto de Oliveira Dallan – São Paulo/SP**

#### REFERÊNCIAS

- Schettert I, Gowdak L, Rochitte C, Lisboa L, Dallan L, Cesar L, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow cells combined to transmyocardial laser revascularization in a patient with refractory angina. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(supl 2):62.
- de Oliveira SA, Dallan LA, Lisboa LA, Chavantes MC, Cesar LA, Pardi MJ, et al. Transmyocardial laser revascularization. Early clinical experience. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(4):441-50.

3. Dallan LAO, Oliveira SA. Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser de CO<sub>2</sub>. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2000;15(2):89-104.
4. de Oliveira SA, Gowdak LH, Buckberg G, Krieger JE; RESTORE Group. Cell biology, MRI and geometry: insight into a microscopic/macrosopic marriage. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29(Suppl 1):S259-65.
5. Gowdak LH, Schettert IT, Baptista E, Lopes NL, Rochitte CE, Vieira ML, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow cells as an adjunctive therapy to incomplete myocardial revascularization: safety issues. Clinics. 2008;63(2):207-14.
6. Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, Rienzo M, Lisboa LA, Dallan LA, et al. Transmyocardial laser revascularization plus cell therapy for refractory angina. Int J Cardiol. 2008;127(2):295-7.
7. Dallan LAO, Gowdak LH, Lisboa LAF, Schettert I, Krieger JE, Cesar LAM, et al. Terapia celular associada à revascularização transmiocárdica a laser como proposta no tratamento da angina refratária. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008;23(1):46-52.

---

**Medline**

Estimado Domingo,

Fez muito bem de deletar o período ruim e de sofrimento. Espero que sua recuperação seja total e breve. Estou à disposição para o que puder ajudar. Parabéns pela indexação, que muito vai contribuir para a pós-graduação em cirurgia. Saudações,

**Francisco José Barcellos Sampaio – Editor – International Brazilian Journal of Urology. Rio de Janeiro/RJ**