

## Ensaio clínico no Brasil para doenças cardíacas utilizando células-tronco

Clinical trials using stem cells to treat heart diseases in Brazil

**Isolmar Schettert**<sup>1</sup>

O impacto epidemiológico das doenças cardiovasculares é impressionante, sendo a principal causa de morte mundial desde meados da última década até as projeções para 2030. Assim, o investimento em linhas de pesquisa e ensaios clínicos com células-tronco é considerado estratégico por entidades públicas e privadas de diversos países.

Os estudos clínicos utilizando células-tronco da medula óssea em cardiologia começaram no Brasil em 2002, usando como premissa para sua realização dados laboratoriais obtidos com modelos animais que demonstravam a melhora funcional e isquêmica de áreas do coração quando as células-tronco eram utilizadas em animais com infarto agudo do miocárdio<sup>1,2</sup>. Os pontos fundamentais destes ensaios clínicos foram: avaliar a segurança do uso de células-tronco em pacientes com cardiopatias; utilizar procedimentos GMP (*good manufacturing practice*) ideais para uso clínico; possuir aprovação da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), órgão federal responsável pelos estudos com seres humanos. As instituições responsáveis pelos primeiros estudos em território nacional investigaram a aplicação de células-tronco em cardiopatia dilatada com insuficiência cardíaca, coronariopatia crônica e cardiopatia chagásica.

Em janeiro de 2004, os Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia iniciaram o Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias - EMRTCC - com os seguintes centros e as respectivas doenças: Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras (RJ), miocardiopatia dilatada; Instituto do Coração - InCor (SP), doença isquêmica crônica do coração; Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ), infarto agudo do miocárdio; FioCruz (BA), cardiopatia chagásica<sup>5</sup>. O objetivo deste ensaio clínico é avaliar através de um estudo randomizado e duplo-cego um grupo de trezentos pacientes para cada uma destas doenças com relação à melhora na função cardíaca e à área isquêmica. Este estudo está em andamento e sua previsão de término é 2008<sup>6</sup>. É importante notar que todos os centros envolvidos já demonstraram *expertise* na área de terapia celular em cardiologia com vários trabalhos publicados<sup>7,8,9</sup>.

Outros ensaios clínicos de fase III estão em andamento em diversas partes do mundo e estudos clínicos com pacientes infartados foram publicados recentemente sugerindo que a terapia celular com células-tronco obtidas da medula óssea diminui o número de eventos adversos; porém, seu benefício ao longo prazo ainda é questionável<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Apesar de diversos tratamentos bem-sucedidos não possuírem o conhecimento preciso do seu mecanismo de ação exato quando foram inicialmente utilizados (exemplo do uso da aspirina), uma causa de apreensão na comunidade científica e médica é a incerteza do modo de ação das células-tronco na recuperação de áreas cardíacas. Uma consequência disto é um confronto nos anais científicos e na mídia em geral entre grupos relatando o sucesso ou os possíveis efeitos colaterais da terapia celular em cardiologia<sup>15</sup>.

Os ensaios clínicos serão fundamentais para consolidar alguns dos argumentos que sugerem ser a terapia celular uma realidade para pacientes com doenças cardíacas. Estes argumentos baseiam-se em:

- A intenção funcional a ser obtida é essencialmente mecânica e dependente diretamente de duas variáveis: capacidade contrátil sincrônica e capacidade perfusional vascular (o cérebro e o fígado, em contraste, desempenham funções de outra complexidade e necessitam de outras análises em qualquer proposta de terapia celular)<sup>16</sup>;
- As áreas de remodelação tecidual e angiogênese utilizam modelos cardiovasculares e já implementaram diversos conhecimentos nesta área<sup>2,3</sup>;
- A área da cardiologia foi uma das pioneiras em usar as terapias celulares como possibilidade terapêutica na insuficiência cardíaca com o uso de células musculares lisas e mioblastos<sup>17</sup>;
- Os modelos de experimentação animal podem fornecer informações essenciais na aplicabilidade da terapia celular em cardiologia<sup>18</sup>;
- Tecnologias de acesso cardíaco através de cirurgias ou por cateterismo;
- Tecnologia imagenológica que permite a obtenção de dados anatômicos e funcionais clínicos com alta precisão;
- A prevalência das doenças cardiovasculares;

<sup>1</sup> Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, InCor, USP; CordVida, banco de células-tronco do cordão umbilical. schettert@incor.usp.br

- A capacidade de realização em vários centros de cardiologia no mundo de estudos epidemiológicos com evidente poder estatístico.

Por outro lado, alguns riscos devem ser considerados ao realizarmos os ensaios clínicos com células-tronco em cardiologia:

- Lesão miocárdica e formação aneurismática a curto ou longo prazo pela liberação de metaloproteases e fenômenos intrínsecos à remodelação tecidual. Em modelos animais onde houve a injeção de leucócitos e liberação de proteases, houve a formação aneurismática e ruptura miocárdica<sup>18</sup>;

- O uso de células em áreas de lesão cardíaca ou vascular cardíaco pode potencialmente implicar no risco de alterações neoplásicas locais. O risco de transformação neoplásica no local da terapia celular encontra substrato em riscos potenciais relacionados à própria alteração da arquitetural local, à imunossupressão e à manipulação das células-tronco<sup>19</sup>.

- Instabilidade de lesão aterosclerótica, aumentando o risco coronariano. A incorporação de células-tronco, progenitoras endoteliais e monócitos, além do risco de lesão local pela liberação de proteases já foram descritas principalmente ao se utilizar fatores estimuladores e pela introdução via cateter de grande quantidade de células<sup>20,21,22</sup>.

- Foco arritmogênico distinto com arritmias cardíacas. Estas alterações já estão descritas para os implantes de mioblastos, porém, alguns modelos animais utilizando células-tronco apresentaram alterações no ritmo cardíaco após sua implantação<sup>23,24</sup>.

Somente os estudos clínicos em andamento poderão fornecer respostas para identificar quem vai beneficiar-se ou não do uso de células-tronco.

No Brasil, os grupos envolvidos com os ensaios clínicos em cardiologia seguem normas rigorosas estabelecidas por entidades federais e possuem seus registros internacionais, podendo sofrer auditorias de organismos estrangeiros e, principalmente, demonstrar seus resultados de maneira inequívoca<sup>6</sup>. Um dos principais benefícios, porém, está na formação técnica em terapia celular com implicações tecnológicas desta área no Brasil. Os centros responsáveis do EMRTCC contam com diversos centros colaboradores que devem adaptar-se para a realização dos ensaios clínicos propostos e, em contrapartida, irão se beneficiar ao obter a tecnologia da obtenção, manipulação e uso das células-tronco para a cardiologia.

A realização dos ensaios clínicos para terapia celular com células-tronco em cardiologia está em acordo com a velocidade com que são obtidos os resultados dos experimentos realizados na área de pesquisa básica, o que nos permite supor um possível ciclo virtuoso onde as descobertas da bancada de experimentos podem ser rapidamente testadas e aplicadas à prática clínica.

## Referências

1. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410:701-705.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10344-10349.
3. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106:3009-17.
4. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
5. Brasil. Ministério da Ciência e Tecnologia. Seleção pública de propostas para apoio ao estudo multicêntrico randomizado de terapia celular em cardiopatias. [acessado 2007 Out 10] Disponível em: [www.finep.gov.br/fundos\\_setoriais/outras\\_chamadas/editais/chamada\\_publica\\_terapia\\_celular\\_cardiopatias.pdf](http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/outras_chamadas/editais/chamada_publica_terapia_celular_cardiopatias.pdf)
6. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, Feitosa G, Vilas-Boas F, Oliveira SA, Silva SA, Bozza AZ, Borojevic R, de Carvalho ACC. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies - MiHeart Study. *Trials* 2007; 8:2.
7. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, Silva, Suzana A, Sousa ALS, Mesquita CT, Rossi MID, Carvalho ACC, Dutra HS, Dohmann HJF, Silva GV, Belém L, Vivacqua R, Rangel FOD, Esporcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JAR, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107:2294-302.
8. 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; 80:712-4.
9. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota A, Almeida AJG. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82:185-7.

10. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holscherman H, Yu J, Corti R, Mathey D, Hamm C, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher A. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1210-1221.
11. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, Teupe C, Pistorius K, Martin H, Abolmaali ND, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1222-1232.
12. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Groggaard HK, Bjornerheim R, Brekke M, Müller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinchmann JE, Forfang K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1199-1209.
13. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmas A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:113-121.
14. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A and Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113:1287-1294.
15. Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gnechi M, Wang K, Pratt RE, Dzau VJ. Molecular and cell-based therapies for protection, rescue, and repair of ischemic myocardium: reasons for cautious optimism. *Circulation* 2004; 109:2386-2393.
16. Dimmeler S, Zeiher AM. Wanted! The best cell for cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:464-466.
17. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-660.
18. Luttun A, Dewerchin M, Collen D, Carmeliet P. The role of proteinases in angiogenesis, heart development, restenosis, atherosclerosis, myocardial ischemia, and stroke: insights from genetic studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2:407-16.
19. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 2004; 432: 324-331.
20. Saiura A, Sata M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med*. 2001; 7:382-383.
21. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Toku-hisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002; 8: 403-409.
22. Yoon YS, Park JS, Tkebuchava T, Luederman C, Losordo DW. Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3154-3157.
23. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC Jr. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002; 106:1294-1299.
24. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2070-2072.

---

### Terapias com células de medula óssea para cardiopatia chagásica e hepatopatias crônicas: do modelo animal para o paciente

Bone marrow stem cell therapies for Chagas' disease cardiopathy and chronic hepatopathies: from the animal model to the patient

Milena Botelho Pereira Soares<sup>2</sup>  
Ricardo Ribeiro dos Santos<sup>3</sup>

### Terapias com células-tronco

O aumento progressivo da idade média das populações humanas, e em particular das populações urbanas, gera a necessidade de garantir cada vez mais a qualidade da vida, compatível com um custo e uma carga social aceitáveis. As doenças degenerativas são a causa principal e crescente do aumento da carga social, levando à deterioração da qualidade de vida e ao aumento dos custos da assistência médica. Neste contexto, destaca-se a medicina regenerativa, que visa à estimulação e ampliação da capacidade natural de regeneração de tecidos lesados.

A busca de métodos para o reparo de problemas biológicos causados por lesões, doenças ou pelo envelhecimento tem sido impulsionada pela descoberta de células-tronco com capacidade de auto-replicação e de diferenciação em diversos tipos celulares, que abrem caminhos para a sua utilização no reparo de tecidos e órgãos lesados. Em vez de substituir um órgão lesado de um in-

---

<sup>2</sup> Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, CPqGM-FIOCRUZ. milena@bahia.fiocruz.br

<sup>3</sup> Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, CPqGM-FIOCRUZ. ricardoribeiro@bahia.fiocruz.br