

Artigo
Original

3

Avaliação da Função Diastólica após o Transplante Autólogo, Intracoronário, de Células Mononucleares da Medula Óssea em Pacientes Submetidos à Angioplastia Primária

Left Ventricle Diastolic Function after Intracoronary Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation in Patients Treated for Primary Angioplasty

Julio Cesar Tolentino Junior, Fernanda Belloni Nogueira, Suzana Alves da Silva, André Luiz Silveira Souza, Marcelo Bittencourt, Andréa Haddad, Arnaldo Rabischoffsky, Luciano Belém, Radovan Borojevic, Hans Fernando Dohmann

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Palavras-chave: Células mononucleares, Infarto, Função diastólica

Key words: Mononuclear cells, Infarction, Diastolic function

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea (TACMMO) sobre a função diastólica (FD) do ventrículo esquerdo, através do ecocardiograma (ECO) com Doppler Tecidual (DT).

Métodos: Estudo randomizado e aberto. Foram incluídos 9 pacientes (7 homens), admitidos no Hospital Pró-Cardíaco com IAM com supradesnívelamento do segmento ST e submetidos à angioplastia primária coronariana com sucesso. Estavam entre o 3^o e 5^o dias pós-infarto, com disfunção segmentar no ECO e defeito fixo de perfusão maior que 10% na área relacionada ao infarto na cintigrafia de repouso. Foram acompanhados por 3 meses e distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: grupo tratado com TACMMO (GT; n=6) e grupo-controle (GC; n=3). O ECO foi arquivado digitalmente e analisado de forma "cega". Foi estudado o fluxo diastólico mitral (FDM), incluindo-se os picos E, A e relação E/A. Ao DT avaliaram-se os picos E' e A' do anel mitral (AM) lateral (E'lat e A'lat) e septal (E's e A's), além das relações E'lat/A'lat, E's/A's e entre os picos E e E'lat(E/E').

Resultados: No GT, normalizou-se o FDM em 2 pacientes. No GC piorou o FDM em 1 paciente, sem melhora nos outros 2. Ao DT, ocorreu normalização da FD em 3 pacientes no AM lateral e em 2 pacientes no AM septal, sem melhora no GC. OE'lat diminuiu no GC e aumentou no GT. A E'lat/A'lat não mudou no GC, porém aumentou no GT. A E/E' aumentou no GC e diminuiu no GT.

Conclusões: Nos pacientes estudados, a FD analisada pelo FDM e pelo DT apresentou melhor evolução no grupo com TACMMO.

Abstract

Objective: Evaluate the effects of intracoronary autologous bone marrow mononuclear cells transplantation (ABMMCT) over left ventricle diastolic function (LVDF) by using Tissue Doppler imaging (TD) Echocardiography.

Methods: Open label concealed randomized clinical trial. Nine pts (7 male), were submitted to successful percutaneous coronary intervention (PCI) for ST elevation acute myocardial infarction from the outlet of this study. Patients were enrolled in the protocol if they had wall motion abnormalities on echocardiography and a fixed perfusion defect on the single-photon emission computed tomography (SPECT) in the related coronary artery. Patients were followed for 3 months and randomly assigned in 2 groups: treated with ABMMCT (TG, n=6) and a control group (CG, n=3). Echocardiogram were digitally stored on Vivid 7 and evaluated in a blinded way. The following parameters were important: pattern of diastolic mitral inflow (DMI), E peak, A peak, and E/A relation. At DT were examined at mitral annulus E' peak and A' peak on lateral (E' lat and A'lat) and septal (E's and A's) walls, E'lat/A'lat relation, E's/A's relation and E/E'lat (E/E').

Results: At TG, DMI turned into normal in 2 pts. At CG had worsened of DMI in 1 pt and lack of improvement in the other two. At TDI, lateral mitral annulus LVDF normalized in 3 pts at TG, and had no improvement at CG. At TDI, septal mitral annulus LVDF normalized in 2 pts at TG, and had no improvement at CG. E'lat shortened at CG and increased at TG. E'lat/A'lat relation became unaltered at CG, and increased at TG. E/E' relation increased in CG and was reduced at TG.

Conclusions: In this group of pts, LVDF, analyzed by DMI and TDI, showed improvement in the TG in comparison with CG.

Introdução

No infarto agudo do miocárdio (IAM), a pronta perfusão da artéria ocluída tem reduzido as taxas de mortalidade nos primeiros dias do evento. Apesar de todo o arsenal terapêutico para prevenir o remodelamento ventricular pós-infarto, este continua sendo uma significativa causa de insuficiência cardíaca (IC) e morte^{1,2}.

A medula óssea contém células-tronco adultas multipotentes com alta capacidade de diferenciação. Estudos experimentais sugerem que células progenitoras derivadas da medula óssea são capazes de atuar na regeneração do miocárdio com infarto e aumentar a neovascularização da região isquêmica^{3,4,5,6}.

Em estudos clínicos, o transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea (TACMMO) por via intracoronariana, nos primeiros dias após o IAM, tem melhorado a função sistólica do VE no período de acompanhamento de 3 e 6 meses^{7,8}.

A IC pós-infarto por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo tem sido amplamente estudada, e o prognóstico está diretamente relacionado ao tamanho e função sistólica do VE. Contudo, tem se observado que a disfunção diastólica do VE está comumente presente nas fases iniciais e tardias após o infarto e podem estar correlacionadas com um curso adverso. A evolução para disfunção diastólica avançada prediz um mau prognóstico no IAM^{9,10,11}.

O ecocardiograma com Doppler pulsado e colorido para análise do fluxo diastólico mitral (FDM) e o implemento do Doppler tecidual (DT), que permite a obtenção das velocidades intramiocárdicas, são métodos não-invasivos de alta acurácia no estudo da função diastólica do VE. Índices ecocardiográficos que sugerem elevadas pressões de enchimento do VE estão associados ao remodelamento ventricular, aumento na incidência de IC e redução da sobrevida^{12,13}.

Os ensaios clínicos não analisam de forma pormenorizada a ação do TACMMO, por via intracoronariana, na evolução da função diastólica em pacientes com IAM.

O objetivo deste trabalho foi avaliar se o TACMMO para a circulação coronariana relacionada ao IAM, no período entre o terceiro e quinto dias após este evento, correlacionava-se com uma melhor evolução da função diastólica do VE.

Metodologia

Este estudo é um ensaio clínico, randomizado, controlado e aberto. Todos os exames foram analisados por dois ecocardiografistas que permaneceram "cegos" em relação à alocação dos pacientes.

Casuística

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter idade entre 18 e 75 anos, estar entre o 3° e 5° dias após o infarto, apresentar defeito fixo da perfusão maior que 10% na área da artéria relacionada ao infarto na cintigrafia miocárdica de repouso (SPECT MIBI com nitrato sublingual) e apresentar alteração da contratilidade segmentar ao ecocardiograma (hipocinesia, acinesia ou discinesia) na parede relacionada ao infarto.

Os pacientes foram incluídos no protocolo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e submetidos à randomização em bloco, por sorteio, para o uso da terapia celular ou não. Com isso, os participantes do estudo foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: aquele tratado com TACMMO (GT) e o grupo em que não foi utilizada a terapia celular, ou seja, o grupo-controle (GC).

Métodos

Terapia celular

As células-tronco da medula óssea (CT-MO) foram retiradas da crista ilíaca posterior, com anestesia local e sedação, no setor de terapia intensiva. Um volume total de aproximadamente 100ml foi aspirado por punções nas cristas ilíacas. O material foi enviado à equipe da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde células mononucleares foram selecionadas e então reenviadas ao Hospital Pró-Cardíaco.

As células mononucleares da medula óssea foram implantadas na artéria relacionada ao infarto, atingindo um total entre 100 a 200 × 10⁶ células (diluídas para um volume total de 10ml a 20ml de solução). As células foram infundidas através do lúmen de um cateter balão *over-the-wire* insuflado no local da lesão culpada pelo infarto miocárdico.

Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos ao estudo ecocardiográfico antes da inclusão no protocolo, nas primeiras 24 horas após o procedimento angiográfico com implante ou não de CT-MO, em 15 dias, 1 mês, 2 meses e no terceiro mês de acompanhamento.

Os exames foram realizados por dois examinadores "cegos" em relação à alocação dos pacientes, com um aparelho da marca GE, modelo Vivid 7, utilizando-se um transdutor de 3MHZ e utilização de imagem em segunda harmônica. Houve arquivamento digital de todos os exames, para posterior análise.

A função diastólica foi avaliada mediante o estudo do fluxo diastólico mitral (FDM) e do Doppler tecidual (DT), obtido das bordas lateral e septal do anel mitral (AM).

Para a obtenção do FDM foi utilizado o corte apical de quatro câmaras. Durante a diástole, o volume de amostra do Doppler pulsado foi posicionado no interior da cavidade ventricular esquerda, junto à borda livre dos folhetos mitrais. Foram obtidas as velocidades máximas das ondas E (E) e A (A), a relação entre E e A (E/A), o tempo de desaceleração da onda E (TDE) e o tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV). O FDM foi considerado normal nos indivíduos com relação E/A menor que 1,0, TDE menor que 220 milissegundos (msec) e TRIV inferior a 100msec, mesmo durante a realização da manobra de Valsalva. A disfunção diastólica do VE foi classificada em leve, moderada e grave, correspondendo à redução do relaxamento (RR), fluxo pseudonormal (FPN) e fluxo restritivo (FR), respectivamente. Considerou-se RR quando a E/A, TDE e TRIV apresentaram valores menores que 1,0, maiores que 220msec e superiores a 110msec, respectivamente. Para o FPN, o FDM deveria ter valores de E/A entre 1,0 e 2,0, TDE de 150msec a 200 msec e TRIV entre 60msec e 100msec, que se apresentassem com características de RR durante a manobra de Valsalva. O FR é o estágio mais avançado, caracterizando-se por E/A maior que 2,0, TDE menor que 150msec e TRIV inferior a 60msec.

Para a obtenção do DT, foi usado o corte apical de quatro câmaras, com um volume de amostra colocado nas bordas lateral e medial do anel mitral. Os componentes diastólicos do DT foram obtidos através das velocidades miocárdicas diastólicas precoce (E') e tardia (A'). No AM lateral foram analisados os picos de velocidade de E'(E'lat), A'(A'lat) e a relação entre E'lat e A'lat (E'lat/A'lat). No AM septal também estudaram-se estas velocidades (E's e A's) e a relação entre E's e A's (E's/A's). Para caracterizar disfunção diastólica, as relações entre E'/A' deveriam estar com valores menores que 1,0 (E' menor que A'). Para estimar as pressões de enchimento do VE, foi utilizada a relação entre a onda E do FDM e a E' da borda lateral do AM (E/E'). A obtenção de E'lat e A'lat são exemplificadas na Figura 1.

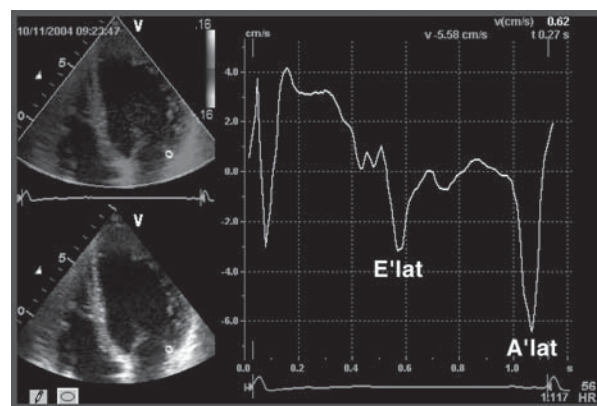


Figura 1
Obtenção de E'lat e A'lat ao Doppler tecidual

Análise estatística

Os resultados foram descritos como média \pm desvio padrão. O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para a análise de amostras independentes (entre os dois grupos) e aplicou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon para amostras não-independentes (análise evolutiva do mesmo grupo), determinando-se o nível de significância em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Características demográficas e evolução clínica

As características demográficas dos dois grupos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1

Características demográficas da população estudada

	GC (n= 3)	GT (n=6)
Idade (anos)	56 \pm 10	60 \pm 15
Índice de massa corporal	28 \pm 3,0	25 \pm 2,5
Sexo masculino	2 (66,6%)	5 (83,3%)
Sexo feminino	1 (33,3%)	1 (16,6%)
Hipertensão arterial	2 (66,6%)	3 (50,0%)
Diabetes mellitus	0	1 (16,6%)
Dislipidemia	3 (100%)	3 (50,0%)
Tabagismo	1 (33,3%)	2 (33,3%)
História de IAM	1 (33,3%)	1 (16,6%)
IAM de parede anterior	2 (66,6%)	4 (66,6%)
IAM de parede inferior	1 (33,3%)	2 (33,3%)
Fluxo TIMI III após reperfusão	3 (100%)	6 (100%)

Neste tempo de acompanhamento não ocorrem complicações relacionadas à punção da medula óssea ou coronariografia, re-infarto, reestenose da artéria relacionada ao IAM, arritmias ventriculares (taquicardia ou fibrilação ventricular) ou supraventriculares (fibrilação ou flutter atriais) significativas, derrame pericárdico, ou óbitos.

Parâmetros ecocardiográficos

Os valores referentes ao acompanhamento ecocardiográfico no período de 3 meses dos pacientes incluídos no GC e GT estão sumarizados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2
Parâmetros ecocardiográficos no acompanhamento de três meses dos pacientes do grupo-controle

	Antes da inclusão no protocolo	3 meses
Pico E (m/s)	0,77 ± 0,17	0,62 ± 0,06
Pico A (m/s)	0,94 ± 0,18	0,67 ± 0,17
Relação E/A	0,80 ± 0,03	0,96 ± 0,16
E's	3,73 ± 0,63	4,06 ± 0,65
A's	6,62 ± 1,97	0,58 ± 1,59
E's/A's	0,58 ± 0,19	0,54 ± 0,05
E'lat	8,10 ± 1,31	6,40 ± 1,60
E'lat/A'lat	0,59 ± 0,34	0,59 ± 0,24
E/E'lat	16,87 ± 2,06	18,83 ± 6,37

Tabela 3
Parâmetros ecocardiográficos no acompanhamento de três meses dos pacientes submetidos à terapia celular

	Antes da inclusão no protocolo	3 meses
Pico E	0,73 ± 0,27	0,74 ± 0,22
Pico A	0,73 ± 0,12	0,62 ± 0,23
Relação E/A	1,13 ± 0,10	1,51 ± 0,83
E's	5,80 ± 1,50	6,50 ± 1,80
A's	6,59 ± 0,89	6,84 ± 0,85
E's/A's	0,88 ± 0,26	1,09 ± 0,40
E'lat	6,40 ± 1,70	8,90 ± 1,20
E'lat/A'lat	0,89 ± 0,38	1,25 ± 0,41
E/E'lat	12,2 ± 7,30	10,1 ± 3,81

A comparação dos resultados do GC e GT obtidos no terceiro mês deste estudo encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4
Comparação dos resultados do grupo-controle em relação ao grupo tratado com TACMMO obtidos ao final de 3 meses

	GC	GT	Valor de p
Pico E	0,62 ± 0,17	0,79 ± 0,21	0,09
Pico A	0,67 ± 0,17	0,62 ± 0,23	0,38
E/A	0,96 ± 0,16	1,51 ± 0,83	0,11
E'lat	3,47 ± 0,90	8,91 ± 3,60	0,01
A'lat	6,40 ± 0,58	6,92 ± 0,72	0,15
E'/A'lat	0,59 ± 0,24	1,25 ± 0,41	0,01
E's	4,06 ± 0,65	6,51 ± 1,80	0,01
A's	7,58 ± 1,59	6,59 ± 0,89	0,20
E'/A's	0,54 ± 0,05	1,09 ± 0,40	0,02
E/E'	18,83 ± 6,37	10,09 ± 3,81	0,059

Após o período de 3 meses, houve significativa diferença na evolução da função diastólica do GC

comparado ao GT, em relação ao FDM ($p = 0,04$) e análise das bordas lateral ($p=0,01$) e septal ($p=0,03$) do anel mitral.

No GT, o FDM normalizou-se em 2 pacientes (33,3% dos casos), permaneceu com um padrão de RR em 1 indivíduo e manteve-se com FDM normal nos 3 pacientes restantes (50% dos casos), sem progressão para disfunção diastólica no período de três meses. No GC ocorreu piora do FDM em 1 paciente (33,3% dos casos), que de RR tornou-se um fluxo com padrão pseudonormal. Neste grupo não ocorreu melhora evolutiva nos dois restantes (66,6%), que permaneceram com RR.

Nos pacientes do GT, observou-se normalização da disfunção diastólica em 3 indivíduos (50% dos casos) ao DT do AM lateral ($p=0,008$) e, em 2 pacientes (33,3% dos casos), ao DT da borda septal do anel. No GC não houve melhora da disfunção diastólica (AM lateral e septal) nos 3 indivíduos. Neste período de 3 meses, a relação E'lat/A'lat reduziu-se no GC e aumentou significativamente no GT ($p=0,038$).

Os valores da relação E/E' aumentaram no GC, porém reduziram-se no GT.

Discussão

Ensaio clínico têm demonstrado que o TACMMO injetado na artéria relacionada ao infarto é um procedimento seguro e apresenta efeitos benéficos no processo de remodelamento ventricular esquerdo pós-IAM, função contrátil regional do miocárdio com infarto e reserva de fluxo coronariano da artéria relacionada a este evento^{7,8}.

Os trabalhos enfatizam a ação da terapia celular na melhora da disfunção sistólica do VE relacionada ao IAM^{3,4}, sem uma análise pormenorizada da evolução da função diastólica neste grupo de pacientes.

Este ensaio clínico, controlado e randomizado, avaliou o impacto do transplante autólogo de células mononucleares provenientes da medula óssea na evolução da função diastólica em pacientes com IAM já submetidos à angioplastia primária com sucesso. Este procedimento foi realizado através da infusão intracoronariana na artéria relacionada ao infarto, entre o terceiro e quinto dia pós-IAM.

No acompanhamento de 3 meses após o infarto, observou-se nítida diferença na evolução do FDM nos dois grupos de pacientes.

Ao DT, os resultados foram mais marcantes, com normalização da disfunção diastólica em 50 % dos casos avaliados pelo AM lateral (mais sensível que o septal).

Vários estudos demonstraram a correlação entre relação E/E' e os valores hemodinâmicos das pressões de enchimento no VE. Enquanto no GC estes valores aumentaram, no E/E' foi se reduzindo neste período de acompanhamento, sugerindo redução evolutiva das pressões de enchimento no VE neste grupo de pacientes.

Os resultados ecocardiográficos obtidos neste trabalho, principalmente ao DT, apontam para uma promissora ação da terapia celular na evolução da função diastólica em pacientes com IAM.

Conclusões

Nos pacientes com IAM, já submetidos à angioplastia coronariana primária com sucesso, a função diastólica do VE ao Doppler espectral e Doppler tecidual apresentou melhor evolução no grupo tratado com TACMMD, por via intracoronariana, em relação ao grupo-controle. Estudos posteriores serão necessários para a confirmação dos dados obtidos neste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1389-394.
2. Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation.* 1995;92:710-19.
3. Lee MS., Makkar RR. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: A status report. *Ann Intern Med.* 2004;140:729-37.
4. Sakai T, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous heart cell transplantation improves cardiac function after myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2074-80; discussion 2080-2081.
5. Scorsin M, Hagege AA, Marotte F, et al. Does transplantation of cardiomyocytes improve function of infarcted myocardium? *Circulation.* 1997;96:188-93.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701-705.
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;106:1913-918.
8. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106:3009-3017.
9. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:360-67.
10. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:343-52.
11. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave Tissue Doppler echocardiography: Powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:757-63.
12. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:609-17.
13. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-533.