

Implantes de células-tronco para o tratamento de miocardiopatia isquêmica: uma revisão sistemática metanálise

Stem cell implants for the treatment of ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis

Luiza Marques de Souza¹, Iana Albuquerque Gomes¹, Isa Maria de Camargo Silva¹, José Fabri Júnior¹

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade global. O remodelamento cardíaco adverso após o IAM frequentemente resulta em insuficiência cardíaca, mesmo com avanços terapêuticos como a angioplastia primária. Nesse contexto, surgem terapias regenerativas, como o uso de células-tronco e enxertos biológicos, para promover a regeneração tecidual e prevenir o remodelamento ventricular. **Objetivos:** Investigar implantes de células-tronco no tratamento de miocardiopatia isquêmica. **Métodos:** Esta revisão sistemática incluiu ensaios clínicos controlados e estudos experimentais publicados entre 2013 e setembro de 2023 que avaliaram implantes de células-tronco para regeneração cardíaca em cardiomiopatia isquêmica. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO em inglês, espanhol e português. Revisões, relatos de caso, revisões narrativas e estudos sem grupo controle foram excluídos. O risco de viés foi avaliado utilizando a lista de verificação do Instituto Joanna Briggs. A seleção dos estudos seguiu as diretrizes PRISMA e os dados foram analisados utilizando o software *OpenMetaAnalyst*. **Resultados:** Inicialmente, foram identificados 41 estudos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 6 permaneceram para a análise final, com uma amostra de 397 participantes. Os estudos analisaram variáveis como mortalidade, proBNT, FEVE e taxa de infarto, demonstrando a segurança da intervenção e uma melhora modesta na fração de ejeção ventricular com o uso de células-tronco, porém sem impacto significativo nos desfechos clínicos a longo prazo. **Discussão:** Os trabalhos avaliaram potencial na sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento, porém ainda com desafios no que concerne a falta de significância estatística dessa terapêutica. Um fator de destaque é a ausência de um espaço amostral elevado de pacientes em todos os estudos aqui observados que permitisse uma randomização adequada e que poderia reduzir a chance de vieses. **Conclusão:** A terapia com células derivadas da medula óssea (BMCs) é uma abordagem promissora para a insuficiência cardíaca isquêmica e STEMI, mostrando potencial para melhorar a função cardíaca, especialmente com certos subtipos celulares. Contudo, a heterogeneidade dos resultados e a falta de impacto consistente em desfechos primários limitam sua aplicação clínica. O avanço depende da melhor padronização de protocolos e estratégias personalizadas para cada grupo de interesse avaliado, sendo necessário mais estudos e com um número amostral maior, para possivelmente consolidar essa terapia como prática de rotina na cardiologia.

Palavras-chave: Células-tronco; Terapia gênica; Regeneração; Miocárdio; Isquemia miocárdica.

¹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Enio Roberto Pietra Pedroso
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais.
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor correspondente:

Luiza Marques de Souza
Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA),
Minas Gerais, Brasil.
E-mail: luizams2223@gmail.com

Fontes apoiadoras:

O estudo foi financiado pela Faculdade SUPREMA, com apoio institucional por seis meses.

Financiamento e inscrição:

Este trabalho de revisão sistemática foi financiado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora-SUPREMA, por meio de apoio institucional concedido ao grupo de pesquisa, com duração de 6 meses. O financiamento teve início em 2023, contemplando recursos para acesso a bases de dados, softwares de gerenciamento bibliográfico e suporte técnico durante o desenvolvimento do estudo.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the main causes of global mortality. Adverse cardiac remodeling after AMI often results in heart failure, even with therapeutic advances such as primary angioplasty. In this context, regenerative therapies emerge, such as the use of stem cells and biological grafts, to promote tissue regeneration and prevent ventricular remodeling. Objectives: To investigate stem cell implants in the treatment of ischemic cardiomyopathy. **Methods:** This systematic review included controlled clinical trials and experimental studies published between 2013 and September 2023 that evaluated stem cell implants for cardiac regeneration in ischemic cardiomyopathy. Searches were conducted in PubMed, LILACS, and SciELO databases in English, Spanish, and Portuguese. Reviews, case reports, narrative reviews, and studies without a control group were excluded. Risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute checklist. Study selection followed PRISMA guidelines, and data were analyzed using OpenMetaAnalyst software. **Results:** Initially, 41 studies were identified and after applying the inclusion and exclusion criteria, only 6 remained for the final analysis, which had a sample space of 397 participants. The studies analyzed variables such as mortality, proBNT, LVEF, and infarction rate and demonstrated safety of the intervention and modest improvement in ventricular ejection fraction with the use of stem cells, but without significant impact on long-term clinical outcomes. **Discussion:** This systematic review evaluated the use of bone marrow-derived cells (BMCs) in cardiac regeneration in patients with ischemic heart failure and STEMI. Studies suggest modest improvement in cardiac function, favorable ventricular remodeling, and reduction of heart failure biomarkers after intramyocardial administration of the cells. Some cell phenotypes, such as CD31+ and CD45+CD31+, showed an association with greater reduction in infarct size. However, the results were heterogeneous and not always statistically significant. The main limitations included small sample size, lack of standardization of protocols, and methodological variability. Furthermore, there was no consistent impact on robust clinical outcomes such as mortality and rehospitalization. Despite this, cell therapy shows potential as a complementary strategy in the treatment of advanced heart failure, and larger multicenter studies are needed to confirm its clinical efficacy. **Conclusion:** Bone marrow-derived cell (BMC) therapy is a promising approach for ischemic heart failure and STEMI, showing potential to improve cardiac function, especially with certain cell subtypes. However, the heterogeneity of the results and the lack of consistent impact on primary outcomes limit its clinical application. Progress depends on better standardization of protocols and personalized strategies for each group of interest evaluated, and further studies and with a larger sample size are needed to possibly consolidate this therapy as a routine practice in cardiology.

Keywords: Stem cells; Genetic therapy; Regeneration; Heart; Myocardial ischemia.

Conflito de Interesses:

Não há.

Registro PROSPERO:

Revisão sistemática registrada sob CRD420251016178.

Recebido em: 30 Julho 2025.

Aprovado em: 14 Junho 2026.

Data de Publicação: 19 Outubro 2026.

DOI: 10.5935/2238-3182.2026e36213

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade no mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) uma das suas formas clínicas mais críticas. Embora

intervenções de reperfusão, como a angioplastia primária, tenham melhorado substancialmente a sobrevida dos pacientes na fase aguda, a restauração abrupta do fluxo sanguíneo em tecido isquêmico deflagra um processo inflamatório e cicatricial que pode comprometer de forma progressiva

a estrutura e a função do miocárdio. O remodelamento ventricular adverso, frequentemente observado após o IAM, está diretamente associado à disfunção sistólica e à evolução para insuficiência cardíaca, contribuindo para o aumento da morbimortalidade a longo prazo.

Nesse contexto, a medicina regenerativa tem emergido como uma abordagem inovadora com o potencial de modificar o curso evolutivo da doença isquêmica cardíaca. Diferentemente das estratégias tradicionais, centradas na preservação da função residual, as terapias regenerativas buscam restaurar a arquitetura tecidual e a performance funcional do miocárdio por meio de mecanismos biológicos de reparo e regeneração. Entre essas abordagens, destacam-se o emprego de células-tronco com propriedades cardiogênicas e parácrinas, bem como o uso de biomateriais autólogos que atuam como arcabouços biológicos para suporte à regeneração miocárdica.

Tais estratégias visam não apenas à limitação da extensão do dano isquêmico, mas também a reconstituição da matriz extracelular e a integração funcional das áreas infartadas com o miocárdio viável remanescente. A aplicabilidade clínica dessas abordagens, contudo, ainda demanda robustez metodológica e validação translacional, dada a heterogeneidade dos protocolos, dos tipos celulares utilizados e dos modelos de lesão cardíaca empregados nos estudos.

Diante desse cenário promissor, mas ainda em construção, torna-se imprescindível revisar criticamente os fundamentos biológicos e clínicos das intervenções regenerativas no IAM. O presente trabalho tem como objetivo analisar as principais estratégias baseadas em terapias celulares e em enxertos biológicos autólogos aplicadas ao contexto do infarto miocárdico, discutindo suas evidências, limitações e perspectivas para integração na prática clínica.

MÉTODOS

PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática e metanálise foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) (localizado no tópico materiais suplementares ao final da revisão) e estão registradas no PROSPERO sob o número de identificação CRD420251016178.

FONTES DE INFORMAÇÃO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram analisadas as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, abrangendo artigos científicos que atendem aos critérios de inclusão definidos como Ensaios Clínicos Controlados e Estudos Experimentais publicados entre 2013 e setembro de 2023, nos idiomas inglês, espanhol e português. A última data de busca foi em setembro de 2023. Esses estudos investigaram o uso de implantes de células-tronco na regeneração cardíaca, atendendo às especificações metodológicas definidas. Por outro lado, foram excluídas

Revisões Sistemáticas, Relatos de Caso, Revisões Narrativas e estudos sem controle.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A estratégia de busca foi mediada pela construção da frase de pesquisa formada pelos operadores booleanos com os termos: ("Stem Cells" OR "Stem Cell" OR "Progenitor Cells" OR "Progenitor Cell" OR "Mother Cells" OR "Mother Cell" OR "Colony-Forming Unit" OR "Colony Forming Unit" OR "Colony-Forming Units" OR "Colony Forming Units") AND (Heart OR Cardiac) AND (Regeneration OR Regenerations OR "Endogenous Regeneration"). Ademais foram aplicados os seguintes filtros: texto completo gratuito, ensaios clínicos, metanálises, estudos controlados randomizados, artigos publicados nos últimos 10 anos e realizados em seres humanos.

PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas. Na primeira etapa, um revisor eliminou as duplicatas. Na segunda etapa, dois revisores independentes fizeram a triagem inicial pela leitura dos títulos, seguida da análise dos resumos, e, por último, exclusão de artigos cujo tema ou população não se alinharam com o objetivo do estudo. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas pela consulta a um terceiro revisor.

PROCESSO DE RECOLHA DOS DADOS E DADOS DOS ITENS

A coleta de dados foi realizada por um revisor independente que utilizou um formulário padronizado feito na planilha eletrônica da Microsoft, o Excel, que incluiu informações sobre a identificação do estudo (autor, ano de publicação, DOI), o tipo de delineamento de estudo, o nível de evidência científica, a estratégia PICO, as características da amostra (número de participantes do grupo controle e experimental, sexo, idade, taxa de mortalidade, taxa de morbidade, taxa de sobrevida e taxa de re-hospitalizações), descrição detalhada dos métodos, dos resultados, da discussão e da conclusão de cada artigo selecionado. Os dados coletados foram organizados e apresentados na tabela Excel do material suplementar (sTabela 1).

RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando o *checklist* da *Joanna Briggs Institute*, sendo conduzida por 2 revisores independentes e o terceiro revisor avaliou as discordâncias existentes. O instrumento utilizado foi a planilha eletrônica Excel para documentar e demonstrar os resultados obtidos.

MEDIDAS DE EFEITO

Os desfechos avaliados incluíram FEVE, tamanho do infarto, níveis de NT-proBNP, re-hospitalização, mortalidade e classe funcional NYHA. Para os desfechos dicotômicos foram calculados os riscos relativos (RR) ou *odds ratios* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Já para os desfechos contínuos, foram utilizadas diferenças de médias (DM) ou diferenças de médias padronizadas

(DMP). A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do teste de I^2 , e modelos de efeitos fixos ou randômicos foram aplicados conforme apropriado. Todas as análises foram conduzidas no *software OpenMetaAnalyst*.

MÉTODO DE SÍNTESE

Para cada síntese realizada, foram selecionados os estudos que, além de atenderem aos critérios de inclusão descritos no item 5 do protocolo PRISMA, apresentavam intervenções, grupos controle e desfechos comparáveis entre si. Também foram considerados os desfechos relatados, como fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), níveis de NT-proBNP, tamanho do infarto, classe funcional NYHA, re-hospitalização e mortalidade. Os resultados dos estudos individuais foram apresentados em tabelas descritivas. As sínteses quantitativas foram representadas por meio de gráficos de floresta (*forest plots*), com intervalos de confiança (IC) de 95%. Foram calculadas medidas de efeito apropriadas para cada tipo de desfecho, como riscos relativos (RR), *odds ratios* (OR), diferenças de medias (DM) e diferenças de médias padronizadas (DMP). As representações visuais foram elaboradas com o auxílio do programa Excel e do *software OpenMetaAnalyst*, desenvolvido pela *Brown University (Center for Evidence-Based Medicine)*.

Embora tenha sido observada heterogeneidade em alguns dos desfechos avaliados, não foram realizadas análises de subgrupos ou meta-regressões devido ao número limitado de estudos disponíveis e à variabilidade insuficiente nas características clínicas relatadas. A decisão visou a evitar conclusões pouco robustas ou estatisticamente não confiáveis.

Análises de sensibilidade não foram realizadas, considerando o número limitado de estudos incluídos em algumas comparações e a baixa variação metodológica entre eles. Futuras atualizações da revisão, com maior volume de dados, poderão incorporar esse tipo de avaliação para aumentar a robustez das conclusões.

AValiação do viés reportado

Devido ao número limitado de estudos incluídos ($n = 6$), não foi possível realizar testes estatísticos formais para avaliar viés de publicação, como o gráfico de funil ou o teste de Egger, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas. Em substituição, foi realizada uma avaliação qualitativa da completude dos dados relatados nos artigos. Foram observados os desfechos pré-estabelecidos em relação aos efetivamente reportados, a presença de possíveis omissões seletivas e eventuais conflitos de interesse. Essas estratégias visam a identificar indícios indiretos de viés de publicação ou viés de não divulgação de resultados.

AValiação do grau de confiança

A certeza da evidência para cada desfecho principal foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Desse modo a evidência foi classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa. A avaliação foi

conduzida de forma independente por dois revisores, com consenso em caso de divergência.

RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 41 artigos nos bancos de dados. Não houve necessidade de remoção por duplicidade. Após a leitura dos títulos, 24 artigos foram considerados relevantes, com a exclusão de 17 por não atenderem aos critérios de seleção. Em seguida, a leitura dos resumos resultou na inclusão de 19 artigos, com a exclusão de 5 por não apresentarem informações relevantes ao tema proposto. Posteriormente, 13 estudos foram incluídos por atingirem os objetivos da revisão, sendo 6 excluídos nesta etapa. A análise da população estudada permitiu selecionar 6 artigos condizentes com a proposta da pesquisa, enquanto 7 foram descartados por incompatibilidade com o foco populacional desejado. Por fim, foram incluídos 6 artigos para a análise qualitativa e quantitativa, compondo a base de dados final da revisão sistemática. Além disso, as exclusões foram devidamente justificadas ao longo do processo. Os principais motivos incluíram falta de alinhamento com os critérios de inclusão, abordagem de populações distintas e irrelevância para a pergunta norteadora do estudo, conforme a Figura 1.

RESULTADOS INDIVIDUAIS E DAS SÍNTESES POR DESFECHO

Os seis ensaios clínicos avaliaram diferentes desfechos relacionados ao uso de células-tronco da medula óssea (BMC) comparadas ao placebo em pacientes com doença cardíaca isquêmica¹⁻⁶. No total, foram analisadas 11 variáveis clínicas, sendo destacadas neste trabalho aquelas com dados suficientes para estimativas estatísticas comparáveis entre os grupos. Entre esses dados, estão evidenciadas a seguir: a mortalidade, NT-proBNP, tamanho do infarto, FEVE.

Ademais, como forma sintetizar os achados por meio desta revisão sistemática, a Tabela 1 foi criada a fim de apresentar de forma resumida a quantidade de pacientes iniciais por estudo e suas respectivas taxas de acordo com os desfechos dos estudos.

Outrossim, abaixo segue uma breve descrição, também por desfecho, dos resultados com um gráfico o qual compara o resultado dos 6 estudos (Figura 2) e o Gráfico de floresta ao final para sumarizar os resultados por diferença média (Figura 3).

MORTALIDADE

No desfecho de mortalidade, foi observado 1 óbito entre 5 pacientes no grupo BMC (20%) e nenhum óbito no grupo placebo (0%). Aplicando correção de continuidade, o risco relativo (RR) foi estimado em 2,5 (IC 95%: 0,13–48,85), e a *odds ratio* (OR) foi de 3,0 (IC 95%: 0,095–95,18). Apesar da tendência numérica desfavorável ao grupo BMC, os resultados não alcançaram significância estatística.

NT-PROBNP

Os níveis médios de NT-proBNP diminuíram 996,4 pg/mL no grupo BMC e 680,3 pg/mL no grupo placebo, com diferença média entre grupos de -316,1 pg/mL (IC

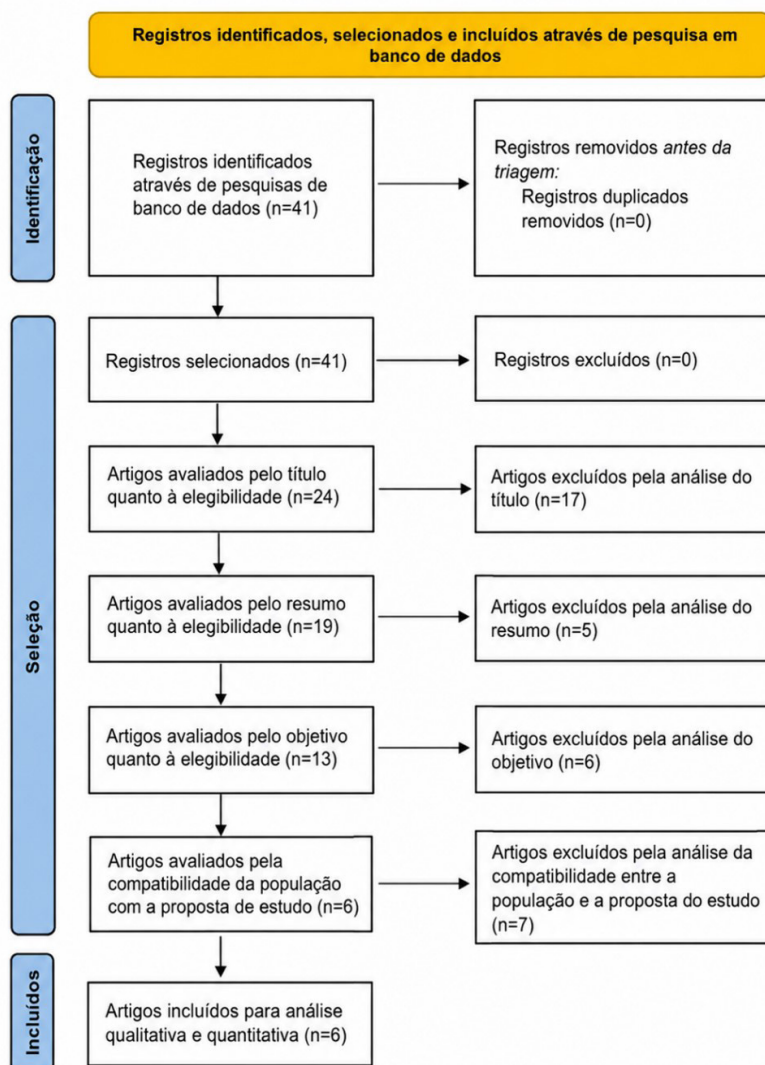


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, seleção, avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão.

Tabela 1. Síntese dos principais desfechos avaliados nos estudos incluídos, contemplando mortalidade, níveis de NT-proBNP, tamanho do infarto e fração de ejeção ventricular esquerda, com comparação dos resultados entre os grupos, medidas de efeito e respectivos intervalos de confiança.

Desfecho	Resultados do Grupo BMC	Resultados do Controle/Placebo	Análise Comparativa	Medida de Efeito / IC	Interpretação
Mortalidade	1 morte entre 5 pacientes (20%)	Nenhuma morte observada (0%)	Mortalidade numericamente maior no grupo BMC	RR = 2,5 (IC 95%: 0,13–48,85); OR = 3,0 (IC 95%: 0,095–95,18)	Não houve diferença estatisticamente significativa devido a intervalos de confiança amplos e tamanho de amostra pequeno
NT-proBNP	Redução média de 996,4 pg/mL	Redução média de 680,3 pg/mL	Maior redução de biomarcadores no grupo BMC	Diferença média = -316,1 pg/mL (IC 95%: -1410,4 a 778,2)	Sugere possível melhora no status de insuficiência cardíaca, mas sem significância estatística

Tamanho do Infarto	Tamanho residual do infarto após 1 ano: 10,1%	Tamanho residual do infarto após 1 ano: 11,4%	Menor tamanho do infarto observado com terapia BMC	Diferença média = 1,3% (IC 95%: -0,65 a 3,25)	Indica possível redução na lesão do miocárdio, embora não seja estatisticamente robusta
Fração de Ejeção do Ventricular Esquerdo (LVEF)	Aumento médio de 5,1%	Aumento médio de 2,8%	Maior melhora na função ventricular no grupo BMC	Diferença média = 2,3% (IC 95%: -4,0 a 8,6)	Demonstra uma tendência favorável para a recuperação da função cardíaca sem confirmação estatística significativa
Remodelação cardíaca	Remodelação ventricular favorável relatada em alguns estudos	Mudanças de reforma menos expressivas	Benefício sugestivo com implantação intramiocárdica de células-tronco	Heterogêneo entre estudos	Os resultados variaram conforme o desenho do estudo e o fenótipo celular
Resultados de Segurança	Nenhum efeito adverso grave relacionado a procedimentos foi reportado	Perfil de segurança semelhante	Terapia geralmente considerada segura	—	A implantação de células-tronco demonstrou segurança aceitável nos ensaios incluídos
Status Funcional / Classe NYHA	Melhora modesta nos sintomas e na capacidade funcional	Melhora menor ou ausente	Melhor evolução clínica em pacientes tratados	Medidas variáveis entre os estudos	A relevância clínica permanece incerta devido à heterogeneidade
Resultados Clínicos Gerais	Benefícios modestos qualitativos e quantitativos	Resultados da terapia convencional mantidos	Tendência favorável à regeneração e recuperação cardíaca	Nenhum impacto consistente nos resultados difíceis	A falta de redução significativa na mortalidade ou re-hospitalização limita a aplicabilidade clínica imediata

95%: -1410,4 a 778,2). Apesar da maior redução no grupo tratado, o intervalo de confiança incluiu o zero, não sendo estatisticamente significativo.

TAMANHO DO INFARTO

Após um ano, o tamanho do infarto residual médio foi de 10,1% no grupo BMC e 11,4% no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi de 1,3% (IC 95%: -0,65 a 3,25). Esses resultados sugerem um possível benefício clínico do grupo BMC, mas sem significância estatística robusta nos estudos individuais.

FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO (FEVE)

O aumento médio da FEVE foi de 5,1% no grupo BMC contra 2,8% no placebo, resultando em diferença de 2,3% (IC 95%: -4,0 a 8,6). Assim como nos demais desfechos contínuos, a análise sugere tendência favorável ao BMC, mas sem significância estatística.

RISCO DE VIÉS

Dos seis estudos avaliados, quatro apresentaram baixo risco de viés, enquanto dois foram classificados como de risco moderado. As principais incertezas nos estudos com baixo risco estavam relacionadas à intervenção, medida dos resultados e acompanhamento dos participantes. Já os estudos com risco moderado apresentaram fragilidades na alocação dos grupos, cegamento, intervenção e análise dos participantes conforme a randomização. As informações foram dispostas nas Tabelas 2 e 3.

VIÉSES REPORTADOS

O resumo dos achados dos estudos avaliados destaca a importância de considerar as incertezas relacionadas à intervenção, cegamento e alocação ao interpretar os resultados. O Estudo REGENERATE - AMI apresenta incertezas significativas que afetam a confiabilidade

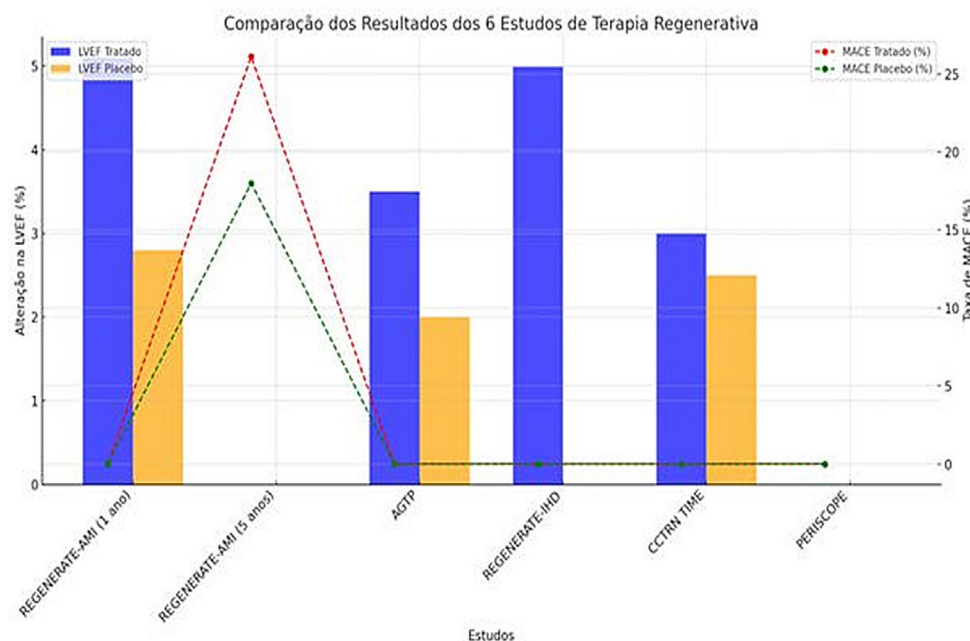


Figura 2. Gráfico misto com barras agrupadas e linhas pontilhadas, com dois eixos verticais (LVEF e MACE)

Legenda: Comparação dos resultados de seis estudos sobre terapias regenerativas no tratamento de miocardiopatia isquêmica. As barras representam a alteração percentual na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) para os grupos tratados e placebo. As linhas pontilhadas mostram a taxa de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) onde os dados estão disponíveis. O gráfico evidencia variações nos desfechos entre as diferentes abordagens terapêuticas avaliada.

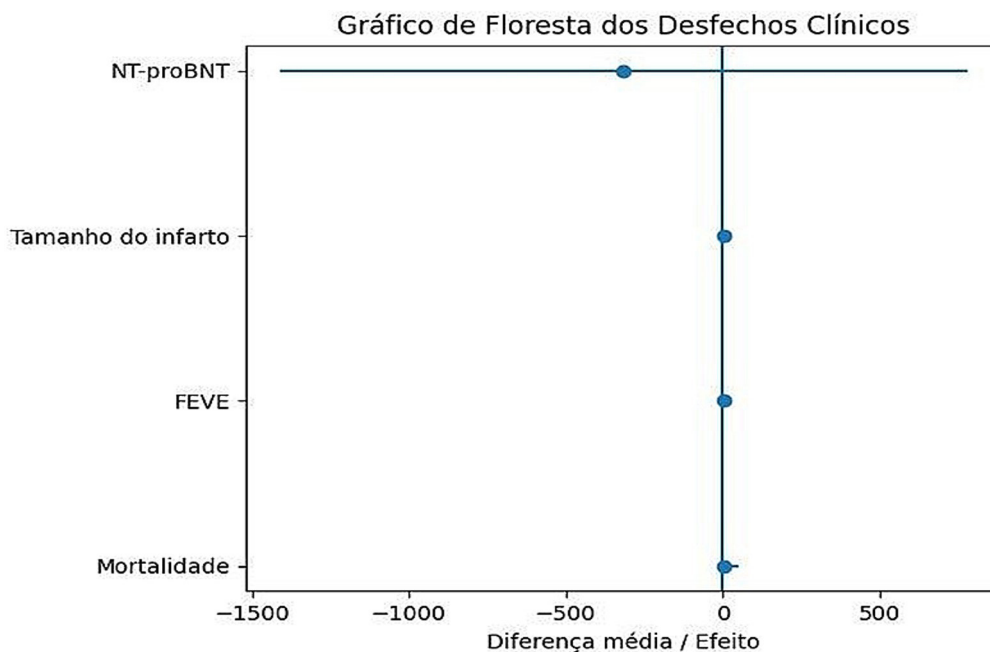


Figura 3. Análise Visual – Gráfico de Floresta.

Legenda: Gráfico de floresta dos desfechos contínuos analisados. As linhas azuis indicam os intervalos de confiança de 95%, e os pontos azuis representam a diferença média observada entre os grupos BMC e placebo. A linha vertical cinza representa o valor nulo (diferença = 0).

Tabela 2. Avaliação do Risco de Viés de acordo com a lista de verificação de avaliação crítica de “Joanna Briggs 2023” para ensaios clínicos randomizados.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Mathur et al. (2022)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Confuso	Confuso	Sim	Confuso	Sim	Não	Sim	Sim
Bayes-Genis et al. (2016)	Sim	Confuso	Sim	Confuso	Sim	Confuso	Sim	Sim	Confuso	Sim	Não	Sim	Sim
Choudry et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Confuso	Sim	Sim	Confuso	Sim	Sim	Sim	Sim
Choudhury et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Confuso	Sim	Sim	Confuso	Sim	Não	Sim	Sim
Bayes-Genis et al. (2024)	Sim	Confuso	Sim	Confuso	Não	Confuso	Sim	Sim	Confuso	Sim	Confuso	Sim	Sim

Validade interna: a) Viés relacionado à seleção e alocação
1 - A verdadeira randomização foi usada para a atribuição de participantes a grupos de tratamento?
2 - A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?

3 - Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?
b) Viés relacionado à administração da intervenção/exposição
4 - Os participantes estavam cegos para a atribuição de tratamento?
5 - Aqueles que ministravam o tratamento eram cegos para a atribuição do tratamento?
6 - Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica além da intervenção de interesse?

c) Viés relacionado à avaliação, detecção e mensuração do desfecho
7 - Os avaliadores de resultados estavam cegos para a atribuição do tratamento?
8 - Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?
9 - Os resultados foram medidos de forma confiável?

d) Viés relacionado à retenção de participantes
10 - O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos foram descritas?

Validade da conclusão estatística

11 - Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?
12 - A análise estatística apropriada foi usada?
13 - O desenho do estudo foi apropriado?

Tabela 3. Avaliação do Risco de Viés de acordo com a lista de verificação de avaliação crítica de “Joanna Briggs 2023” para estudos de coorte.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Schutt et al. (2015) ⁶	Sim	Sim	Confuso	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Confuso	Sim
1- Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2- As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas a grupos expostos e não expostos? 3- A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4- Foram identificados fatores de confusão? 5- Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? 6- Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7- Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8- O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9- O acompanhamento foi completo e, se não, os motivos da perda foram descritos e explorados? 10- Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11- A análise estatística apropriada foi usada?											

de seus achados, enquanto o REGENERATE – IHD demonstra um risco baixo de viés, oferecendo conclusões mais confiáveis. Já os Estudos AGTP e PERICOSPE apresentam risco moderado de viés, potencialmente comprometendo a interpretação dos resultados, especialmente devido a problemas com alocação e cegamento. Por outro lado, o Estudo CCTRN TIME revela um risco baixo, indicando maior confiabilidade em suas conclusões.

DISCUSSÃO

Mormente, é válido ressaltar que alguns estudos científicos têm demonstrado que o uso de células-tronco em situações de isquemia miocárdica promove reconstituição do tecido lesado, por meio da angiogênese e mecanismos antiapoptóticos, permitindo, portanto, a redução da inflamação e da fibrose, conforme elucidado por Rebouças et al (2020)⁷. Consoante Matsuda et al. (2014)⁸ os benefícios dessa terapêutica advêm de células-tronco hematopoiéticas, mioblastos esqueléticos e cardiomiócitos fetais, para que, de fato, se alcance os efeitos benéficos da terapia.

Desse modo, os achados desta revisão sistemática reforçam e ampliam as evidências previamente descritas por Rebouças et al. (2020) and Matsuda et al. (2014), uma vez que ressaltam o impacto potencial da terapia com células derivadas da medula óssea (BMCs) na regeneração cardíaca, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segment ST (STEMI)^{1,2}. Os estudos incluídos demonstram que a administração intramiocárdica de BMCs pode melhorar a função cardíaca, reduzir biomarcadores de insuficiência e contribuir para a remodelação ventricular favorável^{1,4}. Além disso, foi identificado que certos fenótipos celulares, como CD31+, CD45+CD31+ e CD45+CD31low, estão associados a uma maior redução do tamanho do infarto, sugerindo que a eficácia da terapia pode depender das características específicas das células injetadas⁶.

A revisão sistemática conduzida por Tsilimigras et al. (2017)⁹ sobre a terapia com células-tronco em doenças cardíacas congênitas apresenta uma convergência importante com o presente estudo: ambos os trabalhos destacam o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração miocárdica e na melhora da função cardíaca. Entretanto, assim como observado na presente revisão, o estudo de Tsilimigras et al. (2017)⁹ também evidencia limitações significativas relacionadas ao tamanho reduzido das amostras, heterogeneidade metodológica e falta de padronização nos protocolos terapêuticos, fatores que comprometem a generalização dos resultados e a adoção da terapia como prática clínica consolidada.

De maneira geral, os achados sugerem que a administração intramiocárdica de BMCs pode ter um efeito benéfico na recuperação da função cardíaca, embora os resultados sejam heterogêneos e nem sempre estatisticamente significativo^{1,2,4}.

A avaliação crítica dos estudos avaliados indica que as abordagens de terapia regenerativa têm potencial, mas resultados clínicos consistentes ainda são um desafio^{3,5}. Cabe destacar que a maior limitação encontrada durante a análise dos estudos se refere às amostras avaliadas, haja vista que nenhum dos estudos apresentou uma amostra que representasse um número expressivo de pacientes, sendo limitada a no máximo 100 participantes^{1,3}. Desse modo, houve dificuldade em avaliar os efeitos desse tipo de propedêutica a nível populacional. As evidências científicas analisadas parecem sugerir incremento da função cardíaca em resultados modestos qualitativa e quantitativamente^{2,4}. Porém, os resultados conflitantes entre os estudos ressaltam desafios importantes na aplicação clínica da terapia celular. A variabilidade na resposta dos pacientes pode estar relacionada a múltiplos fatores, como características individuais, tempo de administração após o evento isquêmico, viabilidade celular e a via de administração⁶. Além disso, a ausência de impacto significativo em desfechos clínicos robustos, como mortalidade ou re-hospitalizações, limita a aplicabilidade imediata da terapia na prática clínica^{2,4}.

Entretanto, os achados sugerem que a terapia celular pode ser uma estratégia complementar no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada ou STEMI, especialmente para aqueles cuja terapêutica convencional não é efetiva^{3,5}. A melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, na qualidade de vida e na classe funcional NYHA indica um potencial benefício clínico, ainda que modesto^{2,4}. Além disso, a identificação de biomarcadores celulares específicos pode auxiliar na seleção de pacientes mais responsivos à terapia, permitindo uma abordagem mais personalizada⁶.

Apesar do seguimento rigoroso das diretrizes do PRISMA 2020 e do registro prévio no PROSPERO, alguns limites metodológicos devem ser considerados. A busca foi realizada em três bases de dados, o que, embora relevante, pode ter deixado de fora estudos indexados em outras fontes. Além disso, a inclusão foi restrita a publicações em inglês, espanhol e português, o que pode ter introduzido viés de idioma, excluindo potenciais evidências relevantes em outras línguas. Embora a seleção dos estudos e a extração dos dados tenham sido realizadas por três revisores de forma independente, o processo ainda está sujeito a julgamentos subjetivos. A avaliação do risco de viés foi conduzida com a ferramenta da Joanna Briggs Institute, reconhecida por sua qualidade, mas que, como qualquer instrumento, depende da interpretação dos avaliadores e pode apresentar limitações quanto à padronização entre revisores.

O maior desafio para a implementação clínica da terapia celular em cardiologia é a variabilidade dos resultados e a ausência de impacto significativo em desfechos clínicos robustos, como mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíaca^{1,5}. Além disso, a necessidade de padronização na obtenção, processamento e aplicação

das células BMCs, bem como a definição do momento ideal para a administração, representa uma barreira para a ampla adoção do tratamento. Estudos multicêntricos mais abrangentes são necessários para confirmar a eficácia da terapia e estabelecer protocolos clínicos bem definidos^{2,4}.

CONCLUSÃO

A terapia celular com células derivadas da medula óssea (BMCs) representa uma abordagem inovadora no manejo da insuficiência cardíaca isquêmica e do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (STEMI)^{1,2,4,6}. Os estudos analisados demonstram que a administração intramiocárdica das BMCs pode promover melhora na função cardíaca e nos sintomas de insuficiência cardíaca, especialmente quando associada a fatores celulares específicos, como a presença de células CD31+ e CD45+CD31low⁶. No entanto, a heterogeneidade dos resultados evidencia a necessidade de maior refinamento nos critérios de seleção dos pacientes e na padronização dos protocolos terapêuticos^{2,4,5}.

A aplicabilidade clínica ainda enfrenta desafios, sobretudo pela ausência de impacto consistente em desfechos clínicos primários, como remodelação cardíaca sustentada e redução da mortalidade^{2,3,5}. O maior entendimento das propriedades funcionais das células, aliado a estratégias personalizadas de terapia, pode ser a chave para potencializar os benefícios e superar as limitações atuais^{4,6}.

Dessa forma, a terapia celular ainda não se consolidou como uma alternativa de rotina na cardiologia, mas seu potencial terapêutico é evidente em casos específicos^{1,3,5}. Estudos futuros devem focar na estratificação de pacientes e na otimização dos métodos de administração para transformar essa estratégia promissora em um tratamento eficaz e acessível para a regeneração do miocárdio isquêmico^{2,5,6}.

AGRADECIMENTOS

Os Materiais Suplementares podem ser acessados na página do artigo em nosso site e através dos seguintes links::

- PRISMA 2020 Checklist para Resumo
- PRISMA 2020 Checklist
- sTabela 1. Artigos selecionados características

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita – análise e edição. Administração do Projeto, Supervisão & Escrita – rascunho original. Validação, Software. Recursos & Aquisição de Financiamento. Curadoria de Dados & Análise Formal. Todos os autores contribuíram igualmente nos referidos tópicos.

COPYRIGHT

Copyright© 2025 Marques de Souza et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Choudry F, Hamshere S, Saunders N, Veerapen J, Bavnbeek K, Knight C, et al. A randomized double-blind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):256-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv493>.
2. Mathur A, Sim DS, Choudry F, Veerapen J, Colicchia M, Turlejski T, et al. Five-year follow-up of intracoronary autologous cell therapy in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1152-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13786>.
3. Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Cámara ML, Teis A, Lupón J, Llibre C, et al. First-in-man safety and efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in patients with a myocardial scar. *EBioMedicine*. 2016;7:248-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.027>.
4. Choudhury T, Mozid A, Hamshere S, Yeo C, Pellaton C, Samer Arnous, et al. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2016 Oct 28;19(1):138-47.
5. Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Monguió-Tortajada M, Cámara ML, Prat-Vidal C, Cediel G, et al. Implantation of a double allogeneic human engineered tissue graft on damaged heart: insights from the PERISCOPE phase I clinical trial. *EBioMedicine* (Amsterdam). 2024 Abr 1;102:105060.
6. Schutt RC, Trachtenberg BH, Cooke JP, Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, et al. Bone marrow characteristics associated with changes in infarct size after STEMI: a biorepository evaluation from the CCTRN TIME trial. 2015 Feb;116(1):99107.
7. Rebouças JS, Santos-Magalhaes N, Formiga FR. Cardiac Regeneration using Growth Factors: Advances and Challenges. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):271-5.
8. Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, et al. Human cardiac stem cells with reduced notch signaling show enhanced therapeutic potential in rat acute infarction model. *Circ J*. 2014;78(1):222-31.
9. Tsilimigras D, Oikonomou E, Moris D, Schizas D, Economopoulos KP, Mylonas KS. Stem Cell Therapy for Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *Circulation*. 2017 Dez;136(24):2373-85.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.