

# Insuficiência Cardíaca: do Tratamento Farmacológico à Terapia-Celular

Milton Artur RUIZ<sup>(1)</sup> Oswaldo Tadeu GRECO<sup>(2)</sup> José Luiz Balthazar JACOB<sup>(3)</sup> Roberto Vito ARDITO<sup>(4)</sup>  
Mario Roberto LAGO<sup>(5)</sup> Rafael Lois GRECO<sup>(6)</sup> Adriana Barbosa SANTOS<sup>(7)</sup> Lílian Piron RUIZ<sup>(1)</sup>  
Alana Flavia Cintra POLONI<sup>(8)</sup>

Relampa 78024-437

Ruiz MA, Greco OT, Jacob JLB, Ardito RV, Lago MR, Greco RL, Santos AB, Ruiz LP, Poloni AFC.  
Insuficiência cardíaca: do tratamento farmacológico à terapia-celular. Relampa 2007; 20(3): 185-195.

**RESUMO:** Nos últimos quinze anos, o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) adquiriu especial relevância não apenas na cardiologia, mas na medicina interna. Um grande número de novos medicamentos, baseados em uma nova farmacocinética e apoiados por grandes estudos multicêntricos, tem permitido melhorar a sobrevida e a qualidade de vida de inúmeros pacientes espalhados pelo globo. Quando se achou que os fármacos recém-introduzidos no cotidiano tinham controlado sinais e sintomas da IC, surgiram novas alternativas terapêuticas, com destaque para a ressincronização cardíaca. Mais recentemente, outras opções de tratamento vêm surgindo, culminando na terapia celular. Este artigo realiza uma revisão da literatura já que este tema se torna de vital importância no dia-a-dia da cardiologia clínica.

**DESCRITORES:** insuficiência cardíaca, ressincronização cardíaca, células-tronco.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a doença cardiovascular mais freqüente na prática clínica. Nos Estados Unidos, ela afeta cinco milhões de indivíduos, com 500 mil novos casos por ano, sendo a principal causa de internação em indivíduos com mais de 65 anos e responsável por 300 mil mortes anuais. A IC descompensada é uma condição clínica que envolve fatores fisiopatológicos e etiopatogênicos.

Para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IC e na sua descompensação, é necessário realizar uma análise sistemática no tratamento, por meio de um fluxograma de raciocínio para o estabelecimento de uma logística terapêutica. Este tem início com o estabelecimento das metas terapêuticas a serem alcançadas. A seguir, será preciso definir a causa da IC, em razão da possibilidade de mudar sua história evolutiva, e depois reconhecer se esta é de evolução aguda ou crônica

(1) Hematologista do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP.

(2) Cardiologista do IMC.

(3) Cardiologista Intervencionista do IMC.

(4) Cirurgião Cardíaco do IMC.

(5) Biomédico do IMC.

(6) Médico estagiário de Cardiologia do Incor-SP.

(7) Coordenadora de Dados Estatísticos do IMC.

(8) Coordenadora do Banco de Dados do IMC.

Trabalho realizado no Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) e Hospital de Moléstias Cardiovasculares (HMC) - São José do Rio Preto - SP. Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Oswaldo Tadeu Greco. Rua Castelo d'Água, 3030 - CEP: 15015-210. São José do Rio Preto - SP. Brasil.

E-mail: oswaldogreco@terra.com.br

Trabalho recebido em 08/2007 e publicado em 09/2007.

agudizada. O terceiro passo será averiguar a presença de um fator desencadeante ou determinante de progressão da IC, eventual responsável pela resistência da resposta clínica ao tratamento. Antes de iniciar a terapêutica devemos analisar os fatores clínicos, nutricionais e sociais, bem como outras patologias que podem ter importância prognóstica e reduzir a ação dos fármacos no tratamento da IC.

O início da terapêutica é direcionado pela síndrome clínica e pela classe funcional de apresentação, que fornecem uma estimativa do grau de comprometimento da função ventricular, do distúrbio hemodinâmico e da condição volêmica. Estabelecida a orientação medicamentosa, segue-se a necessidade de maximizar a sua atuação mediante o ajuste da posologia e da associação de fármacos que atuam de forma sinérgica. Por fim, há metas terapêuticas adicionais, que visam à correção de alterações estruturais e elétricas e o controle de eventos cardioembólicos por meio de fármacos, marcapasso ou suporte mecânico<sup>1</sup>. Mais recentemente, para aqueles pacientes em que essas iniciativas não resultam em sucesso, a aplicação de células-tronco da medula óssea surge uma nova alternativa terapêutica.

#### OBJETIVOS NO TRATAMENTO DA ICC

A IC descompensada é uma condição clínica que envolve vários fatores etiológicos e fisiopatológicos, que devem ser avaliados por meio de uma análise criteriosa, com o objetivo de identificar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IC e na sua descompensação, implementando assim a estratégia terapêutica mais adequada para cada condição.

A primeira etapa é o estabelecimento das metas a serem alcançadas com a terapêutica. Há três metas principais: aumento da sobrevida, melhora da qualidade de vida e redução dos eventos morbidos. Vale ressaltar que as estratégias para cada objetivo podem ser independentes ou influenciar sinergicamente os dois outros objetivos ou, contrariamente, uma intervenção que é positiva para um desses objetivos pode produzir um impacto negativo nos demais. O uso de diuréticos é um exemplo dessa segunda condição: leva à redução de sintomas, com melhora da qualidade de vida, porém pode agravar a função renal.

A segunda etapa consiste na investigação da etiopatogenia da IC crônica. Essa avaliação tem como objetivo estabelecer inicialmente se a IC é sistólica, diastólica ou mista. Esta etapa é uma das mais importantes, pois define a base da estratégia terapêutica, como a utilização de inotrópicos, vasodilatador e diurético para disfunção sistólica, ou de betabloqueadores ou antagonistas do cálcio na disfunção diastólica. Na doença crônica agudizada as formas mais comuns são a isquêmica, idiopática, hipertensiva e alcoólica. A avaliação etiopatogênica deve ser revista mesmo em pacientes que tenham o diagnóstico previamente

estabelecido. Uma vez definido o provável fator causal, temos que estabelecer se a doença é de início recente: aguda ou devido a agravamento de uma condição pré-existente (IC crônica agudizada), pois se apresentam com função sistólica preservada em cerca de 60% dos pacientes e usualmente são menos hipervolêmicas que as doenças crônicas agudizadas<sup>2</sup>.

A seguir devemos avaliar o porquê do desenvolvimento da IC. Isto é feito pela pesquisa da presença de fatores desencadeadores ou agravantes, pois sua piora pode decorrer não da progressão natural do fator causal, e sim em função de fatores cardíacos e extra-cardíacos independente do fator causal, e que, se não foram identificados e corrigidos ou tratados, podem induzir a resistência ou mesmo a refratariedade da terapêutica da IC.

Nos últimos 12 anos, a abordagem terapêutica da IC, tem sofrido consideráveis mudanças. O tratamento atual é dirigido não apenas ao alívio dos sintomas, mas, à prevenção do desenvolvimento e da progressão da doença, à modulação da transformação da disfunção ventricular assintomática em insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e principalmente à redução da mortalidade. Hoje, grandes esforços estão dirigidos na prevenção do estabelecimento da doença e no retardamento de sua progressão.

A IC esta relacionada não somente ao coração, mas também às respostas do corpo à diminuição da capacidade contrátil do miocárdio. Aspectos fundamentais destas respostas incluem: vasoconstrição periférica, ativação do neuro-hormonal, ativação das citocinas, alteração da atividade autonômica reflexa, alterações estruturais e funcionais da musculatura esquelética, modificações da função pulmonar, além de retenção de sódio e água.

Em muitas situações não existe correlação entre a gravidade da IC e as manifestações da doença. Grandes estudos recentes têm demonstrado que pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) muito rebaixada permanecem assintomáticos e sem fenômenos congestivos. Por outro lado, pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo normal, podem ser muito sintomáticos e apresentar acentuada retenção de líquidos.

O controle das respostas neuro-hormonais é hoje a condição central para o sucesso do tratamento da IC. Estas respostas modulam a ocorrência da doença, sua expressão clínica e o prognóstico da condição<sup>3</sup>.

Assim, a ênfase ao tratamento não mais recai sobre o controle das respostas hemodinâmicas da IC (decorrentes da diminuição da capacidade contrátil do miocárdio e da retenção de líquido) que se reflete apenas na melhora sintomática do paciente, embora isto seja considerado importante, principalmente por melhorar sua qualidade de vida, mas, na atuação sobre os sistemas adrenérgicos e renina-angiotensina-

aldosterona, bem como (embora ainda a nível experimental) sobre outros componentes do sistema neuro-hormonal, visando atuar na mortalidade e no remodelamento cardíaco.

Os medicamentos atualmente disponíveis conseguem controlar completa ou parcialmente as manifestações das doenças, além de conseguirem prolongar a sobrevivência. Em algumas situações, o fator etiológico responsável pode ser identificado e eliminado, o que permite a normalização da disfunção cardíaca. A última opção de tratamento, quando todas as medidas disponíveis falharam, é o transplante cardíaco, infelizmente acessível apenas a uma minoria de pacientes, em função dos altos custos que envolvem e da escassez de centro de excelência, em condições de executar o procedimento. A abordagem terapêutica da IC é múltipla e inclui: medidas gerais, tratamento medicamentoso, uso de dispositivos mecânicos e intervenções cirúrgicas, entretanto efeitos adversos e interações entre as diferentes formas possíveis de tratamentos podem limitar a abordagem terapêutica de alguns pacientes<sup>4</sup>.

Uma rápida deterioração da condição clínica do paciente, requer modificação da estratégia terapêutica adotada e vigilância intensiva. Não existe uma abordagem uniforme para o manuseio da IC devendo o tratamento ser adequado às necessidades de cada paciente. O diagnóstico precoce e correto da existência de IC e, se possível, da presença de disfunção ventricular assintomática, é condição fundamental para o sucesso do planejamento terapêutico e exige: reconhecimento da presença de IC, avaliação das anormalidades funcionais envolvidas, identificação da etiologia (sempre que possível) detecção de doenças concomitantes que possam interagir com o curso da IC e determinação da gravidade do processo, bem como seu prognóstico.

### **Grandes Estudos Clínicos (Trials) em Insuficiência Cardíaca Sistólica**

Quando consideramos o tratamento farmacológico de uma condição com altos índices de morbidade e mortalidade como a IC e os avanços da assim denominada cardiologia baseada em evidências, verificamos que as mudanças que continuam a ocorrer na abordagem farmacológica da IC têm direcionado o moderno manuseio da condição para os resultados das sofisticadas técnicas de análise estatística, que definem criticamente o papel e a posição de cada droga hoje disponível em nosso arsenal terapêutico. Assim, a primeira pergunta que nos vem a mente quando vamos iniciar o tratamento medicamentoso é: esta droga diminui a mortalidade da IC: se a resposta é afirmativa então podemos considerá-la indispensável, devendo ser utilizada por todos os portadores. Se a resposta é negativa, então a droga poderá ser indicada na medida em que trazer be-

nefício comprovado sobre os sinais e sintomas da IC, sem, no entanto expor o paciente a risco de deterioração miocárdica ou de aumento da mortalidade. Partindo deste princípio, concluímos que se exige hoje de qualquer fármaco que se proponha a tratar IC, uma sólida confirmação de sua eficácia, segurança e principalmente comprovação de ação na redução da mortalidade por IC. Em se tratando de IC, uma das condições mais frequentes, e graves com a qual se defronta o médico responsável pelo tratamento de pacientes portadores de doenças cardíacas, a situação não poderia ser diferente. A seguir enumeramos e discutimos resumidamente os principais estudos publicados até o momento sobre o tratamento da insuficiência cardíaca.

### **Estudos envolvendo inibidores da ECA**

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) foram inicialmente introduzidos na terapêutica cardiovascular como antihipertensivos, mas, a partir dos anos 80 têm sido extensivamente investigados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Como classe farmacológica eles constituem hoje a medicação padrão para o início e manutenção do tratamento da (ICC). Sua aplicação tem sido estendida ao tratamento da disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo e ao tratamento da nefropatia diabética. Nenhuma outra categoria de agentes farmacológicos tem sido alvo de tão grande e rigorosa avaliação como os inibidores da ECA. Estas drogas têm demonstrado efeito consistente e sustentado na melhora das respostas hemodinâmicas cardiovasculares e dos sintomas de IC e, principalmente têm demonstrado uma melhora estabelecida da sobrevivência destes pacientes.

O início desta tentativa de aperfeiçoar o tratamento da IC de forma racional, aconteceu em 1986, quando através do estudo VHeFT I comprovou-se a superioridade da associação isosorbida/hidralazina sobre o prazosin, pela redução de 25 a 30% na mortalidade do portador de IC devido a miocardiopatia isquêmica. Isto motivou a desenvolver um estudo subsequente, denominado VHeFT II, publicado em 1991 e que testou a combinação isorbida/hidralazina contra enalapril, sendo que desta vez o enalapril mostrou-se superior (diminuiu em 28%) em reduzir a mortalidade do portador de IC após 2 anos de seguimento. No entanto, já em 1985, o estudo CONSENSUS havia demonstrado que a introdução de enalapril para pacientes portadores de IC grave (classe IV da NYHA) diminuiu (após 6 a 12 meses de acompanhamento) a mortalidade global em 27%<sup>5-7</sup>.

Um dos maiores e mais importantes ensaios clínicos já desenvolvidos para avaliar o papel dos inibidores da ECA na insuficiência cardíaca foi indiscutivelmente o estudo SOLVD, que apresenta-se como um dos estudos que mais fielmente reproduz o pa-

ciente que é tratado diariamente a nível ambulatorial. Este estudo teve ainda o cuidado da subdivisão em dois grupos, o dos sintomáticos (n= 2569) e o dos portadores de disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo (n= 4228). O denominador comum a ambos os subgrupos era uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 35\%$ .

O grupo de pacientes sintomáticos (denominado – SOLVD tratamento) foi seguido por 3,5 anos em média, ao final dos quais houve uma redução de 16% na mortalidade global e de 26% na progressão da doença, (representada pela avaliação combinada de morte e internação por piora da IC), no grupo enalapril em relação ao grupo placebo<sup>8</sup>.

No grupo de paciente inicialmente assintomático, não se observou redução significativa da mortalidade global e a mortalidade por IC foi reduzida em 21%. Após três anos de seguimento, no entanto, a progressão da doença (objetivo combinado: mortalidade global e hospitalizações por IC) foi reduzida em 26% nos paciente em uso de enalapril em relação ao grupo placebo. Observou-se também redução das internações por IC e do desenvolvimento de IC clinicamente manifesta quando analisados isoladamente, bem como da ocorrência de infarto do miocárdio no grupo em uso de enalapril, em relação ao placebo, da ordem de 23%.

Outros estudos como SAVE (captopril), AIRE (ramipril) e TRACE (trandolapril) demonstraram respectivamente, redução de mortalidade por IC de 19%, 18% e 27% em pacientes que sofreram infarto do miocárdio e utilizaram as drogas acima citadas, comparadas com o placebo<sup>9-11</sup>.

Todos esses dados permitem uma clara recomendação do uso de inibidores da ECA em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomático ou manifesta clinicamente como IC.

### **Estudos com antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)**

Estas drogas foram desenvolvidas com objetivo de promover um bloqueio mais completo da produção de angiotensina II, uma vez que existe formação desta substância por meio de vias alternativas como a das quimases, quando se utiliza o bloqueio clássico e convencional da formação de angiotensina II através dos inibidores da ECA e ainda como opção para os pacientes que não toleram inibidores da ECA, por exemplo, devido a tosse. O bloqueio seletivo dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, deixando livres os receptores AT<sub>2</sub>, poderia teoricamente permitir efeitos benéficos que resultariam da estimulação destes últimos pela própria angiotensina II. Tem sido demonstrado o efeito benéfico do bloqueio AT<sub>1</sub> no remodelamento ventricular. O estudo ELITE, publicado em 1997, avaliou comparativamente os efeitos do losartan e do captopril em pacientes idosos com insuficiência

cardíaca em relação à tolerabilidade renal (avaliação da função renal e da retenção de potássio) e secundariamente fez uma análise da mortalidade. Após 48 semanas observou-se uma redução surpreendente da mortalidade, da ordem de 46% em favor do losartan. Esta diferença não se sustentou após o ajuste da análise estatística em função da multiplicidade de objetivos. Este estudo, embora surpreendente e sugestivo, não foi desenhado primariamente para testar mortalidade e, portanto seus resultados não são considerados conclusivos. A partir dele, surgiu e esta em andamento o estudo ELITE II com a finalidade primordial de comparar as mesmas drogas, em idosos portadores de IC, em relação à mortalidade decorrente da condição<sup>12</sup>.

Outro estudo que comparou inibidores da ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina II foi o RESOLVD, que utilizou três grupos de pacientes de acordo com a medicação indicada: candesartan, enalapril ou a combinação das duas drogas. Não se observou diferença no risco de ocorrência de eventos cardíacos após 22 semanas de acompanhamento<sup>13,14</sup>.

### **Estudos envolvendo betabloqueadores**

A hiperatividade adrenérgica promove exposição prolongada às catecolaminas, que contribui para a progressão da doença em virtude de seus efeitos tóxicos para os miócitos, produzindo isquemia, apoptose, hipertrofia, morte celular, reparação fibrótica, remodelação e instabilidade elétrica. A terapêutica com os betabloqueadores antagoniza os efeitos deletérios das catecolaminas sobre a função e estrutura cardiovascular, incluindo os efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, promove a redução do consumo de oxigênio, a redução de isquemia e tem efeitos biológicos sobre a remodelação estrutural do coração, através da expressão gênica, que determinam redução da proliferação celular, de apoptose, de fibrose, modulação de canais iônicos, estabilização de membranas e redução de arritmias ventriculares.

Estudos multicêntricos randomizados, incluindo mais de 10 mil pacientes com IC, documentaram os efeitos dos betabloqueadores na redução de risco de morte súbita. O estudo COPERNICUS, utilizando o carvedilol, demonstrou redução de risco de morte súbita de 36% (p=0,016) em pacientes com IC avançada (CF III e IV). O infarto do miocárdio recente, com disfunção ventricular é um forte preditor de morte súbita<sup>15</sup>.

Nesta população, o estudo CAPRICORN avaliou os efeitos do carvedilol e também documentou significativa redução no risco de morte súbita de 26% (p<0,098). Os autores destacam a uniformidade e consistência dos resultados nos quais se verifica que os três diferentes tipos de betabloqueadores reduzem significativamente o risco de morte súbita em todos os pacientes com disfunção ventricular<sup>16</sup>.

Os autores também revisam a interação sinérgica altamente favorável dos betabloqueadores com cardio-desfibrilador implantável (CDI) na prevenção de morte súbita. No estudo SCD-HeFT, os pacientes randomizados para receber o CDI que estavam em uso de betabloqueador tiveram uma redução no risco de morte súbita de 32%, enquanto nos pacientes que receberam CDI e não usavam betabloqueador, a redução de risco foi de apenas 8% ( $p < 0,007$ ). O estudo MADIT II avaliou o efeito do CDI profilático em pacientes com disfunção ventricular após infarto do miocárdio. Neste estudo, o uso concomitante do betabloqueador esteve associado à significativa redução na necessidade de terapia com CDI para taquicardia ou fibrilação ventricular. Os pacientes tratados com doses otimizadas de betabloqueadores tiveram redução de 56% no seu risco de morte e a terapia com betabloqueadores reduziu o risco de internação por IC após o implante de CDI ( $p < 0,001$ ), indicando a absoluta necessidade de se otimizar o tratamento de IC com betabloqueador em pacientes que recebem implante de CDI, atitude freqüentemente negligenciada na prática clínica<sup>17,18</sup>.

Ao contrário do pensamento vigente no passado, hoje sabemos que os betabloqueadores melhoraram os sintomas da IC e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas, o mais importante é que estas drogas claramente reduzem a mortalidade em pacientes já em uso de inibidores de ECA. Caminhamos, portanto para uma situação em que estas drogas são consideradas de uso indispensável na IC. Estas drogas, no entanto só devem ser introduzidas para pacientes compensados e sob estrita vigilância do estado clínico pois, pode haver uma piora de aumento do uso de diuréticos, o que se torna aceitável em face do benefício em termos de mortalidade, obtido a médio e longo prazo, pelo seu uso continuado.

O carvedilol foi testado no estudo americano denominado *US Carvedilol Trial Program*, 04 estudos foram agrupados e monitorados por um mesmo comitê de segurança. No total, 1094 pacientes portadores de IC crônica foram acompanhados por um período médio de 6,5 meses (que se estendeu até 15 meses) e, em relação ao placebo, observou-se uma redução na mortalidade global de 65% nos pacientes em uso de carvedilol. Estes achados levaram o comitê de segurança a recomendar a interrupção precoce do estudo. Observou-se ainda redução das palpitações e da progressão da doença (objetivo combinado morte e hospitalização por IC)<sup>19</sup>.

O estudo CIBIS II randomizou 2647 pacientes com IC secundária a miocardiopatia isquêmica ou não, para bisoprolol ou placebo. O tratamento com bisoprolol foi associada a uma redução de 34% na mortalidade global e de 32% no risco de hospitalização por IC. Estes resultados levaram o comitê de segurança a recomendar o encerramento precoce do estudo<sup>20</sup>.

No estudo MERIT - HF, 3991 pacientes com IC secundária a miocardiopatia isquêmica ou não, foram randomizadas para metoprolol ou placebo. Este estudo foi apresentado no congresso da *American Heart Association* em novembro/1998 em Dallas (Texas). Após um período de observação de 6 a 20 meses, no grupo em uso de metoprolol houve uma redução de mortalidade de 35%. Estes resultados levaram também o comitê de segurança a recomendar a interrupção precoce do estudo<sup>21</sup>.

### **Ressincronização Cardíaca**

Os critérios de inclusão para esta conduta, são:

- Pacientes em classe funcional III - IV (NYHA) após a otimização da terapêutica medicamentosa oral (digital + IECA + betabloqueador + espironolactona + diurético).
- Afastados fatores agravantes como determinantes de inadequada terapêutica medicamentosa.
- Presença de BRE com QRS >130 seg. melhor possibilidade de resposta:
  - QRS > 150 msec.
  - Ao ecocardiograma:
    - Atraso septo-posterior >130 msec (dissincronismo intraventricular)
    - Atraso interventricular >45 msec.
    - Índice de dissincronismo sistólico intraventricular avaliado pelo Eco tecidual.

O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tem evoluído com grandes avanços terapêuticos nas últimas duas décadas, com evidentes reduções na morbidade e mortalidade desses pacientes. Entretanto, muitos pacientes persistem com sintomas importantes e com elevado número de internações, tendo prognóstico reservado e alto custo do tratamento.

Distúrbios de condução pelos ramos direito ou esquerdo podem ser observados em 30% a 50% dos casos. Atrasos na condução do estímulo intra ou interventricular (dissincronismo) podem ser vistos em até 80% dos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e, em proporções menores, nos bloqueios de ramo direito (BRD) com hemibloqueios associados (Hb), é descrito também que até 20% a 30% dos pacientes com ICC e QRS estreito (sem bloqueios de ramo) podem ter dissincronismo, sendo importante a avaliação ecocardiográfica ou a análise de fases, pela medicina nuclear, para determinar a presença e o grau de dissincronismo<sup>22</sup>.

Os primeiros grandes estudos clínicos com a estimulação multisítio foram realizados na Europa e nos Estados Unidos entre 1995 e 1998, sendo inicialmente utilizados eletrodos epicárdicos, com várias

limitações desses procedimentos realizados por toracotomia, em razão da elevada morbidade cirúrgica. Esses trabalhos foram seguidos pelos estudos de Cazeau et al. na França, já por via endocárdica; entretanto, ainda com muitas limitações, em virtude do material inadequado utilizado na época.

Vários estudos recentes têm demonstrado que a terapia de ressincronização ventricular com implante de marcapasso multisítio (átrio direito, ventrículo direito e ventrículo esquerdo) reduz sintomas, número de internações, melhorando a classe funcional (CF) e a qualidade de vida, com modificações significativas nos parâmetros ecocardiográficos, com melhora da função sistólica, diastólica e redução do grau de insuficiência mitral. Esses efeitos podem estar relacionados à correção do dissincronismo presente, induzindo ao que se denomina remodelamento reverso ou reduções nos diâmetros e na morfologia do ventrículo esquerdo.

Mais recentemente, dois grandes estudos multicêntricos e randomizados evidenciaram impacto significativo dessa terapia na redução da mortalidade, quer isoladamente com marcapasso biventricular, quer quando associados à desfibriladores implantáveis (CDI).

A estimulação multisítio com dois eletrodos em ventrículo direito (ponta de VD e na região do trato de saída de VD) e com um em átrio direito, denominada estimulação bifocal (BF), também tem se mostrado, em casuísticas menores não randomizadas, uma alternativa viável na tentativa de ressincronização, com procedimentos mais rápidos e de menores custos. Entretanto, os estudos com essa técnica são escassos, principalmente quando comparados com o padrão clássico de ressincronização, com o eletrodo em seio coronariano estimulando o ventrículo esquerdo.

Os três estudos clínicos (MIRACLE, MIRACLE ICD e CONTAK CD) que levaram à aprovação nos Estados Unidos dos marcapassos biventriculares, e desses, associados com desfibriladores, foram randomizados, controlados, duplo-cego, tendo períodos com o marcapasso desligado por meses, para avaliar o efeito placebo da terapia. Os objetivos eram avaliações da melhora clínica e ecocardiográfica desses pacientes<sup>23,24</sup>.

A nova geração de estudos, iniciada em 2000, teve como principal objetivo a avaliação do efeito dessa terapia na mortalidade, como a metanálise de 2003 e o estudo COMPANION, mostrando resultados na redução da mortalidade e redução nas hospitalizações por IC. Neste último estudo citado, a redução da mortalidade ocorreu no grupo associado de desfibrilador com ressincronizador. Outras grandes metanálises realizadas confirmaram esses achados, de redução na morbidade e mortalidade ou mortalidade isoladamente<sup>25</sup>.

Alguns trabalhos têm demonstrado que a maior duração do QRS seria um bom preditor de resposta à ressincronização, como nos subgrupos dos estudos CONTAK CD e MIRACLE, entretanto, vários outros trabalhos não têm confirmado o mesmo achado, passando a avaliação do dissincronismo, por técnicas ecocardiográficas, a ter grande importância. O remodelamento ventricular pode ocorrer nos pacientes res-sincronizados até precocemente (três meses após implante), sendo fundamental como preditor e melhora clínica sustentada. Diversas variáveis clínicas tentam identificar subgrupos com possíveis respostas favoráveis à ressincronização; entretanto, sem uniformidade nos achados.

Hoje já sabemos os efeitos benéficos da ressincronização cardíaca graças à publicação recente do CARE-HF, que pela primeira vez mostrou a redução da morbidade e da mortalidade dos pacientes após o uso de ressincronizador<sup>26</sup>.

### **Células-tronco**

Nos últimos anos, uma nova área da medicina vem sendo desenvolvida, com a abertura de perspectivas inovadoras para o tratamento de doenças crônico-degenerativas. É a chamada medicina regenerativa e consiste na utilização de células, fatores de proliferação e diferenciação celulares e biomateriais que permitem ao próprio organismo reparar tecidos e órgãos lesados. Alguns dos alvos terapêuticos são os órgãos considerados por muito tempo como incapazes de desenvolver quaisquer processos de regeneração, como o cérebro e o coração. Tem sido demonstrado que todos tecidos adultos possuem células-tronco (CT) pluripotentes próprias, e que a sinalização há migração de CT para o sangue periférico. Este é o caso do infarto de miocárdio, onde uma baixa taxa de proliferação de mioblastos e cardiomiócitos pode ser detectada nas bordas das lesões, porém não o suficiente para reparar todo o dano tecidual causado pela isquemia, resultando em extensas áreas de fibrose.

Células-tronco são células indiferenciadas que apresentam duas propriedades fundamentais: capacidade de diferenciação em células com maior grau de especialização em resposta à ação de estímulos específicos; e divisão assimétrica - ao se dividir, uma CT origina uma célula filha com algum grau de diferenciação e uma célula indiferenciada idêntica a ela mesma, mantendo assim a população de células indiferenciadas. Atualmente há pelo menos dois tipos reconhecidos: as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas ou somáticas.

### **Células-Tronco Hematopoéticas**

As primeiras células-tronco somáticas estudadas foram as células-tronco hematopoéticas (CTH) da medula óssea, que representam aproximadamente

0,1% das células nucleadas da medula óssea. Graças à sua capacidade de reconstruir o tecido hematopoético da medula óssea após administração de terapia mieloablativa e se diferenciar em todas as células maduras do sangue, elas têm sido utilizadas há mais de 50 anos no transplante de medula. O processo de diferenciação das CTH em células maduras do sangue, o qual é regulado por fatores intrínsecos e extrínsecos às células (eritropoetina, fator estimulador de colônias granulocíticas e trombopoetina), passa por vários estágios intermediários nos quais ocorrem progressiva diferenciação e perda da capacidade de auto-renovação. Através da análise do fenótipo de superfície por citometria de fluxo, estas células têm sido rotineiramente identificadas pela expressão do antígeno CD34, o qual provavelmente está relacionado com fenômeno de adesão e "homing" celular. Mais recentemente, a expressão do antígeno CD133 na superfície da CTH também tem sido utilizada na sua identificação. A função deste antígeno ainda é desconhecida e sua expressão parece estar relacionada a uma população um pouco mais primitiva de CTH (figura 1).

### Terapia Celular em Cardiologia

O estudo em torno das CT é uma das grandes promessas da medicina, com propostas de tratamento de doenças incuráveis e de restauração de órgãos incapacitados funcionalmente. Assim este milênio, se inicia com grande perspectiva de que esta terapia possa salvar muitas vidas, e num futuro próximo espera-se que doenças neurológicas como o Mal de Alzheimer, o enfarte e outras doenças cardíacas sejam combatidas com o milagre das CT, que são estruturas versáteis e com capacidade de se transformar em quaisquer outras células, e de recuperarem tecidos e órgãos<sup>27</sup>.

Para a recuperação cardíaca as CT podem ser oriundas de duas fontes. Autóloga quando a origem é o próprio corpo. Estas células existem no sangue periférico, ou na medula óssea, de onde podem ser extraídas em quantidade limitada. Também estão no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos, por isso, muitos pais estão congelando o sangue extraído do cordão de seus bebês, numa reserva técnica para problema de saúde no futuro. Já a segunda fonte das

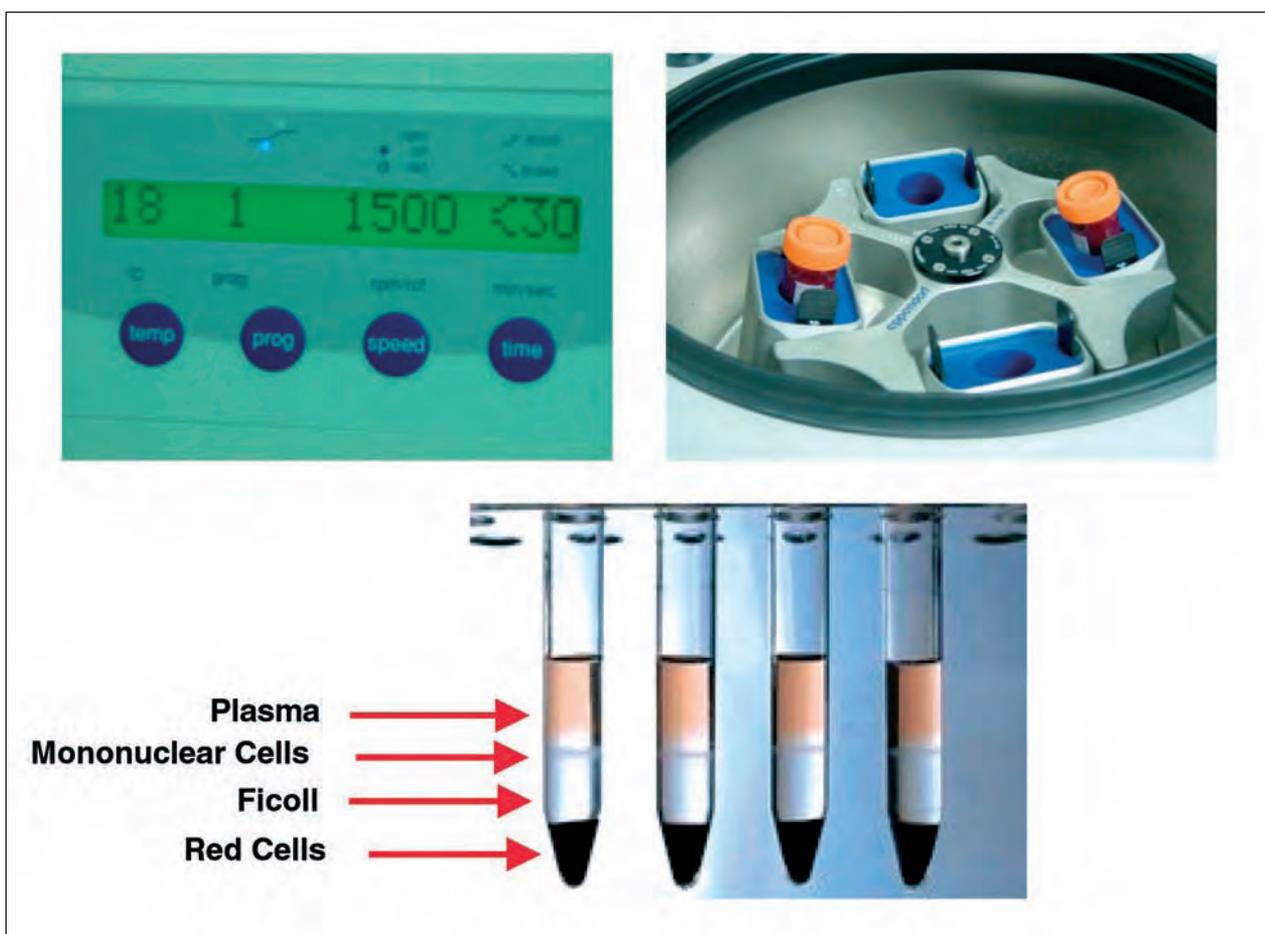


Figura 1 - Filtração e ultracentrifugação com Ficoll

células está nos embriões humanos, pois um óvulo recém-fecundado é composto por um aglomerado de células-tronco, capazes de evoluir para estruturas de todo o tipo, formando, assim, o corpo humano tão complexo e tão maravilhoso. É justamente aí que surge a polêmica em torno da clonagem dos embriões que, apesar de uma promessa distante, já tem causado bastante discussão envolvendo medicina, religião, ciência, justiça, entre outras áreas.

Nesta evolução uma das áreas da medicina que vem obtendo maiores avanços com o estudo das CT é a da cardiologia. As CT têm sido aplicadas em estudos com pacientes com insuficiência cardíaca gravíssima e que estão em filas de espera por um transplante cardíaco. Milhares de pessoas em todo o mundo são portadoras de insuficiência cardíaca crônica, sendo a causa isquêmica uma das mais prevalentes, constituindo-se em grave problema de saúde pública. Os atuais tratamentos complementares ao tratamento clínico otimizado, como a cardiomioplastia, o transplante cardíaco, as várias modalidades de marcapasso e os dispositivos mecânicos de assistência ventricular, ainda não conseguiram se impor como procedimentos padrão, pois cada um deles apresentam inconvenientes, havendo portanto, campo para a pesquisa e a aplicação de técnicas alternativas.

Entre essas técnicas alternativas, encontra-se a utilização do transplante de CT autólogas, para o miocárdio comprometido, visando melhorar o desempenho da função cardíaca. Este processo, que tem sido denominado de cardiomioplastia celular e parece ter um futuro bastante promissor.

As CT são populações de células precursoras teciduais, imaturas, capazes de auto-renovação e de produção ou substituição de células de vários tecidos. Diversas táticas para utilização de CT foram ou continuam sendo empregadas, estando em fase de utilização clínica, aguardando-se os resultados a longo prazo para melhor avaliação da sua real aplicabilidade.

Apesar dos grupos de estudos ainda serem poucos, há centenas de pesquisas em andamento relacionadas ao uso das CT, e que tem mostrado resultados na recuperação de lesões no fígado, no pâncreas, nas articulações e nos ossos, entre outras, mesmo que apenas uma parte delas se reverta em novos tratamentos, a medicina estará diante de um avanço sem precedentes.

Apesar dos progressos no controle medicamentoso da insuficiência cardíaca sistólica crônica, estágio evolutivo de várias cardiopatias, entre elas a cardiomiopatia dilatada, o número de indivíduos que apresentam a síndrome cresce mundialmente, tornando-a um grave problema de saúde pública. Para um número ainda expressivo de indivíduos, a síndrome progride mesmo com o tratamento medicamentoso. Assim, a insuficiência cardíaca de Classe Funcional III e IV da

*New York Heart Association* tem sido uma das principais causas de internações, consumindo grande parte dos recursos aplicados em saúde e com alta taxa de mortalidade (40% ao ano). O desenvolvimento de novos procedimentos terapêuticos de baixo custo e risco, como o implante miocárdico de CT obtidas através de aspirado de medula óssea do próprio indivíduo, constitui promissora opção terapêutica para estas formas avançadas. A partir da década de 90, inúmeros trabalhos experimentais em modelos animais de lesão cardíaca demonstraram a capacidade de células derivadas da medula óssea em melhorar o desempenho da função cardíaca, quando injetadas diretamente no miocárdio ou na circulação sistêmica. No início do novo milênio, os conhecimentos gerados nos modelos experimentais começaram a ser aplicados na clínica. Em trabalho pioneiro, Menasché et al.<sup>28-31</sup> (HMC) realizaram o transplante de células satélite de músculo esquelético para o coração de um paciente idoso com insuficiência cardíaca refratária, na França. A seguir dois grupos na Alemanha e um em Hong-Kong utilizaram células mononucleares de medula óssea no tratamento de pacientes com doença isquêmica. No Brasil, no âmbito do projeto do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual, foram utilizadas estas mesmas células no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca pós-isquêmica e mais recentemente em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (figura 2).

#### **Aplicações de terapias com células-tronco em cardiopatias.**

Como mencionado anteriormente, a constatação da pluripotencialidade das CT abriu novas possibilidades terapêuticas. Nas cardiopatias em particular; o avanço das terapias celulares foi fantástico. Em casos de infarto do miocárdio, a injeção de CT obtidas de medula óssea nas bordas da área lesada pela isquemia induziu o reparo do miocárdio lesado e causou a melhora funcional, inicialmente em estu-

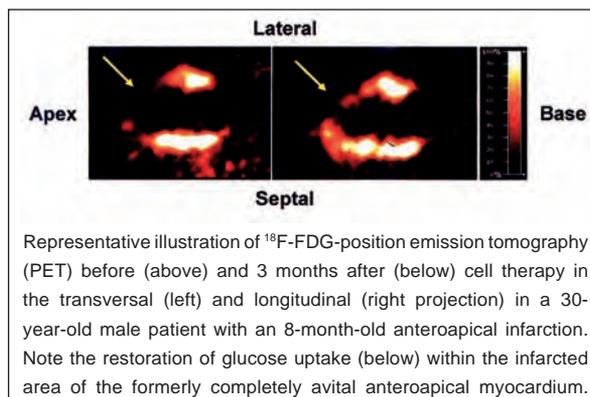


Figura 2 - Pré e Pós Implante de Célula-Tronco com regressão da fibrose anterior (B. Strauer et al.)

dos utilizando modelos animais, e mais recentemente, em pacientes. Nos trabalhos experimentais, demonstrou-se que a melhora funcional estava associada a uma diminuição da área de fibrose, à formação de novos cardiomiócitos e neovascularização<sup>32,33</sup>.

Pacientes com área de necrose miocárdica extensa desenvolvem remodelação do ventrículo esquerdo e aneurisma, progredindo para insuficiência cardíaca congestiva e óbito. Assim, a circunscrição e a reparação da área cardíaca lesada após um infarto têm relação com a sobrevivência dos pacientes. A terapia farmacológica, a cateterização precoce da artéria comprometida e o restabelecimento da circulação são objetivos prementes no tratamento do paciente pós-infarto, seja por meio da angioplastia com "stent" ou da revascularização cirúrgica.

Pacientes que não apresentam melhora tornando-se candidatos ao transplante cardíaco, como última opção terapêutica para aqueles que sobrevivem e desenvolvem insuficiência cardíaca grave, têm nessa alternativa um sério limite pela oferta reduzida de órgãos. Após o infarto, a área lesada precisa formar novas conexões físicas e neurais com o restante do músculo cardíaco para conduzir os sinais elétricos que permitem a sincronia das contrações. Acredita-se que o transplante de CT na região do infarto possa levar à diferenciação celular, dando origem a um tecido de "reparo" capaz de restabelecer a conexão entre a região afetada e o miocárdio saudável, possibilitando a recuperação das funções cardíacas.

Strauer et al.<sup>34</sup> transplantaram células autólogas mononucleares da medula óssea em 10 pacientes com infarto agudo do miocárdio. Durante a angioplastia coronariana, essas células foram injetadas na artéria que irriga a região por meio de cateteres balão. Nos três primeiros meses de seguimento, houve diminuição da área infartada (ventriculografia esquerda), além de aumento da contratilidade da parede afetada. Os resultados mostraram que o transplante de células de medula óssea possibilita a reparação tissular quando realizado num período de cinco a nove dias pós-infarto.

Stamm et al.<sup>35</sup> realizaram o transplante de célula-tronco de medula óssea em 12 pacientes com pelo menos 10 dias de infarto. Após a aspiração da medula, as células foram separadas utilizando anticorpo monoclonal anti-CD133 associado a esferas magnéticas. Foram então injetadas na região do infarto durante o implante de ponte de safena com circulação extra-corpórea. Os autores relataram ausência de complicações associadas ao procedimento, aumento da perfusão na região que recebeu as células, aumento da fração de ejeção e diminuição da dimensão do ventrículo esquerdo.

Perin et al.<sup>36</sup> realizaram o transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea em cinco pacientes portadores de cardiopatia isquêmica

terminal que se encontravam em fila de espera para transplante cardíaco. Injeções transendocárdicas guiadas por mapeamento eletromecânico permitiram a introdução das células no coração. Os resultados mostraram ausência de complicações associadas ao procedimento além de diminuição não significativa das áreas de perfusão, com melhora sustentada no  $VO_2$  max. durante 12 meses de seguimento.

### **Tratamento da cardiopatia chagásica crônica com células-tronco**

A cardiopatia chagásica crônica, uma doença que afeta milhões de indivíduos na América Latina, é uma doença para a qual não há nenhum tratamento eficaz. Esta doença é caracterizada por uma resposta inflamatória que leva à destruição progressiva do miocárdio, resultando em cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva, levando à morte dos indivíduos.

Embora os mecanismos de patogênese da doença ainda não estejam esclarecidos, a melhora da função cardíaca ocorre em reduzido número de pacientes que recebem transplante cardíaco, previne a acelerada evolução para o óbito. Portanto uma terapia capaz de causar uma melhora da função cardíaca, e que seja mais acessível à população de cardiopatas chagásicos, em sua grande maioria de baixa renda, é de grande interesse.

No Brasil, Vilas-Boas, et al.<sup>37</sup> realizaram transplantes de células autólogas de medula óssea em pacientes com cardiomiopatia dilatada devida à doença de Chagas. As células foram injetadas via intra-coronária e o seguimento por seis meses em 10 pacientes. O procedimento demonstrou ausência de complicações e melhora significativa dos parâmetros funcionais já nos primeiros 30 dias após o transplante.

### **CONCLUSÃO**

No Brasil, está em desenvolvimento o Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMRTCC), que envolve cerca de 40 instituições com o objetivo de testar a segurança e a efetividade das CTH em 1.200 pacientes com infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia chagásica e doença isquêmica crônica do coração. Com isto, espera-se inserir a terapia celular na prática médica no país e auxiliar a responder às inúmeras e novas questões em relação ao procedimento. Questiona-se qual das patologias envolvidas obterá melhores resultados com o uso dessa modalidade terapêutica. É preciso ainda responder que tipo de célula, número e via de administração irão se mostrar mais efetivos na implantação e na reparação do miocárdio. Como se pode ver, a era da terapia celular está apenas começando.

Relampa 78024-437

Ruiz MA, Greco OT, Jacob JLB, Ardito RV, Lago MR, Greco RL, Santos AB, Ruiz LP, Poloni AFC. Heart failure: from the pharmacological treatment to cellular therapy. *Relampa* 2007; 20(3): 185-195.

**ABSTRACT:** Over the last 15 years, the treatment of cardiac insufficiency (CI) has acquired a special relevance not only in cardiology but also in internal medicine. A great number of new medications, based on a new pharmaco-kinetic and supported by great multi-centric studies, has allowed the improvement of the life expectancy and the quality of life of countless patients worldwide. When it was thought that the drugs that had been recently introduced in everyday life had controlled CI signs and symptoms, new therapeutic alternatives appeared, especially cardiac resynchronization. More recently newer treatment options have appeared culminating with cellular therapy. This article reviews the literature since this subject is of vital importance in the cardiology clinic's routine.

**DESCRIPTORS:** heart failure, cardiac resynchronization, stem cell.

---

Relampa 78024-437

Ruiz MA, Greco OT, Jacob JLB, Ardito RV, Lago MR, Greco RL, Santos AB, Ruiz LP, Poloni AFC. Insuficiência cardíaca: del tratamiento farmacológico a la terapia celular. *Relampa* 2007; 20(3): 185-195.

**RESUMEN:** Los últimos quince años, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) ha adquirido especial relevancia no sólo en la cardiología, sino también en la medicina interna. Un gran número de nuevos medicamentos, basados en una nueva farmacocinética y apoyados por grandes estudios multicéntricos, han permitido mejorar la sobrevida y la calidad de vida de innumerable pacientes esparcidos alrededor del mundo. Cuando se creó que los fármacos recién introducidos al cotidiano habían controlado señales y síntomas de la IC, surgieron nuevas alternativas terapéuticas, con énfasis en la resincronización cardíaca. Más recientemente, otras opciones de tratamiento están surgiendo, culminando con la terapia celular. Este artículo realiza una revisión de la literatura, ya que ese tema se hace de vital importancia en el día a día de la cardiología clínica.

**DESCRIPTORES:** insuficiencia cardíaca, resincronización cardíaca, células madre.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72(suppl I): 4-30.
- Batlouni M. Insuficiência Cardíaca: da Fisiopatologia à Terapêutica. Parte I: Fisiopatologia. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57: 63-7.
- Pereira Barreto AC. Da fisiopatologia à prática clínica. *Rev Soc Cardiol Est de São Paulo* 1999; 1: 35-48.
- Bocchi EA. Situação atual das indicações e resultados do tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 532-30.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on chronic mortality in congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT I). *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hidralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive failure (V-HeFT II). *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
- The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.

- 11 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- 12 Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 747-52.
- 13 Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
- 14 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
- 15 Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
- 16 The Capricorn Investigators, Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
- 17 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
- 18 Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, for the MADIT II investigators, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): design and clinical protocol. *Ann Noninvas Electrocard* 1999; 4: 83-91.
- 19 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 20 CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 21 MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- 22 Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.
- 23 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
- 24 Young IV, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
- 25 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
- 26 Hawkins MN, Petrie MC, Mac Donald MR, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony. *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-81.
- 27 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone Marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
- 28 Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast Transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279-80.
- 29 Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
- 30 Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-9.
- 31 Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MPB, et al. Transplante de Células de Medula Óssea para o Miocárdio em Paciente com Insuficiência Cardíaca Secundária a Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(2): 181-4.
- 32 Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 107:1395-402.
- 33 Leri A, Kajstura J, Anversa P. Myocyte proliferation and ventricular remodeling. *Journal of Cardiac Failure* 2002; 8: 518-25.
- 34 Strauer B, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106:1913-8.
- 35 Stamm C, Kleine HD, Westphal B, et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 152-8.
- 36 Perin EC, Dohman HFR, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 213-8.
- 37 Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, et al. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(2): 185-7.