

USO DE TERAPIA CELULAR COM CÉLULAS-TRONCO NAS ESPECIALIDADES MÉDICAS NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA

USE OF CELL THERAPY WITH STEM CELLS IN MEDICAL SPECIALTIES IN BRAZIL: SYSTEMATIC REVIEW

JARBAS HENRIQUE SILVA BARBOSA. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR).

RARISSE ALVES MENEZES. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR).

ISABELE PICADA EMANUELLI. Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Mestre em Zootecnia na área de Biotecnologia animal pela Universidade de São Paulo (USP). Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de São Paulo (UNESP). Professora titular do Programa de Mestrado em Tecnologias Limpas do Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR).

Rua Mario José de Faria Ferraz, 136 - Condomínio Vitória Régia – apto 301, bloco 5. Bairro: Jd. São Silvestre. Maringá - PR - Brasil. CEP: 87055-645.
Email: jhsbmed@hotmail.com

RESUMO

O uso de células-tronco na medicina demonstra inúmeras possibilidades terapêuticas, entretanto, não há resultados a longo prazo destes tratamentos até o momento, gerando incerteza quanto à sua utilização, tanto na comunidade médica e para os pacientes. Um estudo que apresente sistematicamente o estado da arte do uso clínico destas células seria esclarecedor tanto para o meio médico quanto para os pacientes. Diante disso, este trabalho tem por objetivo descrever as aplicações clínicas disponíveis no Brasil para o uso de células-tronco em diferentes especialidades médicas. Realizou-se uma revisão sistemática de caráter exploratório da literatura presente nas bases de dados Lilacs, Ibecs, Medline e Scielo, com os descritores Células-tronco, Medicina regenerativa, Terapia baseada em transplante de células e tecidos e Transplante de células-tronco. Foram selecionados 20 artigos de acordo com o cumprimento do objetivo e critérios metodológicos, abrangendo às áreas médicas da hematologia, cardiologia, oftalmologia, reumatologia, ortopedia, cirurgia vascular e dermatologia. Concluiu-se que o tratamento com células-tronco é empregado de forma definitiva ou adjuvante a outras terapias nas áreas médicas supracitadas, diminuindo em alguns casos o emprego de terapias mais agressivas ou a minimização dos efeitos colaterais associados a estas, além de trazer resultados que não poderiam ser conseguidos anteriormente.

PALAVRAS-CHAVE: Células-tronco. Medicina Regenerativa. Transplante de células-tronco.

ABSTRACT

The use of stem cells in medicine demonstrates several therapeutic possibilities, however, there is no long term results of these treatments to date, generating uncertainty as to its use in both the medical community and patients. A study that systematically presents the state of the art clinical use of these

cells would be enlightening for both the medical community and for patients. Thus, this study aims to describe the clinical applications available in Brazil for the use of stem cells in various medical specialties. We conducted a systematic review of exploratory nature of this literature in the databases Lilacs, IBECs, Medline and Scielo, with descriptors Stem Cells, Regenerative Medicine, Therapy based on stem cell transplantation and Stem cell transplant. 20 articles were selected according to the fulfillment of the objective and methodological criteria, including several medical areas of hematology, cardiology, ophthalmology, rheumatology, orthopedics, vascular surgery and dermatology. We conclude that treatment with stem cells is employed permanently or adjuvant to other therapies in the above medical areas, decreasing in some cases the use of more aggressive therapy or minimizing side effects associated with these, and bring results that could not be achieved previously.

KEY-WORDS: Stem Cells. Regenerative Medicine. Stem cell transplant.

INTRODUÇÃO

As células-tronco (CTs) há mais de um século chamam a atenção dos pesquisadores e vêm sendo alvo de estudos. Desde 1960, já se sabia que as células embrionárias de camundongos, quando cultivadas *in vivo*, possuíam capacidade regenerativa. Contudo, observou-se que apesar desta capacidade regenerativa, o crescimento dessas células ocorria de forma descontrolada, ocorrendo nestes casos à formação de teratomas (RODRIGUES, 2006).

Os estudos acerca do uso de CTs no tratamento médico são impulsionados devido às inúmeras possibilidades terapêuticas que essas células apresentam, principalmente quando se trata das doenças crônico-degenerativas. A realização desta terapia celular é conhecida como medicina regenerativa, a qual se baseia na utilização de células que podem ser aplicadas no hospedeiro ainda indiferenciadas ou previamente induzidas a diferenciação pela presença de fatores de proliferação e diferenciação. Este tipo de terapia permite o reparo de tecidos e órgãos lesados que inicialmente não possuíam capacidade regenerativa (SANTOS et al., 2004).

As CTs podem ser definidas como células capazes de diferenciar em mais de um tipo celular, formando células funcionais nos tecidos e com a capacidade de auto renovação ilimitada. De acordo com sua potência, as CTs são divididas em: (1) totipotentes, que podem dar origem a qualquer tipo celular do conceito (além dos anexos embrionários); (2) pluripotentes que são derivadas de células presentes no interior do blastocisto, o chamado embrioblasto (ou massa celular interna), dando origem aos três folhetos embrionários; e (3) multipotentes que são encontradas em pequena quantidade em quase todo corpo humano adulto, originando um número limitado de células especializadas (SCHWINDI et al., 2005).

Os estudos com CTs são direcionados para as ciências básicas e para as aplicações clínicas na medicina regenerativa. Na pesquisa básica os estudos servem como ferramentas para o entendimento dos processos de desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, proliferação celular e regeneração tecidual; enquanto que nas aplicações médicas os estudos direcionam-se para o tratamento de doenças crônicas, degenerativas e lesões

permanentes, e ainda para geração de linhagens celulares humanas para teste de drogas *in vitro* (ZAGO; COVAS, 2006).

Apesar de tantos obstáculos, sabe-se que em algumas especialidades como a cardiologia, cirurgia plástica, dermatologia, hematologia, nefrologia, neurologia, odontologia, oftalmologia, oncologia e ortopedia, a aplicação de terapias com CTs trazem resultados animadores quanto à melhora da qualidade de vida da maioria dos pacientes e a reversão de quadros crônicos, que antes eram classificados como doenças incuráveis (BYDLOWSKI et al., 2009).

Apesar da versatilidade regenerativa e de ser pesquisada no mundo todo, a terapia com CTs é inovadora, mas ainda gera ansiedade e dúvidas em médicos e pacientes. Possivelmente isso ocorre porque a maioria dos estudos possuem enfoques mais teóricos em comparação ao contexto prático da medicina. Desta maneira, o acesso à informação científica de qualidade, sobre as aplicações clínicas destas células, é de grande interesse, tanto para profissionais das áreas médicas quanto para os pacientes e seus familiares (FERNANDES et al., 2011).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática para descrever as aplicações clínicas disponíveis no Brasil para o uso de CTs nas diferentes especialidades médicas. Objetivando apresentar os dados e tendências atuais das terapias com CTs de maneira organizada, a discussão dos artigos selecionados foi estruturada de acordo com as seguintes áreas médicas: hematologia, cardiologia, oftalmologia, reumatologia, ortopedia, cirurgia vascular e dermatologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi uma revisão sistemática de caráter exploratório da literatura presente nas bases de dados Lilacs, Ibecs, Medline e Scielo, todos via Bireme. A busca dos artigos foi realizada a partir da formulação de um protocolo de busca, análise e seleção dos trabalhos presentes nestas bases de dados, compreendendo o período de Junho a Agosto de 2015.

Para a seleção dos descritores, inicialmente buscou-se artigos sobre o tema de maneira aleatória, sendo conferidas as palavras-chave mais prevalentes nestes artigos, como forma de melhorar a sensibilidade da busca. Após a seleção dessas palavras-chave, todas foram pesquisadas ao DeCS, organizando dessa forma os descritores utilizados na busca bibliográfica deste trabalho.

Na etapa da busca bibliográfica, esta foi realizada por 2 examinadores de forma independente, a partir dos descritores “Células-tronco”, “Medicina regenerativa”, “Terapia baseada em transplante de células e tecidos” e “Transplante de células tronco”, sendo que todos os descritores foram buscados separadamente. Realizou-se a busca e seleção dos trabalhos através da leitura do título e resumo dos mesmos. Artigos encontrados por ambos os examinadores foram selecionados para a leitura na íntegra, enquanto os que foram encontrados por um dos autores foram discutidos até o consenso da entrada ou não nesta revisão.

Foram propostos como critérios de inclusão trabalhos com resumo e texto completo disponíveis nas bases de dados, de metodologias qualitativa, quantitativa e relatos de caso, escritos no idioma português e entre os períodos

de janeiro de 2005 a agosto de 2015. Os critérios de exclusão foram trabalhos publicados anteriormente ao ano de 2005, anais de eventos, críticas, editoriais, teses, dissertações, artigos de revisão, e temas fora do objetivo proposto.

Na fase de busca com os descritores, identificou-se um total de 902 artigos presentes nas bases de dados. Destes, 76 artigos foram selecionados quanto aos títulos e resumos, sendo excluídos 5 trabalhos repetidos entre as bases de dados. Após a leitura integral e análise dos trabalhos de acordo com o cumprimento do objetivo e critérios metodológicos, 20 artigos foram selecionados para a realização desta revisão. Para a análise dos resultados, os artigos foram organizados no quadro 1, de acordo com ano, periódico, volume e número do periódico de publicação, assunto e respectivos autores.

Quadro 1: Artigos incluídos segundo o ano, periódico de publicação, volume e número do periódico, assunto e autores.

Ano	Periódico	Volume (Número)	Assunto	Autores
2014	Arq. Bras. Cardiol.	103 (6)	Transplante Autólogo de Células-Tronco Adultas para Tratamento da Cardiomiopatia Dilatada Idiopática	WESTPHAL et al.
2012	Acta. Bras. Ortop.	20 (5)	Terapia Celular da Pseudoartrose	BASTOS FILHO et al.
	Rev. Bras. Reumatol.	52 (1)	Livedo reticular associado com Anemia Hemolítica Autoimune: remissão prolongada induzida pelo Transplante de Células-Tronco do Sangue Periférico com recaída após 10 anos e restauração dos níveis de hemoglobina por rituximabe	FERREIRA et al.
2011	Arq. Bras. Cardiol.	97 (5)	Injeção intracoronariana de células tronco após infarto do miocárdio: subestudo da microcirculação	MOREIRA et al.
	J. bras.pneumol.	37 (5)	Testes de função pulmonar e mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas	MANCUZO; REZENDE
2010	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	32 (2)	Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG	LAMEGO et al.
		32 (5)	Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras	MORANDO et al.
		32 (2)	Leucemia mielomonocítica juvenil: relato de caso	FARIAS et al.
		32 (supl. 1)	Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas	FUNKE et al.
	Arq. Bras. Oftalmol.	73 (6)	Uso de células-tronco cultivadas ex vivo na reconstrução da superfície ocular	RICARDO; GOMES
	Rev. Bras.	50 (5)	Amiloidose AL em um adulto	GOLMIA et al.

	Reumatol.		jovem: remissão clínica e laboratorial com transplante autólogo de células tronco	
2009	Arq. Bras. Oftalmol.	72 (2)	Transplante de células-tronco epiteliais límbicas alógenas expandidas ex vivo sobre membrana amniótica: relato de caso	GOMES et al.
		72 (2)	Transplante de membrana amniótica em casos agudos graves de queimadura ocular química e síndrome de Stevens-Johnson	RICARDO et al.
	Rev. Col. Bras. Cir.	36 (4)	Cultura autóloga de células-tronco mesenquimais de tecido adiposo para o tratamento de ríides faciais	SILVA et al.
2007	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	29 (1)	Doença óssea em Mieloma Múltiplo	HUNGRIA
		29 (1)	O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo	MAIOLINO; MAGALHÃES
		29 (3)	Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes	PIERONI et al.
	Arq. Bras. Cardiol.	89 (2)	Transplante de Células-tronco marcadas para o miocárdio de paciente com doença de chagas	JACOB et al.
2006	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	28 (3)	Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas	TRAINA.
	J. Vasc. Bras.	5 (3)	Utilização de células-tronco de medula óssea para tratamento de isquemia crítica de membro inferior	ARAÚJO et al.

DESENVOLVIMENTO

Uso clínico na hematologia

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) alogênico é uma opção importante no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas. Dentre as doenças hematológicas existentes observa-se o uso dessa terapia em patologias como leucemias, mieloma múltiplo, anemia hemolítica autoimune associada ao livedo reticular, doenças falciformes, síndromes mielodisplásicas dentre outras (MANCUZO; REZENDE, 2011).

Segundo Lamego et al (2010) as leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético que, apesar da sua rápida evolução, são potencialmente curáveis. A quimioterapia, base do tratamento, muitas vezes é incapaz de controlar a doença a longo prazo. O TCTH alogênico é uma modalidade terapêutica eficaz na consolidação da remissão das leucemias agudas. Entretanto, a terapêutica apresenta alta morbi/mortalidade, sendo que a decisão de se encaminhar um paciente para TCTH alogênico baseia-se hoje nas características da doença, principalmente na citogenética da medula óssea no momento do diagnóstico. Porém, pacientes que apresentam leucemia de

forma refratária ao tratamento padrão têm no TCTH alogênico a única possibilidade de cura. Logo, o TCTH pode ser oferecido como uma opção terapêutica para os pacientes com alto risco de recidiva, evitando a intensificação desnecessária do tratamento em pacientes com bom prognóstico.

Morando et al. (2010) conclui que o tratamento de leucemias com o TCTH pode obter resultados animadores quando iniciado logo após o diagnóstico. Foi observado neste trabalho que muitos pacientes foram encaminhados já em fases avançadas para o TCTH, fazendo com que os resultados obtidos fossem pouco satisfatórios quando comparados aos pacientes transplantados em fases precoces da doença. Ainda assim, o TCTH permanece como a melhor opção terapêutica para os pacientes com leucemia de alto risco no momento do diagnóstico e para a maioria daqueles que sofrem recaídas.

Em relação ao uso terapêutico de CTs na hematologia, Farias et al. (2010) relata tal uso no tratamento da Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ), sendo esta uma doença clonal de células da linhagem mielóide. A LMMJ responde pobremente à quimioterapia, independente do esquema. Atualmente, o TCTH é a modalidade terapêutica curativa de escolha. Salienta-se ainda que os benefícios nunca são isolados e, os riscos que essa terapia apresenta, podem estar diretamente ligados aos critérios clínicos e laboratoriais. Esses critérios podem servir como preditores à uma posterior infecção ligada ao tratamento quimioterápico e celular, ou ainda como indicadores de alternativas terapêuticas evitando complicações e até mesmo óbitos.

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica incurável com uma sobrevida mediana de três anos com a utilização de tratamento convencional. O TCTH alogênico pode curar alguns pacientes, mas está associado com uma alta mortalidade relacionada ao transplante, podendo atingir mais de 40% dos pacientes, além de apresentar um risco de recidiva que é mantido, pelo menos nos primeiros três anos, atingindo uma margem de 60% para os submetidos aos transplantes não-mieloablativos (FUNKE et al., 2010; HUNGRIA, 2007). Entretanto, nos casos em que se realiza um segundo TCTH autólogo, a manutenção com Talidomida e a introdução de novas drogas como o Bortezomibe representam um avanço, melhorando os resultados da estratégia de tratamento do MM. A quimioterapia em altas doses seguida de TCTH autólogo vem se constituindo ao longo das últimas décadas em um importante instrumento terapêutico, devendo fazer parte da estratégia de tratamento da maior parte dos pacientes com MM, particularmente daqueles com idade inferior a 65 anos (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

Ferreira et al. (2012) descreveu um caso de livedo reticular, o qual é um achado dermatológico extremamente comum e usualmente resultante de uma resposta vasoespástica fisiológica ao frio ou a doenças sistêmicas, associado à Anemia Hemolítica Autoimune (AHA), que foi tratado com Transplante de CTs de sangue periférico, o que levou a uma completa remissão durante 10 anos. Após este período, houve a recaída do paciente, que foi então tratado com o anticorpo anti-CD20 (Rituximabe), encontrando-se em completa remissão. Tal desfecho apresentado demonstra-se favorável na manutenção da qualidade de vida do paciente e expressiva diminuição dos efeitos colaterais a que este estaria submetido, já que na AHA os

corticosteroides são o tratamento de primeira escolha e, em casos que não há resposta terapêutica, o controle apenas pode ser obtido pela manutenção destes fármacos em altas doses.

Os casos clínicos que foram descritos indicam a terapia celular como tratamento definitivo ou compensatório das várias patologias hematológicas. Além de servir como meio de intervenção mais indicado nos casos de diagnósticos precoces, o TCTH apresenta-se ainda como um importante fator protetor contra recidivas, fazendo com que estas sejam menos frequentes quando comparadas a outras técnicas já estabelecidas. Ao mesmo tempo em que doenças são controladas e curadas, uma porcentagem de efeitos indesejáveis tornam o processo um risco vigente, o qual às vezes é ignorado perante a necessidade de um resultado definitivo para uma determinada patologia.

A cura da anemia falciforme na maioria dos pacientes submetidos ao TCTH com doador HLA-idêntico revela que os benefícios do procedimento excedem os riscos para pacientes selecionados. Ainda que o único tratamento curativo para o paciente com esta doença seja o TCTH (transplantes mieloablativos com doador HLA idêntico) a melhora dos pacientes em estado grave é significativa podendo chegar de 80% a 85%. Além disso, foi observado que os transplantes não-mieloablativos têm uma toxicidade menor comparado aos tratamentos mieloablativos, porém cursam com maior índice de rejeição do enxerto e recidiva da doença (PIERONI et al, 2007). Sendo assim, ainda é mais viável o uso de transplantes mieloablativos com doador HLA idêntico os quais darão uma sobrevida maior e um menor risco de rejeição, sendo esta uma das complicações que mais trazem insucesso ao tratamento.

Para Traina (2006), o TCTH é uma opção de cura para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas (SMD). Porém, diante da alta morbi/mortalidade relacionada ao procedimento, às indicações e o momento de realizar o TCTH para pacientes com SMD permanecem controversos. Baseado nas evidências disponíveis até o momento, para pacientes de baixo risco e intermediário com doador aparentado HLA-idêntico, o TCTH deveria ser adiado por algum período, mas realizado antes do desenvolvimento da leucemia mielóide aguda, por exemplo, na ocorrência de uma citopenia grave e dependência transfusional, evolução clonal ou evolução do risco prognóstico do paciente.

Uso clínico na cardiologia

Diversos estudos observaram eficácia do transplante com CTs de medula óssea para o tratamento do infarto do miocárdio, uma proposta de método simples, e de custos reduzidos, para a regeneração dos tecidos cardíacos (FALCÃO, 2009). O transplante de CTs acaba sendo uma nova terapia com objetivo de produzir regeneração cardíaca pela diferenciação ou aumento dos miócitos cardíacos ou proliferação neovascular em pacientes no estágio final de insuficiência cardíaca congestiva secundária a cardiomiopatia dilatada idiopática ou chagásica, na cardiopatia isquêmica crônica e no infarto agudo do miocárdio, dentre outras degenerações cardíacas. Porém, os resultados destas aplicações clínicas ainda são desconhecidos não perdendo seu potencial, mas não deixam de serem promissores e na maioria dos casos

mostram um percentual regenerativo importante para pacientes submetidos à terapia (JACOB et al, 2007).

Moreira et al. (2011) descreveram o uso de injeção de CTs no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) sendo este um teste, quase exclusivo, da via anterógrada Intra-Arterial Coronariana (IAC). Também foi observado no trabalho que a via retrógrada intravenosa coronariana pode ser uma via adicional. Na maioria dos estudos de terapia com CTs autólogas para o tratamento do IAM, a fração de células mononucleares da medula óssea (CMMO) foi injetada pela artéria relacionada ao infarto após a reperfusão, com o objetivo de alcançar a área de miocárdio que foi diretamente afetada pela interrupção da circulação sanguínea. Essa abordagem anterógrada tem-se mostrado viável e segura. No entanto, a circulação sanguínea na área de infarto pode ser gravemente afetada, dificultando o potencial acesso das células injetadas na área em que elas são necessárias para a reparação tecidual.

Jacob et al. (2007) apresentaram o uso de CTs através de injeção intracoronariana após infarto do miocárdio e procedimento de punções da crista ilíaca e uso dessas células para tratamento do estágio final de pacientes com cardiopatia dilatada. O caso relatado mostra que, após infusão de células mononucleares pela técnica intracoronariana, uma significativa quantidade dessas células é atraída para áreas previamente não funcionais do miocárdio e nelas retidas (provavelmente miocárdio fibrótico). Essa retenção celular pode ser vista por exames de imagens (cintilografia) produzindo regeneração cardíaca pela diferenciação ou aumento dos miócitos cardíacos ou proliferação neovascular em pacientes em estágio final da doença cardíaca. Nesses pacientes, estando às artérias coronárias normais, a infusão seletiva da suspensão de células mononucleares nas artérias descendente anterior, circunflexa esquerda e coronária direita é vista como técnica de eleição.

Situações em que se têm pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, pode-se ver que estes apresentavam alta morbi/mortalidade, mesmo em tratamento clínico otimizado. A infusão autóloga de CTs adultas da medula óssea mostrou resultados clínicos preliminares promissores nestes pacientes com funções sistólica e diastólica alteradas, e o grau de insuficiência mitral em classes funcionais da New York Heart Association (NYHA) II e III. Depois de realizar a infusão intracoronariana de CTs adultas da medula óssea em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, Westphal et al (2014) conseguiram promover melhora ou estabilização da classe funcional e significativa restituição da fração de ejeção ventricular esquerda em expressivo número de pacientes, sugerindo eficácia dessa intervenção com um aumento médio de 2,6 anos de sobrevida em 8 pacientes que morreram durante o tratamento. Tal estudo trouxe a conclusão que pacientes com cardiomiopatia dilatada submetidos a implante intracoronariano de CTs autólogas apresentam uma melhora ou permanência da classe funcional da NYHA, bem como significativa melhora da função sistólica ventricular esquerda pelo aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O restabelecimento da função cardíaca através de tratamentos com CTs depende de vários fatores, sendo que a técnica a ser utilizada e a via de infusão correta dessas células, caracterizam-se como os principais fatores determinantes do sucesso terapêutico. Sob as condições estudadas, a injeção

intracoronariana junto à via anterógrada parece apresentar uma melhor retenção celular em relação à retrógrada apesar desta ser mais viável e segura, porém mais estudos ainda se fazem necessários para que se possa eleger o melhor procedimento. Diante de incertezas sobre quais técnicas usar, o resultado final da terapia sempre mostrou melhora ou estabilização da classe funcional, e significativa restituição da fração de ejeção ventricular esquerda em expressivo número de pacientes.

Uso clínico na Oftalmologia

A Deficiência das Células-Tronco do Limbo (DCTL) pode ser induzida por afecções graves da superfície ocular de diferentes etiologias, tais como trauma, doenças imunológicas, doenças hereditárias, infecção e idiopática. Em 2006, iniciaram-se no Brasil o transplante de CTs epiteliais cultivadas de cadáveres, e após as aplicações iniciais foi eleito como o tratamento ideal para a DCTL. Neste mesmo ano foi apresentado o primeiro relato de caso acerca de um paciente com baixa acuidade visual progressiva e irritação ocular em ambos os olhos há sete anos. O paciente apresentava exotropia desde a infância, tendo sido submetido à cirurgia para correção quando tinha sete anos (GOMES et al., 2009).

Neste caso, através da implantação de CTs límbicas expandidas *in vitro* sobre a Membrana Amniótica (MA) o paciente evoluiu com epitelização total da córnea e melhora da acuidade visual a partir de 3 meses pós-operatório. Entretanto, no 2º mês, o mesmo, começou a apresentar episódios de erosão epitelial, porém, com manutenção da acuidade visual. O paciente manteve mesma visão e transparência parcial da córnea, que após 3 meses, com o início da neovascularização superficial periférica, houve piora desta transparência (GOMES et al., 2009).

Mesmo com inúmeros estudos experimentais até o momento não se sabe o efeito das CTs na reconstrução da superfície ocular alguns estudos demonstram que a restauração é possível através da sobrevivência das células implantadas, outros deduzem que seja pela ativação de CTs do limbo residuais latentes que podem ser estimuladas a se multiplicarem após transplante de células límbicas de cadáveres (RICARDO; GOMES, 2010). Apesar de todas as questões que ainda não foram explicadas, as CTs vêm trazendo resultados animadores no tratamento das doenças oculares.

Outro caso relatado na literatura foi o do uso de CTs no campo da oftalmologia, sendo estas provenientes da MA, desta vez não como meio de cultura, mas sim como própria aplicação terapêutica. Ricardo et al (2009) realizaram um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários de oito pacientes, com um total de dez olhos, submetidos a transplante de MA para tratamento de queimadura ocular química e síndrome de Stevens-Johnson na fase aguda. Sabe-se que o objetivo do tratamento é o mesmo em ambas as patologias, evitar o ciclo vicioso de complicações que podem levar a sequelas como cicatrizes conjuntivais/corneais e perda visual grave. Portanto, o intuito principal é diminuir a inflamação, facilitar a epitelização, diminuir a neovascularização corneana e a cicatrização exacerbada da conjuntiva. Neste estudo foi observado que o defeito epitelial foi cicatrizado em média de $27,8 \pm 4,7$ dias (variando de 20 a 35 dias). Todos os pacientes evoluíram com

deficiência límbica em seguimento médio de $7,8 \pm 2,8$ meses (variando entre cinco e doze meses) e quatro olhos desenvolveram simbléfaro.

As queimaduras oculares são uma das causas mais frequente de atendimento no pronto socorro e metade delas são atribuídas a acidentes de trabalho, sendo a maioria por substância de natureza básica o que torna pior a evolução do quadro clínico, pois essas substâncias tendem a penetrar mais profundamente nos tecidos oculares quando comparada aos ácidos, promovendo uma reação de saponificação nesses tecidos, facilitando sua penetração e o dano às estruturas do bulbo ocular. O tratamento padrão dos pacientes é através da irrigação copiosa do olho afetado com solução salina e remoção de debris, e em alguns outros casos podem prescrever medicações tópicas (NOIA; ARAÚJO; MORAES, 2000). Sendo assim a terapia com CTs da MA demonstra-se um tratamento promissor na tentativa de reverter as complicações das queimaduras oculares, sendo que muitas vezes estes paciente são abordados de formas incorretas no atendimento inicial, piorando assim o prognóstico.

Uso clínico na Reumatologia

A Amiloidose é a deposição extracelular de proteínas fibrilares que podem acometer vários órgãos, tendo relação direta com prognóstico. Golmia et al (2010) relatou as dificuldades terapêuticas no tratamento de um caso em que o paciente que durante dois anos apresentou um quadro clínico composto por hematomas periorbitais, síndrome do túnel do carpo e presença de proteína monoclonal sérica na eletroforese de proteínas. O tratamento deste caso foi realizado por quimioterapia associada ao transplante autólogo de CTs.

Embora a terapêutica convencional com Melfalan (quimioterápico) e prednisona (corticosteroide) leve a remissões parciais, o uso de quimioterapia com altas doses de Melfalan e transplante autólogo de CTs, na ausência de comprometimento cardíaco, pode provocar remissões prolongadas, às vezes em um tempo superior a dois anos. No relato de caso apresentado pelos autores a terapêutica convencional de primeira linha (Melfalan e prednisona) foi substituída por altas doses de Melfalan seguidas de transplante autólogo de CTs com resultados bem favoráveis já no segundo ano pós-transplante. Não foram feitos estudos sobre a regressão do material amilóide, pois técnicas cintilográficas com este objetivo não estavam disponíveis no momento (GOLMIA et al, 2010). Logo, a terapia utilizada por esses autores demonstrou-se benéfica, ao provocar uma remissão prolongada do quadro clínico do paciente quando comparada à terapia convencional empregada nesses casos.

Uso clínico na Ortopedia

A maioria das fraturas de ossos longos tem como consequência uma disfunção do processo de consolidação, sendo a enxertia óssea autóloga a técnica cirúrgica padrão ouro mais utilizada para o tratamento de pseudoartrose. Através da infusão do aspirado de medula óssea, o sucesso dessa terapia parece estar relacionada à concentração de células progenitoras no enxerto. Na prática observou-se que 1000 células progenitoras por cm^3 não resulta em consolidação quando comparada a quantidade de 30.000 células progenitoras, as quais são requeridas para o sucesso terapêutico (BASTOS

FILHO et al, 2012). Demonstra-se então que a quantidade de células implantadas está relacionada com o desfecho terapêutico.

Bastos Filho et al. (2012) realizou um estudo com seis pacientes portadores de pseudo-artrose de tibia ou de fêmur. Quatro receberam infusão do aspirado de medula óssea autóloga total obtida da crista ilíaca e dois receberam o aspirado de medula óssea autóloga processada com um sistema de separação e concentração de células mononucleares. Realizou-se exame físico e avaliação radiográfica 2, 4 e 6 meses após o procedimento. A consolidação foi observada em todos os pacientes, sendo que no Grupo I (quatro pacientes) foi observado calo ósseo nas radiografias entre 3 e 24 semanas, com média de 13,8 semanas. No Grupo II (dois pacientes) o calo ósseo foi observado nos exames radiográficos entre 12 e 16 semanas com média de 14 semanas. Conclui-se que a terapia clínica utilizando células do aspirado de medula óssea autóloga, a depender da forma de processamento dessas células, demonstra significativo prognóstico na resolução dos casos tratados por este método. Apesar das médias de formação de calo ósseo dos grupos I e II serem muito próximas, estes grupos diferem quanto ao tempo de resolução, sendo que no grupo I houve relatos de cura em três semanas e o grupo II somente após doze semanas. Assim o resultado médio terapêutico foi mais rápido quando utilizada a infusão do aspirado de medula óssea autóloga total obtida da crista ilíaca, porém a resolução terapêutica mais curta foi observada quando não utilizado o aspirado de medula óssea autóloga processada com um sistema de separação e concentração de células mononucleares.

Uso clínico na Cirurgia Vasculare

Araújo et al. (2006) relataram um caso de um paciente com oclusão embólica de todas as artérias da perna esquerda, após múltiplas e fracassadas tentativas de revascularização e, também, simpatectomia lombar, o qual evoluiu com prognóstico ruim e indicação de amputação no nível de perna. Deste modo foi indicado o implante de CTs autógenas de medula óssea na panturrilha, resultando em aumento de temperatura local em toda a perna esquerda, com diminuição da dor nos primeiros dias. Isto resultou na redução das necessidades de consumo de analgésicos potentes, melhora da hipotermia e palidez, elevação do índice tornozelo/braço, da velocidade sistólica de pico, dos índices cintilográficos e angiográficos, aumento substancial na vascularização da perna e pé esquerdo após 30 dias, inclusive com visualização de artérias de maior calibre, que não eram visualizadas anteriormente, sendo agora perfundidas por colaterais, e sensível melhora na granulação no local da amputação do quarto e quinto pododáctilo. Esses dados se mantiveram, após sete meses de seguimento, com cicatrização completa da lesão e supressão total da dor em repouso.

De acordo com a apresentação clínica do paciente, os autores relataram que o quadro deste mostrava-se indicado para amputação, entretanto, com emprego da aplicação terapêutica de CTs a evolução clínica apresentou resultados promissores (ARAÚJO et al., 2006). Isto evidencia a

grande necessidade de pesquisas sobre a utilização clínica do uso dessa terapêutica nestes casos.

É importante ressaltarmos que nos últimos anos vários estudos têm sido publicados, citando os resultados *in vitro* e *in vivo*, sugerindo o potencial do uso do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea para tratamento da doença arterial periférica de membros inferiores. A literatura afirma que obter em humanos resultados favoráveis com essa terapia angiogênica ainda representa uma dificuldade a ser transposta (REIS et al., 2012).

Uso clínico na Dermatologia

A aplicação das Células Tronco Mesenquimais (CTM) mostra-se eficaz no rejuvenescimento de acordo com Silva et al. (2009), que realizaram um estudo clínico prospectivo baseado na utilização dos recursos da engenharia de tecidos, envolvendo a criação de um implante autólogo de CTM associado ao ácido hialurônico para o preenchimento cutâneo de ríntides na região nasolabial. Os voluntários da pesquisa foram agrupados de acordo com as estratégias de injeções intradérmicas. Nos pacientes em que se utilizou somente o ácido hialurônico foi observado um efeito de preenchimento instantâneo e a estabilidade do implante variou individualmente após 12 meses. No grupo em que houve somente a aplicação das CTM, estas se mostraram capazes de gerar melhoras sutis no tônus da região naso-labial, sendo que, no geral, o efeito do preenchimento se manteve por até 10 meses. No terceiro grupo em que realizou-se a associação das CTM e ácido hialurônico o preenchimento do sulco ocorreu de maneira efetiva, sendo observado que a região nasolabial apresentou melhora do tônus ao longo do tempo. Logo, as CTM quando associadas ao ácido hialurônico foram capazes de promover o preenchimento de sulcos profundos, com melhora progressiva do tônus da pele e diminuição das linhas de expressão.

O uso das CTM em tratamento isolado demonstra uma eficácia parcial quando comparada às outras técnicas já empregadas na dermatologia, como o uso do ácido hialurônico. Entretanto a associação entre as duas técnicas, como exposto no trabalho apresentado, demonstra uma melhora do tônus da pele e maior duração do seu efeito.

CONCLUSÃO

Com base nos artigos presentes nesta revisão identificou-se que os tratamentos com CTs já são usados clinicamente, nas mais diversas especialidades médicas, como forma definitiva ou adjuvante a outras terapias já existentes, diminuindo assim o uso de terapias mais agressivas e a minimização dos efeitos colaterais associados a estas, além de trazer resultados que não poderiam ser conseguidos anteriormente.

Na hematologia observaram-se terapias celulares em doenças como leucemias, mieloma múltiplo, livedo reticular associado com anemia hemolítica autoimune, doenças falciformes, síndromes mielodisplásicas dentre outras, as quais deram resultados favoráveis e compensatórios quando usados

precocemente, além de servirem como fator protetor a casos refratários e recidivos.

Na cardiologia o uso de injeções intra coronárias de CTs fez com que a função cardíaca, antes comprometida, fosse restabelecida através de reperfusão sanguínea do sítio necrosado e aumento de miócitos, levando os pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática ou chagásica, cardiopatia isquêmica crônica, infarto agudo do miocárdio, dentre outras, a terem uma melhora significativa do quadro, o que pode ser identificado através da melhora das frações de ejeção desses pacientes.

Na oftalmologia, foram presentes relatos do uso de CTs no tratamento de deficiência das CTs do limbo, queimaduras oculares de causa química e síndrome de Stevens-Johnson na fase aguda, que apesar de não apresentarem resultados ainda completos, demonstram ter desfechos promissores com a terapia celular.

No campo das doenças reumatológicas, a Amiloidose foi tratada com uma terapia quimioterápica em altas doses associada ao transplante autólogo de CTs levando a remissões prolongadas com tempos superiores a 2 anos, o que dificilmente seria conseguido com a terapia convencional.

Na ortopedia, fraturas foram assistidas com técnicas que ajudam na consolidação óssea, em que a enxertia óssea autóloga foi vista como padrão ouro para o tratamento de pseudoartrose. Esse processo engloba desde a aspiração medular até a infusão no local da fratura, o que leva um a um aumento da concentração de células progenitoras e uma melhor consolidação da fratura. Porém, os resultados divergem devido ao tipo de processamento dessas células.

Em eventos vasculares com oclusão embólica de artérias dos membros inferiores, obtiveram-se resultados importantes em situações onde a amputação era indicada. Depois do fracasso terapêutico através de tentativas de revascularização e simpatectomia, o implante ao nível da panturrilha promoveu respostas significativas na perfusão local e melhora da dor com completa cicatrização em regiões pododáctilos pré-amputadas.

A aplicação de CTs mesenquimais na dermatologia mostrou-se eficaz no rejuvenhecimento através do uso de implante autólogo de CTs mesenquimais associado ao ácido hialurônico, promovendo o preenchimento cutâneo de ríides naso-labiais, o que fez com que houvesse melhora progressiva do tônus da pele e diminuição das linhas de expressão, além de um tempo mais duradouro do efeito obtido.

Perspectivas futuras através de constantes estudos indicam resultados ainda melhores ao obtidos atualmente quando se fala em terapia com CTs. Apesar da escassez de trabalhos realizados no Brasil, junto a pouca utilização desses tratamentos nas mais diversas especialidades médicas, foi possível identificar os benefícios destas formas de terapias celulares, bem como as suas limitações, quando comparadas as terapias convencionais já empregadas nas patologias citadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, J. D. et al. Utilização de células-tronco de medula óssea para tratamento de isquemia crítica de membro inferior. **J. Vasc. Bras.**, São José do Rio Preto, v. 5, n. 3, p.209-214, 2006.

BASTOS FILHO, R. et al. Terapia Celular da Pseudoartrose. **Acta. Ortop. Bras.**, São Paulo, v. 20, n. 5, p.270-273, 2012.

BYDLOWSKI, S. P. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 25-35, 2009.

CLAUDIO-DA-SILVA, C. et al. Cultura autóloga de células-tronco mesenquimais de tecido adiposo para o tratamento de ríides faciais. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p.288-291, 2009.

FALCÃO, C. A. **Transplante autólogo intracoronário de células-tronco e tecido estromal da medula óssea na cardiopatia isquêmica crônica.** 2009. 52 f. Tese (Doutorado) - Curso de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2009.

FARIAS, M. G. et al. Leucemia mielomonocítica juvenil: relato de caso. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 32, n. 2, p.173-176, 2010.

FERNANDES, J. F. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em crianças com imunodeficiências primárias: a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein. **Einstein** (São Paulo), v. 9, n. 1, p. 140-144, 2011.

FERREIRA, E. et al. Livedo reticular associado com Anemia Hemolítica Autoimune: remissão prolongada induzida pelo Transplante de Células-Tronco do Sangue Periférico com recaída após 10 anos e restauração dos níveis de hemoglobina por rituximabe. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 1, p.122-124, 2012.

FUNKE, V. M. et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p.71-90, mai. 2010.

GOLMIA, Ricardo Prado et al. Amiloidose AL em um adulto jovem: remissão clínica e laboratorial com transplante autólogo de células tronco. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 50, n. 5, p.603-608, 2010.

GOMES, J. Á. P. et al. Transplante de células-tronco epiteliais límbicas alógenas expandidas ex vivo sobre membrana amniótica: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 72, n. 2, p.254-256, 2009.

HUNGRIA, V. T. M.. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 1, p.60-66, 2007.

JACOB, J. L. B. et al. Transplante de Células-tronco marcadas para o miocárdio de paciente com doença de chagas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 89, n. 2, p.10-11, out. 2007.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 2, p.108-115, 2010.

MAIOLINO, A.; MAGALHÃES, R. J. P. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p.36-41, jan./mar. 2007.

MANCUZO, E. V.; REZENDE, N. A. Testes de função pulmonar e mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 598-606, set./out. 2011.

MORANDO, J. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 5, p.350-357, nov. 2010.

MOREIRA, R. C. et al. Injeção intracoronariana de células tronco após infarto do miocárdio: subestudo da microcirculação. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 97, n. 5, p.420-426, 2011.

NOIA, L. C.; ARAÚJO, A. H. G.; MORAES, N. S. B. Queimaduras oculares químicas: epidemiologia e terapêutica. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 63, n. 5, p.369-373, 2000.

PIERONI, F. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p.327-330, jun./set. 2007.

REIS, P. E. O. et al. Isquemia de Membros Inferiores: perspectiva atual da terapia celular e terapia gênica. **Rev. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 25, n. 4, p.330-339, 2012.

RICARDO, J. R. S. et al. Transplante de membrana amniótica em casos agudos graves de queimadura ocular química e síndrome de Stevens-Johnson. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 72, n. 2, p.215-220, 2009.

RICARDO, J. R. S.; GOMES, J. Á. P. Uso de células-tronco cultivadas ex vivo na reconstrução da superfície ocular. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 73, n. 6, p.541-547, 2010.

RODRIGUES, P. C. R. **Células-tronco e Terapia Regenerativa do Tecido Muscular Cardíaco**. 2006. 58 f. Monografia (Especialização) - Curso de Curso

Técnico de Nível Médio em Laboratório de Biodiagnóstico em Saúde, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Rio de Janeiro, 2006.

SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P.; CARVALHO, A. C. C. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Salvador, v. 37, n. 6, p. 490-495, nov./dez. 2004.

SCHWINDI, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. E. A. M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **J. Bras. Neurocirurg.**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 13-16, 2005.

TRAINA, F. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p.221-225, 2006.

WESTPHAL, R. J. et al. Transplante Autólogo de Células-Tronco Adultas para Tratamento da Cardiomiopatia Dilatada Idiopática. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 103, n. 6, p.521-529, dez. 2014.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-Tronco: A nova fronteira da Medicina.** São Paulo: Atheneu, 2006. 264 p.