

TRANSPLANTE CELULAR – NOVA PERSPECTIVA PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CELL TRANSPLANTATION – A NEW PERSPECTIVE TO HEART FAILURE TREATMENT

CLÁUDIO LÉO GELAPE*, CLÁUDIA ALVES COUTO**

RESUMO

A despeito da expectativa de alguns autores, o tratamento convencional da insuficiência cardíaca não proporciona regeneração miocárdica. Para isso, o transplante celular ou cardiomioplastia celular poderia representar nova opção de tratamento da insuficiência cardíaca e doença coronária. Células transplantadas em área isquêmica, bem como em cicatrizes de infarto prévio, melhoram a disfunção miocárdica. São necessários novos trabalhos para confirmar esses resultados, entretanto, os resultados disponíveis são promissores. O futuro próximo sinaliza como terapêutica a reconstrução do miocárdio lesado por replicação de cardiomiócitos, transplante ou ativação de células-tronco. O implante local de células da medula óssea autóloga induz angiogênese e melhora áreas isquêmicas do miocárdio, prevenindo o remodelamento ventricular e melhorando a função cardíaca.

Palavras-Chave: Insuficiência Cardíaca Congestiva; Transplante de Células; Transplante de Células-Tronco; Cardiomioplastia.

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte no mundo ocidental e o infarto agudo do miocárdio (IAM) representa um dos eventos mais comuns. No Brasil, a insuficiência coronária (ICo) sintomática pode atingir 50% dos indivíduos acima de 80 anos. De acordo com os dados do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, existem dois milhões de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) secundária à doença isquêmica, com incidência de 240.000 novos casos por ano. A mortalidade anual dos pacientes com diagnóstico de IC e classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA) é estimada em 30 a 40%.¹

Nos Estados Unidos da América, a IC congestiva secundária à ICo afeta mais de cinco milhões de pessoas, acomete aproximadamente 400.000 pacientes por ano, que apresentam mortalidade de aproximadamente 50% em cinco anos após o diagnóstico. Estima-se a mortalidade de aproximadamente 250.000 pacientes por ano e gastos em torno de 20 a 40 bilhões de dólares, incluindo serviços médico-hospitalares e medicamentos, sem contar o alto custo social. Logo, a importância desse tema é indiscutível.²

Após a obstrução de uma artéria coronária, ocorre morte celular, principalmente de cardiomiócitos que não se regeneram. O evento agudo resulta no processo de cicatrização miocárdica, também denominado remodelamento ventricular, caracterizado por alterações do tamanho, forma e função do coração, com áreas de discinesia ou acinesia miocárdica.³

Classicamente, o conceito de IC refere-se a um estado fisiopatológico em que o coração é incapaz de bombear sangue de maneira suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos ou só pode fazê-lo se as pressões de enchimento ventriculares forem muito elevadas.⁴ En-

*Cirurgião Cardiovascular do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aluno do curso de pós-graduação em cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Hepatologista do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Endereço para correspondência
Avenida Francisco Salles 1463, sala 805, CEP: 30150221, Funcionários, Belo Horizonte,mg,
e-mail: clgelape@uai.com.br

tretanto, nos últimos anos, surgiram novos conceitos. O conhecimento de vários distúrbios hemodinâmicos, que quando deflagrados estão associados a diversos eventos, como alterações sistêmicas e do miócito, necrose e apoptose celular, remodelação cardíaca e do interstício, disfunção endotelial, ativação neuro-hormonal, pró-inflamatória e de fatores do crescimento, permitiu a compreensão do caráter progressivo da IC.⁵

Questões desafiadoras relacionadas à morte de miócitos e sua substituição nas doenças miocárdicas, são debatidas com frequência na literatura. Vários autores observaram a morte de cardiomiócitos como fator determinante no desenvolvimento de disfunção ventricular na cardiomiopatia dilatada idiopática, na doença isquêmica e no envelhecimento animal e humano.⁶ Conceitos convencionais que consideram os cardiomiócitos como células terminais, sem potencial para se dividir, têm sido questionados. Em 2001, o grupo de pesquisadores liderado pelo Doutor Piero Anversa identificou miócitos em processo de mitose após IAM.⁷⁻⁸ Quaini et al.⁹ relataram uma forma de quimerismo após transplante cardíaco de corações de doadores femininos em receptores masculinos, com migração de células do receptor masculino e geração, não apenas de miócitos, mas também de células endoteliais, musculares lisas e estruturas vasculares organizadas. Presumivelmente, as células masculinas do receptor substituíram células femininas do enxerto que foram lesadas em consequência do fenômeno isquemia-reperusão e rejeição que ocorrem no transplante cardíaco. Dessa forma, pode-se inferir que existem mecanismos endógenos capazes de proporcionar a formação de miocárdio novo em corações adultos lesados. Nadal-Ginard et al.¹⁰ acreditam, que o dogma clássico considerando o cardiomiócito como célula terminal precisa ser revisto à luz dos conhecimentos atuais.

Houve progressiva melhora no tratamento da IC nos últimos anos. Até a primeira parte do século XX, o tratamento clínico era a única opção disponível para o alívio dos sintomas. Nos 25 anos seguintes, a cirurgia revolucionou os cuidados aos pacientes com ICO e ICC. Muitas técnicas cirúrgicas (plastia valvar, ventriculectomia parcial esquerda) apresentam como princípio básico o “anti-remodelamento” e visam a atuar na reconstrução da geometria ventricular, objetivando impedir a dilatação cardíaca ou mesmo restaurar sua forma elipsóide. O transplante cardíaco é uma opção de tratamento também muito utilizada. É um procedimento complexo que apresenta várias limitações e resultados heterogêneos na literatura mundial. A carência de doadores e as complicações decorrentes do uso de imunossupressores no pós-transplante são outros fatores que limitam a utilização do transplante cardíaco em larga escala. Por isso, a busca de tratamentos alternativos tem sido estimulada.

A era da revascularização biológica, que utiliza fatores de crescimento angiogênicos e transplante celular injetados em áreas isquêmicas, é uma realidade em trabalhos

experimentais e em humanos. Porém, os mecanismos responsáveis pela melhora anatômica e funcional de áreas miocárdicas isquêmicas ainda não são completamente conhecidos.¹¹

O transplante celular ou cardiomioplastia celular pode representar uma nova forma de tratamento da IC dilatada e/ou isquêmica e tem como principal objetivo aumentar o número de cardiomiócitos nas áreas de cicatriz miocárdica, com consequente melhora da função contrátil do coração.¹² Sua utilização é encorajada pelo reconhecimento da colonização bem sucedida de miocárdios isquêmicos por células musculares transplantadas. Em corações transplantados de cães com distrofia muscular de Duchenne e que não expressam a proteína distrofina, a presença de células positivas para essa proteína foi verificada após o transplante celular. Além disso, observaram-se cardiomiócitos fetais nas bordas das regiões infartadas, o que reforça a possibilidade da hipótese de colonização do miocárdio.

Vários tipos de células (mioblastos esqueléticos, cardiomiócitos fetais, células tronco embrionárias e adultas) vêm sendo utilizados para o implante, com resultados variados.¹⁴⁻¹⁵ Os mioblastos esqueléticos são células precursoras de fibra muscular esquelética e estão presentes em mamíferos adultos como células quiescentes que, se ativadas, proliferam e substituem a musculatura *in vivo*. Podem ser cultivadas *in vitro* de maneira eficaz. Chiu et al.¹⁶ foram capazes de identificar células doadas em corações isquêmicos várias semanas após seu implante. Scorsin et al.¹⁴ não identificaram junções gap entre as células, porém, observaram melhora da função ventricular nos animais transplantados com cardiomiócitos fetais e mioblastos esqueléticos.

Scorsin et al.¹⁴ têm demonstrado melhora da função ventricular, aferida por ecocardiograma ou imagem de doppler tecidual, após enxerto de cardiomiócitos em áreas infartadas. Cardiomiócitos fetais apresentam como vantagem a sua capacidade de entrar no ciclo celular e desenvolver conexões com as células receptoras, melhorando a função cardíaca. Entretanto, problemas éticos relacionados à origem fetal dessas células e principalmente a necessidade de imunossupressão após o transplante limitam sua utilização.

A habilidade das células-tronco em se diferenciar sob alguns estímulos e se tornarem especializadas fazem delas únicas, com grande potencial terapêutico e importantes para estudos experimentais. Estas são capazes de se renovar, produzir elevado número de genitores diferenciados e regeneração tecidual. São divididas em dois grupos, as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas. Segundo Semsarian¹⁷, as células-tronco embrionárias são raras e têm sido obtidas de duas fontes principais, os embriões humanos provenientes de clínicas de fertilização e de tecidos fetais de gestações interrompidas. Atualmente, as pesquisas com células-tronco embrionárias têm sido

limitadas por falta de consenso, do ponto de vista ético, quanto à utilização.

As células-tronco adultas foram descritas em vários tipos de tecidos, tais como pele, intestino e medula óssea (MO). Tomita et al.⁵ trataram células da MO com 5-azacitidina (5-AZA), análogo da citidina e desmetilador do DNA, obtendo, assim, cardiomiócitos *in vitro*, possivelmente pela ativação de gene específico miogênico MyoD. Os cardiomiócitos foram transplantados em regiões de cicatriz de infarto prévio, observando-se limitação da área de cicatriz, menos dilatação ventricular e aumento da angiogênese regional. Houve, ainda, integração e formação de junções celulares com produção de proteínas contráteis e conseqüente melhora da função miocárdica. Segundo Etzion et al.¹⁸, as propriedades mitogênicas da 5-azacitidina, com efeitos incertos, podem limitar seu uso na prática clínica.

As células-tronco, quando transplantadas em regiões doentes ou lesadas, sofrem processo de *homing* e colonizam essas áreas. Mecanismos moleculares e celulares que governam esse processo são pouco entendidos, mas incluem fatores do microambiente, receptores *homing* e moléculas de adesão. Mais recentemente, Donald et al.¹⁹ demonstraram a importância do ambiente cardíaco, os chamados nichos, para promoção da diferenciação de células-tronco adultas da MO em cardiomiócitos *in vivo*. Nove dias após a injeção intracardiaca, o novo miocárdio formado apresentava vasos sanguíneos e ocupava 68% da área lesada. Terada et al.²⁰ observaram, em estudo experimental com ratos transgênicos, a fusão espontânea das células da MO, que podem adotar o fenótipo das células receptoras, processo denominado transdiferenciação celular. Deb et al.²¹ observaram que a MO pode funcionar como contribuidora extracardiaca de células miocárdicas *in vivo*.

Strauer et al.²² demonstraram pela primeira vez em humanos que a injeção intracoronária de células mononucleares da MO pós-IAM, via cateterismo, é técnica segura e efetiva e produz melhora do volume sistólico final e contratilidade miocárdica. Esses autores utilizaram toda a linhagem de células mononucleares da MO e não uma subpopulação, com o objetivo de aproveitar o seu grande e heterogêneo potencial regenerativo. Essas células colonizaram a área infartada, sofreram transdiferenciação e melhoraram a função cardíaca.

Recentemente, Perin et al.²³ realizaram implante de células mononucleares no endocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica. Os pesquisadores utilizaram cateter posicionado no endocárdio isquêmico dos pacientes, identificado por imagem eletromecânica. Após dois meses, verificou-se melhora significativa da fração de ejeção e da qualidade de vida. No entanto, os autores destacaram, nas conclusões, a necessidade de ensaios clínicos randomizados e a inclusão de mais pacientes para confirmação dos resultados, visando à aplicabilidade clínica de rotina do tratamento proposto.

Existem várias questões em aberto que deverão ser respondidas, considerando-se o transplante celular no pós-infarto.²⁴ Qual é a expectativa de vida das células transplantadas e seu comportamento após implante? Qual tipo celular é mais eficaz? Há possibilidade de transformação tumoral das células transplantadas? Qual seria a melhor via, cirúrgica ou coronariana, para o implante celular? Após implante, haveria potencial arritmogênico significativo? Respostas para essas questões só virão após anos de estudos prospectivos, experimentais e clínicos, advindos de uma linha de pesquisa bem definida nessa área.

Doenças como o Parkinson, diabetes *mellitus*, artrite reumatóide e IAM, causadas por perda ou disfunção de células diferenciadas, potencialmente podem ser curadas com a terapia celular, a partir do transplante de células saudáveis. Trabalhos em número crescente, relacionados à utilização de células-tronco como substitutos teciduais (tecido nervoso, hepático, pancreático e miocárdico), têm demonstrado resultados promissores. O transplante de células em doenças neurodegenerativas e o transplante de pele, ossos e cartilagem também têm sido encorajados. O uso da terapia celular trará novas perspectivas e contribuirá, certamente, para o desenvolvimento biológico, da engenharia genética e do transplante de células. O trabalho conjunto de biólogos, geneticistas, cirurgiões cardiovasculares e cardiologistas seria o ideal para o desenvolvimento ordenado, visando a definir as aplicações clínicas do transplante celular na insuficiência coronária e cardíaca.²⁵

Vários relatos sobre a melhora dos pacientes com insuficiência cardíaca após terapia celular foram publicados. Entretanto, são necessários estudos mais profundos, randomizados e controlados para confirmação dos dados preliminares. Não está certo se a melhora funcional dos pacientes se acompanha de aumento substancial de vasos sanguíneos e cardiomiócitos nas regiões previamente tratadas com a terapia celular.²⁶

SUMMARY

Despite the hopes of some investigators, conventional treatment for heart failure does not achieve myocardial regeneration. For that, cell transplantation or cellular cardiomyoplasty could represent a new option to treat heart failure and coronary heart disease. Cells transplanted in to myocardium scar tissue and ischemic areas improved heart failure. Although much remains to be studied and confirmed, this therapy is promising and warrants further investigation. The possibility of reconstituting dead myocardium by endogenous cardiomyocyte replication, transplantation, or activation of stem cells is being advanced, and will be a major subject of future research. The local implantation of autologous bone marrow cells induces angiogenesis and improves the perfusion of ischemic

myocardium, thereby preventing left ventricular remodeling and improving deteriorated cardiac function.

Key words: Heart Failure, Congestive; Cell Transplantation; Stem Cell Transplantation; Cardiomyoplasty.

REFERÊNCIAS

- Pachón JCM, Camargo Do Carmo RF, Novis RF, Silva RDM, Kreimer S, Palomeque VV. Marca-passo no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva de pacientes com cardiomiopatia dilatada. São Paulo: Série Monografias Dante Pazzanese, 2001.
- Guarita-Souza LC, Carvalho RG, Pouzet B, Vilquin JT, Garcin I, Menasché P, Brofman PS, Scorsin M. O transplante de células mioblásticas esqueléticas e de células cardíacas no infarto do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc 2002; 17 (4): 293-384.
- Wang J, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RJ. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: Feasibility and potencial clinical advantages. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120(5): 999-1006.
- Wang JS, Shum-Tim D, Chedrawy E, Chiu RC. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiologic and therapeutic implications. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122(4): 699-705.
- Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DAG, Kim EJ, Sakai T, Jia ZQ. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. Circulation 1999; 100 (supl II): 247-56.
- Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. J Clin Invest 1999; 103: 697-705.
- Frishman W, Anversa P. Stem cell therapy for myocardium regeneration: the future is now. Heart Dis 2002; 4(4): 205.
- Anversa P. Myocyte death in the pathological heart. Circ Res 2000; 86(2):121-9.
- Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. N Engl J Med 2002; 346(1):5-15.
- NADAL-GINARD B, ANVERSA P. Chimera or not chimera? Circ Res 2002; 90 (9):E72.
- Losordo DW, Kawamamoto A. Biological revascularization and the interventional molecular cardiologist. Circulation. 2002 Dec 10; 106 (24):3002-5.
- Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Masjesky MW, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin Invest 2001; 107(11): 1395-1402.
- Orlic D, Jonathan M, Arai A E. Stem Cells for Myocardial Regeneration. Circ Res 2002; 91(12):1092-1102.
- Scorsin M, Hagege A, Vilquin J-T, Fiszman M, Marotte F, Samuel J-L, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function, J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119(6):1169-75.
- Scorsin M, Guarita-Souza LC. Cellular transplantation for the treatment of heart failure: State of the Art. Arq Bras Cardiol 2003; 77 (2): 103-6.
- Chedrawy EG, Wang J-S, Nguyen DM, Shum-Tim D, Chiu RCJ. Incorporation and integration of implanted myogenic and stem cells into native myocardial fibers: anatomic basis for functional improvements. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124(3): 584-90.
- Semsarian C. Stem cells in cardiovascular disease: from cell biology to clinical therapy. Intern Med J 2002; 32(5-6):259-65.
- Etzion S, Kedes L, Kolner R, Leor J. Myocardium regeneration: Present and future trends. Am J Cardio Drugs 2001; 1(4): 233-44.
- Donald O, Jan K, Stefano C, Igor J, Stacie M, Baosheng L, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410(6829): 701-5.
- Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz D, Nakano Y et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. Nature 2002; 416 (6880): 542-5.
- Deb A, Wang S, Skelding K, Miller D, Simper D, Caplice N. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. Circulation 2003; 107(9):1247-9.
- Strauer B, Brehm M, Zeuz T, Kosterling M, Hernandez A, Sorg R et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106(15): 1913-8.
- Perin E, Hans D, Radovan B, Silva S, Sousa S, Mesquita C et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003; 107(18), 2294-302.
- Hagege AA, Vilquin J-T, Bruneval P, Menasché P. Regeneration of the myocardium: A new role in the treatment of ischemic heart disease? Hypertension 2001, 38(6):1412-5.
- Hagege AA, Menasché P. Cellular cardiomyoplasty: a new hope in heart failure? Heart 2000; 84(5):465-6.
- Harsdorf RV, Poole-Wilson PA, Dietz R. Regenerative capacity of the myocardium: implications for treatment of heart failure. Lancet 2004; 363:1306-13.