

Artigo
Original

Análise Ecocardiográfica da Função Sistólica dos Pacientes Submetidos a Transplante Autólogo de Células Mononucleares da Medula Óssea (TACMMO) após Infarto Agudo do Miocárdio

3

Systolic Function Evaluation by Echocardiography of Patients Submitted to Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation (ABMMCT) Following Acute Myocardial Infarction

Fernanda Belloni dos Santos Nogueira, Julio César Tolentino Junior, Suzana Alves da Silva, Andréa Ferreira Haddad, Arnaldo Rabischoffsky, Luciano Belém, Rodrigo Moreira, Cíntia Peixoto, Fábio Antônio Abrantes Tuche, Hans Fernando Rocha Dohmann

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

Fundamentos: O infarto do miocárdio é uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva. Estudos iniciais, de fase I/II, têm demonstrado que o transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea (TACMMO), através da injeção intracoronariana, é seguro e capaz de reduzir o remodelamento cardíaco após o infarto agudo do miocárdio.

Objetivo: Avaliar a função sistólica dos pacientes submetidos ao TACMMO.

Métodos: Estudo controlado, randomizado, simples cego (análise ecocardiográfica), que tem por objetivo a inclusão de 40 pacientes. Este estudo é uma análise inicial dos 23 pacientes que completaram o seguimento de 3 meses. Foram incluídos os pacientes submetidos à angioplastia coronariana com sucesso e que apresentaram redução da contratilidade segmentar ao eco entre 48-72 horas após o infarto. Foram feitas análises em aparelho Vivid 7 do grupo-controle (GC) e grupo tratado (GT) antes e após a infusão de células dos parâmetros: diâmetro diastólico e sistólico finais (DDF e DSF), volume diastólico e sistólico finais (VDF e VSF), fração de ejeção (FE) e *wall motion index score* (WMIS). Para a análise estatística foi utilizado o teste ANOVA, o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney.

Resultados: Não houve diferença nas características clínicas entre os grupos (GC, n=6, 58,8±11 anos; GT, n=17, 58,7±11 anos (p=NS)). O DDF variou de 53,45±3,5mm para 55,6±6,6mm no GC e de 51,6±5,8mm para 50,5±4,9mm no GT (p=NS); DSF variou de 34,7±4,1mm para 38,4±7,2mm no GC e de 36,8±6,3mm para 33,8±5,3mm no GT (p=NS). No GC, a FE variou de 55,7%±8,7% para 54,3±8,3% e no GT a FE variou de 49,1±4,4% para 57,6±8,3% (p=0,08). O VDF variou de 111,8±27,9ml para 103,5±13,5ml no GC, e de 85,4±21,1ml para 82,6±17,4ml no GT (p=0,06). VSF

Background: Acute myocardial infarction is the main cause of congestive heart failure. Some phase I/II clinical trials have shown that Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation (ABMMCT) is safe and may improve cardiac remodeling after acute myocardial infarction.

Objective: The main objective of this trial is to analyze systolic function from patients before and after ABMMCT.

Methods: Randomized, controlled, single blinded (echo analyses) clinical trial aiming at the enrollment of 40 patients. This study is an initial analysis of 23 patients who completed the 3-month follow-up. Patients submitted to successful percutaneous angioplasty and who had depressed myocardial contractility at basal echo between 48 and 72 hours post myocardial infarction were enrolled. Randomization was done on day 3 after infarction. Vivid 7 was used to perform echo exams, which were done on both the treated group (TG) and control group (CG) before and after infusion of cells of the parameters: end-diastolic diameter (EDD), end-systolic diameter (ESD), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), wall motion index score (WMIS). Statistical analysis was performed by using ANOVA, the exact Fisher test, and the Mann-Whitney test.

Results: There was no difference in clinical characteristics between the groups (CG, n=6, 58.8±11y; TG, n= 17, 58.7±11y (p=NS)). EDD varied from 53.45±3.5mm to 55.6±6.6mm in CG and from 51.6±5.8mm to 50.5±4.9mm in TG (p=NS); ESD changed from 34.7±4.1mm to 38.4±7.2mm in CG and from 36.8±6.3mm to 33.8±5.3mm in TG (p=NS). EF changed from 55.7±8.7% to 54.3±8.3% in CG and from 49.1±4.4% to 57.6±8.3% in TG (p=0.08). EDV varied from 111.8±27.9ml to 103.5±13.5ml in CG and from

variou de $49,8 \pm 17,1$ ml para $47,6 \pm 12,2$ ml no GC, e de $43,5 \pm 11,9$ ml para $34,7 \pm 8,5$ ml no GT ($p=NS$). WMIS no GC variou de $1,48 \pm 0,27$ para $1,49 \pm 0,31$ e no GT de $1,73 \pm 0,25$ para $1,44 \pm 0,30$ ($p=0,07$).

Conclusão: Os resultados demonstram uma tendência de melhora na função sistólica de VE no GT em relação ao GC já no terceiro mês de acompanhamento após o procedimento de injeção de células mononucleares da medula óssea. Maior número de pacientes é necessário para confirmar estes resultados.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio, Célula-tronco, Ecocardiograma

$85,4 \pm 21,1$ ml to $82,6 \pm 17,4$ ml in TG ($p=0,06$). ESV varied from $49,8 \pm 17,1$ ml to $47,6 \pm 12,2$ ml in CG and from $43,5 \pm 11,9$ ml to $34,7 \pm 8,5$ ml in TG ($p=NS$). WMIS did not change in CG (from $1,48 \pm 0,27$ to $1,49 \pm 0,31$) and it seemed to improve in TG from $1,73 \pm 0,25$ to $1,44 \pm 0,30$ ($p=0,07$).

Conclusion: These results show that the systolic function of TG tends to improve over CG already in the third month of follow-up after the autologous bone marrow mononuclear cells transplantation procedure. A larger number of patients is necessary to confirm these results.

Key words: Myocardial infarction, Stem cells, Echocardiography

O infarto agudo do miocárdio, na sua fisiopatologia, pode ser caracterizado como morte celular do miócito, secundário à isquemia miocárdica¹. Este processo leva à perda de tecido e redução da performance cardíaca. Os miócitos remanescentes não são capazes de reconstituir o tecido necrótico, e o coração pós-infarto se deteriora com o tempo².

É conhecido que a doença aterosclerótica coronariana é causa do desenvolvimento de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica ventricular esquerda. Este processo envolve atordoamento miocárdico e hibernação, remodelamento ventricular, e ativação neuroendócrina³.

O remodelamento do ventrículo esquerdo, relacionado ao infarto do miocárdio, numa análise final, gera insuficiência cardíaca e morte. Este processo depende das transformações agudas e crônicas das regiões necróticas e não-necróticas do tecido peri-infarto³. Remodelamento do ventrículo esquerdo desfavorável está associado a uma performance mecânica prejudicial e um resultado adverso durante um seguimento a longo prazo. A neovascularização representa um potencial mecanismo pelo qual aumentando a perfusão do miocárdio infartado pode reduzir a dilatação ventricular e melhorar a função cardíaca através do resgate do miocárdio hibernado⁴.

Nos últimos anos, os avanços terapêuticos resultaram em queda na mortalidade e morbidade associada ao infarto do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST (SST). A terapia de reperfusão miocárdica para pacientes com critérios de infarto com SST é considerada uma indicação classe I quando admitidos em até 12 horas do início da sintomatologia, seja através da fibrinólise ou intervenção coronariana percutânea primária⁵. A reperfusão imediata da artéria culpada pelo IAM por meio de angioplastia primária reduz

as taxas de mortalidade precoce e melhora os desfechos clínicos tardios neste grupo de pacientes. Apesar da rápida restauração do fluxo sanguíneo, o IC pós-infarto permanece um desafio⁶.

Foram encontradas evidências de que a proliferação de miócitos pode ser um componente no crescimento de reserva do coração humano. Este mecanismo pode substituir o miocárdio danificado. A divisão celular na parte viável do coração sugere um processo de renovação contínua das células⁷.

As células-tronco da medula óssea, ou células precursoras de tecido imaturas, são células indiferenciadas que podem proliferar, potencialmente se auto-renovar e diferenciar-se em um ou mais tipos de células especializadas, incluindo cardiomiócitos. Foram descritas diversas formas de se obter a regeneração dos cardiomiócitos por meio do transplante celular. Estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que o transplante de células-tronco da medula óssea, por via intracoronariana, para áreas de miocárdio isquêmico, pode resultar em cardiomiogênese e/ou angiogênese^{6,8,9}. As células-tronco transplantadas também passam por um processo de *homing* no qual são atraídas para o sítio de injúria⁶.

O ecocardiograma transtorácico é uma técnica, há muito consagrada, para a análise da função sistólica miocárdica⁹⁻¹¹. A análise ecocardiográfica focaliza a resultante final do acometimento da doença isquêmica; especificamente o espessamento parietal sistólico e a movimentação do endocárdio. Durante uma agressão isquêmica ao miocárdio, uma série de alterações ocorre no coração. A estas alterações damos o nome de cascata isquêmica. O IAM é a etapa final dessa seqüência, resultando em alterações (redução ou ausência) de contratilidade segmentar presentes ao repouso¹². O ecocardiograma é um método capaz de detectar estas alterações, tendo papel de destaque

no diagnóstico e prognóstico das afecções isquêmicas do VE, sejam elas de instalação aguda ou insidiosa.

O objetivo deste trabalho é avaliar a função sistólica global e segmentar, utilizando a ferramenta do ecocardiograma, nos pacientes após IAM e após 3 meses do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea, em comparação com o grupo-controle.

Metodologia

Este trabalho é uma análise inicial de vinte e três pacientes que fazem parte do estudo prospectivo, randomizado, aberto, intitulado Transplante Autólogo de Células Mononucleares da Medula Óssea após Infarto Agudo do Miocárdio, que prevê a inclusão de 40 pacientes. A análise realizada pelos ecocardiografistas foi feita de forma “cega”, ou seja, os examinadores não estavam cientes do grupo em que cada paciente foi aleatoriamente alocado.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital Pró-Cardíaco, bem como pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em seres humanos (CONEP). Todos os 23 pacientes admitidos até então assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados pacientes com idade entre 18 e 80 anos de idade, que foram admitidos no setor de emergência com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST. Os pacientes que foram submetidos à terapia de reperfusão miocárdica, mecânica ou química, com sucesso e que apresentavam redução da contratilidade segmentar ao ecocardiograma, na parede relacionada ao infarto, associado ao defeito fixo da perfusão à cintilografia miocárdica com MIBI entre 48-72 horas após o diagnóstico de infarto do miocárdio, foram incluídos neste estudo.

Foram excluídos do protocolo aqueles pacientes cuja síndrome de admissão foi choque cardiogênico, que apresentaram indicação cirúrgica, angina pós-IAM, febre, miocardite, valvulopatia significativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, sangramento que necessitou de hemotransfusão após o procedimento de angioplastia, história de leucopenia, trombocitopenia, disfunção hepática ou renal, presença de malignidade, janela transtorácica ao ecocardiograma insuficiente para análise adequada das imagens.

Após o IAM, os pacientes foram randomizados, por sorteio, para o uso de terapia celular ou não, constituindo-se o grupo submetido ao TACMNO - grupo tratado (GT) e o grupo-controle (GC).

Transplante das células da medula óssea

As células-tronco da medula óssea foram retiradas da crista ilíaca, sob anestesia local e sedação. Foram enviadas para o laboratório PABCAM da UFRJ, e depois retornaram ao hospital. O aspirado medular foi enriquecido, separando as células já diferenciadas. Foram selecionadas as células mononucleares através de gradiente de Ficoll. Cerca de 3 horas após o procedimento de punção da medula óssea, os pacientes foram encaminhados ao laboratório de intervenção cardiovascular. Os pacientes foram submetidos à angiografia da coronária relacionada ao IAM antes do início do procedimento de injeção intracoronariana da solução contendo as células mononucleares da medula óssea. As células foram infundidas na coronária através de cateter-balão.

Análise ecocardiográfica

Os pacientes realizaram ecocardiograma completo antes da inclusão no estudo, nas primeiras 24 horas após o procedimento angiográfico, após 15 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses e após 6 meses. Todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma do próprio aparelho para a adequada avaliação do período sistólico e diastólico.

Os exames ecocardiográficos foram realizados por médico ecocardiografista, em aparelho da marca GE, modelo Vivid 7, com transdutor de 3MHz, imagem em segunda harmônica. Os exames foram transportados “via rede” para uma central de análises, onde outros médicos ecocardiografistas procederam à análise dos dados, “cegos” em relação ao grupo de randomização.

A função sistólica ventricular esquerda neste estudo é avaliada através dos seguintes parâmetros: diâmetro diastólico final (DDF) do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro sistólico final (DSF) de VE, volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), fração de ejeção (FE) pelo método de Simpson, análise segmentar da contratilidade miocárdica de ventrículo esquerdo, através do *wall motion index score* (WMIS).

O DDF e o DSF foram medidos através do modo M no corte paraesternal longitudinal, ao nível do eixo menor do VE, próximo da ponta dos folhetos da válvula mitral. Essas medidas lineares foram obtidas diretamente das imagens ao

bidimensional. O DDF foi medido no maior diâmetro do VE ao final da diástole, enquanto o DSF foi medido na sístole no menor diâmetro de VE.

As medidas dos volumes ventriculares foram realizadas através do método biplano (regra de Simpson). A análise foi realizada tracejando-se a borda endocárdica do VE no corte 4 câmaras e 2 câmaras, onde o VDF foi obtido no final da diástole e o VSF ao final da sístole. Os músculos papilares foram excluídos do tracejado da cavidade. A fração de ejeção a partir desses volumes foi calculada a partir da fórmula:

$$FE=(VDF-VSF)/VDF$$

Cada segmento foi analisado individualmente e recebeu pontuação com base no espessamento sistólico e na movimentação. A função de cada segmento foi confirmada em múltiplos cortes. A pontuação dos segmentos foi dada de acordo as recomendações da *American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging*, seguindo o modelo de divisão do VE em 17 segmentos (Quadro 1): normal ou hiperkinesia - 1; hipocinesia - 2; acinesia (ausência de espessamento) - 3; discinesia (movimentação sistólica paradoxal) - 4; aneurismática (deformação diastólica) - 5. WMIS é

derivado da soma de todos os escores dividida pelo número de segmentos visualizados.

Análise Estatística

O teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney foram utilizados para a comparação de variáveis discretas e contínuas, respectivamente, entre os grupos tratado e controle. Para medidas repetidas foi utilizado o ANOVA para comparar os resultados iniciais com os resultados de 3 meses entre os grupos.

Resultados

As características basais da população estudada estão descritas na Tabela 1. Os parâmetros ecocardiográficos estão descritos nas Tabelas 2 e 3. Nestas tabelas, a descrição dos parâmetros ecocardiográficos ocupa a primeira coluna; a segunda coluna é composta pelos valores de cada grupo no início do acompanhamento. Na terceira coluna estão expostos os valores dos parâmetros após os 3 meses de acompanhamento.

Na Tabela 4, referida acima, está detalhada a comparação entre os parâmetros ecocardiográficos

Quadro 1

Segmentação do ventrículo esquerdo de acordo com o modelo 17 segmentos

Segmentos Basais	Segmentos Médios	Segmentos Apicais	
Anterior	Anterior	Anterior	Ápice
Ântero-septal	Ântero-septal	Anterior	
Íntero-septal	Íntero-septal	Septal	
Inferior	Inferior	Inferior	
Ântero-lateral	Ântero-lateral	Lateral	
Íntero-lateral	Íntero-lateral	Lateral	

Tabela 1

Dados demográficos da população estudada

	Grupo tratado n = 17	Grupo-controle n = 6	p
Idade (média ± DP)	58,7±11	58,8±11	NS
Sexo (masculino)	76%	83%	NS
Dislipidemia	65%	50%	NS
Tabagismo	35%	33%	NS
Diabetes	12%	17%	NS
Hipertensão	70%	65%	NS
História familiar	18%	33%	NS
IAM	6%	17%	NS
ATC	6%	17%	NS
Stent	6%	17%	NS
CRM	0	0	NS

IAM=infarto agudo do miocárdio; ATC=angioplastia transluminal percutânea; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; NS=Não significativo.

Tabela 2

Valores dos parâmetros ecocardiográficos na análise inicial e após 3 meses de acompanhamento no grupo-controle

Parâmetros ecocardiográficos	Basal	após 3 meses
DDF	53,45 ± 3,53	55,60 ± 6,67
DSF	34,78 ± 4,13	38,40 ± 7,25
FE	55,78 ± 8,69	54,29 ± 8,22
VDF	111,84 ± 27,92	103,59 ± 13,52
VSF	49,86 ± 17,18	47,65 ± 12,20
WMIS	1,48 ± 0,27	1,49 ± 0,31

DDF=diâmetro diastólico final; DSF=diâmetro sistólico final; FE=fração de ejeção; VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final; WMIS=*wall motion index score*

Tabela 3

Valores dos parâmetros ecocardiográficos na análise inicial e após 3 meses de acompanhamento no Grupo tratado

Parâmetros ecocardiográficos	Basal	após 3 meses
DDF	51,68 ± 5,83	50,65 ± 4,40
DSF	36,80 ± 6,32	33,81 ± 5,32
FE	49,12 ± 4,41	57,64 ± 8,30
VDF	85,45 ± 21,16	82,60 ± 17,39
VSF	43,48 ± 11,94	34,71 ± 8,47
WMIS	1,73 ± 0,25	1,44 ± 0,30

DDF=diâmetro diastólico final; DSF=diâmetro sistólico final; FE=fração de ejeção; VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final; WMIS=*wall motion index score*

Tabela 4

Comparação entre os parâmetros ecocardiográficos do grupo-controle e grupo tratado após 3 meses de acompanhamento

Valores	Grupo-controle	Grupo tratado	p
DDF	55,60 ± 6,67	50,65 ± 4,40	NS
DSF	38,40 ± 7,25	33,81 ± 5,32	NS
FE	54,29 ± 8,22	57,64 ± 8,30	0,08
VDF	103,59 ± 13,52	82,60 ± 17,39	0,06
VSF	47,65 ± 12,20	34,71 ± 8,47	NS
WMIS	1,49 ± 0,31	1,44 ± 0,30	0,07

DDF=diâmetro diastólico final; DSF=diâmetro sistólico final; FE=fração de ejeção; VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final; WMIS=*wall motion index score*

de ambos os grupos após os 3 meses de acompanhamento.

Em relação aos pacientes estudados, 17 faziam parte do GT, enquanto 6 integravam o GC. No GC houve aumento dos parâmetros de DDF, DSF e WMIS quando comparado aos valores basais e de 3 meses. No GT, houve queda de todos os parâmetros estudados após 3 meses de acompanhamento. Os resultados da comparação dos dois grupos após 3 meses de avaliação tende a demonstrar uma diferença entre os grupos, nas variáveis de FE (p=0,08), VDF (p=0,06) e WMIS (p=0,07).

Discussão

Este é um subestudo de um estudo clínico prospectivo randomizado que até então incluiu 23 indivíduos após terem sofrido infarto agudo do miocárdio. Sendo do GT de randomização, os pacientes receberam TACMMO entre o 3° e o 5° dia após o evento, através de injeção intracoronariana. Uma vez no GT, essas pessoas passaram pelo mesmo seguimento ecocardiográfico anteriormente descrito.

São encontrados, na literatura, estudos em humanos demonstrando segurança e eficácia do TACMMO

pela via intracoronariana. Esses trabalhos enfatizaram especialmente a melhora da função sistólica através da fração de ejeção, bem como a melhora da contratilidade segmentar^{4,10}.

Este trabalho analisa a função do ventrículo esquerdo isquemiado, utilizando o ecocardiograma transtorácico. Os resultados encontrados após a análise destes exames mostraram uma tendência de melhora do GT em relação ao GC após 3 meses de seguimento, nos parâmetros de FE, VDF e WMIS. Isso poderia contribuir a longo prazo para impedir o remodelamento desfavorável do ventrículo esquerdo, assim reduzindo o número de pacientes que evoluiriam para insuficiência cardíaca.

Um estudo prospectivo randomizado recente analisou a função sistólica do VE de 50 pacientes após infarto do miocárdio por meio do ecocardiograma, encontrando melhora significativa em valores como espessamento parietal na zona infartada, WMIS (repouso e durante estresse com dobutamina), DDF, FE após 4 meses de acompanhamento. No entanto, não foi utilizado o TACMMO, mas apenas células pluripotentes do sangue periférico mobilizadas pelo fator estimulante de colônias de granulócitos.

O presente estudo apresenta, como limitações, o reduzido número da amostra, uma vez que nem todos os sujeitos previstos para a admissão no estudo haviam sido incluídos no momento desta análise. Isto pode ter influenciado para não se conseguir uma diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos.

Os resultados que este trabalho enfatiza podem representar uma melhoria da geometria do ventrículo esquerdo, contribuindo para reduzir a deterioração clínica observada nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.

Conclusões

A avaliação da função sistólica global e segmentar do VE expressa pelo DDF, FE e WMIS após injeção intracoronariana do TACMMO demonstrou uma tendência de melhora destes parâmetros no grupo tratado em relação ao grupo controle, após 3 meses de seguimento. Análises posteriores serão necessárias para a confirmação destes resultados.

Referências

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;98(18):10344-349.
3. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart*. 2005;91(Suppl II):II 3-II 6.
4. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913-918.
5. ACC/AHA. Clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2006;113:1-30.
6. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-3017.
7. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial. *N Engl J Med*. 2001;344:1750-757.
8. Lee MS, Makkar RR. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: A status report. *Ann Int Med*. 2004;140:729-37.
9. Abbate A, Biondi-Zoccai GL, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure Rome, Trieste, and Naples, Italy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:753-60.
10. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-48.
11. Baykan M, Yilmaz R, Celik S, Orem C, Kaplan S, Erdol C, et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with preinfarction angina. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1024-1030.
12. ACC/AHA/ASE Guideline update for the clinical application of echocardiography. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-162.
13. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 3rd ed. Pennsylvania: Elsevier; 2004.

Comentário do Parecerista Convidado

Nazareth Rocha

A maioria das terapias disponíveis nos últimos anos, incluindo agentes trombolíticos, tem contribuído para um melhor prognóstico após o infarto agudo do miocárdio. Contudo, uma proporção relativa de pacientes ainda se encontra em risco de desenvolver insuficiência cardíaca como consequência do remodelamento ventricular esquerdo. A reperfusão mecânica, através da angioplastia coronariana, encontra-se associada a uma melhora da função ventricular esquerda, tal como demonstrada por um aumento da fração de ejeção em 2% a 4%, seis meses após o infarto agudo do miocárdio. Vários ensaios que utilizam células-tronco, como terapia coadjuvante para o infarto agudo do miocárdio após a realização de angioplastia coronariana, têm demonstrado benefícios adicionais na prevenção da remodelação ventricular. As células-tronco têm alta capacidade de plasticidade, podendo contribuir para a neovascularização e a regeneração dos cardiomiócitos na área infartada. Ainda, alguns estudos experimentais mostram a formação de fibroblastos na zona circunvizinha ao infarto, o que contribui para impedir a expansão ventricular e a deterioração progressiva de sua função. Dentre os principais ensaios clínicos, envolvendo a administração de células mononucleares, podemos citar o TOPCARE-AMI e o BOOST^{1,2}.

No TOPCARE-AMI, pacientes receberam células de medula óssea ou células progenitoras circulantes, três a setes dias após o infarto do miocárdio. Na ventriculografia realizada quatro meses após, observou-se um aumento significativo da fração de ejeção de aproximadamente 50% para 58% e uma redução do volume sistólico final de 54ml para 44ml. A ressonância magnética com contraste, realizada aos quatro meses e em um ano após o infarto, evidenciou além do aumento da fração de ejeção, uma redução da área infartada e ausência de hipertrofia reativa, sugerindo regeneração funcional dos ventrículos³.

No BOOST, sessenta pacientes foram selecionados 1:1 para participarem de um grupo-controle com terapia otimizada após infarto, e outro grupo

recebeu células autólogas de medula óssea $4,8 \pm 1,3$ dias após a realização da angioplastia coronariana. A ressonância magnética foi realizada em média aos 4 dias, aos seis e aos dezoito meses após o infarto. No grupo-controle observou-se um aumento da fração de ejeção em 0,7% e 3,1% aos seis e aos dezoito meses, respectivamente. Já no grupo com terapia celular, o aumento da fração de ejeção foi de 6,7% e 5,9%⁴.

Pode-se concluir, pelos ensaios expostos, além de outros estudos tal como o de Fernández-Áviles et al., que a administração de células-tronco promove uma melhora adicional da função ventricular e, portanto, deve ser tentada, sempre que possível, após a realização da angioplastia primária⁵. No entanto, como estes ensaios e estudos têm envolvido pequenas amostras populacionais, torna-se de fundamental importância que outras casuísticas sejam publicadas para ratificar e consolidar cada vez mais tais achados.

Referências

1. Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem cell repair of infarcted myocardium. An overview for clinicians. *Circulation*. 2003;108:1139-145.
2. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res*. 2005;96:151-63.
3. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1690-699.
4. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. 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(10):1287-294.
5. Fernández-Avilés F, San Roman JA, García-Frade J, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:742-48.