



Terapia Celular

Entrevista concedida a
Edmilson Silva

Brasil sai na frente na terapia celular em humanos em todo o mundo

Quatorze pacientes ficaram livres da fila de transplantes e voltaram a ter vida normal, depois de receberem células-tronco, injetadas diretamente no coração, em terapêutica revolucionária conduzida por pesquisadores do Pró-Cardíaco, da UFRJ e do Texas Heart Institute

Um grupo de brasileiros colocou o País à frente no que há de mais revolucionário em termos da chamada “medicina regenerativa”, ao utilizar, em 14 pacientes - todos portadores de doenças coronarianas crônicas-, células-tronco para recuperar as áreas lesadas de seus corações.

O sucesso da terapia celular foi tanto que os pacientes, todos com idades entre os 50 e 80 anos e para os quais a única alternativa médica seria apenas a realização de transplante, já após a 5ª semana da intervenção, recuperaram o tão sonhado bem-estar roubado pela doença. Desse modo, voltaram a fazer coisas simples, mas muito significativas, tais como fazer uma caminhada, morar sozinho de novo, ou tomar um banho sem precisar parar no meio para descansar ou ter alguém para enxugá-lo.

Os resultados dessa bem-sucedida empreitada médico-científica, que abre uma fronteira no tratamento do coração, ao injetar diretamente no músculo cardíaco 30 milhões de células-tronco, retiradas da medula óssea do próprio paciente, serão publicados, em breve, na mais conceituada revista da área, a *Circulation*.

Prova de que, quando se tem um objetivo comum, é possível somar esforços entre duas áreas tidas, até então, pelos profissionais do setor, como incompatíveis, a terapia celular é fruto de três anos de trabalho conjunto entre pesquisa básica e clínica.

Nesta entrevista para **Biotecnologia**, um dos principais integrantes desse grupo de cientistas, o jovem Hans Fernando Dohmann, coordenador do Laboratório de Interações Cardiovasculares do Hospital Pró-Cardíaco, de apenas 37 anos, 13 dos quais dedicados à Cardiologia, dá detalhes sobre essa terapêutica pioneira e revolucionária, feita em parceria com pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e do Texas Heart Institute. Dohman prevê que a terapia celular estará disponível para ser empregada em hospitais universitários, em breve, e representará uma revolução principalmente no tratamento da Doença de Chagas.



BC&D - Como começou o seu interesse pela terapia celular ?

Hans Dohmann - Na verdade já tínhamos uma linha de pesquisa que trabalhava com o sistema de catéteres usado agora para implantar as células-tronco. E o começo de tudo se deu com o desenvolvimento desse catéter especial, em uma parceria com o Texas Heart, do estado do Texas, nos Estados Unidos.

BC&D - Que catéter é este ?

Hans Dohmann - É um catéter completamente diferente do que se usa hoje em Medicina, pelo fato de dispor de um pequeno sensor na ponta que nos dá uma localização muito precisa, especialmente falando. E ele foi especialmente desenvolvido, justamente pensando em se tratar o coração com a injeção de células, gens ou substâncias. Com a qualidade do equipamento, poderíamos acertar o tratamento de forma muito melhor do que com a tecnologia disponível hoje. Com a técnica dos catéteres convencionais, não haveria como fazer a injeção no músculo endocárdico (parte interna do coração).

BC&D - Quando é que vocês decidiram injetar células-tronco para recuperar as áreas lesadas do coração ?

Hans Dohmann - No início da pesquisa, há quatro anos, a gente pensava em trabalhar com fator de crescimento, terapia gênica na verdade. Uma apresentação sobre perspectiva do uso desse catéter especial na terapia celular, realizada em um encontro em Hamburgo, na Alemanha, nos empolgou a usá-lo para a injeção das células. Daí, passamos a estudar e nos preparar para fazer isso, uma vez que naquela época não havia praticamente nada sobre terapia celular. Sobre medula óssea, então, é que não havia nada mesmo. Tinha alguma coisa sobre o uso de células-satélite de músculo esquelético.

BC&D - E como é que se deu o desenvolvimento da tecnologia propriamente dita ?

Hans Dohmann - Emerson Perin, um brasileiro radicado nos Estados Unidos e que trabalha no Texas Heart, começou a estabelecer contatos com o Departamento de Pesquisa de lá e eu, à

procura de alternativas de pesquisa básica, acabei chegando a Radovan Borojevic e Antonio Carlos Paes de Carvalho, ambos pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Para nossa grata surpresa, a competência desses colegas está acima de qualquer suspeita, além do fato de os interesses científicos terem se reunido: tínhamos como colocar as células, todo o *know-how* clínico, e eles o conhecimento sobre células-tronco.

A partir dessa conjunção de interesses, fomos convidados a integrar o Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual e neste projeto ficou determinado que caberia ao Hospital Pró-Cardíaco desenvolver o uso da terapia celular em doenças coronarianas, dentro das diversas perspectivas que aquele Instituto têm.

O principal “gol” é que aonde antes o sangue chegava com dificuldade - o que caracteriza a angina nessa coronária - passou a ser melhor irrigada. Em alguns casos, a melhora da irrigação foi de 100%

BC&D - Uma queixa freqüente é a de que pesquisa básica e clínica estariam em campos opostos. Não foi o que aconteceu neste caso.

Hans Dohmann - No nosso caso, além do resultado científico, uma das grandes coisas boas é a demonstração clara de que a relação entre pesquisa clínica e básica é necessária, simples. As necessidades entre as duas são, na verdade, complementares. A ciência básica nos dá condição de trabalhar, mas há o nosso papel, que é o de fazer chegar as células-tronco ao coração, via implante, e, além disso, desenhar o cenário clínico para encontrar a melhor forma de demonstrar o resultado. E isto é um processo muito complexo. Como escolher o modelo que primeiramente beneficie o paciente, que esse benefício ocorra com o menor risco possível e, terceiro, que dentro da rigorosidade metodológica, você consiga, de forma

efetiva, demonstrar algum resultado, cientificamente falando.

BC&D - Mas apesar de toda essa complexidade, a terapia celular é um sucesso.

Hans Dohmann - Acabamos decidindo pela criação de vascularização e, com isso, conseguimos identificar e submeter ao transplante uma parcela de doentes da população que não tinha outro tratamento convencional a receber. Portanto, tudo que eles tivessem de efeito, seria, efetivamente, decorrente do uso das células-tronco. Escolhemos pacientes para os quais a medicina não tinha mais nada a oferecer, a não ser o transplante cardíaco.

BC&D - De que doenças esses pacientes eram portadores ?

Hans Dohmann - De doença coronariana crônica, tipo angina, com as artérias coronárias entupidadas, coração grande, já dilatado caracterizando a insuficiência cardíaca junto. Decidimos trabalhar com esses 14 pacientes, primeiro porque foi o melhor modelo para o uso da terapia celular; segundo, porque a doença coronária é a que a equipe do Hospital Pró-Cardíaco tem mais experiência, e, terceiro, pelo fato de essa doença ser a mais comum, a que mais mata as pessoas. Outra razão principal é a de que o modelo é socialmente justificável, ao provocar um impacto positivo muito grande na recuperação da qualidade de vida de muitas pessoas.

Havia um grupo-controle, constituído por seis pacientes, que apenas foram acompanhados, durante a primeira fase, para servir de parâmetro, mas dentro de um mês ou dois meses, eles também serão submetidos à terapia celular.

BC&D - Quando foi feito o primeiro caso e quais foram os resultados obtidos ?

Hans Dohmann - Há mais de um ano: exatamente no dia 16 de dezembro de 2001. O mais importante de tudo foi a demonstração da segurança do procedimento, e já que o protocolo desenhado se pautou em exequibilidade e segurança, conseguimos provar que dá para fazer. Não houve nenhuma dificuldade dentro do que foi planejado, no que diz respeito à retirada, transporte e separação de células.

Apesar de ser muita coisa nova ao mesmo tempo, tudo deu certo, quando poderia alguma coisa sair errada. Graças a Deus, tudo funcionou bem. A informação mais importante de todas é que a terapia celular não fez mal a ninguém, ainda mais se considerar que os doentes submetidos à terapia estavam em estado muito grave, alguns dos quais já em filas de transplante.

BC&D - Do ponto de vista fisiológico, como poderia ser descrito esse bom funcionamento da terapia ?

Hans Dohmann - O principal "gol" é que aonde antes o sangue chegava com dificuldade - o que caracteriza a angina nessa coronária - passou a ser melhor irrigada. Em alguns casos, a melhora da irrigação foi de 100%, em outros parcial e em apenas dois casos ela não ocorreu. E para estes casos, há explicações técnicas possíveis. Obviamente que se aprende fazendo. Em suma, a célula-tronco tem capacidade de melhorar a perfusão sanguínea de determinada área do coração. Em decorrência dessa melhora da chegada do sangue, a força do coração também melhorou. Onde havia isquemia, deixou de ter, e, com isso, o coração passou a contrair com mais força. O tamanho do coração diminuiu, aumentou a força, melhorou a perfusão, diminuíram as arritmias, quando havia o medo de que elas aumentassem. Enfim, com o uso das células-tronco, a fisiologia do tecido cardíaco se dá com mais facilidade.

BC&D - E sob a ótica da qualidade de vida, quais foram os ganhos que os pacientes obtiveram ?

Hans Dohmann - Seja por protocolos de cunho científico, que avaliam a qualidade de vida, seja pela própria conversa com os indivíduos, a melhora foi enorme. Muito além do que, sinceramente, se poderia esperar. Um paciente que tinha que parar no meio da refeição para descansar e que no final do banho a esposa tinha que ajudar a enxugá-lo, porque ficava muito cansado, me liga determinado dia, todo feliz da vida, para contar que havia acabado de dar uma caminhada em volta do Maracanã - cuja área do entorno próximo é de 1.700 metros de comprimento. Isto apenas oito semanas depois da realização da terapia. Alguns pacientes já voltaram a trabalhar, quando não

faziam isto antes, devido aos problemas cardíacos. Um outro paciente, de seus 50 anos, passou a morar com a mãe, porque não se sentia bem, mas como agora está recuperado, decidiu voltar a morar sozinho, e a senhora ficou chateada com isso. Para mim, o mais fascinante é a vida humana que está por trás disso.

BC&D - Quando será feita a publicação dos resultados dessa experiência bem-sucedida ?

Hans Dohmann - Os resultados já vem sendo apresentados em congressos nacionais ou internacionais, desde meados de 2002. Com relação à publi-

Um paciente que tinha que parar no meio da refeição para descansar, me liga determinado dia para contar que havia acabado de dar uma caminhada em volta do maracanã

cação em revista científica, posso adiantar que os dados já seguiram para a *Circulation*.

BC&D - Passo a passo, como é que as células-tronco são injetadas no coração do paciente ?

Hans Dohmann - O paciente chega às 7h no hospital, às 7:15h está deitado no leito, monitorado, sedado. Faz-se, então, uma punção na crista ilíaca posterior, de onde se retira entre 40 ml a 50 ml de aspirado medular, produto que é encaminhado ao laboratório para o processo de separação de células. Basicamente, células mononucleares de medula óssea. Nesse meio tempo, o paciente é submetido a um cateterismo, para que seja feito o mapeamento em que escolhemos as áreas para injeção das células. As injeções são feitas com a ajuda desse catéter especial, que, na verdade, foi adaptado para funcionar como uma fina e enorme seringa móvel. Com as 20 ou 25 injeções, espalhamos as células em toda a área lesada, da forma mais uniformemente possível. Em cada um desses

pontos, injetamos 0,2 ml de células-tronco, porque foi verificado no estudo com animais (porcos, devido ao fato de que a biomecânica circulatória é muito parecida com a de humanos) que se essa quantidade for maior, as células são rejeitadas. Ao todo, portanto, injetamos 4ml a 5ml de concentrado celular.

BC&D - Essa técnica está sendo usada em outro lugar do Brasil, ou mesmo do mundo ?

Hans Dohmann - Sob forma de pesquisa sim, mas sempre visando o uso de células de músculo esquelético. Depois de nossos comunicados pioneiros em congressos no ano passado, grupos da Coreia, Estados Unidos e Europa estão começando a anunciar seus resultados.

BC&D - Além das doenças coronarianas, em que outras doenças os pacientes podem ser beneficiados com essa técnica ?

Hans Dohmann - A Doença de Chagas, e graças ao trabalho que vem sendo desenvolvido pelo Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual, através da equipe de Ricardo dos Santos, do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em Salvador, Bahia.

BC&D - Há algum limite etário para o uso da terapia celular ?

Hans Dohmann - Ainda não tenho essa resposta final, mas posso dizer que o nosso protocolo limita em 80 anos de idade e os resultados são bons. A grande dúvida é a quantidade de células-tronco que se pode encontrar em indivíduos mais velhos e quanto elas ainda poderão se tornar ativas, em comparação com células-tronco encontradas em um adulto jovem ou em uma criança. Na minha opinião, funciona igualmente tanto em jovens quanto em adultos. Tanto que, no próximo protocolo, pretendo deixar a idade liberada. Se o indivíduo está ativo, lúcido e tem condições clínicas de se submeter ao procedimento cirúrgico, não vejo porque não fazê-lo. A minha sensação é de que não deve ter um efeito tão pleno quanto o de uma célula jovem, mas elas ainda têm algo a oferecer.

BC&D - E no outro extremo, as crianças, principalmente as que nascem com problemas cardíacos, podem ser beneficiadas pela técnica ?

Hans Dohmann - Acho que no futuro haverá alguma aplicabilidade, mas aí já é um campo bastante diferente, visto que as doenças congênitas, na maioria das vezes, são de mal-formação. Próteses que se usam hoje, tais como os homoenxertos, usados para substituir válvulas cardíacas, por exemplo, passarão a ser produzidas também com células-tronco, para ficar um tecido mais apropriado. Entretanto, desconheço qualquer pesquisa nessa área.

BC&D - Você falou em desenho de protocolos novos, mas na verdade o que vocês fizeram foi a produção de conhecimento e isto dá muito trabalho.

Hans Dohmann - É verdade. Cada método utilizado o foi pela primeira vez neste cenário clínico de transplantes autólogos de células de medula óssea para coração. Portanto, não havia base alguma sequer para raciocinar a partir daquilo. Você tem que sentar, repetir, imaginar, raciocinar; às vezes as coisas são diretas, outras nem tanto assim. Às vezes, os resultados são diferentes dos que você estava acostumado a ver. E você se pergunta: meu Deus, o que foi que aconteceu aqui, até receber outras informações e concluir uma outra idéia e aí, então, propô-la à comunidade científica, que é o ponto que a gente - uma equipe de, no mínimo 40 pessoas - chegou. Nós partimos do zero e estamos fazendo tudo obedecendo aos rígidos padrões internacionais de realização de pesquisa. Quando se está abrindo uma fronteira do conhecimento, você não pode vender gato por lebre, nem passar por santo milagreiro.

BC&D - A experimentação direta em humanos não envolve mais riscos ?

Hans Dohmann - Para nós clínicos, esta fase que estamos fazendo é justamente a de testar a segurança da técnica. Tanto é que agora em 2003, ou 2004, pretendemos ampliar a quantidade de pacientes, para ver se os resultados encontrados se confirmam na fase em que testaremos a eficácia. Temos que lembrar que nós estamos aqui animados, felizes, mas são apenas 14 doentes. Temos que ter responsabilidade com

isso e é essa a razão de ampliarmos o número de pacientes. Não acredito que isso vá acontecer com a nossa pesquisa não, mas há vários relatos na medicina completamente diferentes dos pioneiros.

BC&D - Pelo que vem sendo observado, , em quanto tempo a terapia celular estaria disponível à população?

Hans Dohmann - Acho que será rápido: dois anos, dois anos e pouco, até porque os resultados têm sido mais animadores do que normalmente são. Tem despertado interesse planetário. Há muita gente se mexendo para pes-

Temos que lembrar que ela será usada em indivíduos que não tem outra perspectiva clínica a não ser o transplante

quisar nessa área. E se nos novos estudos com os grupos ampliados de pacientes, em breve, os resultados forem tão bons quanto os que temos registrado até agora, não vejo qualquer motivo bioético razoável para a Associação Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não liberar o emprego da terapia celular para uso clínico. Temos que lembrar que ela será usada em indivíduos que não têm outra perspectiva clínica, a não ser o transplante. E o transplante, todos nós sabemos, não é um problema apenas brasileiro, não vai, nunca, atender às necessidades da população como um todo. Acredito honesta e sinceramente que, em breve, a terapia passará a ser realizada pelo menos nos hospitais universitários, ou naqueles que disponham de laboratórios de hemodinâmica, e que tenha profissionais com conhecimento suficientes para separar células-tronco.

BC&D - Já dá para imaginar quanto custaria a terapia celular ?

Hans Dohmann - Se levarmos em consideração apenas o catéter especi-

al, não daria para ser feita por menos de R\$ 40 mil. Isto sem falar nos vários anticorpos, todos importados, usados para a separação das células-tronco. Evidentemente, que quando você passa a fabricar uma maior quantidade de catêteres, a tendência do preço é cair. A parte hospitalar não é cara.

BC&D - Qual é o tempo de internação do paciente para a realização da terapia ?

Hans Dohmann - Os doentes ficam internados 48 horas, até por uma questão de segurança, mas acho que esse tempo poderá ser reduzido, uma vez que nenhum problema foi constatado. Depois disso, o paciente retorna três dias depois e após esse período, vem ao hospital de semana em semana.

BC&D - Poderia especificar a quantidade, mesmo que aproximada, de células tronco empregadas no tratamento?

Hans Dohmann - Isso dá em torno de 30 milhões de células. Este foi o número máximo com o qual decidimos trabalhar.

BC&D - Vocês pretendem usar mais células nas próximas terapias ?

Hans Dohmann - Uma de nossas futuras linhas de pesquisa é aumentar a quantidade de células-tronco, para ver se tudo funcionará como até agora.

BC&D - As células-tronco, poderão ser retiradas somente da própria pessoa ou de terceiros?

Hans Dohmann - Neste estágio de pesquisa clínica, estamos trabalhando com células autólogas. Para utilização de células de terceiros, ainda temos que aprender algo sobre a imunologia das células-tronco.

BC&D - No caso de terceiros, alguém mais jovem? E nesse caso, haveria possibilidade de rejeição?

Hans Dohmann - Realmente trabalhamos com o conceito de que células mais jovens podem ter uma capacidade reconstitutiva maior. No entanto, a confirmação deste conceito sob o ponto de vista de impacto clínico ainda está por se dar. Por outro lado, sempre a principal questão que norteará a utilização de células de terceiros será o risco de rejeição, que não está descartado de forma alguma e só será corretamente avaliado com o avanço do conhecimento das propriedades imunológicas destas células.

