

Aterosclerose e lesões do endotélio vascular e as perspectivas clínicas na utilização das células progenitoras endoteliais no seu reparo

Atherosclerosis and vascular endothelium lesions and the clinical perspectives in the use of endothelial progenitor cells in their repair

DOI:10.34119/bjhrv4n1-253

Recebimento dos originais: 14/01/2020

Aceitação para publicação: 18/02/2021

Anderson Martelli

MD

Graduate Program of Biomedical Sciences, University Center of Herminio Ometto Foundation, UNIARARAS, Araras, SP, Brazil
Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, Araras-SP, Brazil
E-mail: martellibio@hotmail.com

Thiago AM Andrade

PhD

Graduate Program of Biomedical Sciences, University Center of Herminio Ometto Foundation, UNIARARAS, Araras, SP, Brazil
Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, Araras-SP, Brazil
E-mail: thiago.andrade@fho.edu.br

Andrea A Aro

PhD

Graduate Program of Biomedical Sciences, University Center of Herminio Ometto Foundation, UNIARARAS, Araras, SP, Brazil
Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, Araras-SP, Brazil
E-mail: andreaaro80@gmail.com

Gláucia MT Santos

PhD

Graduate Program of Biomedical Sciences, University Center of Herminio Ometto Foundation, UNIARARAS, Araras, SP, Brazil
Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, Araras-SP, Brazil
E-mail: glauciasantos@uniararas.br

RESUMO

O endotélio vascular desempenha um papel central na preservação funcional e estrutural da parede vascular. Além da permeabilidade vascular, a célula endotelial influencia o tônus vascular, hemóstase, proliferação celular, respostas imunológicas e inflamatórias e a expressão fenotípica das células musculares lisas da túnica média. Íntima e fisiopatologicamente relacionado com a hipertensão arterial, dislipoproteinemias e aterosclerose, o órgão endotelial é hoje enfrentado como origem e alvo de diferentes tratamentos que visam melhorar o prognóstico da doença aterosclerótica. Este trabalho objetivou estabelecer a aterosclerose, patologia que causa lesões no endotélio vascular e as perspectivas clínicas na utilização das células progenitoras endoteliais (CPEs) no seu reparo. Na pesquisa, foram verificados artigos científicos nas bases de dados Medline, Scielo, Lilacs, CAPES, PubMed, dentre outras publicados entre os anos de 1996 e 2020.

Estratégias terapêuticas são promissoras com o uso das CPEs na diferenciação e regeneração do endotélio, sendo uma fonte promissora na revascularização de tecidos isquêmicos e muito embora a prevenção e o tratamento já estabelecidos permaneça crucial para a abordagem das cardiopatias, as perspectivas da terapia com CPEs são instigantes.

Palavras-chave: Terapia celular, células progenitoras endoteliais, endotélio.

ABSTRACT

The vascular endothelium plays a central role in the functional and structural preservation of the vascular wall. In addition to vascular permeability, the endothelial cell influences vascular tone, hemostasis, cell proliferation, immune and inflammatory responses and the phenotypic expression of smooth muscle cells in the tunica media. Intimately and physiopathologically related to arterial hypertension, dyslipoproteinemias and atherosclerosis, the endothelial organ is now faced as the source and target of different treatments aimed at improving the prognosis of atherosclerotic disease. This study aimed to establish atherosclerosis, a pathology that causes lesions in the vascular endothelium and the clinical perspectives in the use of endothelial progenitor cells (CPEs) in its repair. In the research, scientific articles were verified in the Medline, Scielo, Lilacs, CAPES, PubMed databases, among others published between the years 1996 and 2020. Therapeutic strategies are promising with the use of CPEs in the differentiation and regeneration of the endothelium, being a promising source in the revascularization of ischemic tissues and although the prevention and treatment already established remains crucial for the approach of heart diseases, the prospects of therapy with CPEs are thought-provoking.

Keywords: Cell therapy, endothelial progenitor cells, endothelium

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são caracterizadas como uma condição prevalente e endêmica na população mundial, tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos e uma das maiores barreiras a ser vencida na busca pela melhoria da qualidade de vida. No Brasil, elas correspondem a mais de 30% dos óbitos (Nunes Filho et al., 2007, Freire et al., 2017) e estima-se que em 2030, aproximadamente 23,6 milhões de pessoas irão a óbito em decorrência dessas patologias (Teston et al., 2016). Consideradas não só como a principal causa de mortalidade, assim como, de gasto com assistência médica, as doenças cardiovasculares não possuem distinção entre camadas sociais, faixas etárias e níveis socioeconômicos, trazendo enorme ônus ao sistema de saúde (Miranzi et al., 2008).

O aumento da expectativa de vida e da idade média das populações humanas, e em particular das populações urbanas, gera a necessidade de garantir cada vez mais a qualidade da vida, compatível com um custo e uma carga social aceitável (Teston et al., 2016). As doenças crônicas não transmissíveis como a hipertensão arterial sistêmica

(HAS), aterosclerose e outras doenças do sistema cardiovascular apresentam como principais causas, o aumento da carga social, levando à deterioração da qualidade e expectativa de vida e os custos com assistência médica (Brant et al., 2017). Neste contexto, destaca-se a medicina regenerativa, que visa à estimulação e ampliação da capacidade natural de regeneração de tecidos lesados (Soares e Santos, 2008).

Tratando-se do sistema vascular, são encontrados os vasos sanguíneos e fazendo parte dessas estruturas, o endotélio vascular, considerado um tecido ativo e dinâmico com características importantes na manutenção da circulação sanguínea (Pagan et al., 2018), caracterizado por uma monocamada de células endoteliais que reveste o interior desses vasos atuando como uma camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante (Storch et al., 2017). Devido a este dinamismo, Melo et al., (2007) relatam que o endotélio, pelo peso e superfície total, constitui o maior órgão alvo na HAS e demais patologias cardiovasculares. O conhecimento sobre o endotélio está em constante evolução e segundo Carvalho et al (2001), considerá-lo como camada inerte e estabelecer o conceito de que é interface ativa entre o que está dentro e o que está fora do vaso sanguíneo vem se tornando desatualizado, sendo que, o endotélio não apenas controla o tráfego de pequenas e grandes moléculas, e mesmo células inteiras, mas também, mantém a estrutura da parede vascular.

Além de controlar a permeabilidade vascular, é capaz de influenciar significativamente a hemóstase, a proliferação celular, as respostas imunológicas e inflamatórias e o tono vascular, além de modular a expressão fenotípica e as funções da célula muscular lisa. Tais capacidades devem-se, em grande parte, à síntese de vários fatores vasoativos dependentes dessa estrutura (Persson, 2015; Pagan et al., 2018; Kiseleva et al., 2018).

Embora o endotélio tenha inúmeras funções, a disfunção endotelial é automaticamente associada à perda da sua vasodilatação dependente (Fernandes, Laurindo, 2010; Pagan et al., 2018), sendo influenciada por vários fatores de risco cardiovascular, como HAS, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo (Fernandes, Laurindo, 2010), nos indivíduos hipercolesterolêmicos, com vasos morfologicamente normais e, particularmente, nos doentes com aterosclerose (Lüscher et al., 1996; Celermajer, 1997; Yeboah, 2008; Costa et al., 2018), podendo ser observada muito antes do aparecimento da doença aterosclerótica estrutural (Patel e Celermajer, 2006).

Tratando-se das células troncos (CT) na terapia celular e medicina regenerativa, Pereira (2008) e Abdelhay et al. (2009), definem que são células primitivas que guardam

as propriedades de se autorregenerar ou de gerar células diferenciadas, sendo uma fonte potencialmente ilimitada de tecidos para transplante. Na pesquisa básica com CTs, os estudos favorecem o entendimento dos processos de desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, proliferação celular e regeneração tecidual, e nas aplicações médicas são direcionados para o tratamento de doenças crônicas, degenerativas e lesões permanentes, e ainda para geração de linhagens celulares humanas para teste de drogas *in vitro* (Barbosa et al., 2018).

Duas características das CT as distinguem das outras células: (1) se dividir em outra célula com o mesmo potencial de proliferação e diferenciação, e (2) se diferenciar em outros tipos celulares. O mecanismo pelo qual as células tronco conseguem realizar esta dupla função (diferenciação mantendo uma reserva de células indiferenciadas) ainda não está completamente elucidado, embora alguns aspectos importantes já sejam conhecidos (Mota et al., 2005). Nesta linha, Pereira (2008) retrata que estas células poderiam ser multiplicadas no laboratório e induzidas a formar tipos celulares específicos que, quando transplantados, regenerariam o órgão comprometido com uma redução no impacto econômico com esta “medicina regenerativa”. Dotsenko (2010) descreve que o uso de CT na cardiologia clínica poderia favorecer o tratamento para muitos pacientes com redução desses impactos.

As CTs existem em diversos tecidos e provavelmente estariam em equilíbrio com células circulantes. Com raras exceções, as CTs de tecidos adultos estão comprometidas com a gênese de um número limitado de células e tecidos. Este tipo de limitação, dado por estrito controle da expressão gênica, é importante para a manutenção da integridade tecidual e garante, por exemplo, que quando a pele seja ferida, não se formem na cicatriz, outros tecidos que não o cutâneo (Bocchi e Ferreira, 2005).

Na década de 1960, pesquisadores descobriram que a medula óssea continha, pelo menos, dois tipos de CTs: as hematopoiéticas, que formam todos os tipos de células sanguíneas endoteliais, e as células do estroma, uma população mista que pode gerar osso, cartilagem, gordura, tecido fibroso e conjuntivo (Araújo et al., 2005). Neste tipo de pesquisa, o Brasil se destaca pelo grande número de testes clínicos em andamento com CTs adultas, que avaliam o uso terapêutico mais amplo destas células em diferentes doenças, incluindo doenças cardiovasculares, auto-imunes, como lúpus e diabetes e trauma de medula espinhal (Pereira, 2008).

Pela capacidade de proliferação e diferenciação das CTs adultas, destacamos as células progenitoras endoteliais (CPE) que fizeram destas, candidatas ideais para a

pesquisa de reparo de danos vasculares, uma vez que este tipo celular está envolvido na formação de novos vasos sanguíneos (Urbich e Dimmeler, 2005; Schmidt-Lucke et al., 2010).

Estratégias terapêuticas são promissoras com o uso dessas células na diferenciação e regeneração do endotélio, sendo uma fonte promissora na revascularização de tecidos isquêmicos observados nos quadros de aterosclerose. Assim, neste trabalho, procurou-se estabelecer as perspectivas clínicas na utilização das CPEs no reparo do endotélio na aterosclerose. Acreditamos que esta linha de investigação pode ser capaz de abrir novas expectativas junto ao tratamento e controle das doenças cardiovasculares. Além disso, as informações obtidas no campo da terapia celular e medicina regenerativa, em que existe uma resposta biológica no uso das CPEs na regeneração do endotélio vascular, pode trazer ou favorecer novos dados que poderão ser usados em outras patologias isquêmicas como o acidente vascular encefálico.

2 METODOLOGIA

Conhecer os fatores de risco das lesões do endotélio é fundamental para avaliar a necessidade de ações e projetos que promovam a saúde da população, sendo que a utilização da CPEs nos direciona a um caminho promissor na regeneração desses danos cardiovascular.

Para a composição da presente revisão, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e outros bancos de dados de artigos científicos publicados utilizando como descritores isolados ou em combinação: Terapia celular, células progenitoras endoteliais, endotélio vascular versando sobre lesões do endotélio e sua regeneração através das CPEs.

Para seleção do material, efetuaram-se três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material que compreendeu entre os meses de janeiro a março de 2020 com a seleção de 78 artigos. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra, totalizando 60 trabalhos, sendo estes inclusos na revisão.

Os artigos selecionados e incluídos na pesquisa constituíram em ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas da literatura. Como critérios de

elegibilidade e inclusão dos artigos do período de 1996 até 2020, analisaram-se a procedência da revista e indexação, estudos que apresentassem dados referentes às patologias que causam lesões no endotélio vascular e as perspectivas clínicas na utilização das CEPs no seu reparo. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados e incluídos na pesquisa por consenso.

3 ATEROSCLEROSE E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio vascular localiza-se entre o sangue e os tecidos e consiste de uma população altamente dinâmica de células endoteliais que possuem papel fundamental na proteção vascular contra inflamação, resposta imune, trombose e doenças cardiovasculares (França et al., 2013, Pagan et al., 2018).

Alterações na função do endotélio em resposta a ações mecânicas como ocorre na HAS, as reações imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico da ativação dos mecanismos envolvidos na aterosclerose (Melo et al., 2007; Storch et al., 2017, Gowdak, 2020). A aterosclerose é uma doença inflamatória e proliferativa que progride por manutenção contínua desses mecanismos e, também, de modo abrupto, por complicação trombótica de lesão preexistente (Martelli, 2014). Locatelli et al. (2009) e Sousa e Ribeiro (2019) retratam que os fatores de risco para aterosclerose podem ser divididos em modificáveis, tais como tabagismo, sedentarismo, obesidade, estresse, hiperlipidemia, hipertensão arterial; e os não modificáveis, diabetes mellitus, hipertensão familiar, trombofilias, sexo, idade e hereditariedade. Esses fatores de riscos, genéticos e adquiridos, atuando em conjunto podem determinar sua ocorrência em mais de 50% da população adulta mundial (Freitas et al., 2008), podendo ter início na infância com progressão na adolescência e na vida adulta, e a presença e a gravidade das lesões ateroscleróticas correlacionam-se positiva e significativamente com os fatores de risco cardiovascular (Cimadon et al., 2010).

No local da agressão ou acometimento ao endotélio, células inflamatórias invasivas produzem vários fatores pró-inflamatórios que aumentam o grau de inflamação tanto local quanto sistêmico. Essas alterações precoces em nível celular e subcelular que precedem as manifestações clínicas da aterosclerose estão associadas a perdas importantes das múltiplas funções fisiológicas do endotélio (Melo et al., 2007).

A exposição prolongada ou repetida a fatores de risco cardiovasculares pode exaurir o efeito protetor dos sistemas anti-inflamatórios entre as células endoteliais (Giribela et al., 2011). Como consequência, não apenas o endotélio se torna disfuncional,

mas também as células endoteliais podem perder sua integridade, podendo progredir para a senescência com perda de aderência célula-célula e se destacar para a circulação (Woywodt et al., 2002)

Vários marcadores circulantes de inflamação vascular e disfunção endotelial têm sido estudados na última década. A associação entre as moléculas de adesão celular (P-selectina, L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e PECAM-1), integrinas e proteína C reativa (hsPCR) e a disfunção endotelial (VMF) mostram-se importante em estudos populacionais. Outros marcadores plasmáticos/séricos relacionados à disfunção endotelial são: fator von de Willbebrand, PAI-1, fibrinogênio e substância amióide-1 (Melo et al., 2007; Storch et al., 2017).

A integridade endotelial depende não apenas da extensão da injúria, mas também da capacidade endógena de reparo. Dois mecanismos pelos quais o reparo ocorre foram recentemente identificados. Células endoteliais maduras adjacentes podem se replicar localmente e substituir as células danificadas ou que foram perdidas. Pesquisas recentes deixam esclarecidas que CPEs circulantes são um mecanismo alternativo importante para manutenção e reparo do endotélio (Giribela et al., 2011). Torsney et al., (2007) relatam que autópsias em seres humanos revelaram presença de CTs progenitoras em placas ateroscleróticas estáveis e instáveis.

O impacto epidemiológico das doenças cardiovasculares é impressionante, sendo a principal causa de morte mundial desde meados da última década até as projeções para 2030. Assim, o investimento em linhas de pesquisa e ensaios clínicos com CTs é considerado estratégico por entidades públicas e privadas de diversos países (Schettert, 2008). Dessa forma, será abordado adiante o uso das CPEs, uma variável de CT adulta, no remodelamento do endotélio vascular frente a uma injúria.

4 CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIAIS E REMODELAMENTO ENDOTELIAL

Ao longo da última década, o crescimento considerável no campo da biologia do desenvolvimento e da biologia vascular levou à descoberta de múltiplos tipos de células, com potencial de ajudar na angiogênese, na miogênese ou em ambas (Schuster et al., 2008). Atualmente temos um caminho promissor neste sentido, o da terapia celular com uso de CT, que segundo Yoshida (2005), consiste na coleta e separação de CT e sua introdução no local de interesse, com o objetivo de diferenciação dessas nos tecidos locais ou na formação de vasos.

O uso de células para o tratamento de doenças cardiovasculares encontra-se sob investigação em vários centros de pesquisas no mundo. Os estudos clínicos utilizando CT da medula óssea em cardiologia começaram no Brasil em 2002, usando como premissa para sua realização, dados laboratoriais obtidos com modelos animais que demonstravam a melhora funcional e isquêmica de áreas do coração (Schettert, 2008). Esta teórica pluripotencialidade das CTs encontradas na medula óssea, juntamente com a facilidade e técnica estabelecida em sua obtenção e a experiência de décadas de utilização terapêutica destas em clínica, vem permitindo sua utilização em terapias regenerativas para um vasto espectro de doenças (Soares e Santos, 2008).

Segundo França et al., (2011) tratando-se das CPEs, a medula óssea é a principal fonte dessas células em adultos e podem ser mobilizadas para a periferia com o auxílio de estimuladores de formação de colônias granulocíticas (G-CSF). Acredita-se que o aumento na circulação das CPE facilita sua fixação nos órgãos-alvo como por exemplo, o coração (Bocchi e Ferreira, 2005).

Em uma revisão sistemática realizado por Silva et al. (2012) foi observado a mobilização das CPE através da prática de exercícios físicos, sendo este aumento, mais acentuado no exercício de longa/ultralonga duração e parece estar associada aos níveis plasmáticos de fator de crescimento endotelial vascular. Já nos exercícios máximo e submáximo com até uma hora de duração, houve aumento em menor magnitude do número de CEP na circulação, tendo como mecanismo principal de mobilização neste caso a biodisponibilidade de óxido nítrico. Neste sentido, o exercício físico pode ser um aliado na manutenção do sistema cardiovascular.

Quando as lesões endoteliais eram retratadas, inicialmente, acreditava-se que a regeneração dessa estrutura danificada e a formação de novos vasos ocorressem exclusivamente devido à proliferação de células endoteliais maduras. Entretanto, a capacidade dessas células em substituir o endotélio danificado é limitada (Hristov et al., 2007). Assahara et al. (1997), foram os primeiros a descrever a existência das CPEs, sua origem na medula óssea e sua participação na formação de novos vasos em adultos. Eles verificaram que essas células migravam da medula óssea para áreas de isquemia, podendo se diferenciar para um fenótipo endotelial, sugerindo que as CPEs apresentavam importante função no controle das doenças cardiovasculares. Essa capacidade de proliferação e diferenciação deste tipo celular tornaram-nas candidatas ideais para a pesquisa de reparo a danos vasculares. Embora os resultados experimentais *in vitro* e *in*

in vivo sejam promissores, há uma série de fatores responsáveis pelo número e função das CPEs que permanecem desconhecidos.

Atualmente, a pesquisa com CPEs é dificultado por constituir uma população extremamente rara no sangue periférico, entre 0,01% e 0,0001% das células mononucleares (Khan et al., 2005) e por não possuir uma proteína de superfície específica, que não seja expressa em outras células, sendo necessária a identificação de pelo menos duas proteínas de superfície para que essas células possam ser estudadas (Hristov, 2003). A identificação deste tipo celular pode ser realizada basicamente por duas maneiras: pelo uso de anticorpos monoclonais específicos, de marcadores de superfície, como o CD 34+ (*Cell Differentiation*), CD 133+ VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) (Gross; Herbrig, 2004) e marcadores de monócitos/macrófagos, como o CD11 e o CD14 (Liew et al., 2006), que dão as características fenotípicas das CPEs; técnicas que utilizam as reações em cadeia de polimerase (PCR) e principalmente a RT-PCR (*Reverse Transduction – PCR*), através da qual se identificam as células pelo seu material genético - DNA (Rafii, 2000).

A importância dos marcadores de superfície é que eles permitem separar as células e acompanhá-las, observando sua localização nos tecidos (*homing*) e, eventualmente, os diferentes tempos até sua diferenciação (Araújo et al., 2005). Com respeito ao desenvolvimento das células sanguíneas e endoteliais, parece que ambas têm o mesmo precursor: o hemangioblasto, que aparece precocemente no embrião e, rapidamente, desaparece, após o nascimento (Ribatti et al., 2000).

As CPEs possuem grande apelo terapêutico, pois são capazes de induzir angiogênese e neovascularização em tecidos isquêmicos (Okamoto e Campos, 2004). Schaper e Seholz, (2003), descrevem que estímulos especiais mobilizariam as CPEs, as quais poderiam realizar simultaneamente a angiogênese e a vasculogênese, imitando o processo embrionário. A arteriogênese (circulação colateral) seria produzida pelas variações no *shear stress* (trauma de atrito), que liberariam substâncias mobilizadoras do endotélio e ativariam CPEs circulantes.

Segundo Araújo et al., (2005) e França et al., (2011), as CPEs podem formar novos vasos favorecendo a revascularização por três mecanismos: angiogênese – capilares que resultariam de brotos originados de vasos já existentes; arteriogênese – aparecimento de vasos que estariam “adormecidos”, embora alguns acreditem na possibilidade de neoformação; vasculogênese – formação de novos vasos ou

remodelamento dos já existentes por CPEs ou angioblastos que migram para o local específico, diferenciam e proliferam em resposta a vários estímulos.

Buschmann, Schaper, (2000) descrevem que uma isquemia tecidual como ocorre na aterosclerose, seria um fator fundamental para a ocorrência do aumento da síntese de HIF-1, que por sua vez desencadeia o aumento de vários fatores de crescimento, sendo o mais notável o VEGF. Schuster et al., (2008) cita outros fatores como o de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), metaloproteinases de matriz (MMPs), angiopoietina e outros. O aumento de VEGF seria o principal estímulo para a mobilização das CTs da medula óssea, assim como, o principal sinal para a mobilização destas células na área isquêmica e sua posterior diferenciação em células endoteliais (Buschmann, Schaper, 2000).

Alguns estudos sugerem que a expansão *ex vivo* de CPEs pode aumentar o *pool* dessas células, e após a proliferação *in vitro*, as CPEs podem ser injetadas intravenosamente ou diretamente no local afetado, participando assim, da regeneração vascular (Rafii e Lyden, 2003).

Um estudo citado por Carvalho et al (2009), o uso de células mononucleares da medula óssea e CPEs selecionadas do sangue periférico, por infusão intracoronariana quatro dias após infarto agudo do miocárdio, em pacientes tratados por angioplastia primária, sugeriu redução da área de necrose miocárdica ao final de quatro meses. Ensaio pré-clínicos retratados por Young et al (2007) indicaram que as CPEs contribuíram com 1-25% na formação de novos vasos sanguíneos após lesão isquêmica em diversas doenças.

Por outro lado, alguns riscos devem ser considerados ao realizar ensaios clínicos com CT em cardiologia (Schettert, 2008). O uso de células em áreas de lesão cardíaca ou vascular cardíaco pode potencialmente implicar no risco de alterações neoplásicas locais. O risco de transformação neoplásica no local da terapia celular baseia-se em riscos potenciais relacionados à própria alteração da arquitetura local, à imunossupressão e à manipulação das CT (Beachy et al., 2004). A incorporação de CT, CPEs e monócitos, além do risco de lesão local pela liberação de proteases, já foram descritas principalmente ao se utilizar fatores estimuladores e pela introdução via cateter de grande quantidade de células (Sata et al., 2002; Yoon et al., 2004).

Nos últimos anos, estudos tem avaliado o efeito da terapia celular com o intuito de promover a vascularização de tecidos em regeneração. Tem sido sugerido que o tratamento de pacientes com doença cardiovascular através das CPEs cultivadas e obtidas

a partir de células mononucleares do sangue periférico, possa trazer benefícios terapêuticos, embora se estima que seriam necessárias elevadas quantidades de sangue para que se conseguisse um número mínimo necessário que gerasse resultados favoráveis (França et al., 2011). Devido à sua extrema escassez no sangue periférico e por serem estas células fundamentais no processo de reendotelização, uma possibilidade de obtenção de um maior *pool* desse tipo celular seria a expansão dessas células em cultura, que, após proliferarem, poderiam ser utilizadas na regeneração endotelial (França et al., 2013).

Pessôa (2011) retrata que o desequilíbrio entre danos ao sistema cardiovascular e o reparo promovido pelas CPEs é o ponto chave da terapia. As CPEs são consideradas uma importante terapia com alta capacidade regenerativa e uma alternativa de tratamento de doenças cardiovasculares. Nesse contexto, um possível tratamento exclusivamente com o uso de CPEs ainda está distante, pois o ajuste desse desequilíbrio entre dano e reparo precisa ser melhor estudado e esclarecido. Atualmente, seu uso mais imediato está associado ao reparo vascular através de *stents* e válvulas cardíacas no qual ocorre uma sinalização por meio das citocinas, facilitando a proliferação, mobilização, adesão e diferenciação das CPEs (Pessôa, 2011).

Somente os estudos clínicos em andamento poderão fornecer respostas para identificar quem realmente vai se beneficiar com o uso desse tipo celular na regeneração do endotélio vascular. A realização dos ensaios clínicos para terapia celular com CT em cardiologia está em acordo com a velocidade com que são obtidos os resultados dos experimentos realizados na área de pesquisa básica, o que nos permite supor um possível ciclo virtuoso onde as descobertas da bancada de experimentos podem ser rapidamente testadas e aplicadas à prática clínica (Schaper e Secholz, 2003).

Ainda são necessários muitos estudos buscando a padronização de técnicas mais sensíveis para a obtenção, identificação e cultivo de CPE, pois são aspectos, até o momento, pouco explorados na literatura mundial (França et al., 2011). O otimismo exagerado com que o tema é tratado e o espaço especial reservado ao assunto nos meios de comunicação e a consequente pressão gerada não justificam a eliminação de etapas essenciais de pesquisa (Okamoto e Campos, 2004).

4 CONCLUSÃO

Os avanços dos últimos anos acerca da estrutura e fisiologia endotelial abriram novos caminhos e novas perspectivas de intervenção e reparo. As expectativas do uso das

CPEs nas doenças cardiovasculares dentre elas a aterosclerose devem ser acompanhadas com entusiasmo e cautela. É inerente nesse tipo de pesquisa, avanços e retrocessos no que diz respeito aos tipos de células que cumprirão a promessa terapêutica, e quais serão mais adequadas no tratamento dessas patologias visando uma real melhora da qualidade de vida dos portadores dessas doenças.

Diante dos aspectos promissores, muitos protocolos de pesquisa deverão ser desenvolvidos até que as CPEs sejam usadas de forma segura e promovam um efetivo reparo do endotélio lesionado e neovascularização de lesões isquêmicas. Estilos de vida saudáveis incluindo alimentação e a prática de exercícios físicos favorecem o aumento das CPEs sistêmicas, sendo atitudes importantes no que diz respeito às doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- Araújo JD, et al., A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores J Vasc Br, 2005; 4(4).
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997; 275:964-7.
- Barbosa JHS, Menezes RA. Emanuelli IP. Uso de terapia celular com células-tronco nas especialidades médicas no Brasil: revisão sistemática. Rev. Uningá, Maringá, 2018; 55(1):85-100.
- Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. Nature 2004; 432:324-331.
- Bocchi EA, Ferreira SMA. Células tronco no tratamento das doenças cardiovasculares Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, 2005; XIII:4.
- Bonetti YW. Angiogênese, arteriogênese e vasculogênese: tratamento do futuro para isquemia crítica de membros?. J. Vasc. Bras. 2005; 4(4):316-318.
- Brant, L. C. C.; et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. Rev Bras Epidemiol. 2017; 16-128.
- Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). J Pathol. 2000; 190(3):338-42.
- Carvalho ACC et al. Bases da terapia celular em cardiologia Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(Supl. 1):75-81.
- Carvalho MHC, Nigro D, Lemos VS, Tostes RCA, Fortes ZB. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. Rev Bras Hipertens. 2001;8(1).
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol, 1997; 30:325-33.
- Cimadon HMS, Geremia R, Pellanda LC. Hábitos Alimentares e Fatores de Risco para Aterosclerose em Estudantes de Bento Gonçalves (RS). Arq Bras Cardiol 2010; 95(2):166-172.
- Costa KCM, Ciampo LAD, Silva PS, Lima JC, Martins WP, Nogueira-de-Almeida CA. Marcadores ultrassonográficos de risco cardiovascular em crianças obesas. Revista Paulista de Pediatria, 2018; 36(2):171-175.
- Dotsenko, O. Stem/Progenitor Cells, Atherosclerosis and Cardiovascular Regeneration The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2010; 4:97-104.

Eliana S. F. W. Abdelhay, Flávio H. Paraguaçu-Braga, Renata Binato, Luis Fernando S. Bouzas⁴ Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(Supl. 1):2-8.

Fernandes DC, Laurindo FRM. Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010; 20(2):182-94.

França CN, Amaral JB, Izar COM, Fonseca FAH. Avaliação morfológica de células endoteliais cultivadas ConScientiae Saúde, 2011; 10(4):609-613.

França CN, Izar MCO, Amaral JB, Fonseca FAH. Micropartículas e células progenitoras: novos marcadores da disfunção endotelial Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2013; 23(4):33-39.

Freire AKS, et al. Panorama No Brasil Das Doenças Cardiovasculares Dos Últimos Quatorze Anos Na Perspectiva Da Promoção À Saúde. Revista Saúde e Desenvolvimento. 2017; 11(9).

Freitas P, Piccinato CE, Martins WP, Mauad Filho F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. J Vasc Bras 2008; 7(4):298-307.

Giribela CRG, Gengo R, Hong V, Consolim-Colombo FM. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica Rev Bras Hipertens 2011; 18(1):27-32.

Gowdak LHW. Aterosclerose, Inflamação e Genética - E você achava que era só colesterol LDL. Arq. Bras. Cardiol. 2020; 114(2).

Gross P, Herbrig K. Role of endothelial progenitor cells in cardiovascular pathology. Annales Academiae Medicae Bialostocensis. 2004; 49:174-7.

Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial Progenitor Cells: Mobilization, Differentiation and Homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23:1185-9.

Hristov M, Fach C, Becker C, Heussen N, Liehn EA, Blindt R, et al. Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease associated with long-term statin treatment. Atherosclerosis. 2007; 192:413-20.

Khan SS, Solomon MA, McCoy JP, Jr. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2005; 64(1):1-8.

Kiseleva RY, Glassman PM, Greineder CF, Hood ED, Shuvaev VV, Muzykantov VR. Targeting therapeutics to endothelium: Are we there yet? Drug Deliv Transl Res. 2018; 8(4):883-902.

Liew A, Barry F, O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. BioEssays. 2006; 28:261-70.

Locatelli EC, Pelizzari S, Scapini KB, Leguisamo CP, Silva AB. Exercícios físicos na doença arterial obstrutiva periférica. *J Vasc Bras* 2009; 8(3):247-54.

Lüscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*, 1996; 7:234-40.

Martelli, A. Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e a atividade física regular como método não farmacológico no seu controle *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2014; 2(1):41-52.

Melo SESFC, Yugar-Toledo JC, Coca AP, Moreno Júnior H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo *Rev Bras Hipertens* 2007; 14(4):234-238.

Michael D. Schuster, Timothy P. Martens, Silviu Itescu. Células-Tronco Mesenquimais para Reparo Cardíaco. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008; 16(1):95-101.

Miranzi SSC, Ferreira FS, Iwamoto HH, Pereira GA, Miranzi MAS. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. *Texto e Contexto Enferm*. 2008; 17(4):672-679.

Mota ACA, Soares MBP, Ribeiro-dos-Santos R. Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares – perspectiva do hematologista. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005; 27(2):126-132.

Nunes Filho JR, Debastiani D, Nunes AD, Peres KG. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults Living in Luzerna, Santa Catarina, in 2006. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(5):319-324.

Okamoto OK, Campos AH. Perspectivas em terapia celular: células-tronco einstein. 2004; 2(4):355.

Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Função Endotelial e Exercício Físico. *Arq. Bras. Cardiol*. 2018; 111(4):540-541.

Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep*. 2006; 58:3-7.

Pereira LV. A importância do uso das células tronco para a saúde pública *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13(1):7-14.

Persson PB. The multiple functions of the endothelium: More than just wallpaper. *Acta Physiol*. 2015; (4)213:747-9.

Pessôa BS. Células Endoteliais Progenitoras: uma terapia possível? *Rev Bras Cardiol*. 2011; 24(2):122-124.

Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nature Med*. 2003; 9(6):702-12.

Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest.* 2000; 105:17-19.

Ribatti D, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. Hematopoiesis and angiogenesis: a link between two apparently independent processes. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000; 9(1):13-9.

Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi. M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med.* 2002; 8:403-409.

Schaper W, Seholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Thromb Vasc Biol.* 2003;23: 1143-51.

Schettert I. Ensaios clínicos no Brasil para doenças cardíacas utilizando células-tronco *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13(1):15-22.

Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschöpe C, Schultheiss H.P, Zeiher AM, Dimmeler S. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ishage protocol. *PLoS One.* 2010; 5(11):13790.

Silva JFR, Rocha NG, Nóbrega ACL. Mobilização de Células Progenitoras Endoteliais com o Exercício em Sadios: uma Revisão Sistemática *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(2):182-191.

Soares MBP, Santos RR. Terapias com células-tronco *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13(1):15-22.

Sousa JR, Ribeiro JKC. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 2019; 7(3):49-55.

Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM. Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017; 30(3):262-273.

Teston EF, Cecílio HPM, Santos AL, Arruda GO, Radovanovic CAT, Marcon SS. Fatores associados às doenças cardiovasculares em adultos. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, 2016; 95-102.

Torsney E, Mandal K, Halliday A, Jahangiri M, Xu Q. Characterisation of progenitor cells in human atherosclerotic vessels. *Atherosclerosis* 2007; 191:259-64.

Urbich C, Dimmeler S. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors *Kidney International*, 2005; 67:1672–1676.

Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:1728-30.

Yeboah J, Sutton-Tyrrell K, McBurnie MA, Burke GL, Herrington DM, Crouse JR. Association between brachial artery reactivity and cardiovascular disease status in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Atherosclerosis*. 2008; 197:768-76.

Yoon YS, Park JS, Tkebuchava T, Luederman C, Losordo DW. Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3154-3157.

Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007; 49(6):421–429.