

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
RICARDO JOÃO WESTPHAL

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DA MEDULA
ÓSSEA PARA TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA:
AVALIAÇÕES CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA**

CURITIBA
2013

RICARDO JOÃO WESTPHAL

**TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DA MEDULA
ÓSSEA PARA TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA:
AVALIAÇÕES CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo da Rocha Loures
Bueno

**CURITIBA
2013**

Westphal, Ricardo João.

Transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea para tratamento da cardiomiopatia dilatada idiopática: Avaliações clínica e ecocardiográfica / Ricardo João Westphal. – Curitiba: UFPR / Curso de Doutorado em Ciências da Saúde, 2013.

xv, 90 f.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo da Rocha Loures Bueno

Tese (doutorado) – UFPR / Curso de Doutorado em Ciências da Saúde, 2013.

Referências: f. 53-59.

1. Cardiomiopatia dilatada idiopática. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea. - Tese. I. Bueno, Ronaldo da Rocha Loures. II. Universidade Federal do Paraná, Curso de Doutorado em Ciências da Saúde. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck, pela aceitação desta pesquisa no Programa de Pós-graduação de Doutorado e pelas orientações.

Ao Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, Coordenador do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, pela compreensão e pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. Ronaldo da Rocha Loures Bueno, pela coordenação da pesquisa, pelas administrações das células-tronco no laboratório de hemodinâmica e orientações imprescindíveis desta tese.

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, pela aceitação inicial como pesquisador titular junto ao CNPq.

Ao Prof. Dr. Claudio Leinig Pereira da Cunha, pela aceitação como pesquisador titular substituto junto ao CNPq, pela amizade e pelas orientações sempre seguras.

Ao Prof. Dr. Jose Gastão de Carvalho, pela amizade, orientação inicial e pelo incentivo na realização desta pesquisa e do doutorado.

Ao Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão, pelas infusões das células-tronco no laboratório de hemodinâmica e pelo companheirismo.

Ao Prof. Dr. José Zanis Neto, pelo ensino das primeiras coletas de medula óssea e pela amizade.

Ao Dr. Juliano Mendes Souza, pela dedicação na coleta em conjunto das medulas ósseas.

À Dra. Glauca Taborda Francisco, pela cooperação na avaliação inicial ambulatorial dos pacientes.

À Equipe de Ecocardiografia, Dr. Maurício Alberto Stremel de Andrade, Dra. Marcia Iurico Miyazaki da Silveira, Dr. Marcos Shiguelo Furuta e chefia Prof. Dr. Admar Moraes de Souza, pela compreensão e colaboração.

Aos Drs. Carlos Roberto Facin, Darley Rugery Wollmann Junior, José Antonio da Silva e Luiz Antonio Fruet Bettini, pela realização dos exames gráficos cardiológicos.

Às integrantes da Unidade Cardiovascular e de Pneumologia, enfermeiras Annelise Kiefer, Maria Claudia Guedes e Paula Beatriz Machado, supervisora administrativa Valquíria Dambrowski, secretária Alire Bortolan e gerente administrativa Ana Cristine Russo Ramos, pelo apoio irrestrito.

À Prof^a Noemi Farah Pereira, pela condução dos trabalhos no laboratório de Imunogenética.

À Prof^a Maria Felicitas Niedfeld Rodriguez, pelo incentivo, pela amizade e condução dos trabalhos no laboratório de Cultura Celular.

Às Prof^{as} Mariester Malvezzi e Miriam P. Beltrame, pela condução dos trabalhos no laboratório de Imunofenotipagem.

À Danielle Malheiros Ferreira, Alexandra Cristina Senegaglia, Carmen Lucia Kuniyoshi Rebelatto, Tamara Borgonovo e Ana Paula Azambuja, pelo cuidadoso trabalho laboratorial no preparo e na caracterização das células-tronco.

Às anestesistas Carolina Biral Klass, Grazyna Maria Asenko da Costa e Cláudia Gissi e ao enfermeiro Alfredo de Oliveira Neto, por terem buscado ao máximo o conforto e a segurança dos pacientes nas coletas de medula óssea.

Às técnicas das Equipes de Métodos Cardiológicos, Jomara Cristina Vieira Rocha, Lucilia Maria Amaral Wolff Patschiki, Raquel do Rocio Laudino Ricetti, Simone Pereira da Mata, Terezinha Alves Teixeira, Terezinha do Rocio Lima, Maria Liaclea de Fraia, Dozia Svistak e Edna Aparecida de Souza Amorim, meus eternos agradecimentos pela colaboração na realização dos exames cardiológicos.

Aos colaboradores do Laboratório de Hemodinâmica, Izabel Batista de Oliveira, Lídia Bernardes, Resi Rejane Huenermann, Rozeli Maria Mateus, Dalva Maria da Cruz, Silvana Aparecida da Silva, José Angelo Guerra, Jamir de Britto, Clodemir Batisti, Nair Paulina da Silva, Eliane de Fátima Salviano de Matos, meus sinceros agradecimentos pela colaboração na infusão das células-tronco nos pacientes.

Às secretárias do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, Valeria Knapp e Lúcia Lemiszka, pela ajuda incondicional, competência e amabilidade.

Às secretárias Leoni Prado e Alessandra Melo do Ambulatório de Células-Tronco, pelo atendimento amistoso dos pacientes e zelo com os prontuários.

Aos médicos especializando, enfermeiras, técnicos de laboratório, secretárias e demais funcionários, pelo trabalho especial na assistência aos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco.

Ao CNPq, pela liberação dos recursos financeiros parciais para iniciação desta pesquisa.

*“O sofrimento humano suscita compaixão,
inspira também respeito e, a seu modo,
intimida. Nele, efetivamente, está contida a
grandeza de um mistério específico.”*

João Paulo II

RESUMO

Introdução. A cardiomiopatia dilatada idiopática (CMPDI), a mais comum das cardiomiopatias e a principal indicação de transplante cardíaco, apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade mesmo em tratamento clínico otimizado.

Objetivos. O objetivo principal deste estudo foi adicionar ao tratamento clínico otimizado habitual de insuficiência cardíaca (IC) na CMPDI o transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea, avaliar a sua eficácia pela classe funcional (CF) da New York Heart Association (NYHA) e quantificar por parâmetros consistentes ecocardiográficos as funções diastólica e sistólica ventricular esquerda e a gravidade da insuficiência mitral.

Metodologia. Entre junho de 2007 e junho de 2013, foram administradas, em 24 pacientes, por via intracoronária células-tronco autólogas, adultas da medula óssea, os quais realizaram exames clínicos e Dopplerecardiográficos nos períodos pré, 3 meses, 6 meses e anualmente.

Resultados. Na amostra de 24 pacientes, 17 (70,8%) eram do sexo masculino, com idade média de $51,4 \pm 11,5$ anos no dia do transplante. Uma média de $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ (mínimo de $2,11 \times 10^8$ e máximo de $5,06 \times 10^8$) células foram infundidas nas artérias coronárias. A viabilidade destas células foi de 93,04%.

No início do estudo, 10 (41,6%) pacientes pertenciam à CF II e 14 (58,3%) à CF III (58,3%), 6 (25%) pacientes melhoraram de classe funcional III para II, 8 outros (33,3%) mantiveram a CF do início do estudo, 5 (20,8%) apresentaram complicações cardiovasculares e não cardiovasculares resolvidas, 2 (8,3%) receberam cardioversor e ressinchronizador implantável. Ocorreram 4 (16,6%) mortes súbitas e 4 (16,6%) mortes por insuficiência cardíaca terminal, o tempo médio de sobrevida para os 8 (33%) pacientes que foram a óbito foi de 2,6 anos.

A fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inicial de $27,08 \pm 5,12$ apresentou aumento de 8,9%, 9,7% e 13,6%, aos 3 e 6 meses e 1 ano. Os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica ventricular esquerda e da insuficiência mitral não demonstraram mudanças significativas.

Conclusões. 1. Observou-se que a infusão de células-tronco promoveu melhora ou estabilização da CF da NYHA em expressivo número de pacientes sugerindo eficácia deste tratamento. 2. Houve melhora da FEVE nos pacientes em tratamento clínico otimizado da IC na CMPDI após o transplante autólogo de células tronco da medula óssea. 3. A infusão de células-tronco não causou mudanças significativas nas avaliações da função diastólica ventricular esquerda e da insuficiência mitral.

Palavras-chave: Cardiomiopatia dilatada idiopática. Insuficiência cardíaca. Transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea.

ABSTRACT

Introduction. Idiopathic dilated cardiomyopathies (IDCM), the most common kind of cardiomyopathy and the main indication for cardiac transplantation, presents high levels of morbidity and mortality even in optimal medical treatment.

Objectives. The main goal of this study is to add the transplantation of adult stem cells from autologous bone marrow to the usual clinical optimized treatment of heart failure (HF) and to quantify its effectiveness through clinical examination by the functional class (FC) of the New York Heart Association

(NYHA) and quantify by consistent echocardiographic parameters to verify the diastolic and systolic left ventricular function and the degree of mitral regurgitation.

Methodology. Between June 2007 and June 2013, 24 patients were administered via intracoronary stem cells from autologous adult bone marrow. All the patients conducted clinical examinations and Doppler echocardiography in the previous period, each 3 months, each 6 months and annually.

Results. In a sample of 24 patients, at the day of transplantation procedure, 17(70.8%) were male, with average age between 51.4 ± 11.5 years old. An average of $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ (minimum of $2,11 \times 10^8$ and maximum de $5,06 \times 10^8$ cells) were infused into the coronary arteries. The viability of these cells was 93.04%.

At the beginning of the study, 10 (41.6%) patients belonged to CF II and 14 (58.3%) patients to CF III (58.3%), 6 (25%) improved in functional class from III to II, 8 (33,3%) kept stable, 5(20.8%) presented cardiovascular and non cardiovascular complications resolved, and 2 (8.3%) received implantable cardioverter and resynchronization. There were 4 (16.6%) sudden deaths and 4 (16.6 %) deaths caused by heart failure, the average survival time to the 8 (33%) patients that died was 2.6 years.

The initial left ventricular ejection fraction (LVEF) of 27.08 ± 5.12 , increased by 8.9%, 9.7% and 13.6% at the 3 months, 6 months and 1 year period respectively. The echocardiographic parameters for assessing left ventricular diastolic function and mitral regurgitation showed no significant changes.

Conclusions. **1.** It was observed that the infusion of stem cells promoted improvement or stabilization of NYHA functional class in a significant number of patients suggesting efficacy of this treatment. **2.** There was improvement in LVEF of patients who received optimal medical treatment of HF with IDCM after autologous transplantation of bone marrow stem cells. **3.** The infusion of stem cells did not cause significant changes in the assessments of the left ventricular diastolic function and the mitral regurgitation.

Key-words: idiopathic dilated cardiomyopathy, heart failure, transplant of autologous adult stem cells from bone marrow.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Método de Simpson modificado para cálculo da fração de ejeção do VE.....	14
Figura 2 – Distância E-SV ao Modo M no nível da valva mitral.....	15
Figura 3 – Fluxo diastólico mitral	16
Figura 4 – Dopplerecardiograma de fluxo mitral normal.....	16
Figura 5 – Doppler tecidual no anel valvar mitral septal.	17
Figura 6 – Cálculo do volume do átrio esquerdo pelo Método de Simpson	18
Figura 7 – Método para obtenção do índice de performance do miocárdio.....	19
Figura 8 – Área do jato regurgitante em relação à área do átrio esquerdo	20
Figura 9 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas pré-transplante autólogo de células-tronco da População estudada	26
Tabela 2 – Classe funcional da NYHA antes, intercorrência e após o transplante de células-tronco	27
Tabela 3 – Tempo de evolução e percentual de sobrevida	29
Tabela 4 – Estatísticas descritivas das variáveis ecocardiográficas na avaliação pré-transplante	31
Tabela 5 – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE)	32
Tabela 6 – Volume sistólico do ventrículo esquerdo (VS/mL)	33
Tabela 7 – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF/mL)	34
Tabela 8 – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF/mL).....	35
Tabela 9 – Relação entre o ponto E de abertura diastólica da valva mitral e a contração do septo ventricular anterior (E-SV/mm).....	36
Tabela 10 – Volume do átrio esquerdo indexado ($V1+V2/2/SC = VAEI$ (mL/SC))	37
Tabela 11 – Relação entre as ondas diastólicas do fluxo mitral (E/A).....	38
Tabela 12 – Tempo de desaceleração da onda E do fluxo diastólico mitral (TD/ms).....	39
Tabela 13 – Relação entre o fluxo diastólico mitral inicial e a velocidade inicial do anel mitral septal (E/e')	40
Tabela 14 – Índice de performance miocárdica (TEI)	41
Tabela 15 – Relação percentual entre a área da regurgitação mitral e a área do átrio esquerdo (% ARM/A AE)	42
Tabela 16 – Regurgitação mitral (RM/cm ²)	43
Tabela 17 – Regurgitação mitral em duas câmaras (RM2C – A (cm ²)).....	44
Tabela 18 – Regurgitação mitral em quatro câmaras (RM4C – A (cm ²)).....	45
Tabela 19 – Área do átrio esquerdo ($A1+A2/2 = AAE$ (cm ²)).....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Alophycoerythrin
BANPESQ	Banco de Pesquisas da Universidade Federal do Paraná
CD	Cluster of Differentiation
CF	Classe Funcional
CMMO	Células Mononucleares da Medula Óssea
CMP	Cardiomiopatia
CMPD	Cardiomiopatia Dilatada
CMPDI	Cardiomiopatia Dilatada Idiopática
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Célula Progenitora
CPE	Células Progenitoras Endoteliais
CPK	Creatine Phosphokinase
CPK-MB	Creatine Phosphokinase Myocardium Band
CPR	Células Progenitoras Residentes
CT	Célula-Tronco
CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas
CTM	Células-Tronco Mesenquimais
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EV	Endovenosa
FC	Functional Class
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FITC	Fluorescein Isothiocyanate
FUNPAR	Fundação da Universidade Federal do Paraná
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HDL	High Density Lipoprotein
IC	Insuficiência Cardíaca

ISHAGE	International Society Hematotherapy and Graft Engineering
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MICT	Morte por Insuficiência Cardíaca Terminal
MO	Medula Óssea
MSC	Morte Súbita Cardíaca
NYHA	New York Heart Association
PECy-5	Phycoerythrin Cyano Dye 5
PVPI	Polivinilpirrolidona-iodo
RPMI	Medium – Roswell Park Memorial Institute Medium
TSH	Tyreostimulant Hormon
T4	Tetraiodotironina
VD	Ventrículo Direito
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo
VS	Volume Sistólico
VSF	Volume Sistólico Final
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAEI	Volume do Átrio Esquerdo Indexado

LISTA DE SÍMBOLOS

et al	E outros (as)
G (a)	Força da gravidade
G (b)	Gauge
F	French
°C	Graus Celsius
®	Marca registrada
m ²	Metro quadrado
µl	Microlitro
µm	Micrômetro
mL	Mililitro
mW	Miliwatt
nm	Nanômetro
%	Porcento
UI	Unidades internacionais
ms	Milissegundos
SC	Superfície corporal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..	1
2 OBJETIVOS	2
3 REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1 CARDIOMIOPATIAS	3
3.2 CARDIOMIOPATIA DILATADA.....	4
3.2.1 Cardiomiopatia Dilatada Idiopática.....	4
3.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	5
3.4 CÉLULAS-TRONCO	6
3.4.1 As Células-Tronco Embrionárias	6
3.4.2 As Células-Tronco Adultas	7
3.5 REGENERAÇÃO DO MIOCÁRDIO	8
3.6 VIAS DE ACESSO DE TERAPIA CELULAR NAS CARDIOMIOPATIAS	9
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	10
4.1 PACIENTES.....	10
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	10
4.2.1 Critérios de Inclusão	10
4.2.2 Critérios de Exclusão	11
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	12
4.4 TRATAMENRO MEDICAMENTOSO OTIMIZADO.....	12
4.5 DOPPLERECOCARDIOGRAFIA	13
4.5.1 Função Sistólica Ventricular Esquerda (FSVE).....	13
4.5.2 Distância entre o Ponto E Mitral e o Septo Ventricular ao Modo M.....	14
4.5.3 A Função Diastólica Ventricular Esquerda.....	15
4.5.4 Volume do Átrio Esquerdo Máximo Indexado.....	17
4.5.5 Índice de Performance Miocárdico ou Índice de TEI	18
4.5.6 Insuficiência Mitral	20
4.6 TÉCNICA DE COLETA DA MEDULA ÓSSEA	21
4.6.1 Coleta da Medula Óssea	21
4.6.2 Separação das Células Mononucleares.....	22
4.6.3 Técnica de Marcadores para Identificação das Populações Celulares	23

4.6.4 Técnica de Implante de Células-Tronco Intracoronária	24
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
5 RESULTADOS	26
5.1 CLASSE FUNCIONAL DA NYHA.....	27
5.2 DOPPLERECOCARDIOGRAFIA	30
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÕES.....	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	64
APÊNDICE A – Dados dos pacientes	65
ANEXOS	66
ANEXO A – Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	67
ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	68
ANEXO C – Laudos de Hemodinâmica.....	70

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMPD), a mais comum das cardiomiopatias, é caracterizada pela dilatação ventricular esquerda ou de ambos os ventrículos, hipertrofia excêntrica e disfunção sistólica (DEC e FUSTER, 1994). A dilatação ventricular sempre presente pode ser de forma discreta, moderada ou importante, com dimensões internas ventriculares esquerdas de até 9,0 cm, e a diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo (VE) também pode ocorrer em graus discreto, moderado e grave, sem e com sintomas de congestão pulmonar e ou sistêmica. Também não é incomum que a dilatação ventricular esquerda preceda os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Em aproximadamente 50% ou mais dos pacientes com CMPD, a causa etiológica não pode ser identificada, nesses casos, os pacientes são classificados como tendo cardiomiopatia dilatada idiopática (CMPDI) (FELKER et al, 2000).

A cardiomiopatia dilatada, entre as doenças que levam os pacientes à insuficiência cardíaca (IC), é a segunda etiologia mais comum, após a doença arterial coronária (HARE et al, 1992).

Os portadores de CMPDI em IC, na CF II ou III da NYHA (CRITERIA... apud BRAUNWALD, 1980, p. 501), e em estágio clínico C da classificação baseada na progressão da doença da AHA/ACC (2001/2005) em fases de evolução da IC (JESSUP et al, 2009), em tratamento clínico otimizado (STEVENSON; MASSIE; FRANCIS, 1998), apresentam melhora da morbidade e da mortalidade. Porém, por ser uma doença grave, progressiva e com alta mortalidade, em um número significativo de pacientes apenas retardará a evolução para a CF IV da NYHA, levando os pacientes precocemente para o transplante cardíaco ou ao óbito. (BACAL et al, 2009; BARRETTO et al, 2008).

A insuficiência cardíaca é hoje um problema de saúde pública e responsável por um número expressivo de internações com morbidade e mortalidade muito altas (BOCCHI et al, 2009; BOCCHI et al, 2012).

Por isso, há uma contínua necessidade de melhores e novas formas de tratamento da IC.

A terapia celular autóloga de células mononucleares da medula óssea (CMMO) realizada em estudo experimental (SOARES et al, 2004) e aplicada em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica mostrou resultados clínico e de exames complementares promissores (VILAS-BOAS et al, 2004, 2006).

2 OBJETIVOS

1) Avaliar clinicamente pacientes portadores de CMPDI em IC nas CFII e/ou CFIII da NYHA, em tratamento clínico otimizado, antes e após o transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea.

2) Quantificar a potencial eficácia do transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea por meio de parâmetros Dopplerecardiográficos de Funções Sistólica e Diastólica Ventricular Esquerda e do grau de regurgitação mitral.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CARDIOMIOPATIAS

As cardiomiopatias são doenças do músculo cardíaco decorrentes de uma série de agressões, como os defeitos genéticos, lesões ao miócito cardíaco ou infiltração e deposição de substâncias anormais na matriz extracelular do tecido miocárdico (MANN e BRISTOW, 2005; RICHARDSON et al, 1996; MARON et al, 2006; COWIE et al, 1999).

O uso do termo cardiomiopatia foi inicialmente reservado para doenças primárias do coração, excluindo processos que acometem as estruturas valvares, os vasos coronários ou o pericárdio. Porém, as com causas específicas, passaram a serem denominadas também de cardiomiopatias, devido ao reconhecimento da via final comum, sustentada biologicamente por uma sobreposição nas vias de sinalização alteradas e nos mecanismos compensatórios do coração independente da causa de base. (MANN e BRISTOW, 2005; HARE, 1992; KITTLESON, 2005).

As cardiomiopatias são definidas tradicionalmente com base em fenótipos estruturais e funcionais.

São classificadas como:

1. Dilatada: caracterizada, primariamente, por dilatação ventricular e redução do desempenho cardíaco (DEC et al, 1994. MANN e BRISTOW, 2005). Este fenótipo é o mais comum.

2. Hipertrófica: em especial, apresenta espessamento e hipertrofia das paredes ventriculares, muitas vezes assimétrica, geralmente envolve o septo ventricular e com aumento da performance cardíaca (MARON et al 2006).

3. Restritiva: basicamente se apresenta com paredes ventriculares rígidas que impedem o enchimento diastólico de um ou dos dois ventrículos, o desempenho cardíaco sistólico é próximo ao normal ou discretamente reduzido. Pode ser idiopática ou associada a outras doenças como amiloidose e doenças do endomiocárdio (AMMASH et al, 2000; HARE et al, 2008).

4. Displasia ou Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito: caracterizada por infiltração fibrogordurosa do ventrículo direito, responsável por 20% de casos de morte súbita cardíaca e maior prevalência em atletas jovens (DALAL et al, 2005).

5. Cardiomiopatias não classificadas: doenças que não preenchem critérios para as descritas acima incluem disfunção sistólica com dilatação mínima, doenças mitocondriais e fibroelastose.

6. Cardiomiopatias Específicas: isquêmica, valvar, hipertensiva, inflamatória, metabólica, doenças sistêmicas, distrofias musculares, reações tóxicas e de hipersensibilidade, cardiomiopatia periparto (MANN e BRISTOW, 2005; HARE, 1992; KITTLESON, 2005).

3.2 CARDIOMIOPATIA DILATADA

A cardiomiopatia dilatada (CMPD) (DEC e FUSTER, 1994; FELKER et al, 2000) é a segunda etiologia mais comum de IC após a doença arterial coronária (BARRETO et al, 2008) e permanece sendo a principal indicação de transplante cardíaco (BOCCHI et al, 2009).

A CMPD, a mais comum das cardiomiopatias, tem como característica a dilatação ventricular esquerda ou dos dois ventrículos e a disfunção sistólica, a hipertrofia é excêntrica. Na classificação recente, a dilatação da câmara cardíaca faz parte de um amplo espectro de distúrbios ambientais e genéticos que afetam o coração, podendo o paciente ser portador de um espectro muito amplo de doenças sistêmicas e cardíacas.

Não é raro que a dilatação da câmara cardíaca preceda sintomas e sinais de insuficiência cardíaca pulmonar e/ou sistêmica.

3.2.1 Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

A cardiomiopatia dilatada idiopática (CMPDI), assim denominada, quando não é possível identificar a base etiológica em 50% ou mais dos pacientes com CMPD (DEC e FUSTER, 1994).

Tem sido difícil identificar causas imunológicas ou achados infecciosos, contudo, tem havido algum progresso, particularmente a respeito da persistência viral dentro do

coração. Estudos histopatológicos revelam a presença de miocardite crônica leve, manifestada pelo infiltrado mononuclear linfocitário disperso nos miócitos adjacentes que se apresentam em vários estágios de degeneração e necrose (FELKER et al, 2000; McCARTHY et al, 2000; COOPER et al, 2007).

3.3. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica na qual o coração torna-se incapaz de ofertar oxigênio aos tecidos em taxa adequada às suas demandas, ou o faz à custa de elevação da sua pressão de enchimento (pré-carga) (FELKER, 2000).

Com a progressão da lesão cardíaca, ocorrerá o remodelamento ventricular esquerdo, o qual representa a sua dilatação progressiva com perda da forma de elipsóide truncado para um formato mais esférico, ocasionado pelo aumento significativamente maior do seu eixo curto ântero-posterior do que do eixo longo supero-inferior, e piora da função sistólica com evolução para um estado final de cardiomiopatia dilatada.

A quantificação dos sintomas de insuficiência cardíaca é útil para avaliar a adequação da terapia e determinar o prognóstico. A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), é a mais frequentemente usada para esse fim. Ela fornece um meio abreviado de detectar alterações no estado sintomático do paciente, as quais ocorrem com o tempo ou em resposta ao tratamento, e facilita a comunicação entre os vários profissionais de saúde sobre o estado clínico do paciente. A avaliação da classe funcional (CF) da NYHA também fornece informações importantes de prognóstico, pois existe aumento gradativo na morbidade e no risco de mortalidade com a piora da classificação funcional. Embora algumas medidas objetivas de limitação sintomática, por exemplo, o teste de esforço cardiopulmonar possa determinar mais precisamente se as queixas subjetivas se devem à insuficiência cardíaca e possam fornecer indicação mais precisa da limitação dos pacientes, a facilidade e a economia de se determinar a CF da NYHA transformaram esse método no meio padrão de avaliar e comunicar o estado sintomático. (CRITERIA... apud BRAUNWALD, 1980, p.501).

O tratamento atual da IC baseia-se no alívio dos sintomas dos pacientes com diuréticos e digitálicos, bem como no uso de antagonistas neuro-hormonais, como os

inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), betabloqueadores e antagonista da aldosterona, inclusive para prevenir a progressão da doença (THE CONSENSUS..., 1987; THE SOLVD..., 1992; PARKER, 2001; MERIT-HF, 1999; PITT et al, 1999).

Também tem sido proposto um tratamento não medicamentoso para os pacientes com insuficiência cardíaca e bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, os quais podem apresentar dissincronia de contração de regiões específicas do ventrículo esquerdo. Esse fenômeno ocasiona movimento paradoxal do septo interventricular e da parede inferior ventricular esquerda com piora do débito cardíaco e da insuficiência mitral.

Em pacientes selecionados, o uso de marca-passos biventriculares e cardioversores e desfibriladores implantáveis podem ser indicados. O uso da estimulação elétrica biventricular busca corrigir a dissincronia atrioventricular, interventricular e intraventricular, melhorando a função ventricular esquerda (AURICCHIO et al, 2002; KOUCHOUKOS et al, 2003, p. 352-481; SINGH e GRAS, 2012).

3.4 CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células indiferenciadas, que possuem a capacidade de gerar uma linhagem de células altamente especializadas e, ao mesmo tempo, manter-se no estado indiferenciado (MOTA, SOARES e SANTOS, 2006; OETTGEN, 2006).

Dependendo da forma como são obtidas, podem ser classificadas em dois tipos essenciais: as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas (OETTGEN, 2006).

3.4.1 Células-Tronco Embrionárias

As células-tronco embrionárias podem ser obtidas por meio de aspiração da massa celular interna do blastocisto. Possuem a capacidade pluripotencial de se diferenciarem em células de qualquer um dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) e a capacidade praticamente inesgotável de autorrenovação (MOTA, SOARES e SANTOS, 2006; OETTGEN, 2006).

A sua utilização implica conflitos religiosos e éticos, visto ocorrer a destruição do embrião para que seja retirada (MOTA, SOARES e SANTOS, 2006).

As células-tronco embrionárias humanas estão em estudo nas experimentações em animais *in vitro*. Quando submetidas à cultura, podem apresentar uma diferenciação desorganizada e a possibilidade de risco de formação de tumores, como os teratomas (MOTA, SOARES e SANTOS, 2006).

A utilização das células-tronco embrionárias em seres humanos necessita de imunossupressão ou seu uso em pacientes isogênicos (OETTGEN, 2006; McGLAVE, 2000).

3.4.2 Células-Tronco Adultas

As células-tronco adultas constituem pelo menos três grupos diferentes: as células-tronco derivadas da medula óssea, a reserva circulante das células-tronco ou progenitoras, que em parte são provenientes da medula óssea, e as células-tronco residentes nos tecidos (OETTGEN, 2006).

Podemos isolar vários tipos de células-tronco da medula óssea, como as células-tronco hematopoiéticas (CTH), as células progenitoras endoteliais (CPE) e as células-tronco mesenquimais (CTM) (OETTGEN, 2006).

As células-tronco hematopoiéticas expressam o marcador CD 34 (antígeno precursor hematopoiético). Estão em maior número e correspondem de 1 a 2% da população celular da medula óssea. As células mononucleares (CMMO) da medula óssea expressam o marcador CD 45 (antígeno comum dos leucócitos) (VERFAILLIE, 2000).

As células progenitoras endoteliais e as células-tronco mesenquimais estão presentes em número menor, aproximadamente de 0,01%, necessitam de cultura e expansão *in vitro* para que possam ser utilizadas em pesquisas (OETTGEN, 2006; VERFAILLIE, 2000; JAIN et al, 2005).

As células-tronco residentes (CTR) ou cardíacas (CTC) podem ser coletadas por biópsias do miocárdio, possuem a capacidade de se diferenciar em cardiomiócitos e, quando injetadas em áreas de infarto do miocárdio, parecem melhorar a capacidade contrátil. Entretanto, pela dificuldade de sua obtenção e necessidade de cultura prolongada *in vitro*, o seu uso é muito promissor, mas ainda restrito (OETTGEN, 2006).

3.5 REGENERAÇÃO DO MIOCÁRDIO

O coração era um órgão considerado incapaz de se autorregenerar. Então, quando sofria uma lesão, esta era reparada pela ação dos fibroblastos no processo de cicatrização, originando a fibrose (OETTGEN, 2006).

Todavia, surgiram evidências comprovando a existência de células-tronco denominadas residentes no próprio miocárdio, as quais apresentam capacidade de se diferenciar em cardiomiócitos, de se autorregenerar e de adquirir um fenótipo cardíaco (OETTGEN, 2006).

Evidenciou-se que aproximadamente a metade dos cardiomiócitos é renovada ao longo da vida. Essa taxa de renovação parece ser da ordem de 1% ao ano próximo dos 25 anos de idade, diminuindo para 0,45% aos 75 anos. Com isso, o desenvolvimento de terapias que possam atuar nessa taxa de renovação celular seria possível e de grande benefício. (BERGMANN et al, 2009).

3.6 VIAS DE ACESSO DE TERAPIA CELULAR NAS CARDIOMIOPATIAS

1. Percutânea intracoronariana arterial com ou sem pré-condicionamento isquêmico.
2. Percutânea endomiocárdica com mapeamento eletromecânico do ventrículo esquerdo.
3. Epimiocárdica durante a cirurgia de revascularização do miocárdio com esternotomia ou como procedimento isolado de toracotomia anterolateral esquerda.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR com N° BANPESQ 2005016327 e Registro no CEP/HC N° 1001.040/2005/03, conforme Parecer de 02 de junho de 2005 (ANEXO A).

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

Foram efetuadas avaliações clínicas, laboratoriais e dopplerecardiográficas nos períodos pré-transplante, aos 3 meses, 6 meses e 1 ano, e posteriormente anuais.

4.1 PACIENTES

Entre junho de 2007 e junho de 2013, foram estudados de forma prospectiva 24 pacientes consecutivos portadores de CMPDI, em tratamento clínico otimizado, os quais foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea por infusão via intracoronária. Os pacientes eram avaliados pelo mesmo cardiologista, no ambulatório de transplante de células-tronco da Cardiologia Clínica do HC-UFPR, e cumpriram todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.2.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes eram elegíveis se apresentassem todas as seguintes características:

1. Diagnóstico prévio sindrômico de insuficiência cardíaca pelos critérios de Framingham e ou de Boston (HO et al, 1993; CARLSON et al, 1985).

2. Em acompanhamento ativo e regular em serviço de cardiologia com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática, excluída a doença arterial coronária como causa com uma cineangiocoronariografia normal.

3. Idade entre 30 e 75 anos.

4. Classe funcional II e III da NYHA.

5. Tratamento clínico medicamentoso otimizado.

6. Dopplerecardiograma transtorácico demonstrando dimensão diastólica ventricular esquerda maior que 58 mm e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) menor ou igual a 34% pelo método de Simpson modificada (LANG et al, 2005).

4.2.2 Critérios de Exclusão

Os pacientes eram inelegíveis se apresentassem qualquer uma das características seguintes:

1. Doenças valvares, exceto a insuficiência mitral ou tricúspide funcionais de grau leve a moderado.

2. Coronariografia mostrando lesão coronária significativa por obstrução de 50% ou mais da luz de uma ou mais coronárias.

3. Diagnóstico sorológico positivo para Doença de Chagas.

4. Presença de episódio de Taquicardia Ventricular Sustentada.

5. Uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas em curso.

6. Qualquer comorbidade com impacto na sobrevida em dois anos.

7. Pacientes com janela acústica torácica ruim.

8. Cardiomiopatia por HIV.

9. Uso de quimioterápicos.

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Em cada período, foram realizadas avaliações clínicas por meio de anamnese, exame físico, da classe funcional da NYHA, medidas antropométricas de peso e altura, a superfície corporal foi calculada para uso clínico pelo método de Mosteller (área de superfície corporal $=\sqrt{\text{altura em cm} \times \text{peso em Kg} / 3600}$) (MOSTELLER, 1987), o índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (Kg) pelo quadrado da altura (m), exames laboratoriais de análises clínicas em amostra de sangue periférico: hemograma, glicemia de jejum, creatinina, uréia, potássio, ácido úrico, colesterol, HDL-Colesterol, Triglicerídeos, Transaminases, CPK Total, TSH e T4 livre.

Exames cardiológicos: eletrocardiograma padrão de doze derivações (PASTORE et al, 2009), Dopplerecardiograma transtorácico padronizado e habitual (LANG et al, 2005).

Para quantificação dos sintomas de insuficiência cardíaca foi utilizada a classificação funcional da NYHA: Classe I (leve), sem limitação da atividade física, a atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitações ou dispneia. Classe II (leve), leve limitação da atividade física, confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em fadiga, palpitações ou dispneia. Classe III (moderada), limitação acentuada da atividade física, confortável em repouso, mas esforço leve inferior à atividade física habitual causa fadiga, palpitação ou dispneia. Classe IV (grave), incapacidade de realizar qualquer esforço físico sem desconforto, sintomas de insuficiência cardíaca em repouso, o desconforto aumenta com qualquer atividade física.

4.4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO OTIMIZADO

Constante dos critérios clínicos de inclusão e conforme recomendam as diretrizes da AHA/ACC (2001/2005) (AMERICAN..., 2005), as medicações em uso, nas doses máximas preconizadas e ou toleradas pelos pacientes, deveriam pertencer às seguintes classes: inibidores da enzima conversora da angiotensina I ou bloqueador do receptor da angiotensina II, betabloqueadores tipo carvedilol, bisoprolol ou metoprolol, inibidor da aldosterona a espironolactona, diurético de alça o furosemida e ou tiazídicos. Com indicação Classe I e com nível de evidência A (AHA/ACC) (AMERICAN..., 2005).

4.5 DOPPLERECOCARDIOGRAFIA

Para as medidas das dimensões das cavidades cardíacas e a espessura das paredes do ventrículo esquerdo, foram obtidas medidas lineares pelo ecocardiograma unidimensional guiadas por imagem bidimensional ou diretamente das imagens bidimensionais.

As avaliações das valvas cardíacas, dos fluxos valvares, das funções ventricular esquerda sistólica e diastólica, do volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e da insuficiência mitral foram realizadas de maneira habitual e padronizadas (LANG et al, 2005).

Os pacientes realizaram exames cardiológicos ambulatorialmente, na Unidade Cardiovascular e de Pneumologia no Serviço de Métodos Cardiológicos do Hospital de Clínicas da UFPR. Os exames Dopplerecardiográficos completos e padronizados foram realizados com os pacientes na posição de decúbito lateral esquerdo, em ecocardiógrafos comercialmente disponíveis da marca Hewlett Packard, modelo Sonos® 5500 ou Philips Envisor®, (Bothell, Seattle, WA, EUA), com transdutor setorial de 2,5 MHz, nos planos recomendados, nas modalidades de modo M, Bidimensional e Doppler pulsado, contínuo, colorido e tecidual, com registro simultâneo e contínuo do eletrocardiograma, como previamente descritos. Usou-se a média de três medidas. Os registros dos traçados bidimensionais e Doppler na velocidade de 50 ou 100 mm/s foram gravados em DVD ou CD. Os Dopplerecardiogramas foram realizados pelo mesmo cardiologista ecocardiografista com nível 3 de treinamento, de acordo as diretrizes estabelecidas pelo consenso da American College of Cardiology / American Heart Association (QUINONES et al, 2003).

4.5.1 Função Sistólica Ventricular Esquerda (FSVE)

Foi avaliada por meio da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), calculada pelo método bidimensional, biplanar de Simpson modificado (LANG et al, 2005; SCHILLER e FOSTER, 1996).

Nesse método, os volumes ventriculares diastólico e sistólico foram medidos a partir de imagens bidimensionais de planos apicais ortogonais (quatro e duas câmaras), obtendo-se a planimetria, que consiste no traçado manual das bordas endocárdicas, das áreas diastólica no

pico do complexo QRS do eletrocardiograma (final da diástole) e sistólica no pico da onda T (final da sístole) ou na menor dimensão da cavidade ventricular (maior excursão para o centro da cavidade ventricular esquerda do septo interventricular e das paredes lateral, inferior e anterior), sendo o ventrículo esquerdo (VE) dividido em vários cilindros de alturas semelhantes e os cálculos automatizados. Para esse método, valores iguais ou acima de 55% para a fração de ejeção foram considerados normais (LANG et al, 2005).(Figura 1)

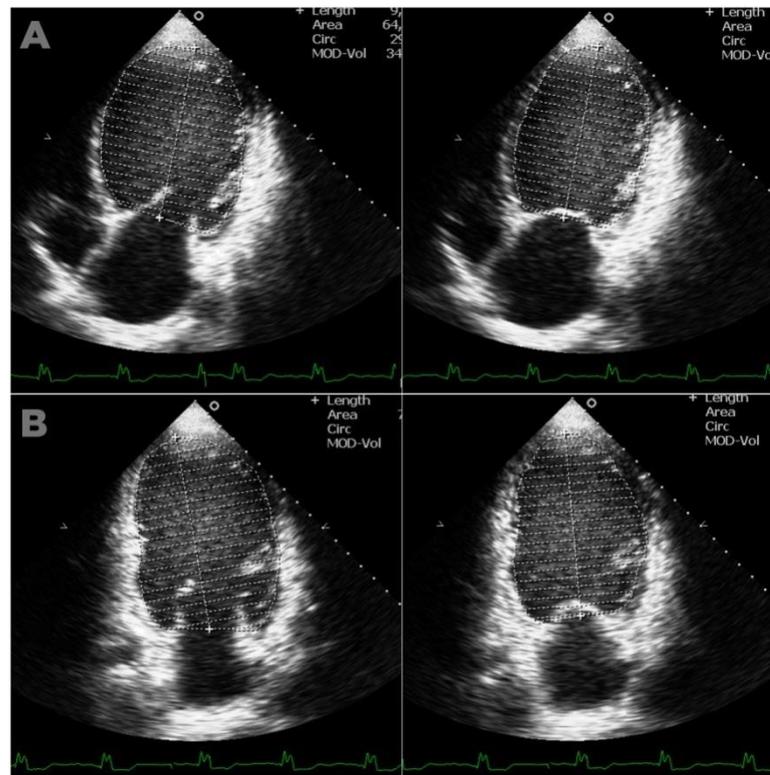


Figura 1 – Método de Simpson modificado (biplanar) para cálculo da fração de ejeção do VE. A. 4 Câmaras (esq: diástole; dir: sístole). B. 2 Câmaras (esq: diástole; dir: sístole). Hipocontratibilidade acentuada nas paredes caracterizada pela pequena redução do tamanho da cavidade ventricular esquerda no final da sístole. As trabeculações no ápice dificultam a definição das bordas endocárdicas.

4.5.2 Distância entre o Ponto E Mitral e o Septo Ventricular ao Modo M (Unidimensional)

Foi medido na ecocardiografia em modo M a distância em milímetros entre o ponto E do ecograma valvar mitral correspondendo à abertura inicial da valva mitral e o septo

ventricular anterior na sua movimentação máxima posterior, como um parâmetro indireto da função sistólica ventricular esquerda. Considerou-se como normal o valor máximo de 6 mm (FEIGENBAUM, 2010).(Figura 2)

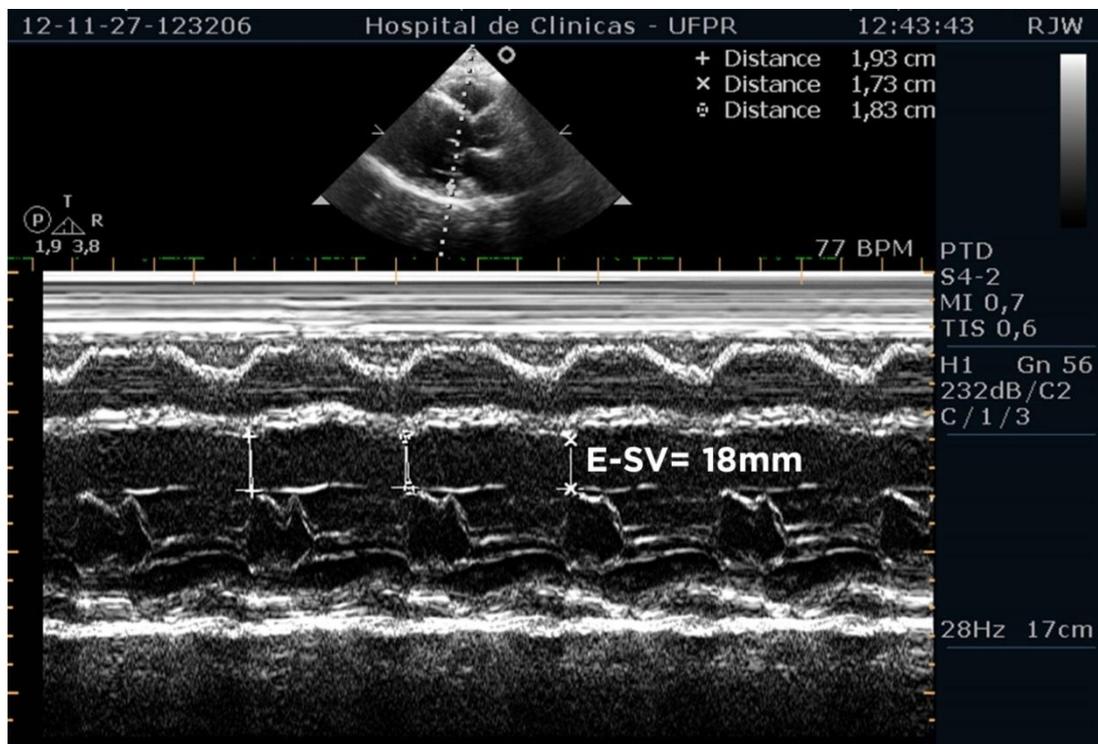


Figura 2 – Distância E-SV ao Modo M no nível da valva mitral. Mostra um aumento marcado na separação do ponto E-SV, compatível com disfunção sistólica ventricular esquerda importante.

4.5.3 A Função Diastólica Ventricular Esquerda

A função diastólica ventricular esquerda foi avaliada pelas medidas das velocidades das ondas diastólicas E (VN = 60 cm/s, variação de 50 - 90 cm/s) e A (VN = 50 cm/s, variação de 40 - 90 cm/s) do fluxo diastólico mitral, realizadas no plano apical de quatro câmaras, com o Doppler pulsado posicionado na extremidade das cúspides da valva mitral, da

relação das ondas E/A (VN = 1,2, variação de 0,8 -1,8), o tempo de desaceleração da onda E, TD (VN = 217 ms, variação de 178-187 ms), medido pelo intervalo entre o pico da onda E e a extrapolação da interseção da desaceleração do fluxo com a linha de base (MUNAGALA et al, 2003). (Figuras 3 e 4)

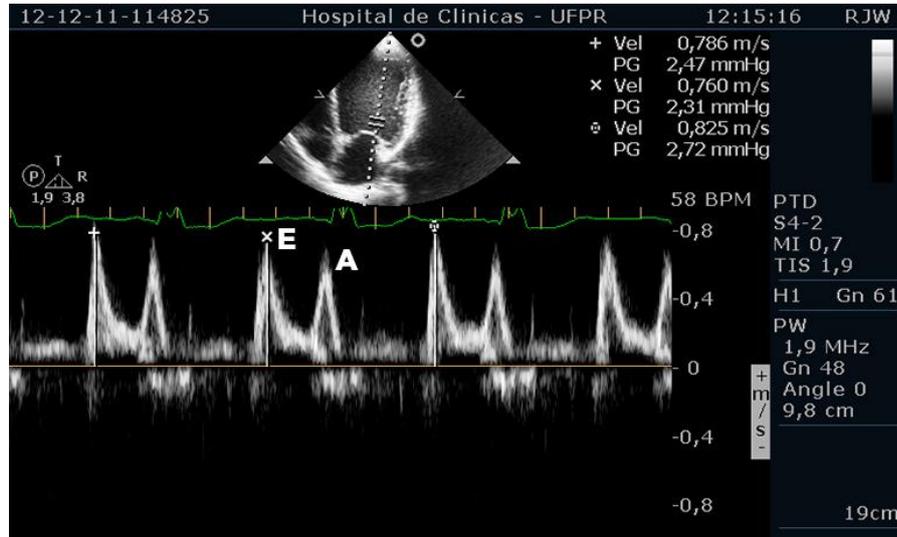


Figura 3 – Fluxo diastólico mitral. Ondas E e A.

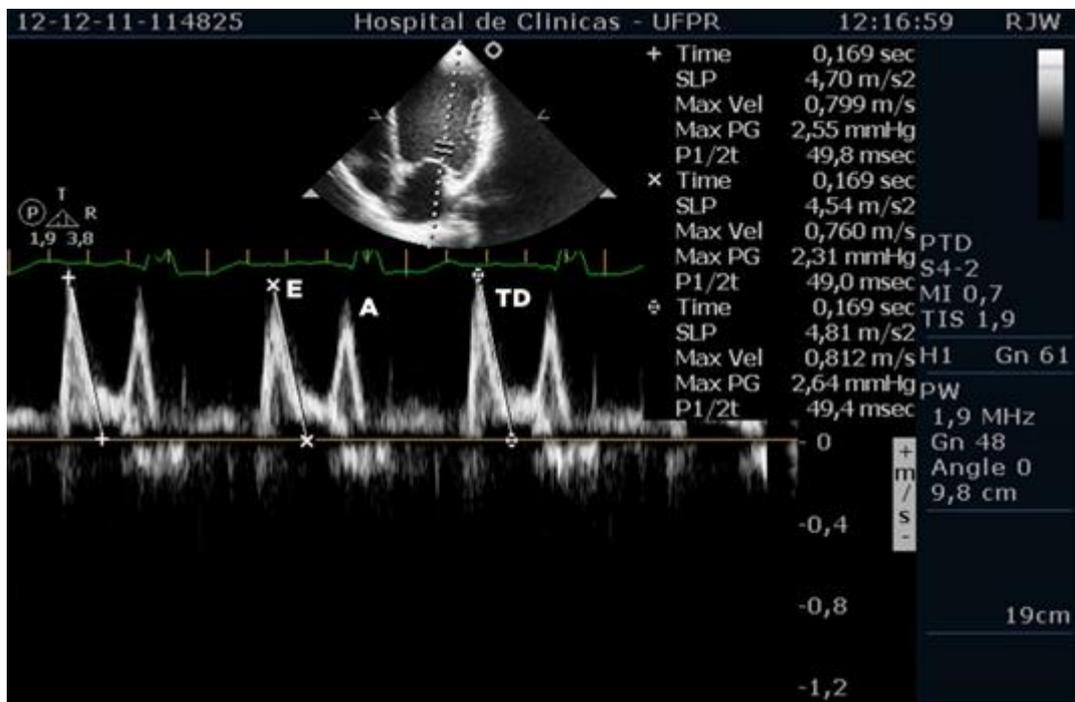


Figura 4 – Dopplerecociograma de fluxo mitral normal, detectado na ponta das cúspides da valva mitral no plano apical de 4 câmaras. E: onda E; A: onda A; TD: tempo de desaceleração.

Também foram medidas pelo Doppler Tecidual as velocidades das ondas da movimentação do anel mitral septal basal, sistólica S (VN = $5,97 \pm 1,14$ cm/s), e as diastólicas inicial e' (VN = $7,91 \pm 2,16$ cm/s) e final a' (VN = $5,99 \pm$

1,73 cm/s). E calculadas a relação entre a onda E do fluxo diastólico inicial mitral e a onda e' diastólica inicial da movimentação do anel mitral septal basal (SUN et al, 2004). Quando na presença de ritmo cardíaco de fibrilação atrial, as medidas das ondas E e e' foram realizadas em três batimentos consecutivos, cujos ciclos tinham duração dentro de 10 a 20% da frequência cardíaca média. (Figura 5)

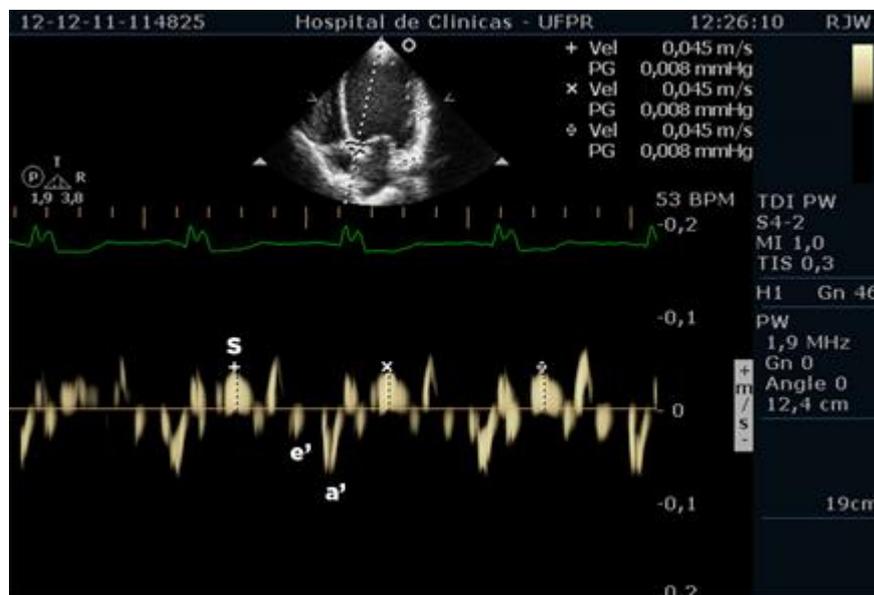


Figura 5 – Doppler tecidual com o volume da amostra posicionado no plano do anel valvar mitral na parede septal. S: onda sistólica; e': onda da diástole precoce; a': onda da sístole atrial.

4.5.4 Volume do Átrio Esquerdo Máximo Indexado

Foi utilizado o método de SIMPSON e indexado para superfície corporal (VAEI) (WADE et al, 1987). Por planimetria, foram traçadas manualmente as bordas endocárdicas do contorno interno do átrio esquerdo em dois planos ortogonais, os apicais de quatro e de duas câmaras, no final da sístole ventricular, imediatamente antes da abertura valvar mitral,

no final da onda T do eletrocardiograma simultâneo, sendo excluídos o apêndice atrial esquerdo e a desembocadura das veias pulmonares, e a borda inferior atrial foi o plano do anel mitral. Então, o valor do volume do átrio esquerdo assim obtido foi dividido pela superfície corporal resultando o volume do átrio esquerdo indexado, conforme orientações da Sociedade Norte-americana de Ecocardiografia, em conjunto com a Associação Européia de Ecocardiografia (LANG et al, 2005; SIMEK et al, 1995; TSANG et al, 2002).

O valor normal para o volume máximo do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal (VAEI) é de 22 ± 6 ml/m², mas, por sua correlação com eventos cardiovasculares, foi utilizado o valor de corte de 32 ml/m² como o limite superior do normal (ROSSI et al, 2002; PAGEL et al, 2003; KHANKIRAWATANA, KHANKIRAWATANA e PORTER, 2004; BARBERATO et al, 2004; BARBERATO e PECOITS-FILHO, 2007).(Figura 6)

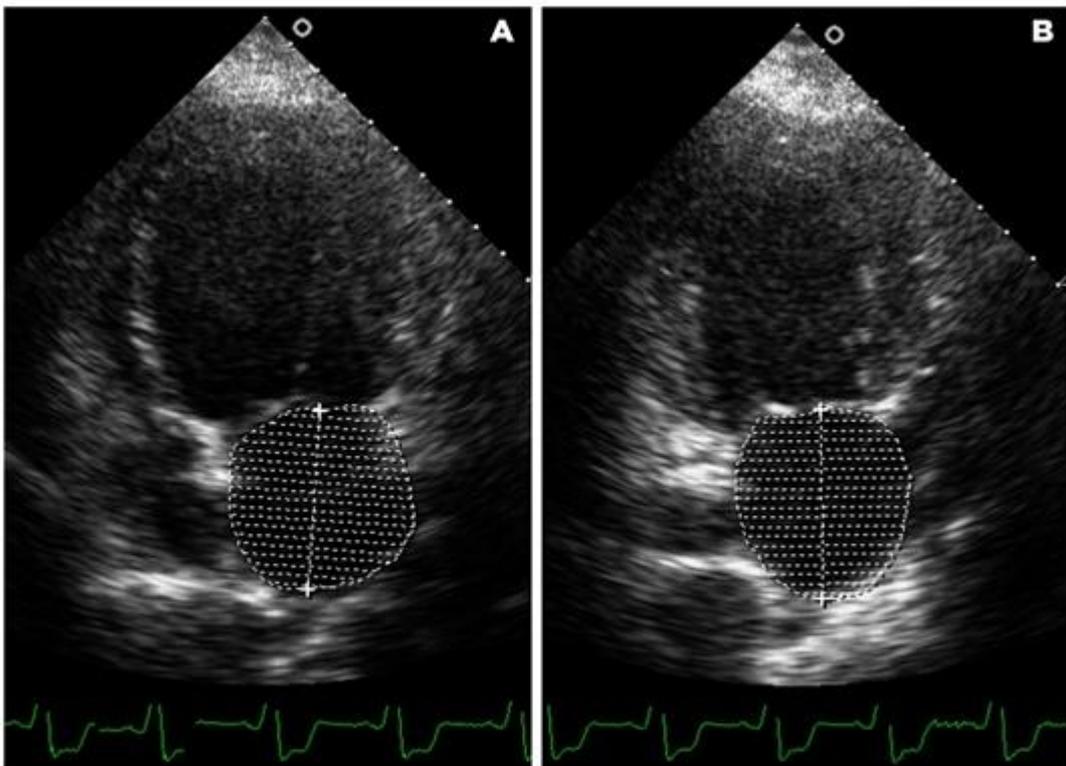


Figura 6 – Cálculo do volume atrial esquerdo pelo método de Simpson modificado, no final da sístole. A: Plano apical de 4 câmaras. B: Plano apical de 2 câmaras.

4.5.5 Índice de Performance do Miocárdico ou Índice de TEI

Representando as funções sistólica e diastólica, esse índice é definido como sendo a relação entre os tempos isovolumétricos de contração e relaxamento, portanto, tempos isovolumétricos totais, e o tempo de ejeção ventricular esquerdo. Ele é calculado por meio de traçado de Doppler Pulsado obtido na via de saída do ventrículo esquerdo e fluxo de entrada valvar mitral. A velocidade do fluxo mitral foi obtida na posição apical quatro câmaras com a amostra de Doppler pulsado na extremidade das cúspides mitral durante a diástole, medindo-se o tempo decorrido entre o fechamento da valva mitral (final da onda A) e a sua abertura (início da onda E), representado na Figura 7 pela letra a. A velocidade do fluxo de saída do ventrículo esquerdo foi registrada em posição apical cinco câmaras com a amostra de volume do Doppler pulsado colocada abaixo da valva aórtica na via de saída ventricular esquerda, medindo-se o tempo compreendido entre o início e o término do fluxo sistólico, ou seja, o tempo de ejeção ventricular esquerdo, representado na Figura 7 pela letra b. Tem como valores normais de 0,34 a 0,44 (TEI et al, 1995; DUJARDIN et al, 1998; BRUCH et al, 2000; BARBERATO e PECOITS-FILHO, 2006). (Figura 7)

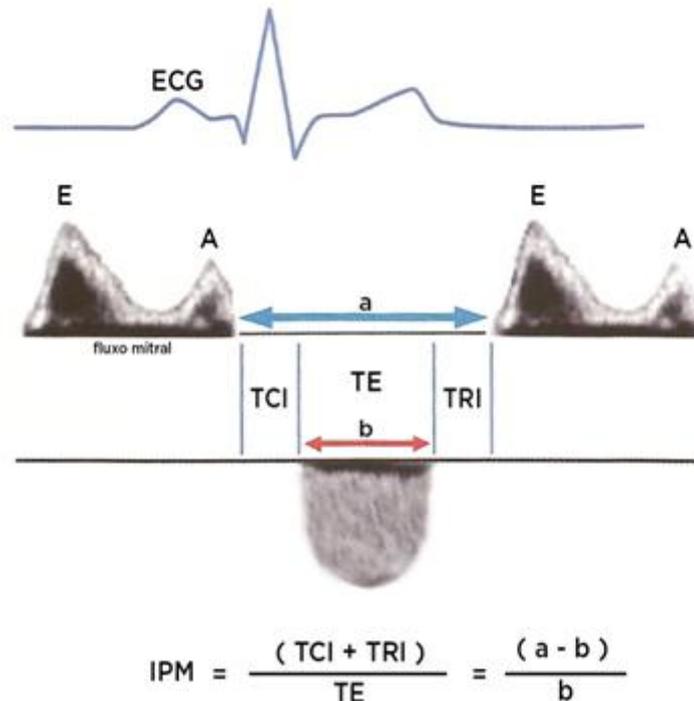


Figura 7 – Método para obtenção do índice de performance do miocárdio (IPM). TCI: Tempo de contração isovolumétrica, TRI: Tempo de relaxamento isovolumétrico, TE: Tempo de ejeção. Letras a=TCI+TE+TRI, b=TE.

4.5.6 Insuficiência Mitral

A insuficiência mitral (IM) foi quantificada pelo mapeamento de fluxo em cores do jato regurgitante mitral no interior do átrio esquerdo. Ambas as áreas foram obtidas por planimetria manual da borda externa do jato regurgitante mitral no interior do átrio esquerdo, e este pela planimetria da sua borda interna, excluindo-se as veias pulmonares, em dois planos ortogonais, os apicais de quatro e de duas câmaras. A área do jato regurgitante e sua relação com a área do átrio esquerdo (AJR/AAE) foram utilizadas como uma medida semiquantitativa da gravidade da insuficiência mitral. Uma relação $< 20\%$ indicava IM discreta, entre 20% e 40% IM moderada e relação $> 40\%$ insuficiência importante, considerando a angiografia como padrão-ouro (HELMCKE et al, 1987). (Fig.

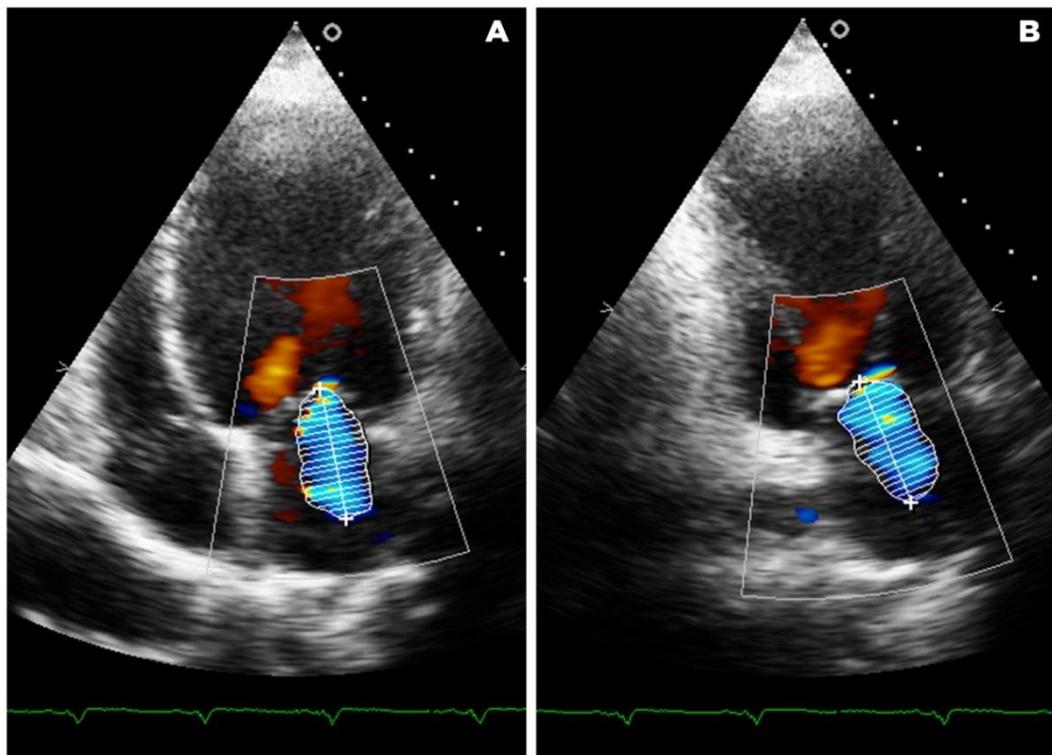


Figura 8 - Área do jato regurgitante em relação à área do átrio esquerdo na insuficiência mitral importante ($> 40\%$).

4.6 TÉCNICA DE COLETA DA MEDULA ÓSSEA

A técnica de coleta da medula óssea utilizada foi a mesma aplicada no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR, que possui experiência de 30 anos realizando esse procedimento para o tratamento das doenças hematológicas, apoiada na literatura. Com relação aos volumes aspirados, baseou-se nos métodos específicos sobre a coleta e o uso de células-tronco da medula óssea para tratamento das cardiomiopatas (RYAN e COHEN, 2000, p. 2460-9; STRAUER et al, 2002).

Tanto o procedimento de separação das células mononucleares quanto o de identificação das populações celulares com a definição dos antígenos de superfície a serem marcados foram realizados segundo as publicações dos centros pioneiros na pesquisa com células-tronco de medula óssea para tratamento de doenças do coração (STRAUER et al, 2010; STAMM et al, 2003).

4.6.1 Coleta da Medula Óssea

A coleta da medula óssea dos pacientes previamente selecionados foi realizada no centro cirúrgico do Hospital de Clínicas da UFPR. Os pacientes foram submetidos a jejum prévio de pelo menos seis horas.

Após aferição dos dados vitais, os pacientes eram encaminhados para a sala de cirurgia e posicionados em decúbito dorsal para realizar a punção de um acesso venoso periférico com Abocath® 16 G para possibilitar a coleta de 30 ml de sangue periférico em tubos sem anticoagulante para obtenção de soro autólogo.

Foi realizada monitorização contínua do ritmo cardíaco com uma derivação periférica do eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva em todos os pacientes. Após sedação com midazolam e quetamina EV, os pacientes foram colocados em decúbito ventral com coxim subabdominal. A degermação foi realizada com povidine da região lombar até o sacro, estendendo-se lateralmente aos flancos com posterior colocação dos campos estéreis. A equipe cirúrgica estava paramentada de forma asséptica, conforme recomendações para procedimentos cirúrgicos.

Os pacientes foram, então, submetidos à anestesia local da crista ilíaca bilateral, próximo à espinha ilíaca pósterio-superior, com xylocaína 2% sem vasoconstritor. A medula óssea foi coletada por meio de múltiplas punções (20) de ambas as cristas ilíacas posteriores, sempre em pontos distintos, utilizando agulhas descartáveis específicas acopladas a seringas plásticas de 20 ml. As seringas eram previamente preenchidas com 0,4 ml de heparina (400 unidades). Em média, aspirou-se cerca de 5 ml em cada punção, a fim de reduzir a contaminação da medula com sangue periférico, totalizando aproximadamente 100 ml da medula óssea. O material coletado foi homogeneizado frequentemente e delicadamente com o meio RPMI acrescido de 200 UI/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina e 350 unidades de heparina sódica, previamente adicionadas aos tubos de 50 ml, a fim de evitar a formação de coágulos. Em cada frasco, foi mantida a proporção de 1/2 da medula óssea e 1/2 do meio. Ao término da punção, foi realizado o curativo no local com gase e fita adesiva. Finalmente, os pacientes foram encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica e os frascos com a medula óssea encaminhados em caixa térmica ao laboratório para processamento celular.

4.6.2 Separação das Células Mononucleares

O isolamento de células mononucleares foi realizado por meio de centrifugação sobre gradiente de densidade. O princípio desse método baseia-se na força centrífuga, densidade e viscosidade do reagente de separação utilizado. Um dos gradientes de densidade mais utilizados é o Ficoll-Hypaque™. Ficoll é um polímero de açúcar de alta viscosidade, e o Hypaque é um composto orgânico iodado que aumenta a densidade da mistura. Quando essas duas soluções são combinadas, a densidade é ajustada para 1.077, que é maior do que a densidade de linfócitos, monócitos, plaquetas e células-tronco, porém é menor do que a densidade de granulócitos e células vermelhas. Essa diferença de densidade das células da medula óssea é o que possibilita uma separação eficiente. Em condições apropriadas de centrifugação, tempo e temperatura, as células vermelhas, os granulócitos e alguns monócitos passam através do gradiente de separação e sedimentam, enquanto que os linfócitos, plaquetas, células-tronco e alguns monócitos permanecem na interface do gradiente de Ficoll-hypaque™ e o plasma diluído. Esse método resulta em uma recuperação de 70-90% das células mononucleares.

A medula óssea coletada foi filtrada para a retirada de coágulos e espículas ósseas. Foram coletadas amostras dessa solução para controle microbiológico (1000 µl) em frascos de hemocultura, contagem de células (300 µl), análise de viabilidade celular (300 µl) e para a caracterização da população celular por citometria de fluxo (500 µl). O volume final da medula foi ajustado com RPMI 1640 (com 50 UI/ml de heparina) até uma concentração celular limite de 120×10^6 de células totais para cada 12 ml de Ficoll-Hypaque™ ou 4×10^6 por ml (em 30 ml da diluição). A medula óssea diluída foi colocada cuidadosamente sobre o gradiente de densidade e centrifugada por 30 minutos sem freio e sem aceleração a 400 g.

O anel de células mononucleares foi aspirado, ressuspenso em cerca de 10 ml de meio RPMI acrescido de 200 UI/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina e centrifugado por 10 minutos a 1500 rpm novamente sem freio e aceleração a 400 g. Esse procedimento foi realizado mais duas vezes com aceleração e freio. Foi separado 1 ml do sobrenadante da última lavagem para controle microbiológico. O botão de células resultante foi ressuspenso em 5 ml de solução salina estéril, com soro autólogo (mínimo 20%). A suspensão celular foi filtrada com filtros de nylon de 100µm para retirar possíveis grumos e uma pequena alíquota foi utilizada para a contagem das células, realização da viabilidade celular e caracterização por citometria de fluxo.

A solução final foi preparada conforme contagem celular da amostra pós-isolamento, de maneira a obter concentração celular final de 100×10^6 a 500×10^6 em um volume final de 20 ml (para injeção intracoronariana), com 20 % de soro autólogo. Finalmente, foi distribuída para administração em duas seringas tipo *luer-lock*, com 10 ml cada.

4.6.3 Técnica de Marcadores para Identificação das Populações Celulares

Foi utilizada a técnica convencional de lise e coloração (cora-lisa) para citometria de fluxo. Resumidamente, 100 ml de amostra foram incubados por 15 minutos, no escuro, à temperatura ambiente, com anticorpos monoclonais previamente titulados, conjugados aos fluorocromos isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE), proteína clorofila peridina (PerCP), alofocianina (APC).

As hemácias foram lisadas pela solução “FACS lysing solution” (Becton Dickinson, San Jose, CA-USA), de acordo com as instruções do fabricante. Após, as células foram centrifugadas e duplamente lavadas com tampão salina fosfato (PBS pH 7,4).

A aquisição foi realizada no citômetro de fluxo FACSCalibur imediatamente após a preparação da amostra. Em cada tubo, foram adquiridos 500.000 eventos utilizando o programa de aquisição CellQuest (Becton Dickinson, San Jose, CA-USA). Para análise dos dados, foi utilizado o programa Paint A Gate (Becton Dickinson, San Jose, CA-USA).

Os anticorpos utilizados foram: CD29, CD105 e CD166 para pesquisa de células mesenquimais; CD31, CD34 e CD133 para pesquisa de células endoteliais e precursoras hematopóéticas; CD45 (anticorpo panleucocitário) e CD3, CD4, CD8, CD19 e CD56 para pesquisa de subpopulações linfocitárias.

4.6.4 Técnica de Implante de Células-Tronco Intracoronária

1. Técnica de Seldinger via artéria femoral direita.

2. Cateterismo cardíaco com coronariografia para reconfirmação de ausência de lesões coronarianas e descrição das coronárias.

3. Infusão de células-tronco autólogas:

Introdução de uma guia 0,014, posicionada distalmente no ramo descendente anterior.

Introdução de um cateter de infusão (AMICATH), posicionado no terço inicial do ramo descendente anterior.

Infundido 10 ml de uma solução contendo células-tronco autólogas, retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 1 ml por minuto, antes da origem do primeiro ramo diagonal.

Retirados cateter de infusão e fio guia, reposicionados no ramo circunflexo e realizada infusão de 5 ml de solução de células-tronco autólogas a uma velocidade de 1 ml por minuto antes da origem do primeiro ramo marginal.

Retirados conjunto cateter de infusão, fio guia e cateter guia esquerdo. Avançado cateter guia direito até o óstio coronariano direito, introdução de fio guia 0,014 e posicionado distal na artéria coronária direita. Avançado cateter de infusão e posicionado na coronária direita, sendo infundido 5 ml de solução de células-tronco autólogas a uma velocidade de 1 ml por minuto, no início da coronária direta antes da origem de qualquer ramo.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e valores máximos. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Para cada uma das variáveis avaliadas, cada momento foi comparado com o momento pré, testando-se a hipótese nula de médias iguais nos dois momentos *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes. Para tanto, foi considerado o teste t de Student para amostras pareadas. Considerando-se os primeiros quatro períodos de avaliação (pré, 3 meses, 6 meses e 1 ano), foi avaliada a hipótese de paralelismo entre os perfis dos pacientes, ou seja, a hipótese de homogeneidade da evolução dos pacientes ao longo do primeiro ano de acompanhamento. No caso de não rejeição da hipótese de paralelismo, testou-se a hipótese nula de estabilidade da variável ao longo desse mesmo período. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional SPSS v.20.0.

5 RESULTADOS

De junho de 2007 a junho 2013, foram avaliados 24 pacientes transplantados de células-tronco autólogas por infusão intracoronária. A idade dos pacientes variou de mínima de 32,5 e máxima de 71,3 anos, com média $51,4 \pm 11,5$ anos no dia do transplante; sendo a maioria 17 (70,8%) do gênero masculino e 7 (29,2%) feminino.

Uma média de $4,54 \times 10^8 \pm 0,89 \times 10^8$ (mínimo de $2,11 \times 10^8$ e máximo de $5,06 \times 10^8$) células foi injetada nas artérias coronárias. A viabilidade destas células foi de 93,04%.

Não ocorreram complicações diretamente relacionadas à aspiração de conteúdo da medula óssea ou na infusão intracoronárias das células-tronco. Também não existiram alterações clínicas ou eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ou infarto do miocárdio durante ou logo após ambos os procedimentos.

Os eletrocardiogramas pré-transplante demonstravam em 15 (62,5%) pacientes a presença de Bloqueio do Ramo Esquerdo, 4 (16,6%) pacientes tinham Distúrbio da Condução Intraventricular do Estímulo e 5 (20,8) pacientes não tinham alterações da condução elétrica do complexo QRS pelo ramo esquerdo do feixe de His (PASTORE et al, 2009).

Na Tabela 1 apresentamos características demográficas e clínicas dessa amostra que foi incluída no estudo.

O índice de massa corpórea foi de $27,17 \pm 4,10 \text{ kg/m}^2$.

No início do estudo, 10 (41,7%) pacientes pertenciam à CF II e 14 (58,3%) à CF III da NYHA. A fração de ejeção ventricular esquerda era de $27,08 \pm 5,12 \%$.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas pré-transplante autólogo de células-tronco da População estudada

Número	24
Idade (anos)	$51,4 \pm 11,5$
Sexo masculino (n)	17 (70,9%)
IMC	$27,17 \pm 4,10 \text{ kg/m}^2$
CF (NYHA)	
II	10 (41,6%)
III	14 (58,3%)
FEVE %	$27,08 \pm 5,12$

5.1 CLASSE FUNCIONAL DA NYHA

Os resultados da avaliação clínica da Classe Funcional da NYHA estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Classe funcional da NYHA antes, intercorrência e após transplante de células-tronco

Paciente	CF Pré-TX	Intercorrência	CF Pós 6 anos
1. ACS	II	III-CA	II
2. IBL	III	IV-RSC	III
3.EMTP	III		II
4.MRO	III	IV-MICT	
5.JGM	III		II
6.RP	III	IV-MICT	
7.JVAS	III	MSC	
8.ISD	II		II
9. CP	III	IV-MICT	
10. NAR	II	MSC	
11. MAP	III	IV-MICT	
12.SBC	II		II
13.PMS	III	IV-BCPN	II
14.NCC	III		II
15. RRS	III		II
16. FCC	III	IV-RSC	III
17. RFB	II	MSC	
18. ES	III	MSC	
19.CMM	II		II
20. LPM	II		II
21.TEF	II	III-FAA	II
22. AAR	III		III
23. AALS	II		II
24. JL	III		II

Legenda: CF Pré-TX = Classe Funcional Pré-Transplante; CF Pós 6 anos = Classe Funcional Pós 6 anos do Transplante ; CA = Colecistite Aguda; RSC = Ressincronização Cardíaca; MICT = Morte em Insuficiência Cardíaca Terminal; MSC = Morte Súbita Cardíaca; BCPN = Broncopneumonia; FAA = Fibrilação Atrial Aguda

Na análise da classe funcional (Tabela 2) dos pacientes pós-infusão de células-tronco autólogas da medula óssea, ocorreu melhora da CF III para II da NYHA em 6 (25%) pacientes: 3.EMTP; 5.JGM; 13.PMS; 14.NCC, 15.RRS e 24.JL.

Permaneceram estáveis, sem complicações na mesma CF 8 (33%) pacientes: 1. ACS; 8.ISD; 12.SBC; 19.CMM; 20.LPM; 21. TEF; 22.AAR; 23.AALS.

Apresentaram complicações clínicas com piora da CF , 5 (20,8%) pacientes. Destes 3 (12,5%), os pacientes : 1. ACS, no pós-operatório de colecistectomia e disfunção renal; o 13. PMS, por broncopneumonia e derrame pleural; e o 21.TEF, por apresentar ritmo de fibrilação atrial aguda, sendo revertida por cardioversão elétrica; 2 (8,3%), os pacientes: 2. IBL por piora da insuficiência cardíaca e o 16. FCC, por taquicardia ventricular não sustentada e sustentada, ambos receberam terapia de ressincronização cardíaca.

Todos estes cinco pacientes também foram tratados com diuréticos e inotrópicos de maneira habitual, melhorando e retornando à sua CF inicial, exceto o paciente 13.PMS que retornou para uma CF melhor em relação a sua inicial, as complicações cardiovasculares e não cardiovasculares foram resolvidas e todos permaneceram estáveis.

Durante o período de acompanhamento de seis anos, entre junho de 2007 e junho de 2013, ocorreram 8 (33,3%) mortes, sendo que 4 (16,6%) pacientes tiveram morte súbita cardíaca (MSC): 7. JVAS, 10. NAR, 17.RFB e 18.ES. Outros 4 (16,6%) pacientes com morte por insuficiência cardíaca terminal (MICT): 4. MRO, 6. RP, 9. CP e 11. MAP. O paciente 11. MAP apresentou na sua evolução ritmo de fibrilação atrial não revertida a ritmo sinusal.

A Figura 9 apresenta um gráfico da curva de sobrevida de Kaplan-Meier desses pacientes.

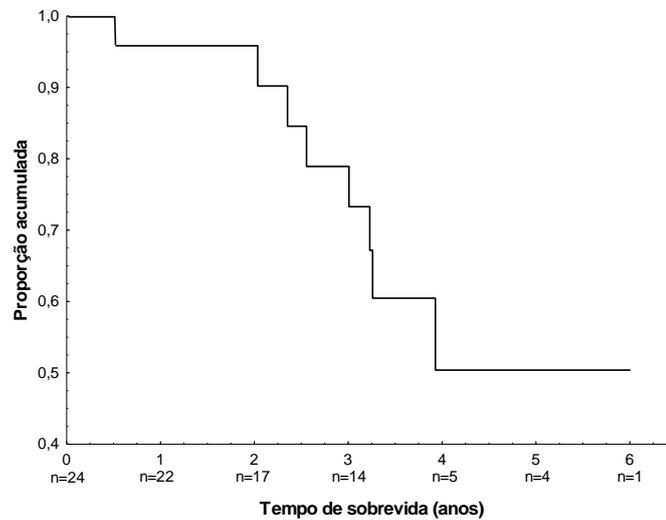


Figura 9 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Dos 24 pacientes incluídos no estudo, 8 (33,3%) foram a óbito. Para estes pacientes, o tempo médio de sobrevida foi de 2,6 anos. O mínimo foi de 0,5 ano e o máximo foi de 4 anos.

A Tabela 3 apresenta os percentuais estimados de sobrevida de acordo com o tempo de evolução após o transplante de células-tronco.

Tabela 3 – Tempo de evolução e percentual de sobrevida

Tempo (anos)	Percentual de sobrevida
0	100,0
0,5	95,8
2,0	90,2
2,4	84,6
2,6	78,9
3,0	73,3
3,2	67,2
3,3	60,5
3,9	50,4

5.2 DOPPLERECARDIOGRAFIA

Os resultados das variáveis quantitativas Dopplerecardiográficas pré-transplante estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Estatísticas descritivas das variáveis ecocardiográficas na avaliação pré-transplante

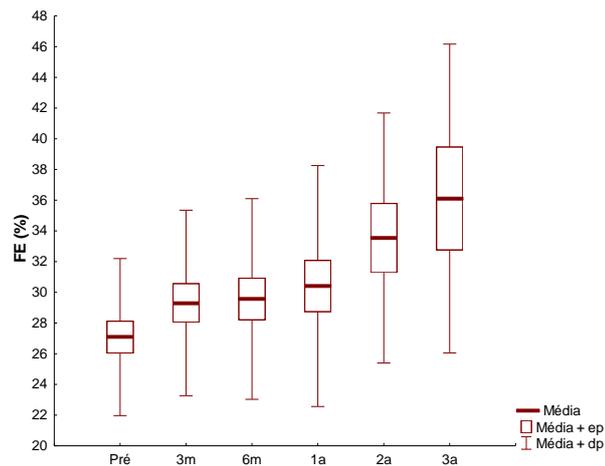
Variável	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
AO (mm)	24	31,71	32,00	24,00	42,00	4,03
AE (mm)	24	49,96	49,00	40,00	63,00	6,42
VD (mm)	24	25,83	25,00	17,00	41,00	5,50
SV (mm)	24	10,33	11,00	8,00	13,00	1,27
PP (mm)	24	10,21	10,00	8,00	13,00	1,22
VED (mm)	24	73,71	73,50	59,00	92,00	8,59
VES (mm)	24	62,29	61,50	47,00	79,00	8,60
PSAP (mmHg)	24	36,46	33,00	30,00	51,00	6,75
E-SV (mm)	24	25,46	25,00	18,00	38,00	5,24
E/A	24	1,44	1,40	0,50	2,80	0,64
TD (ms)	24	201,83	197,50	120,00	310,00	47,48
Índice TEI	24	0,92	1,00	0,40	1,50	0,26
E/e'	24	13,25	12,00	7,00	24,00	5,10
V1+V2/2/SC = VAEI (mL/SC)	24	58,54	60,50	29,00	95,00	17,31
A1+A2/2 = AAE (cm ²)	24	27,83	28,50	15,00	39,00	6,41
RM4C - A (cm ²)	24	7,38	6,50	2,00	16,00	3,99
RM2C - A (cm ²)	24	7,46	6,00	2,00	15,00	3,96
RM (cm ²)	24	7,42	6,25	2,00	15,50	3,94
RELACAO % (RM/AAEx100)	24	26,10	21,10	10,71	52,63	11,65
VDF4C (mL) – (Volume Diastólico Final 4C)	24	281,79	266,50	162,00	419,00	74,13
VSF4C (mL) – (Volume Diastólico Final 4C)	24	204,00	197,50	104,00	318,00	57,68
VS4C (mL) – (Volume Sistólico 4C)	24	77,88	70,50	49,00	137,00	23,40
FE4C (%) – (Fração de Ejeção 4C)	24	28,21	28,00	20,00	37,00	5,32
VDF2C (mL) – (Volume Diastólico Final 2C)	24	284,63	267,00	168,00	526,00	95,11
VSF2C (mL) – (Volume Diastólico Final 2C)	24	213,25	201,00	118,00	447,00	85,13
VS2C (mL) – (Volume Sistólico 2C)	24	71,42	67,50	46,00	129,00	19,75
FE2C (%) – (Fração de Ejeção 2C)	24	25,92	25,50	14,00	37,00	6,11
VDF (mL) – (Volume Diastólico Final)	24	283,42	278,50	166,00	473,00	82,64
VSF (mL) – (Volume Sistólico Final)	24	208,58	200,00	115,00	383,00	69,74
VS (mL) – (Volume Sistólico)	24	74,88	70,00	50,00	126,00	19,73
FE (%) – (Fração da Ejeção)	24	27,08	27,00	17,00	34,00	5,12

Legenda: AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; SV = septo ventricular; PP = parede posterior do ventrículo esquerdo; VED = ventrículo esquerdo na diástole; VES = ventrículo esquerdo na sístole; PSAP = pressão sistólica na artéria pulmonar; E-SV = distância do ponto E da abertura mitral ao septo ventricular; E/A = relação das ondas diastólicas E e A mitral; TD = tempo de desaceleração do fluxo diastólico mitral precoce = onda E; Índice TEI = índice de desempenho miocárdico; E/e' = relação onda E precoce mitral com onda e' precoce tecidual septal basal; VAEI = volume atrial esquerdo indexado; AAE = área atrial esquerda; RM = refluxo mitral; 4C = 4 câmaras; 2C = 2 câmaras.

Nas tabelas de 5 a 19, estão os resultados das variáveis Dopplerecocardiógráficas FE, E-SV, VAEI, Relação E/A, TD, Relação E/e' e Relação percentual AJR/AAE.

Tabela 5 – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE)

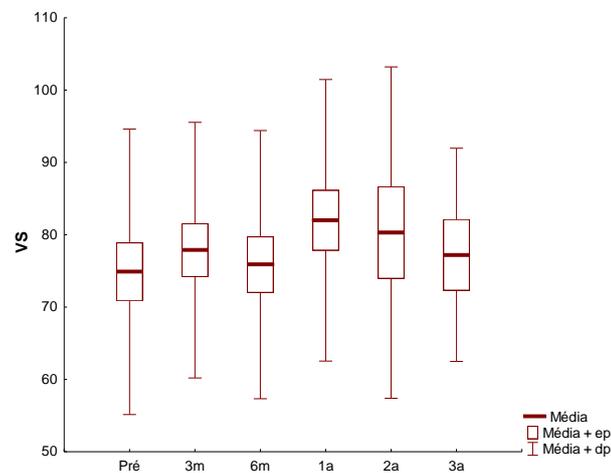
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
FE (%) - (Fração da Ejeção) pré	23	26,91	27,00	17,00	36,00	5,16	0,024
FE (%) - (Fração da Ejeção) 3m	23	29,30	29,00	19,00	40,00	6,04	
FE (%) - (Fração da Ejeção) (3m - pré)	23	2,39	3,00	-6,00	12,00	4,72	
FE (%) - (Fração da Ejeção) pré	23	26,96	27,00	17,00	36,00	5,19	0,017
FE (%) - (Fração da Ejeção) 6m	23	29,57	28,00	16,00	43,00	6,54	
FE (%) - (Fração da Ejeção) (6m - pré)	23	2,61	2,00	-8,00	12,00	4,85	
FE (%) - (Fração da Ejeção) pré	22	26,77	27,00	17,00	36,00	5,24	0,018
FE (%) - (Fração da Ejeção) 1a	22	30,41	28,00	17,00	46,00	7,85	
FE (%) - (Fração da Ejeção) (1a - pré)	22	3,64	2,00	-7,00	21,00	6,64	
FE (%) - (Fração da Ejeção) pré	13	26,46	25,00	21,00	34,00	4,70	0,001
FE (%) - (Fração da Ejeção) 2a	13	33,54	32,00	23,00	45,00	8,14	
FE (%) - (Fração da Ejeção) (2a - pré)	13	7,08	5,00	0,00	17,00	5,60	
FE (%) - (Fração da Ejeção) pré	9	26,00	25,00	21,00	34,00	5,07	0,003
FE (%) - (Fração da Ejeção) 3a	9	36,11	42,00	23,00	45,00	10,06	
FE (%) - (Fração da Ejeção) (3a - pré)	9	10,11	11,00	0,00	20,00	7,24	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,049
Perfis Nivelados	---

Tabela 6 – Volume sistólico do ventrículo esquerdo (VS/mL)

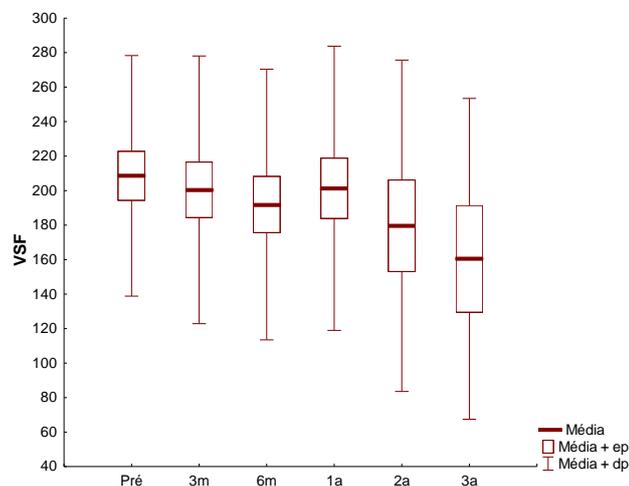
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
VS - Volume Sistólico pré	23	75,87	71,00	50,00	126,00	19,55	0,610
VS - Volume Sistólico 3m	23	77,87	79,00	50,00	118,00	17,67	
VS - Volume Sistólico (3m - pré)	23	2,00	5,00	-28,00	49,00	18,52	
VS - Volume Sistólico pré	23	75,48	71,00	50,00	126,00	19,95	0,911
VS - Volume Sistólico 6m	23	75,87	75,00	46,00	117,00	18,54	
VS - Volume Sistólico (6m - pré)	23	0,39	-1,00	-34,00	46,00	16,53	
VS - Volume Sistólico pré	22	76,55	72,00	50,00	126,00	19,74	0,202
VS - Volume Sistólico 1a	22	82,00	84,00	31,00	118,00	19,46	
VS - Volume Sistólico (1a - pré)	22	5,45	6,00	-31,00	45,00	19,42	
VS - Volume Sistólico pré	13	75,31	71,00	50,00	126,00	20,40	0,273
VS - Volume Sistólico 2a	13	80,31	84,00	44,00	131,00	22,91	
VS - Volume Sistólico (2a - pré)	13	5,00	5,00	-25,00	33,00	15,68	
VS - Volume Sistólico pré	9	72,11	66,00	58,00	102,00	15,47	0,450
VS - Volume Sistólico 3a	9	77,22	84,00	46,00	90,00	14,74	
VS - Volume Sistólico (3a - pré)	9	5,11	6,00	-27,00	32,00	19,30	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,527
Perfis Nivelados	0,065

Tabela 7 – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF/mL)

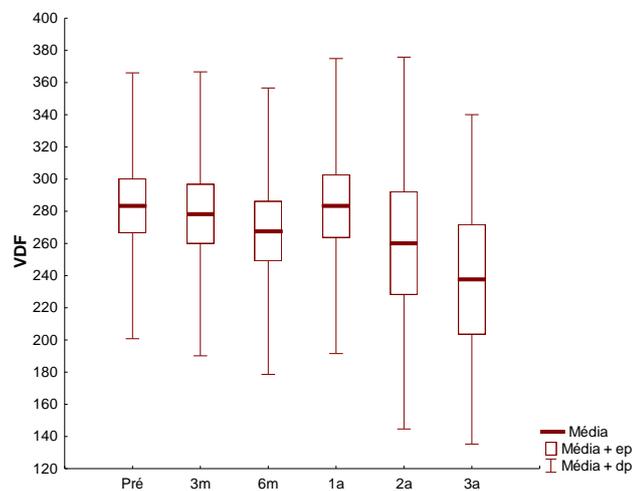
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
VSF - (Volume Sistólico Final) pré	23	212,65	201,00	116,00	383,00	68,34	0,013
VSF - (Volume Sistólico Final) 3m	23	200,48	195,00	85,00	406,00	77,61	
VSF - (Volume Sistólico Final) (3m - pré)	23	-12,17	-11,00	-57,00	23,00	21,69	
VSF - (Volume Sistólico Final) pré	23	211,52	201,00	115,00	383,00	69,77	0,001
VSF - (Volume Sistólico Final) 6m	23	191,91	176,00	88,00	422,00	78,46	
VSF - (Volume Sistólico Final) (6m - pré)	23	-19,61	-21,00	-88,00	39,00	25,63	
VSF - (Volume Sistólico Final) pré	22	215,91	204,50	116,00	383,00	68,09	0,051
VSF - (Volume Sistólico Final) 1a	22	201,36	179,00	79,00	399,00	82,37	
VSF - (Volume Sistólico Final) (1a - pré)	22	-14,55	-6,50	-76,00	31,00	32,95	
VSF - (Volume Sistólico Final) pré	13	214,92	215,00	116,00	347,00	68,06	0,021
VSF - (Volume Sistólico Final) 2a	13	179,62	137,00	60,00	347,00	96,08	
VSF - (Volume Sistólico Final) (2a - pré)	13	-35,31	-34,00	-96,00	46,00	47,94	
VSF - (Volume Sistólico Final) pré	9	210,44	215,00	123,00	300,00	59,23	0,018
VSF - (Volume Sistólico Final) 3a	9	160,44	122,00	58,00	287,00	93,03	
VSF - (Volume Sistólico Final) (3a - pré)	9	-50,00	-48,00	-111,00	45,00	50,87	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,111
Perfis Nivelados	0,033

Tabela 8 – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF/mL)

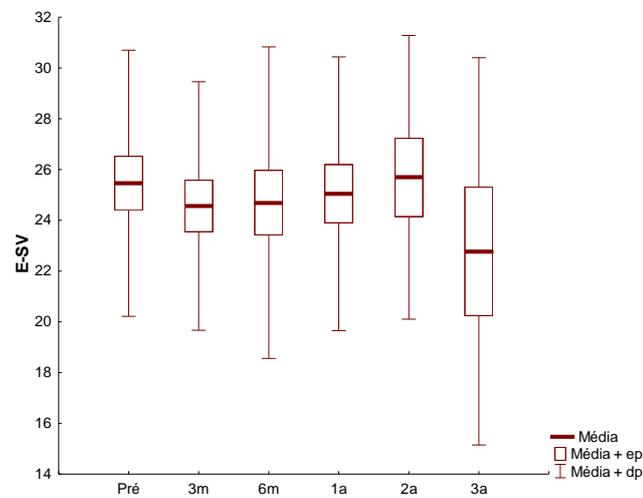
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
VDF - (Volume Diastólico Final) pré	23	288,48	279,00	166,00	473,00	80,60	0,120
VDF - (Volume Diastólico Final) 3m	23	278,39	274,00	141,00	501,00	88,26	
VDF - (Volume Diastólico Final) (3m - pré)	23	-10,09	-15,00	-85,00	38,00	29,95	
VDF - (Volume Diastólico Final) pré	23	286,96	279,00	166,00	473,00	82,61	0,008
VDF - (Volume Diastólico Final) 6m	23	267,61	249,00	152,00	501,00	89,04	
VDF - (Volume Diastólico Final) (6m - pré)	23	-19,35	-20,00	-106,00	37,00	31,63	
VDF - (Volume Diastólico Final) pré	22	292,41	283,00	166,00	473,00	80,21	0,262
VDF - (Volume Diastólico Final) 1a	22	283,23	273,00	128,00	480,00	91,70	
VDF - (Volume Diastólico Final) (1a - pré)	22	-9,18	-6,50	-86,00	54,00	37,34	
VDF - (Volume Diastólico Final) pré	13	290,15	287,00	166,00	473,00	83,97	0,097
VDF - (Volume Diastólico Final) 2a	13	260,23	209,00	104,00	478,00	115,55	
VDF - (Volume Diastólico Final) (2a - pré)	13	-29,92	-23,00	-110,00	79,00	60,02	
VDF - (Volume Diastólico Final) pré	9	282,44	287,00	187,00	389,00	68,17	0,061
VDF - (Volume Diastólico Final) 3a	9	237,67	212,00	104,00	371,00	102,40	
VDF - (Volume Diastólico Final) (3a - pré)	9	-44,78	-31,00	-134,00	63,00	61,64	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,364
Perfis Nivelados	0,359

Tabela 9 – Relação entre o ponto E de abertura diastólica da valva mitral e a contração do septo ventricular anterior (E-SV/mm)

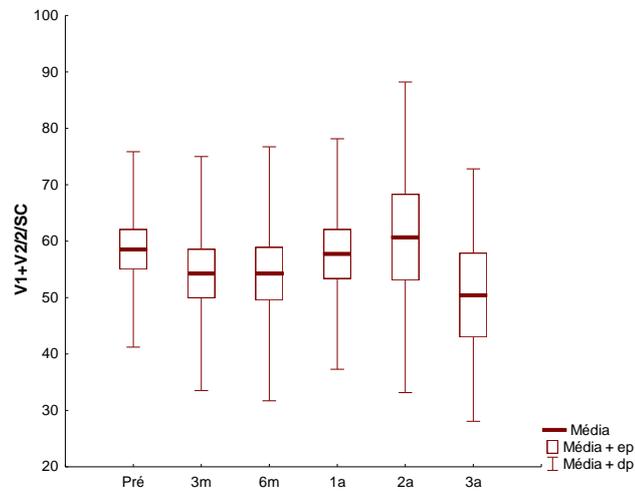
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
E-SV pré	23	25,48	25,00	18,00	38,00	5,36	0,045
E-SV 3m	23	24,57	24,00	16,00	36,00	4,90	
E-SV (3m - pré)	23	-0,91	0,00	-7,00	2,00	2,07	
E-SV pré	23	25,78	25,00	19,00	38,00	5,11	0,136
E-SV 6m	23	24,70	25,00	10,00	36,00	6,14	
E-SV (6m - pré)	23	-1,09	0,00	-10,00	4,00	3,37	
E-SV pré	22	25,82	25,00	19,00	38,00	5,22	0,258
E-SV 1a	22	25,05	24,00	17,00	38,00	5,39	
E-SV (1a - pré)	22	-0,77	0,00	-6,00	6,00	3,12	
E-SV pré	13	26,38	27,00	19,00	38,00	5,41	0,474
E-SV 2a	13	25,69	27,00	17,00	33,00	5,59	
E-SV (2a - pré)	13	-0,69	-1,00	-6,00	6,00	3,38	
E-SV pré	9	26,00	24,00	20,00	38,00	6,02	0,122
E-SV 3a	9	22,78	22,00	12,00	33,00	7,63	
E-SV (3a - pré)	9	-3,22	-2,00	-16,00	4,00	5,59	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,400
Perfis Nivelados	0,479

Tabela 10 – Volume do átrio esquerdo indexado ($V1+V2/2/SC = VAEI$ (mL/SC))

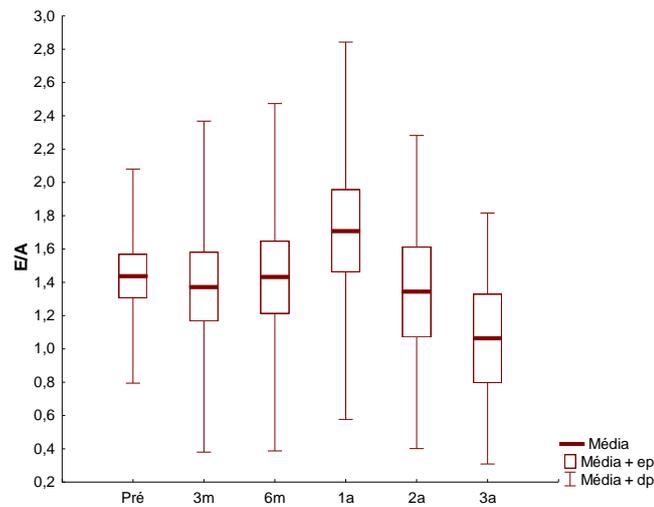
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
V1+V2/2/SC – VAE pré	23	59,17	63,00	29,00	95,00	17,42	0,074
V1+V2/2/SC – VAE 3m	23	54,26	53,00	24,00	90,00	20,74	
V1+V2/2/SC – VAE3m - pré	23	-4,91	-3,00	-39,00	21,00	12,54	
V1+V2/2/SC - VAE pré	23	59,00	63,00	29,00	95,00	17,55	0,243
V1+V2/2/SC - VAE 6m	23	54,22	50,00	20,00	113,00	22,51	
V1+V2/2/SC - VAE 6m - pré	23	-4,78	-3,00	-34,00	48,00	19,12	
V1+V2/2/SC - VAE pré	22	59,68	63,00	29,00	95,00	17,65	0,594
V1+V2/2/SC - VAE 1a	22	57,73	57,00	26,00	93,00	20,42	
V1+V2/2/SC - VAE 1a - pré	22	-1,95	0,00	-36,00	26,00	16,93	
V1+V2/2/SC - VAE pré	13	62,15	67,00	29,00	95,00	21,41	0,805
V1+V2/2/SC - VAE 2a	13	60,69	64,00	19,00	99,00	27,52	
V1+V2/2/SC - VAE 2a - pré	13	-1,46	-6,00	-40,00	39,00	20,88	
V1+V2/2/SC - VAE pré	9	60,33	63,00	33,00	95,00	18,92	0,159
V1+V2/2/SC - VAE 3a	9	50,44	40,00	29,00	90,00	22,37	
V1+V2/2/SC - VAE 3a - pré	9	-9,89	-15,00	-36,00	23,00	19,12	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,205
Perfis Nivelados	0,925

Tabela 11 – Relação entre as ondas diastólicas do fluxo mitral (E/A)

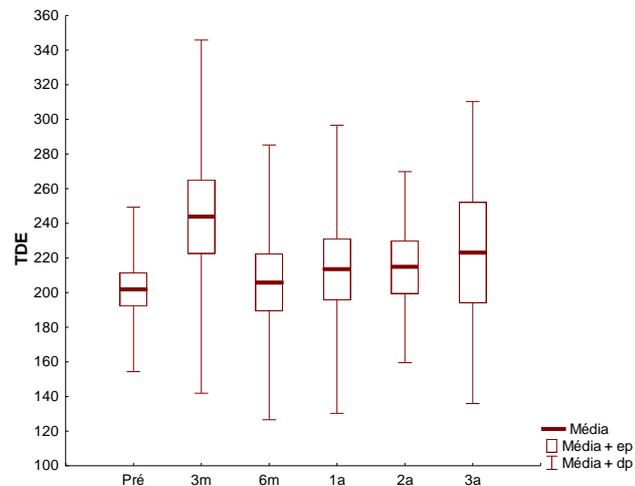
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
E/A pré	23	1,44	1,40	0,5	2,80	0,66	0,672
E/A 3m	23	1,37	1,10	0,4	4,20	0,99	
E/A 3m - pré	23	-0,07	-0,10	-1,0	2,50	0,73	
E/A pré	23	1,44	1,40	0,5	2,80	0,66	0,944
E/A 6m	23	1,43	0,80	0,3	4,20	1,04	
E/A 6m - pré	23	-0,01	0,00	-1,0	2,50	0,88	
E/A pré	21	1,43	1,40	0,50	2,80	0,69	0,162
E/A 1a	21	1,71	1,40	0,50	3,90	1,13	
E/A 1a - pré	21	0,28	0,10	-0,90	2,20	0,87	
E/A pré	12	1,35	1,20	0,50	2,80	0,71	0,970
E/A 2a	12	1,34	1,00	0,40	3,10	0,94	
E/A 2a - pré	12	-0,01	-0,15	-0,90	2,00	0,74	
E/A pré	8	1,23	0,95	0,70	2,60	0,64	0,390
E/A 3a	8	1,06	0,80	0,50	2,80	0,75	
E/A 3a - pré	8	-0,16	-0,05	-0,90	0,50	0,50	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,036
Perfis Nivelados	---

Tabela 12 – Tempo de desaceleração da onda E do fluxo diastólico mitral (TD/ms)

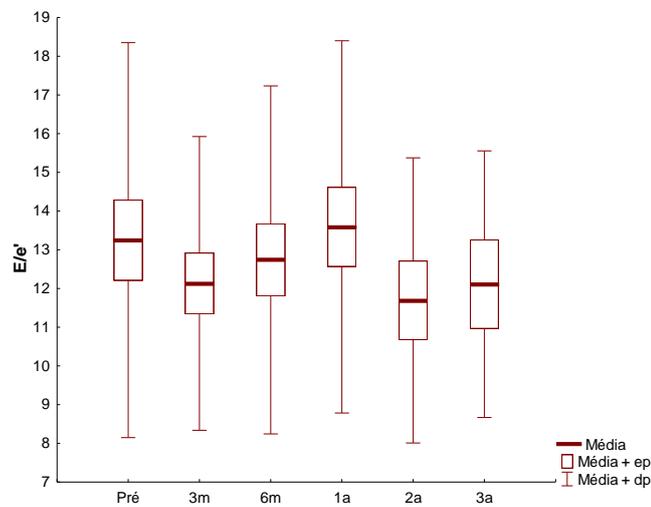
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
TDEpré	23	203,26	200,00	120,00	310,00	48,02	0,036
TDE 3m	23	243,87	200,00	115,00	513,00	101,98	
TDE 3m - pré	23	40,61	20,00	-69,00	260,00	87,43	
TDEpré	23	200,61	195,00	120,00	310,00	48,16	0,752
TDE 6m	23	205,91	192,00	101,00	463,00	79,32	
TDE 6m - pré	23	5,30	-13,00	-141,00	210,00	79,44	
TDEpré	22	202,05	197,50	120,00	310,00	48,786	0,500
TDE 1a	22	213,45	213,00	108,00	420,00	83,205	
TDE 1a - pré	22	11,41	-1,00	-105,00	167,00	78,005	
TDEpré	13	197,46	200,00	120,00	310,00	51,34	0,379
TDE 2a	13	214,69	207,00	142,00	320,00	55,14	
TDE (2a - pré)	13	17,23	3,00	-78,00	162,00	68,07	
TDEpré	9	195,22	200,00	120,00	290,00	56,09	0,175
TDE 3a	9	223,11	212,00	121,00	378,00	87,19	
TDE 3a - pré	9	27,89	13,00	-64,00	125,00	56,23	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,580
Perfis Nivelados	0,946

Tabela 13 – Relação entre o fluxo diastólico mitral inicial e a velocidade inicial do anel mitralseptal (E/e')

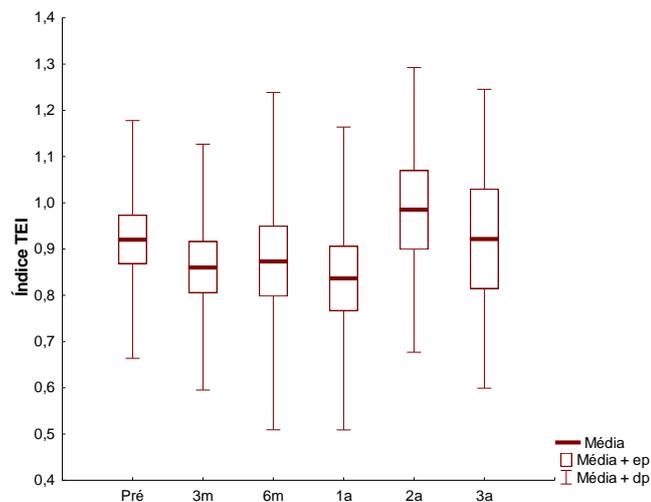
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
E/e' pré	23	12,83	12,00	7,00	24,00	4,76	0,302
E/e' 3m	23	12,13	12,00	5,00	22,00	3,79	
E/e' 3m - pré	23	-0,70	0,00	-7,00	5,00	3,15	
E/e' pré	23	13,52	12,00	7,00	24,00	5,04	0,361
E/e' 6m	23	12,74	12,00	5,00	22,00	4,49	
E/e' 6m - pré	23	-0,78	0,00	-9,00	6,00	4,02	
E/e' pré	22	13,09	12,00	7,00	24,00	4,70	0,683
E/e' 1a	22	13,59	12,50	8,00	26,00	4,81	
E/e' 1a - pré	22	0,50	-1,00	-6,00	15,00	5,66	
E/e' pré	13	12,00	11,00	7,00	19,00	3,72	0,822
E/e' 2a	13	11,69	11,00	7,00	18,00	3,68	
E/e' 2a - pré	13	-0,31	0,00	-6,00	11,00	4,84	
E/e' pré	9	12,11	11,00	8,00	19,00	3,79	1,000
E/e' 3a	9	12,11	12,00	8,00	20,00	3,44	
E/e' 3a - pré	9	0,00	0,00	-6,00	5,00	3,08	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	<0,001
Perfis Nivelados	---

Tabela 14 - Índice de performance miocárdica (TEI)

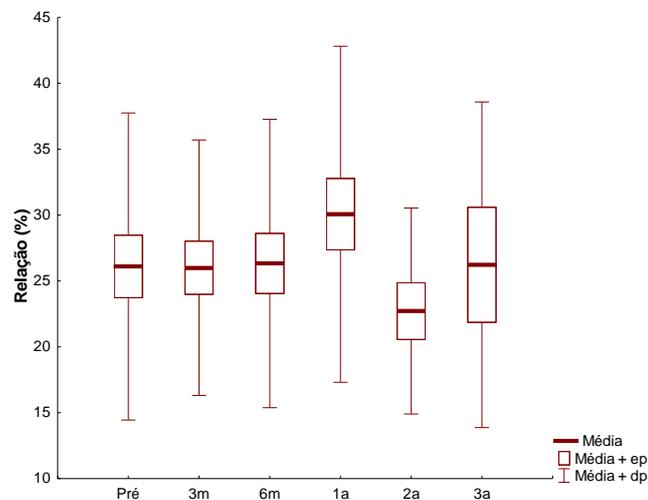
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Índice TEI pré	23	0,93	1,00	0,40	1,50	0,25	0,125
Índice TEI 3m	23	0,86	0,80	0,40	1,40	0,27	
Índice TEI 3m - pré	23	-0,07	0,00	-0,60	0,30	0,22	
Índice TEI pré	23	0,91	1,00	0,40	1,50	0,26	0,476
Índice TEI 6m	23	0,87	0,80	0,30	1,80	0,36	
Índice TEI 6m - pré	23	-0,04	-0,10	-0,50	0,60	0,26	
Índice TEI pré	22	0,93	1,00	0,40	1,50	0,26	0,177
Índice TEI 1a	22	0,84	0,80	0,40	1,50	0,33	
Índice TEI 1a - pré	22	-0,09	-0,05	-0,70	0,50	0,31	
Índice TEI pré	13	0,95	1,00	0,40	1,50	0,30	0,694
Índice TEI 2a	13	0,98	1,00	0,50	1,40	0,31	
Índice TEI 2a - pré	13	0,03	0,00	-0,40	0,60	0,28	
Índice TEI pré	9	0,94	0,90	0,60	1,50	0,30	0,796
Índice TEI 3a	9	0,92	0,90	0,40	1,50	0,32	
Índice TEI 3a - pré	9	-0,02	-0,10	-0,40	0,50	0,25	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,017
Perfis Nivelados	---

Tabela 15 – Relação percentual entre a área da regurgitação mitral e a área do átrio esquerdo (% ARM/AAE)

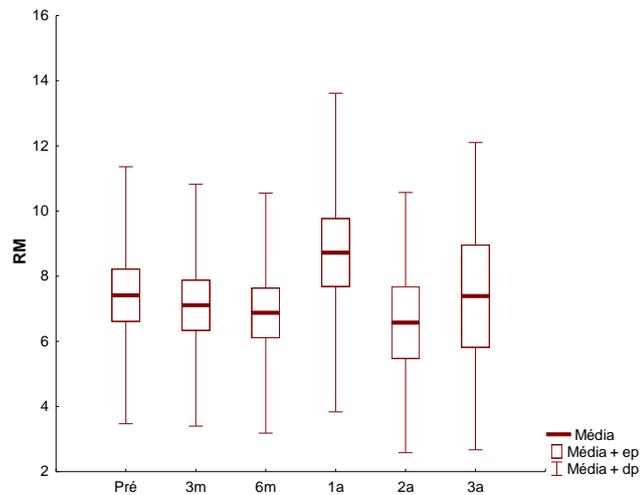
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Relação % pré	23	26,34	21,74	10,71	52,63	11,85	0,842
Relação % 3m	23	26,00	25,53	12,50	43,55	9,70	
Relação (%) (3m - pré)	23	-0,17	0,00	-19,00	14,00	8,39	
Relação % pré	23	26,49	21,74	10,71	52,63	11,75	0,932
Relação % 6m	23	26,33	25,71	10,71	50,00	10,94	
Relação (%) (6m - pré)	23	0,04	0,00	-21,00	20,00	9,76	
Relação % pré	22	26,77	22,84	10,71	52,63	11,95	0,249
Relação % 1a	22	30,06	31,71	11,63	60,00	12,75	
Relação (%) (1a - pré)	22	3,23	4,50	-21,00	24,00	11,68	
Relação % pré	13	28,07	30,43	13,33	52,63	10,87	0,196
Relação % 2a	13	22,72	25,00	12,35	39,76	7,81	
Relação (%) (2a - pré)	13	-4,54	-4,00	-31,00	15,00	13,78	
Relação % pré	9	27,03	21,74	13,9	52,63	12,79	0,840
Relação % 3a	9	26,24	26,32	13,2	49,21	11,56	
Relação (%) (3a - pré)	9	-0,44	0,00	-26,0	11,00	11,38	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	<0,001
Perfis Nivelados	---

Tabela 16 – Regurgitação mitral (RM/cm²)

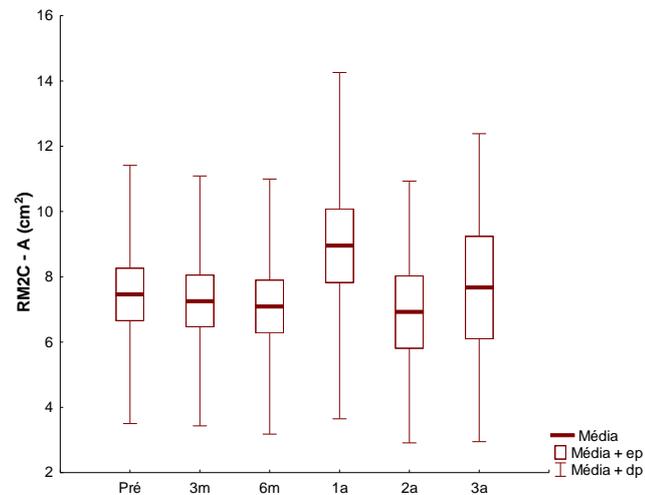
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
RM (cm ²) pré	23	7,54	6,50	2,00	15,5	3,98	0,324
RM (cm ²) 3m	23	7,11	6,00	2,00	13,5	3,71	
RM (cm ²) (3m - pré)	23	-0,43	0,00	-6,00	3,50	2,07	
RM (cm ²) pré	23	7,54	6,50	2,00	15,50	3,98	0,254
RM (cm ²) 6m	23	6,87	6,00	2,50	15,50	3,68	
RM (cm ²)(6m - pré)	23	-0,67	0,00	-7,00	5,50	2,76	
RM (cm ²) pré	22	7,68	7,00	2,00	15,50	4,02	0,226
RM (cm ²) 1 ^a	22	8,73	7,25	2,50	19,00	4,89	
RM (cm ²) (1a - pré)	22	1,05	0,50	-4,50	11,50	3,93	
RM (cm ²) pré	13	8,04	8,50	2,00	13,00	3,44	0,224
RM (cm ²) 2 ^a	13	6,58	6,00	2,50	16,50	3,99	
RM (cm ²) (2a - pré)	13	-1,46	-2,00	-7,50	8,00	4,11	
RM (cm ²) pré	9	7,56	7,50	2,50	12,50	3,64	0,885
RM (cm ²) 3 ^a	9	7,39	5,00	2,50	15,50	4,72	
RM (cm ²) (3a - pré)	9	-0,17	0,00	-5,00	4,00	3,34	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,004
Perfis Nivelados	---

Tabela 17 – Regurgitação mitral em duas câmaras (RM2C – A (cm²))

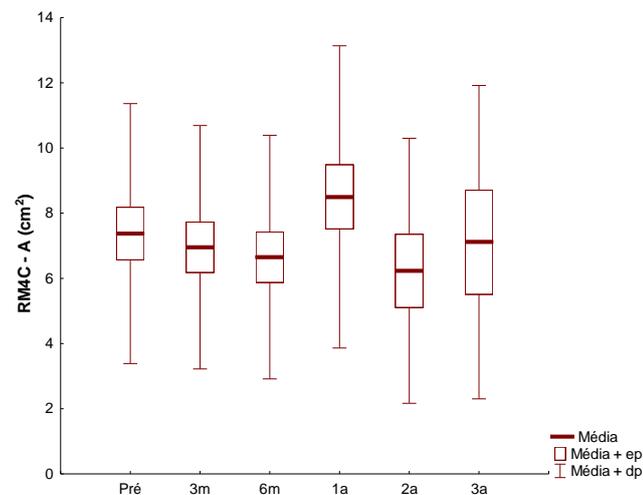
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
RM2C - A (cm ²) pré	23	7,57	6,00	2,00	15,00	4,01	0,096
RM2C - A (cm ²) 3m	23	7,26	6,00	2,00	15,00	3,83	
RM2C - A (cm ²) (3m - pré)	23	-0,30	0,00	-6,00	3,00	2,05	
RM2C - A (cm ²) pré	23	7,57	6,00	2,00	15,00	4,01	0,069
RM2C - A (cm ²) 6m	23	7,09	6,00	2,00	16,00	3,91	
RM2C - A (cm ²) (6m - pré)	23	-0,48	0,00	-6,00	7,00	2,84	
RM2C - A (cm ²) pré	22	7,68	7,00	2,00	15,00	4,06	0,885
RM2C - A (cm ²) 1a	22	8,95	8,00	2,00	21,00	5,30	
RM2C - A (cm ²) (1a - pré)	22	1,27	0,00	-4,00	11,00	4,05	
RM2C - A (cm ²) pré	13	8,00	8,00	2,00	13,00	3,44	0,055
RM2C - A (cm ²) 2a	13	6,92	7,00	2,00	16,00	4,01	
RM2C - A (cm ²) (2a - pré)	13	-1,08	-1,00	-7,00	8,00	3,95	
RM2C - A (cm ²) pré	9	7,67	8,00	2,00	13,00	3,87	1,000
RM2C - A (cm ²) 3a	9	7,67	5,00	2,00	15,00	4,72	
RM2C - A (cm ²) (3a - pré)	9	0,00	0,00	-5,00	5,00	3,32	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,002
Perfis Nivelados	---

Tabela 18 – Regurgitação mitral em quatro câmaras (RM4C – A (cm²))

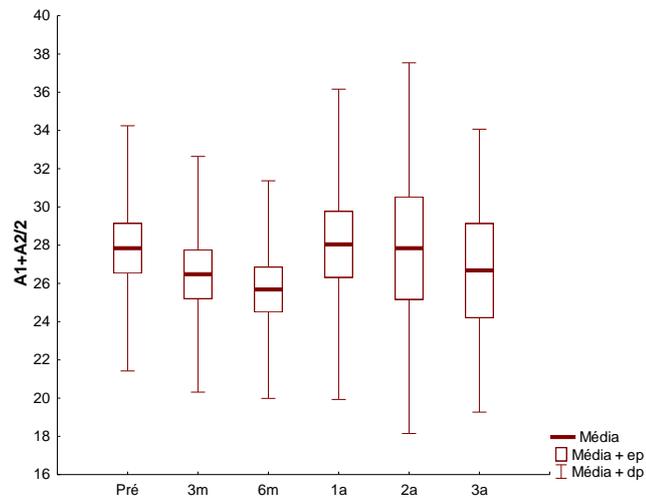
Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
RM4C - A (cm ²) pré	23	7,52	7,00	2,00	16,00	4,01	0,242
RM4C - A (cm ²) 3m	23	6,96	6,00	2,00	15,00	3,74	
RM4C - A (cm ²) (3m - pré)	23	-0,57	0,00	-6,00	4,00	2,25	
RM4C - A (cm ²) pré	23	7,52	7,00	2,00	16,00	4,01	0,205
RM4C - A (cm ²) 6m	23	6,65	5,00	3,00	16,00	3,74	
RM4C - A (cm ²) (6m - pré)	23	-0,87	0,00	-8,00	4,00	3,20	
RM4C - A (cm ²) pré	22	7,68	7,00	2,00	16,00	4,03	0,357
RM4C - A (cm ²) 1a	22	8,50	7,50	2,00	18,00	4,64	
RM4C - A (cm ²) (1a - pré)	22	0,82	0,50	-6,00	12,00	4,08	
RM4C - A (cm ²) pré	13	8,08	9,00	2,00	14,00	3,50	0,151
RM4C - A (cm ²) 2a	13	6,23	5,00	2,00	17,00	4,07	
RM4C - A (cm ²) (2a - pré)	13	-1,85	-2,00	-8,00	8,00	4,34	
RM4C - A (cm ²) pré	9	7,44	7,00	3,00	12,00	3,43	0,784
RM4C - A (cm ²) 3a	9	7,11	5,00	3,00	16,00	4,81	
RM4C - A (cm ²) (3a - pré)	9	-0,33	0,00	-5,00	4,00	3,54	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,037
Perfis Nivelados	---

Tabela 19 – Área do átrio esquerdo ($A1+A2/2 = AAE$ (cm²))

Momentos	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
A1+A2/2 (cm ²) pré	23	28,09	29,00	15,00	39,00	6,43	0,044
A1+A2/2 (cm ²) 3m	23	26,48	27,00	16,00	35,00	6,16	
A1+A2/2 (cm ²) (3m - pré)	23	-1,61	0,00	-13,00	3,00	3,61	
A1+A2/2 (cm ²) pré	23	27,87	29,00	15,00	39,00	6,55	0,050
A1+A2/2 (cm ²) 6m	23	25,68	25,00	16,00	36,00	5,69	
A1+A2/2 (cm ²) (6m - pré)	23	-2,19	0,00	-13,00	5,00	5,06	
A1+A2/2 (cm ²) pré	22	28,14	29,50	15,00	39,00	6,58	0,943
A1+A2/2 (cm ²) 1a	22	28,05	27,50	18,00	42,00	8,12	
A1+A2/2 (cm ²) (1a - pré)	22	-0,09	0,00	-12,00	11,00	5,90	
A1+A2/2 (cm ²) pré	13	28,62	31,00	15,00	39,00	7,73	0,641
A1+A2/2 (cm ²) 2a	13	27,85	26,00	14,00	42,00	9,69	
A1+A2/2 (cm ²) (2a - pré)	13	-0,77	-1,00	-13,00	7,00	5,80	
A1+A2/2 (cm ²) pré	9	27,89	31,00	18,00	35,00	7,10	0,525
A1+A2/2 (cm ²) 3a	9	26,67	27,00	19,00	42,00	7,40	
A1+A2/2 (cm ²) (3a - pré)	9	-1,22	0,00	-12,00	7,00	5,52	



Hipótese avaliada	Valor de p
Perfis Paralelos	0,098
Perfis Nivelados	0,606

6 DISCUSSÃO

Recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise demonstraram que a terapia com CMMO adultas aumentou a sobrevida e induziu a melhora a longo prazo de parâmetros cardíacos (JEEVANANTHAM, 2012).

O benefício das células-tronco no tratamento de doenças cardiovasculares está relacionado à possível neovascularização e formação de tecido miocárdico (BOURASSA et al, 2002). Estudo experimental sugeriu benefícios da terapia com células-tronco em cardiomiopatia dilatada (NAGAYA, 2005), principalmente decorrente de uma redução na fibrose e aumento na vasculatura, mas sem uma evidência concreta de transdiferenciação das células-tronco em cardiomiócitos, o que pode também ter ocorrido nos nossos pacientes. Entretanto, esses estudos apresentam limitações, principalmente relacionadas com a permanência das células mononucleares da medula óssea (CMMO) no local de aplicação, o chamado *homing* miocárdico (HOU et al, 2005).

Outros estudos em modelo animais em cardiomiopatia isquêmica levantaram uma série de questões relacionadas a diversas variáveis envolvidas no reparo cardíaco após transplante de CMMO (LOSORDO e DIMMELER, 2004; ANVERSA, LERI e KASJSTURA, 2006), como o número de células terapeuticamente eficazes que são administradas, a magnitude da morte celular e a sobrevivência das células transplantadas na região lesada do coração, a extensão da pega do enxerto dessas células e o grau de crescimento e diferenciação das células que realizaram a migração para o local de reparo.

Uma variável importante das CMMO é o seu nível de plasticidade, ou seja, a sua capacidade de adquirir características de outras linhagens celulares, como miócitos, células da musculatura lisa vascular e células endoteliais (LERI, KAJSTURA e ANVERSA, 2006).

As CMMO injetadas nas coronárias podem contribuir indiretamente para a regeneração cardíaca ao liberar diversos peptídeos que exercem uma ação parácrina sobre o miocárdio (YOON et al, 2005) e as células progenitoras cardíacas residentes (ANVERSA et al, 2006). Mas todos esses processos biológicos dependem de uma interação entre as classes de células progenitoras e o microambiente tecidual (URBANEK et al, 2006). Parece ser necessária a existência de uma lesão cardíaca para que ocorra a migração e a permanência do enxerto de células-tronco a longo prazo no miocárdio. Sabe-se que a isquemia provoca a liberação de fatores quimiotáticos de atração e reação celular, inclusive inflamatórios, que parecem ser importantes na permanência e atividades das células-tronco implantadas no

miocárdio.(BHATTACHARYA et al, 2006; PETI et al, 2002; QUESENBERRY, COLVIN e ABBEDI, 2005; ZHANG, 2009).

Entretanto, estudo atual em pacientes após infarto agudo do miocárdio, os quais receberam infusão intracoronária de CMMO precocemente em 5 a 7 dias, ou tardiamente em 3 a 4 semanas, não demonstrou melhora da função ventricular esquerda após 4 meses de seguimento (SURDER, 2013).

No nosso estudo, foram transplantadas via intracoronária, células-tronco autólogas da medula óssea em 24 pacientes, com o intuito de acrescentar um tratamento ao já otimizado tratamento medicamentoso, em pacientes com insuficiência cardíaca e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática grave e avaliar a sua eficácia pela classe funcional da NYHA e por exames Dopplerecordercardiográficos.

Na análise da CF da NYHA ocorreu melhora da CF III para II da NYHA em 6 (25%) pacientes, permaneceram estáveis, sem complicações na mesma CF 8 (33%) pacientes. Estudo também com infusão intracoronária de células-tronco autólogas em 24 pacientes e grupo controle, na cardiomiopatia dilatada idiopática, apresentou melhora da classe funcional no grupo tratado num seguimento de 6 meses (SETH, 2006), resultado semelhante ao obtido com a nossa pesquisa.

Apresentaram complicações clínicas com piora da CF 5 (20,8%) pacientes, evolução esta comum nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, podendo ser precipitadas em pós operatório, disfunção renal, broncopneumonia, derrame pleural, ou causas pouco detectáveis, mas que com o tratamento da causa desencadeante e o uso de diuréticos e inotrópicos compensam da piora da insuficiência cardíaca e retornam para a sua CF inicial, ou até melhoram de CF da NYHA como foi o caso de um destes pacientes. Também por piora de classe funcional por insuficiência cardíaca e por taquicardia ventricular sustentada, 2 (8,3%) pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, receberam implante de ressinchronizador e cardioversor. Estes pacientes também foram compensados com diuréticos e inotrópicos de maneira habitual. Todos os cinco pacientes melhoraram e permaneceram estáveis.

Durante o período de acompanhamento de seis anos, entre junho de 2007 e junho de 2013, ocorreram 8 (33,3%) mortes, sendo que 4 (16,6%) pacientes tiveram morte súbita cardíaca (MSC) e outros 4 (16,6%) pacientes morte por insuficiência cardíaca terminal (MICT). Na literatura, com características semelhantes ao nosso, um estudo com 110 pacientes portadores de CMPDI, no qual 55 receberam transplante de células-tronco CD34, e 55 pertenciam ao grupo controle, em seguimento de 5 anos, 27 (25%) pacientes morreram, 13

por insuficiência cardíaca e 14 por morte súbita cardíaca. A mortalidade total foi menor no grupo que recebeu células-tronco (14%), do que no grupo controle (35%; $p = 0,01$). O mesmo ocorreu com as mortes por falência cardíaca (5% vs 18%; $p = 0,03$), mas não com a morte súbita cardíaca (9% vs 16%; $p = 0,39$), (VRTOVEC, 2013).

A morte cardíaca súbita é definida como uma morte ocorrida subitamente e sem explicação dentro de uma hora do início dos sintomas (MYEBURG e CASTELLANOS, 2001). Os indivíduos precisariam ser observados ao menos 24 horas antes do evento, quando a MSC não é testemunhada. A possibilidade de uma causa não cardíaca de MSC, como embolia pulmonar extensa ou doença maligna, deve ser afastada. A fibrilação ventricular (FV) e ou a taquicardia ventricular (TV) sustentada são os principais mecanismos de morte súbita cardíaca. A MSC tem na Cardiomiopatia Dilatada, uma doença cardíaca estrutural, o seu substrato principal. A taxa de mortalidade é dependente da gravidade da doença e, portanto, muito variável de 10 a 50% ao ano (ZIPES e WELLENS, 1998). Na CMPDI, é provável que contribuam para a complexa manifestação fenotípica da MSC os seguintes fatores genéticos (TOMASELLI e ZIPES, 2004): determinantes de instabilidade elétrica, geração ou progressão do fenótipo insuficiência cardíaca e fator desencadeante de disfunções neuro-humorais ou isquemia. A presença de quadro clínico de insuficiência cardíaca aumenta em cinco vezes o risco de MSC, independentemente da etiologia (HJALMARSON, GOLDSTEIN e FAGERBERG, 1999). Em paciente com IC, 30 a 50% das mortes são súbitas (KOUCHOUKOS et al, 2003, p. 352-481). Nessa população de alto risco com FEVE < 34%, o uso de amiodarona nos pacientes que não foram submetidos ao tratamento anterior de implante de CDI (cardioversor e desfibrilador implantável) (ZIPES e WELLENS, 1998) é o tratamento de escolha nas doses recomendadas (TOMASELLI e ZIPES, 2004). As novas medicações que possibilitaram um melhor controle a longo prazo da insuficiência cardíaca congestiva também aumentaram a sobrevida destes pacientes. O risco absoluto de MSC aumenta com a deterioração da função cardíaca, mas a relação entre as mortes súbitas e as não súbitas está inversamente relacionada com a extensão do dano funcional. Entre os pacientes com cardiomiopatia em CF melhor da NYHA (I e II), o risco total de mortalidade é consideravelmente menor do que naqueles com uma pior CF (III e IV), mas a probabilidade de morte súbita é maior nos pacientes com capacidade funcional melhor. As arritmias ventriculares ambulatoriais não parecem indicar um risco de MSC nesses pacientes (THE ANTIARRHYTHMICAS..., 1997; CONNOLLY et al, 2000; CLELAND et al, 2002; TEERLINK et al, 2000).

Na insuficiência cardíaca terminal da CMPDI, a morte dependerá da intensidade da

lesão cardíaca determinada pela causa desconhecida, a qual deve ser procurada exaustivamente (LEVY, 2006).

Pela ecocardiografia bidimensional, o método de Simpson modificado (LANG et al, 2005), é o mais adequado para análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando este perde a sua forma normal de elipsoide truncado e apresenta alterações da mobilidade segmentar e global, como nas CMPDI. Esse método, embora apresente limitações na planimetria manual das bordas endocárdicas, mais acentuadamente na diástole, dependente da resolução lateral e do operador, tem se mostrado forte preditor de desfechos clínicos (FELKER et al, 2000).

Analisando comparativamente a FEVE, observou-se uma melhora significativa dos períodos pré comparados com 3 meses, 6 meses e 1 ano, com aumento médio respectivamente de 8,9%, 9,7% e 13,6%, aos 3, 6 meses e 1 ano, mantendo-se desta forma até aos 3 anos de avaliação. Nota-se que a evolução dos VDF, VSF e VS é similar ao longo do período de 1 ano de acompanhamento; com os VDF e VS apresentando uma estabilidade, e o VSF uma redução. A FEVE apresentou uma evolução diferenciada com um aumento progressivo, como demonstra a literatura (SETH, 2006).

Estudos experimentais sugeriram benefícios da terapia com células-tronco em miocardiopatias (NAGAYA, 2005), bem como em estudos clínicos, os quais mostraram melhora significativa da função sistólica ventricular esquerda avaliados pela FEVE (ORLIC, 2001; STRAUER, 2002). Pesquisa superponível à nossa também com implantação intracoronária de células-tronco em pacientes com cardiomiopatia dilatada mostrou um significativo aumento na fração de ejeção ventricular esquerda de 5,4% no grupo tratado num seguimento de seis meses (SETH, 2006).

O trial piloto TOPCARE-DCM, realizado em 33 pacientes com CMPDI com infusão intracoronária de CMMO, na análise da contratilidade ventricular esquerda por angiograma ventricular esquerdo (ventriculograma) no basal e controle em 3 meses, revelou melhora da FEVE (de $30,2 \pm 10,9\%$ para $33,4 \pm 11,5\%$, $p < 0,001$), dentre outros resultados (FISCHER-RASOKAT, 2009).

Outro estudo com transplante intracoronário de células-tronco CD 34 obtidas por mobilização da medula óssea e coletadas no sangue periférico, aplicadas em 28 pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, com grupo controle, guiado por alteração contrátil mais acentuada pela cintilografia, após 1 ano apresentou um aumento na FEVE (de $25,5 \pm 7,5\%$ para $30,1 \pm 6,7\%$; $p = 0,03$), aumento da distância no teste de caminhada de 6 minutos e diminuição do nível do peptídeo natriurético NT-proBNP, além de potencial aumento da

sobrevida (VRTOVEC, 2011). Posteriormente os mesmos autores, em estudo com o mesmo desenho, com total de 110 pacientes com CMPDI, sendo 55 pacientes no grupo tratamento e 55 pacientes no grupo controle, mas com seguimento a longo prazo de 5 anos, demonstraram ter havido um aumento da FEVE (de $24,3 \pm 6,5\%$ para $30,0 \pm 5,1\%$, $p = 0,02$), aumento da distância no teste de caminhada de 6 minutos, diminuição do nível do peptídeo natriurético NT-proBNP. No seguimento 27 (25%) pacientes morreram, 14 em MSC, 13 em MICT, 9 (8%) foram submetidos à transplante cardíaco. A mortalidade foi menor no grupo tratado com células-tronco (14%) do que no grupo controle (35%; $p = 0,01$), o mesmo ocorreu com os que morreram em falência cardíaca (5% vs 18%; $p = 0,03$), mas não no grupo de morte súbita (9% vs 16%; $p = 0,39$). (VRTOVEC, 2013).

O parâmetro ecocardiográfico E-SV na avaliação da função sistólica ventricular esquerda pelo ecocardiograma modo M, na comparação entre os períodos pré e 3 meses, apresentou uma discreta diminuição, mas permaneceu estável no seguimento, e na comparação entre os períodos pré e 6 meses e pré e 1 ano. Sabe-se que esse parâmetro E-SV aumenta com a diminuição da fração de ejeção, possivelmente pelo efeito do remodelamento da cavidade ventricular, com aumento dos diâmetros, principalmente o ântero-posterior e dos volumes ventriculares. Porém, neste estudo, não observamos aumento provavelmente devido à presença de bloqueio do ramo esquerdo e distúrbio da condução intraventricular presentes em 19 (79,2%) dos pacientes. Esse fato se atribui ao septo ventricular apresentar movimentação alterada, decorrente da despolarização anormal septal, constituída por uma típica movimentação rápida para baixo e interior da cavidade ventricular esquerda e seguida por um movimento ascendente logo após o início da despolarização elétrica, onda R do eletrocardiograma, ocorrendo no período de contração isovolumétrica, sem efeito sobre a ejeção do ventrículo esquerdo. Na sequência, o septo ventricular se movimentará paradoxalmente para a cavidade ventricular direita durante a ejeção ventricular e, finalmente, apresentará um segundo pico diastólico tardio de intensidade variável, mas em geral acentuado. Junto com o atraso do movimento sistólico da parede posterior, fica caracterizada a dissincronia intraventricular e a possível explicação da não diminuição desse parâmetro com a melhora ocorrida na fração de ejeção destes pacientes. Por este motivo não houve a boa correlação entre esse parâmetro e as frações de encurtamento e de ejeção ventricular esquerdas (LANG et al, 2005).

Na análise da variável ecocardiográfica relação E/A das ondas diastólicas do fluxo mitral, utilizada para avaliar a função diastólica ventricular esquerda, os pacientes apresentaram uma evolução diferenciada com variações de aumento e diminuição, não tendo, então, uma evolução similar dessa relação em todo seguimento, sem significância estatística e provavelmente refletindo mudanças não significativas na função diastólica.

O tempo de desaceleração da onda E (TD) do fluxo diastólico mitral precoce, em geral apresentou estabilidade, com significância estatística por aumento somente aos 3 meses de seguimento, voltando aos níveis do período pré-transplante no seguimento de 6 meses, 1, 2 e 3 anos.

Na variável da relação E/e', os resultados não são de perfis paralelos ($p < 0,001$); os pacientes não têm o mesmo comportamento, pois evoluem de forma diferenciada, uns sobem e outros descem nesta relação, provavelmente refletindo mudanças na função diastólica, mas, na média, não ocorreram variações estatisticamente significativas.

Quanto à variável volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal, não ocorreram mudanças significativas nas comparações de 3 e 6 meses e 1 ano, e também na evolução de 3 anos. Essa variável em questão representa uma melhor avaliação da cavidade do átrio esquerdo do que a sua medida rotineira ântero-posterior e é considerado um índice de função diastólica do ventrículo esquerdo. Nestes pacientes não apresentou significância estatística.

Na variável ecocardiográfica denominada índice de performance miocárdica (índice de TEI), os pacientes reagem de forma diferenciada, e a variação deste índice, na média, não tem significância estatística. O índice de TEI representado por um número sem unidade, que reflete o desempenho sistólico e diastólico ventricular esquerdo, nos pacientes com CMPDI apresenta informações prognósticas independentes quando apresenta piora evolutiva, o que não aconteceu neste estudo.

Na variável ecocardiográfica de avaliação semiquantitativa da gravidade da insuficiência mitral, a relação percentual entre as áreas do refluxo mitral e do átrio esquerdo, não apresentou significância estatística nas comparações da avaliação pré-transplante e nas avaliações posteriores até 3 anos. Concluiu-se que a insuficiência mitral, leve a moderada no período pré-transplante, em nenhum momento atingiu o grau moderado a grave ou grave, interpretando-se como uma não piora do remodelamento ventricular esquerdo, o qual por

dilatação do anel mitral é a causa do refluxo mitral na CMPDI.

Finalmente em relação aos dados ecocardiográficos relação E/A, TD, E/e' e VAEI, possivelmente podemos inferir que, na média, nossos pacientes apresentavam uma disfunção diastólica de grau III, denominada de padrão restritivo reversível, com aumento das pressões de enchimento ventricular, representadas pelo aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão média do átrio esquerdo. Estes resultados, acrescentados ao índice de TEI, corroboram a gravidade das disfunções diastólica e sistólica da população estudada e sua alta mortalidade, demonstrada na curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, com uma sobrevivência média de 2,6 anos para os oito pacientes que morreram.

Em relação ao protocolo utilizado, recomendações atuais sobre terapia celular com células-tronco sugerem o uso de tradicional método de centrifugação celular evitando-se desta forma perda da eficácia por ação da heparina adicionada; avaliação da composição percentual das CMMO em células-tronco hematopoiéticas (CTH), linfócitos, monócitos e demais células progenitoras (CP), inclusive as células-tronco mesenquimais (CTM). Por fim, a sugestão do uso de células progenitoras residentes (CPR) (BOLLI, 2001) que exibem verdadeiro fenotipo cardiomiogênico, a serem obtidas por biópsia cardíaca, e as CTM (HARE, 2009), estas demonstradas serem seguras e exercerem benefício terapêutico na função sistólica do ventrículo esquerdo, além de melhores conhecimentos científicos e metodologia disponível (CHAVAKIS, KOYANAGI e DIMMELER, 2010; REHMAN, 2013). Recentemente, a descoberta de que a medula óssea e o coração possuem reservas de células-tronco endógenas e reguladas nos nichos das células-tronco podem, futuramente, possibilitar um novo caminho terapêutico para as cardiomiopatias (MAKKAR, 2012; COOPER, 2007; HEIDECHEER, 2008).

As limitações deste estudo ocorreram por ausência de grupo controle portador de CMPDI apenas em tratamento clínico otimizado, para as comparações de classe funcional da NYHA e de resultados dos parâmetros Dopplerecardiográficos das funções diastólica e sistólica ventricular esquerda e da gravidade da insuficiência mitral. Além da análise dos parâmetros ecocardiográficos terem sido realizadas por um único operador qualificado.

Concluindo, este estudo demonstrou que pacientes com cardiomiopatia dilatada submetidos a implante intracoronariano de células-tronco autólogas apresentam uma melhora ou permanência da classe funcional da NYHA, bem como uma significativa melhora da função sistólica ventricular esquerda pelo aumento da FEVE.

Por isso, o estudo em questão pode ser um estímulo para continuidade da aplicação de outros tipos de células-tronco na CMPDI, com maior número de pacientes e metodologias disponíveis.

7 CONCLUSÕES

1. Observou-se que a infusão de células tronco promoveu melhora ou estabilização da CF da NYHA em expressivo número de pacientes sugerindo eficácia deste tratamento.

2. Houve melhora da FEVE nos pacientes em tratamento clínico otimizado da IC na CMPDI após o transplante autólogo de células-tronco da medula óssea.

3. A infusão de células-tronco não causou mudanças significativas nas avaliações da função diastólica ventricular esquerda e da insuficiência mitral.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). ACC/AHA. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. **Circulation**, v. 112, p. e154-e235, 2005.
- ANVERSA, P.; KAJSTURA, J.; LERI, A.; BOLLI, R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. **Circulation**, 113:1451-63, 2006.
- ANVERSA, P.; LERI, A.; KAJSTURA, J. Cardiac regeneration. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 47:1769-76, 2006.
- APPLETON, C. P. et al. Estimation of left ventricular filling pressure using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult cardiac patients: additional value for analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and atrial flow velocities at atrial contraction. **J. Am. Coll. Cardiol.**,22:1972-82, 1993.
- AURICCHIO, A. et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 7, p. 1163-9, 2002.
- BACAL, F. et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arq. Bras. Cardiol.**, 94 (1 Supl. 1):e16-173, 2009.
- BARBERATO, S. H. et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. **Am. J. Cardiol.**, 94:1208-10, 2004.
- BARBERATO, S. H.; PECOITS-FILHO, R. Influence of preload reduction on Tei index and other Doppler echocardiographic parameters of left ventricular function. **Arq. Bras. Cardiol.**,86:425-31, 2006.
- BARBERATO, S. H.; PECOITS-FILHO, R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**,20:359-65, 2007.
- BARRETO, A. C. P. et al. Re-hospitalizações e morte or insuficiência cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, 91(5):335- 341, 2008.
- BERGMANN, O. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. **Science**, v. 324, n. 5923, p. 98-102, 2009.
- BHATTACHARYA, D. et al. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning. **J. Exp. Med.**, 203:73-85, 2006.
- BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, 98 (1 Supl. 1):1-33, 2012.

BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**,93(1 supl.1):1-71, 2009.

BOLLI, R. et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. **Lancet**,378:1847-1857, 2011.

BOURASSA, M. G. et al. Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention; NHLBI Dynamic Registry. **Eur Heart J.**, 23:1546-55, 2002.

BRUCH, C. et al. Tei-index in patient with mild-moderate congestive heart failure. **Eur. Heart J.**,21:1888-95, 2000.

CARLSON, K. J. et al. Na analysis of physician` reason`s for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. **J. Chronic Dis**, 1985; 38 (9):733-9.

CHAVAKIS, Emmanouil, MD; KOYANAGI, Masamichi, MD, PhD; DIMMELER, Stefanie, PhD.Enhancinf the Outcome of Cell Therapy for Cardiac Repair –Progress Frim Bench to Bedside and Back(Basic Concepts in Heart Failure). **Circulation**,121:325-335, 2010.

CHIU, R. C. J.; AUDRIUS, Z.; KAO, R. L. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 60, p. 12-18, 1995.

CLELAND, J. G. et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. **Heart Fail Rev**, 7:229, 2002.

CONNOLLY, S. J. et al. On behalf of the investigators of the AVID, CASH and CIDS studies Meta-analysis oh the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. **European Heart Journal**, 21, 2071-2078, 2000.

COOPER, L. T. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. **Circulation**, 116:2216, 2007.

COWIE, M. R. et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. **Eur. Heart J.**,421-428, 1999.

CRITERIA COMMITTEE. NEW YORK HEART ASSOCIATION, INC. **Diseases of the heart and blood vessels**. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6. ed. Boston: LitleBrowun, 1964. p. 114. apud BRAUNWALD, E. **Heart disease**. A textbook of cardiovascular medicine. v. 2. Philadelphia: Saunders, 1980.

DALAL, D. et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience. **Circulation** 112:3823,2005.

DEC, G. W.; FUSTER, V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, 331:1564-1575, 1994.

DUJARDIN, K. S. et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.**,82:1071-6, 1998.

FEIGENBAUM, H. Role of M-mode technique in Today`s echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, 23:240-5, 2010.

FELKER, G. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, 342:1077-1084, 2000.

FISCHER-RASOKAT, U. et al. A pilot Trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (TOPCARE-DCM). **Circ Heart Fail.** 2:417-423. 2009.

GARCIA, M. J. et al. Color M-mode flow velocity propagation: an index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler E velocity may predict capillary wedge pressure. **J. Am. Coll. Cardiol.**,29:448-54, 1997.

HARE, J. M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.**,54:2277-2286, 2009.

HARE, J. M. et al. Ischemic cardiomyopathy: Endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. **J. Am. CollCardiol.**, 20:1318, 1992.

HEIDECKER, B. et al: Transcriptomic biomarkers for individual risk assessment in new-onset heart failure. **Circulation**, 118:238, 2008.

HELMCKE, F. et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. **Circulation**, v. 75, n. 1. p. 175-183, 1987.

HJALMARSON, A.; GOLDSTEIN, S.; FAGERBERG. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. **Lancet.**353(9169):2001-7, 1999.

HO, K. K. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. **Circulation**,1993;88(1):107-15.

HOU, D. M. et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery – Implications for current clinical trials. **Circulation**,112:150-6, 2005.

JAIN, M. et al. Mesenchymal stem cells in the infarcted heart. **Coronary Artery Disease**, v.16, n.2, p.93-7, 2005.

JEEVANANTHAM, V. et al. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, 126:551-568, 2012.

JESSUP, M. et al. Focused update: ACC/AHA for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. **J. Am. CollCardiol.**, 53:1-36, 2009.

KHANKIRAWATANA, B.; KHANKIRAWATANA, S; PORTER, T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. **Am. Heart. J.**,14(2)7:369, 2004.

KITTLESON, M. M. et al. Gene expression analysis of ischemic and nonischemic cardiomyopathy: Shared and distinct genes in the development of heart failure. **Physiol Genomics** 21:299, 2005.

KOUCHOUKOS, N. T. et al. Heart failure. In:_____. **Kirklin and barrat-boyes cardiac surgery**. 3. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003.

LANG, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, 2005;18:1440-63.

LERI, A.; KAJSTURA, J.; ANVERSA, P. Identity deception: not a crime for a stem cell. **Physiology**, 20:162-8, 2005.

LEVY, M. C. et al: The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure. **Circulation**, 113:1424, 2006.

LOSORDO, D. W.; DIMMELER, S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part II: cell-based therapies. **Circulation**, 109-2692-7, 2004.

MAKKAR, R. R. et al. Intraconary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. **Lancet**,379:895-904, 2012.

MANN, D. L.; BRISTOW, M. R. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. **Circulation**, 111:2837, 2005.

MARON, B. J. et al. The American Heart Association. **Circulation**, 113:1807-1816, 2006.

McCARTHY, R. E. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute nonfulminant myocarditis. **N. Engl. J. Med.**, 342-690-695, 2000.

McGLAVE, P. Overview of stem cell transplantation. In: HOFFMAN, R. et al. **Hematology: basic principles and practice**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1550-3.

MERIT-HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. **Lancet**, 2001-7, 1999.

MOSTELLER, R. D. Simplified calculation of body surface area. **N. Engl. J. Med.**, 317:1098, 1987.

MOTA, A. C. A.; SOARES, M. B. P.; SANTOS, R. R. Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares – perspectiva do hematologista. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 2, p. 126-32, 2006.

MUNAGALA, V. K. et al. Association of new diastolic function parameters with age in healthy subjects: A population-based study. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, 16:1049, 2003.

MYEBURG, R. J.; CASTELLANOS, A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: BRAUNWALD, E. **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 890-931.

NAGAYA, N. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. **Circulation**, 112:1128-35, 2005.

OETTGEN, P. Cardiac stem cell therapy, need for optimization of efficacy and safety monitoring. **Circulation**, v. 114, p. 353-8, 2006.

ORLIC, D. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. **Nature**, 410:701-5, 2001.

PAGEL, P. S. et al. Mechanical function of the atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. **Anesthesiology**, 98(4):975-94, 2003.

PAKER, M. et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. **N. Engl. J. Med.**, 344:1651-8, 2001.

PASTORE, C. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arq. Bras. Cardiol.**, 93 (3 supl.2):1-9, 2009.

PETI, I. et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulation CXCR4. **Nat. Immunol.**, 3:687-93, 2002.

PITT, B. et al. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **N. Engl. J. Med.**, 341:709-17, 1999.

QUESENBERY, P. J.; COLVIN, G.; ABBEDI, M. Perspective: fundamental and clinical concepts on stem cell homing and engraftment: a journey to niches and beyond. **Exp. Hematol.** 33:9-19, 2005.

QUINONES, M. A. et al. American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. **Circulation**, 107:1068-89, 2003.

REHMAN, Jalees, MD; Bone Marrow Tinctures for Cardiovascular Disease – Lostin Translation (Editorial). **Circulation**, 127:1935-1937, 2013.

RICHARDSON, P. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. American Heart Association. Primary Cardiomyopathies (predominantly involving the heart). **Circulation**, 93:841, 1996.

ROSSI, A. et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 40(8):1425, 2002.

RYAN, D. H.; COHEN, H. J. Bone marrow aspiration and morphology. In: HOFFMAN, R. et al. **Hematology: basic principles and practice**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.

SETH, S. et al. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy: clinical and histopathological results: ABCD trial (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy). **J. Am. Coll. Cardiol.**, 48: 2350-2351, 2006.

SCHILLER, N. B.; FOSTER, E. Analysis of left ventricular systolic function. **Heart**, 76 (6 Suppl.2):17-26, 1996.

SIMEK, C. L. et al. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, 8(1):37-47, 1995.

SINGH, J. P.; GRAS, D. Biventricular pacing: current trends and future strategies. **European Heart Journal**, v. 33, n. 3, p. 305-13, 2012.

SOARES, M. B. P. et al. BMC Therapy in Chagas' Disease. **American Journal of Pathology**, v. 164, n. 2, 441-47, feb. 2004.

STAMM, C. et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation for myocardial regeneration. **Lancet**, v. 361, p. 45-6, 2003.

STEVENSON, L. W.; MASSIE, B. M.; FRANCIS, G. S. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. **Am. Heart J.**, 135 (6 Pt 2 Su): S293-309, jun. 1998.

STRAUER, B. E. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. **Circulation**, v. 106, p. 1913-8, 2002.

STRAUER, B. E. et al. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, p. 721-9, 2010.

SUN, J. P. et al. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: Effects of aging. **J. Am. Soc. Ecocardiogr.**, 17:132, 2004.

SÜRDER, Daniel, MD; MANKA, Robert. Intracoronary injection of bone marrow-derived mononuclear cells early or late after acute myocardial infarction – Effect on global left ventricular function. clinical trial registration. **Circulation**, 127:1968-1979, 2013. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00355186.

TEERLINK, J. R. et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. **Circulation**, 101:40, 2000.

TEI, C. et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. **J. Cardiol.**, 26(6):357-66, 1995.

THE ANTIARRHYTHMICAS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATORS (AVID) INVESTIGATORS. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy With Implantable Defibrillators In Patients Resuscitated From Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. **N. Engl. J. Med.** 337:1576-83, 1997.

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. **N. Engl. J. Med.**, 316:1429-35, 1987.

THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. **N. Engl. J. Med.** 327:658-91, 1992.

TOMASELLI, G. F.; ZIPES, D. P. What causes sudden death in heart failure. **Cir. Res.** 95:754-63, 2004.

TSANG, T. S. et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. **Am. J. Cardiol.**, 90 (12):1284-9, 2002.

URBANEK, K. et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 103:9226-31, 2006.

VERFAILLIE, C. M. Anatomy and physiology of hematopoiesis. In: HOFFMAN, R. et al. **Hematology: basic principles and practice**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 139-54.

VILAS-BOAS, F. et al. Resultados iniciais do tratamento de células de medula óssea para o miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 2, ago. 2006.

VILAS-BOAS, F. et al. Transplante de células de medula óssea para o miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 82, n. 2, 181-4, 2004.

VRTOVEC, B. et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. **J Cardiac Fail** v.17:272-281.2011.

VRTOVEC, B. et al. Effects of intracoronary CD34 stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients. 5-year follow-up. **Circ Res.**112:165-173,2013.

WADE, M. R. et al. Accuracy of Nondirected and directed M-mode echocardiography as an estimate of left atrial size. **The American Journal of Cardiology**, v. 1208-1211, nov 15, 1987.

YOON, Y. S. et al. Globally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after infarction. **J. Clin. Invest.**, 115:326-38, 2005.

ZHANG, Y. et al. Release of proinflammatory mediators and expression of proinflammatory adhesion molecules by endothelial progenitor cells. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 296:H1675-H1682, 2009.

ZIPES, D. P.; WELLENS, H. J. J. Sudden cardiac death. **Circulation**, 98:2334-51, 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Dados dos pacientes

DADOS DOS PACIENTES			
IDENTIFICAÇÃO	DATA DE NASCIMENTO	DATA DO TRANSPLANTE	NºDE CÉLULAS INFUNDIDAS
1. ACS	27/12/1970	28/06/2007	5,0 x 10 ⁸
2. IBL	26/02/1965	06/12/2007	5,06 x 10 ⁸
3. EMTP	05/06/1950	13/12/2007	5,0 x 10 ⁸
4. MRO	20/09/1975	13/03/2008	5,0 x 10 ⁸
5. JGM	28/11/1955	08/05/2008	5,0 x 10 ⁸
6. RP	03/02/1950	26/05/2008	3,75 x 10 ⁸
7. JVAS	23/10/1968	12/08/2008	4,06 x 10 ⁸
8. ISD	20/10/1950	04/09/2008	5,0 x 10 ⁸
9. CP	02/11/1959	11/09/2008	2,11 x 10 ⁸
10.NAR	20/08/1973	09/10/2008	5,0 x 10 ⁸
11.MAP	12/10/1973	23/04/2009	5,0 x 10 ⁸
12. SBC	29/09/1959	27/08/2009	5,0 x 10 ⁸
13. PMS	18/04/1972	03/09/2009	4,99 x 10 ⁸
14. NCC	10/07/1961	10/12/2009	5,0 x 10 ⁸
15. RRS	24/12/1948	29/03/2010	5,0 x 10 ⁸
16. FCC	02/10/1941	22/04/2010	4,84 x 10 ⁸
17. RFB	21/09/1951	07/10/2010	3,49 x 10 ⁸
18. ES	05/08/1959	03/02/2011	5,0 x 10 ⁸
19. CMM	17/04/1944	28/07/2011	3,35 x 10 ⁸
20. LPM	25/05/1950	02/10/2011	5,0 x 10 ⁸
21. TEF	12/04/1953	22/03/2012	5,0 x 10 ⁸
22. AAR	24/05/1950	29/03/2012	2,29 x 10 ⁸
23. AALS	23/04/1971	26/04/2012	5,0 x 10 ⁸
24. JL	30/10/1954	04/10/2012	5,0 x 10 ⁸

ANEXOS

ANEXO A–Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



2ª VIA

Curitiba, 02 de junho de 2005.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dr. Ricardo João Westphal
Nesta

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO DA MEDULA ÓSSEA NO TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 31 de maio de 2005. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.
Protocolo CEP/HC 1001.040/2005-03

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 02 de novembro de 2005.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem um tipo de doença denominado de: **CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA (SEM CAUSA DEFINIDA)** e esta sendo convidado a participar de um estudo intitulado: **TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO DA MEDULA ÓSSEA NO TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é testar a possibilidade de melhorar a concentração do coração (força de bombeamento) com a possível formação de novos vasos e novas fibras do músculo cardíaco.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames clínicos laboratoriais, eletrocardiográficos, radiológicos, teste ergométrico, de medula óssea e de imagens como: ecocardiograma, cintilografia, ressonância nuclear magnética e hemodinâmico, internação, consultas médicas periódicas, repetição dos exames para controle mensal e a cada três meses novamente, reinternação se necessário e a manutenção dos medicamentos já usados.
- d) Como qualquer outro tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados a agulhadas, coleta de sangue, punção da medula óssea, realização de cateterismo cardíaco prévio para afastar o diagnóstico de doença coronária e para a infusão de celular tronco nas coronárias.
- e) Os riscos que envolvem seu tratamento são: muito baixo (uma pessoa em 10 mil cateterismo cardíaco poderá apresentar mínimo risco 1:10.000)
- f) Para tanto você deverá comparecer no ambulatório da cardiologia clínica de Células Tronco Hospital das Clínicas do UFPR para consultas médicas de avaliação inicial e acompanhamento, exames de laboratório, radiográficos, eletrocardiográficos, teste ergométrico, ecocardiogramas, cintilografia miocárdica, ressonância nuclear magnética, cateterismo cardíaco, punção de medula óssea e internação, após os exames iniciais e o tratamento com transplante de células tronco, os exames serão repetidos em 3,6,9 e 12 meses iniciais, posteriormente a cada 6 meses e ou anualmente.
- g) Contudo os benefícios esperados são: melhora da contração do coração, do cansaço e da falta de ar e do inchaço das pernas se houver.
- h) O médico DR. RICARDO JOÃO WESTPHAL, fones: (041) 3336.2035, 3267.4559, 9974.8569, deverá ser contatado, sendo o responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento através de consultase dos exames já mencionados, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- i) Você também, se desejar poderá optar por tratamento alternativo o que já esta sendo proposto. Este tratamento alternativo consiste em: **MANTER O TRATAMENTO ATUAL QUE VOCÊ JÁ ESTA FAZENDO.**
- j) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes e depois do estudo.
- l) Neste estudo não será utilizado um gripo controle ou placebo. (O que significa que você RECEBERÁ o tratamento convencional AJUSTANDO-SE AS DOSES DOS MEDICAMENTOS E O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCOS DE SEU QUADRIL.)

m) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem liberdade de recusar a participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confiabilidade seja mantida, ou seja, seu nome não apareça.

o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa referentes aos exames, não são da responsabilidade do paciente.

p) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DO PARANÁ.

q) Durante o estudo, você não deverá ingerir OUTROS MEDICAMENTOS DIFERENTES DOS JÁ PRESCRITOS, caso seja necessário deverá informar tal fato.

Eu, _____, _____ anos, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo o qual fui convidado(a) a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Curitiba, de _____ de 2009,

PACIENTE

DR. RICARDO JOÃO WESTPHAL
PESQUISADOR

Testemunha: _____

ANEXO C – Laudos de Hemodinâmica



ACS, 37a

14467 DATA: 28/06/07

REG.08600538

COD. 97-004-057

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.2) **Complicações:** Ausentes.3) **Manometria em mmhg:**

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE	128	0	14	
AO	128	76		91

Manometria:

1. Pressões normais em ventrículo esquerdo e aorta.

4) **CINEANGIOCARDIOGRAFIA:**

Ventrículo esquerdo com aumento do volume sistólico final e volume diastólico final devido a uma hipcontratilidade difusa +++/4+. Valva mitral de boa mobilidade e competência.

5) **CINECORONARIOGRAFIA:**

Circulação coronariana direita dominante.

- 1) Coronária direita irriga parte da parede posterior do ventrículo esquerdo, sem lesão obstrutiva.
- 2) Coronária esquerda bifurcada apresenta: Tronco sem lesão.
 - a) Ramo descendente anterior sem lesão obstrutiva.
 - b) Ramo circunflexo sem lesão obstrutiva.
- 3) Não se observa circulação colateral.

6) **CONCLUSÃO:**

- 1) *Miocardiopatia dilatada.*
- 2) *Coronária sem lesões obstrutivas.*

OBS: O exame foi complementado com infusão seletiva em Ramo descendente anterior, ramo circunflexo e coronária direita respectivamente, 10 ml, 6 ml e 4 ml de células-tronco autólogas.

Dr. Ronaldo R.L. Bueno

CRM 7341

AAR

16961

DATA

29/03/12

REG. 11395341

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas por meio de punção da artéria femoral direita.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	103	64		77

INTERPRETAÇÃO: pressões normais.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.

2) Ramo circunflexo: longo, sem lesão. Marginais sem lesão.

3) Coronária direita: relativamente pequena, sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins direito até o óstio coronariano e realizado coronariografia após uso de vasodilatador IC. Avançado fio guia 0,014 juntamente com cateter de infusão, sendo realizado infusão de 04 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Em seguida, avançado cateter guia Judkins esquerdo até óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 e cateter de infusão no ramo circunflexo e realizado infusão de 06 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto. Após, posicionado o cateter de infusão no ramo descendente anterior, sendo realizada infusão de 10 ml de solução de células-tronco em cinco minutos.

6) CONCLUSÃO:

1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*

2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

AAL

17007

DATA

26/04/12

REG. 22567799

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	88		50	63

INTERPRETAÇÃO: hipotensão sistêmica.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, trifurcado.

1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.

2) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.

3) Ramo diagonalis: sem lesão.

4) Coronária direita: origina distalmente apenas o ramo descendente posterior, sem lesão.

Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins direito até o óstio coronariano e realizado coronariografia após uso de vasodilatador IC. Avançado fio guia 0,014 juntamente com cateter de infusão, sendo realizado infusão de 04 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído o cateter guia direito por esquerdo, posicionado no óstio coronariano e realizada coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 no ramo circunflexo e colocado na porção proximal cateter de infusão, sendo realizado infusão de 04 ml de células-tronco autóloga em 02 minutos. Após, posicionado com auxílio de fio guia 0,014 o cateter de infusão na porção proximal do ramo descendente anterior, sendo realizado infusão de 10 ml de solução de células-tronco em cinco minutos. Finalmente, após posicionar o cateter de infusão no ramo diagonalis, foi infundido neste ramo 02 ml de solução de células-tronco em 01 minuto.

6) CONCLUSÃO:

1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*

2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

CP

15103 DATA: 11/09/08

REG.20123257

Cod. 02.11.02.001-0

- 1) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas.
- 2) Procedimento realizado por meio de punção da artéria femoral direita. Sem complicação.
- 3) **MANOMETRIA:**
Pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, trifurcado.
Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
Circunflexo: longo, sem lesão. Marginais sem lesão.
Ramo Diagonális: grande e de bom calibre, sem lesão.
Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO:

Entubado o óstio coronariano direito com cateter guia, posicionado fio guia 0,14 e após avançado cateter de infusão (AMICATH) e por meio deste cateter realizado infusão de 05 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01 ml por minuto.

Em seguida, entubado o óstio da coronária esquerda e após posicionar fio guia no ramo circunflexo foi avançado cateter de infusão e injetado no início do ramo 05 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01 ml por minuto.

Reposicionado então o cateter de infusão no ramo descendente anterior e injetado 06 ml da solução contendo células-tronco em seis minutos.

Por último, posicionado o cateter de infusão no início do ramo diagonalis e injetado 04ml da solução de células-tronco a uma velocidade de 1,0 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

Procedimento de infusão de célula-tronco autólogas com sucesso.

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

CMM

16593

DATA 28/07/11

REG. 22251686

02.11.02.01-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Complicação: reação vagal e espasmo de coronária direita, que respondeu parcialmente a mononitrato de isossorbida. Por permanecer ainda ao final do procedimento com algum grau de espasmo, orientei transferir a paciente para o UTI para monitorização e manutenção da medicação vasodilatadora coronariana. Hemodinamicamente estável.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	106	62		79

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

- 1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 2) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 3) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia por Judkins esquerdo até óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 no ramo descendente anterior e avançado microcateter que foi posicionado no início deste ramo, sendo então infundido 10 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Após, posicionado o microcateter no início do ramo circunflexo e infundido 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Trocado o cateter guia Judkins esquerdo por um cateter guia direito, entubado o óstio coronariano, sendo na sequência avançado fio guia 0,014 com microcateter que foi posicionado proximal na coronária direita. Neste momento a paciente apresentou reação vagal com bradicardia e hipotensão, tendo retirado o fio guia com o microcateter imediatamente da coronária e injeção de contraste revelou presença de espasmo importante no início do vaso. Paciente foi medicada com atropina e infusão rápida de solução fisiológica além de vasodilatador, havendo regressão parcial do espasmo e estabilização hemodinâmica. Devido à permanência do espasmo, não foi reposicionado o microcateter na coronária e foi realizado infusão de 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto diretamente através do cateter guia.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Espasmo da coronária direita.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



EMTP

14707

DATA: 13/12/07

REG.06408834

COD.97-004-057

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Pressões em Aorta Normais. Não houve complicações.

3) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

4) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Introdução de uma guia 0,014, posicionado distal no ramo descendente anterior. Avançado cateter de infusão (AMICATH) posicionado no ramo descendente anterior sendo realizado infusão de 10 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01ml por minuto, antes da origem do primeiro diagonal.

Retirado cateter de infusão e fio guia e reposicionado no ramo circunflexo e realizado infusão de 05 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto antes da origem do primeiro marginal.

Retirado conjunto cateter infusão, fio guia e cateter guia esquerdo. Avançado cateter guia direito até o óstio coronariano, introdução de fio guia 0,014 e posicionado distal na coronária direita. Avançado cateter infusão e posicionado na coronária direita, sendo infundido 05ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto, no início da coronária direita antes da origem de qualquer ramo.

5) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Miocardiopatia dilatada.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

Dr. Ronaldo R. L. Bueno
CRM 7341

ES

16487 DATA 03/02/11

REG. 15188111

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas.
 Complicação: reação vagal.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	106		62	79

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.

2) Ramo circunflexo: sem lesão. Origina dois ramos marginais que não apresentam lesão obstrutiva.

3) Coronária direita: sem lesão. Descendente posterior, ventricular posterior e posterolaterais sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins direito até o óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 distal e após cateter de infusão no início da coronária direita e realizada infusão de 05 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído a cateter guia por Judkins esquerdo, sendo avançado fio guia na direção do ramo descendente anterior e na sequência posicionado proximal cateter de infusão, por onde foi infundido 10 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Após, retirado cateter de infusão e fio guia, sendo direcionado o fio guia para o ramo circunflexo e após posicionado a cateter de infusão no início deste ramo e iniciado infusão de células-tronco na velocidade de 02 ml por minuto. Durante infusão neste ramo (03 ml de células-tronco), a paciente apresentou mal estar com bradicardia e hipotensão, injeção de contraste mostrou fluxo lento coronariano, sendo parado a infusão das células-tronco, retirado o cateter de infusão e fio guia e medicado a paciente com atropina e infusão rápida de solução fisiológica, havendo retorno da frequência cardíaca, melhora da pressão arterial e dos sintomas da paciente. Como havia ainda 02 ml de solução com células-tronco, este foi infundido diretamente no tronco da coronária esquerda.

Obs.: ao final do procedimento, realizada coronariografia que mostrou retorno do fluxo coronariano ao padrão normal.

6) CONCLUSÃO:

1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*

2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



FCC

15980

DATA 22/04/10

REG. 21646610

02.11.02.001-

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE				
AO	83		55	67

INTERPRETAÇÃO: hipotensão sistêmica.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins direito até o óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado na coronária direita fio guia 0,014. Avançado cateter para infusão e posicionado proximal na coronária direita e infudido a uma velocidade de 02 ml por minuto um total de 05 ml de células-tronco autólogas.

Substituído a cateter guia por Judkins esquerdo e entubado o óstio coronariano Avançado fio guia 0,014 e posicionado no ramo descendente anterior, sendo então com o auxílio do fio guia deixado o cateter de infusão proximal neste ramo e infudido 10 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Finalmente, com o auxílio do fio guia, o caterter de infusão foi posicionado proximal no ramo circunflexosendo infudido 5,0 ml de células-tronco neste ramo a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

IBL, 42a

14700 DATA: 06/12/07

REG.17817230
COD.97-004-057

COD. 97-207-004

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.2) **Complicações:** Ausentes.**3) Manometria em mmHg:**

	PS	PD1	PD2	PM
AO	108		75	89

Manometria:

1. Pressões normais em ventrículo esquerdo e aorta.

4) CINEANGIOCARDIOGRAFIA:

Ventrículo esquerdo com grande aumento do volume sistólico final e volume diastólico final devido a uma hipocontratilidade difusa +++/+++/4+. Valva mitral de boa mobilidade e permite refluxo para o átrio esquerdo +/+/4+.

5) CINECORONARIOGRAFIA:

Circulação coronariana esquerda dominante.

- 1) Coronária direita irriga apenas o ventrículo direito, sem lesão obstrutiva.
- 2) Coronária esquerda bifurcada de tronco curto sem lesão obstrutiva.
 - a) Ramo descendente anterior tipo IV, longo, calibroso e sem lesão obstrutiva.
 - b) Ramo circunflexo com importante trajeto átrio-ventricular, calibroso e sem lesão obstrutiva.
- 3) Não se observa circulação colateral.

6) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Introdução de uma guia 0,014, posicionando-a distalmente no ramo descendente anterior. Introdução de um cateter de infusão posicionando-o no terço inicial antes de qualquer ramo. Infundido 8ml em 5 minutos de uma solução contendo células-tronco autóloga retiradas previamente de medula óssea.

Introdução de uma guia 0,014 posicionando-a distalmente no ramo circunflexo. Introdução de um cateter de infusão posicionando-o no terço inicial antes da origem de qualquer ramo. Infundido por 10 minutos 10 ml de uma solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea.

7) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Miocardiopatia.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso, sem complicações.*

Dr. Ronaldo R.L. Bueno
CRM 7341

ISD

15090

DATA: 04/09/08

REG. 21247669

Cod. 02.11.02.001-0

- 1) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas.
- 2) Procedimento realizado por meio de punção da artéria femoral direita. Sem complicação.

3) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

Descendente anterior: sem lesão. Diagonagrande e calibrosa, sem lesão.

Circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.

Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

4) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO:

Entubado o óstio da coronária esquerda com cateter guia Judkins esquerdo e após posicionar fio guia 0,014 no ramo descendente anterior foi avançado cateter de infusão (AMICATH) e injetado no início do ramo 10 ml de solução de células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01 ml por minuto.

Reposicionado então o cateter de infusão no ramo circunflexo e injetado 05 ml da solução contendo células-tronco em 05 minutos.

Em seguida, entubado o óstio coronariano direito com cateter guia Judkins direito, posicionado fio guia 0,014 e após avançado cateter de infusão e por meio deste cateter realizado infusão de 05ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01 ml por minuto.

5) CONCLUSÃO:

Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



JVAS

15060

DATA: 12/08/08

REG.21359491

COD.211020010

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

Manometria em mmHg:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	121		77	91

Pressões normais em ventrículo esquerdo e aorta.

3) CINECORONARIOGRAFIA:

Circulação Coronária direita dominante.

1) Coronária direita irriga parte da parede posterior do ventrículo esquerdo, sem lesões obstrutivas.

2) Coronária esquerda bifurcada apresenta:

a) Ramo diagonalis largo sem lesão obstrutiva.

b) Ramo circunflexo de tamanho médio sem lesões obstrutivas.

3) Ramo descendente anterior de origem anormal no 1/3 inicial próximo ao óstio da coronária direita, sem lesões obstrutivas.

4) INFUSÃO DE CÉLULA TRONCO AUTÓLOGA:

Infundido 5 ml de célula-tronco hematopoética autóloga à 1 ml por minuto respectivamente na coronária direita, no ramo descendente anterior, no ramo circunflexo e no ramo diagonalis. Totalizando 20ml infundidos no tempo de 20 minutos.

5) CONCLUSÃO:

Procedimento conduzido com sucesso, sem complicação ou algum efeito adverso.

Dr. Ronaldo R. L. Bueno
CRM 7341

JGM

14912

DATA:

08/05/08

REG.21283509

Cod. 02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, trifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

4) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Introdução de uma guia 0,014, posicionado distal no ramo descendente anterior. Avançado cateter de infusão (AMICATH) posicionado no ramo descendente anterior sendo realizado infusão de 06 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01ml por minuto, antes da origem do primeiro diagonal.

Retirado cateter de infusão e fio guia e reposicionado no diagonalis e realizada infusão de 04 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01 ml por minuto.

Retirado cateter de infusão e fio guia e reposicionado no ramo circunflexo e realizado infusão de 04 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto antes da origem do primeiro marginal.

Retirado conjunto cateter infusão, fio guia e cateter guia esquerdo. Avançado cateter guia direito até o óstio coronariano, introdução de fio guia 0,014 e posicionado distal na coronária direita. Avançado cateter infusão e posicionado na coronária direita, sendo infundido 04ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto, no início da coronária direita antes da origem de qualquer ramo.

5) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

JL

17347

DATA

29/11/12

REG. 22726587

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	100		50	67

INTERPRETAÇÃO: hipotensão diastólica.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.

2) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.

3) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins esquerdo até óstio coronariano e realizado coronariografia após uso de vasodilatador IC. Posicionado fio guia 0,014 no ramo descendente anterior e após cateter de infusão, sendo realizado infusão de 10 ml de solução de células-tronco em cinco minutos. Após posicionado fio guia e cateter de infusão em ramo circunflexo e infundido 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído o cateter esquerdo por direito, avançado até o óstio coronariano e realizado coronariografia. Avançado fio guia 0,014 juntamente com cateter de infusão, sendo realizado infusão de 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*

2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

LPM

16708

DATA

06/10/11

REG. 18636620

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	118		68	85

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, trifurcado.

- 1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 2) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 3) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins direito até o óstio coronariano e realizado coronariografia após uso de vasodilatador IC. Avançado fio guia 0,014 juntamente com cateter de infusão, sendo realizado infusão de 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Avançado cateter guia Judkins esquerdo até óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 no ramo diagonalis e após cateter de infusão, sendo realizado infusão de 02ml de células-tronco em um minuto. Após posicionado fio guia e cateter de infusão em ramo descendente anterior e infundido 10 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto. Devido angulação acentuada do ramo circunflexo, não foi possível avançar com fio guia neste vaso, sendo então infundido o restante das células-tronco (03 ml) diretamente no tronco da coronária esquerda.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

MAP

15358 DATA: 23/04/09

REG. 21681440

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE				
AO	115		86	99

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Após entubação do óstio coronariano direito com cateter guia Judkins direito, foi introduzido fio guia 0,014 juntamente com cateter balão, sendo posicionado a porção distal do cateter balão no início da coronária direita e realizado infusão de 05 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 02ml por minuto.

Substituído então o cateter guia direito por cateter guia Judkins esquerdo e entubado o óstio coronariano esquerdo. Avançado conjunto fio guia 0,014 com cateter balão, sendo posicionado a parte distal do cateter balão no início do ramo circunflexo, sendo infundido 05 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Finalmente o cateter balão foi posicionado no início do ramo descendente anterior, sendo então infundido 10 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Miocardiópatia dilatada.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



MRO

14815

DATA: 13/03/08

REG.18988453

COD.97-004-057

1) Técnica – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas.
Não houve complicações.

3) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

4) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Introdução de uma guia 0,014, posicionado distal no ramo descendente anterior. Avançado cateter de infusão (AMICATH) posicionado no ramo descendente anterior sendo realizado infusão de 08 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 01ml por minuto, antes da origem do primeiro diagonal.

Retirado cateter de infusão e fio guia e reposicionado no ramo circunflexo e realizado infusão de 06 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto antes da origem do primeiro marginal.

Retirado conjunto cateter infusão, fio guia e cateter guia esquerdo. Avançado cateter guia direito até o óstio coronariano, introdução de fio guia 0,014 e posicionado distal na coronária direita. Avançado cateter infusão e posicionado na coronária direita, sendo infundido 06ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 01ml por minuto, no início da coronária direita antes da origem de qualquer ramo.

5) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Miocardiopatia dilatada.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

Dr. Ronaldo R. L. Bueno
CRM 7341

15155

DATA: 09.10.08

NAR

REG. 21341207

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE				
AO	101		43	68

INTERPRETAÇÃO: hipotensão diastólica em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Após entubação do óstio coronariano direito com cateter guia Judkins direito, foi introduzido fio guia 0,014 e posicionado distal na coronária. Avançado cateter de infusão (AMICATH), posicionado no início da coronária, sendo realizado infusão de 05 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 02ml por minuto.

Retirado cateter de infusão e cateter guia Judkins direito que foi trocado por Judkins esquerdo, entubado o óstio coronariano, sendo então avançado fio guia 0,014 e posicionado distal no ramo circunflexo. Posicionado no início deste ramo cateter de infusão, sendo infundido 05 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Reposicionado fio guia e cateter de infusão na porção proximal do ramo descendente anterior, sendo então infundido 10 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Miocardiomatía dilatada.*
- 3) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



NCC

15769

DATA: 10/12/09

REG.21811475

COD.97-004-057

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria e veia femorais direita.

2) Cateterismo cardíaco esquerdo, coronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Complicação: reação vagal no início do procedimento.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	80		40	53

INTERPRETAÇÃO: hipotensão sistêmica.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Após entubação da coronária direita com cateter guia Judkins direito, foi introduzido fio guia 0,014, posicionado distal neste vaso. Avançado cateter balão e posicionado no início da coronária direita, sendo realizado infusão de 05 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído o cateter guia por Judkins esquerdo, posicionado fio guia no ramo circunflexo e em seguida cateter balão no início deste ramo, sendo infundido 05 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto. Reposicionado o fio guia 0,014 no ramo descendente anterior e em seguida cateter balão no início deste ramo por onde foi infundido 10 ml de células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

PMS

15564

DATA: 03/09/09

REG. 21743860

COD.97-004-057

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria e veia femorais direita.

2) Cateterismo cardíaco esquerdo, coronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicação.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	100		62	74

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Após entubação da coronária direita com cateter guia Judkins direito, foi introduzido fio guia 0,014, posicionado distal neste vaso. Avançado cateter balão e posicionado no início da coronária direita, sendo realizado infusão de 05 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído o cateter guia por Judkins esquerdo, posicionado fio guia 0,014 no ramo descendente anterior e em seguida cateter balão por onde foi infundido 10 ml de células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto. Reposicionado o cateter balão no ramo circunflexo e infundido 05 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

REUNIDES RIBEIRO DOS SANTOS
REG. 01150650

15932

DATA 30/03/10

COD. 02.11.02.001-0

1) Técnica – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Complicações: Ausentes.

3) Manometria em mmHg:

	PS	PD1	PD2	PM
V				
E				
A	100		56	87
O				

Manometria:

1. Pressões normais em aorta.

4) CINECORONARIOGRAFIA:

Circulação coronariana direita dominante.

1) Coronária direita irriga parte da parede posterior do ventrículo esquerdo, com irregularidades parietais, sem lesão obstrutiva.

2) Coronária esquerda bifurcada apresenta:

a) Ramo descendente anterior com irregularidades parietais, sem lesão obstrutiva.

b) Ramo circunflexo com irregularidades parietais, sem lesões obstrutiva.

3) Não se observa circulação colateral.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMOPOÉTICO AUTÓLOGA:

Introdução de uma guia 0,014 posicionando-o distalmente sequencialmente ramo descendente anterior, ramo circunflexo e coronária direita.

Em cada uma da coronária sequencialmente é introduzida um catéter de infusão, posicionando-o logo após a sua origem.

Infundido na coronária direita 8 ml de célula-tronco e 10 ml no ramo circunflexo e ramo descendente anterior 12ml cada.

Procedimento sem intercorrência.

Dr. Ronaldo Rocha Loures Bueno

CRM 7341

RFB

16272 DATA 07/10/10

REG. 19820130

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE				
AO	129		69	92

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Origina pequenos diagonais.
- 3) Ramo circunflexo: longo, irrigando até próximo à face inferior do ventrículo esquerdo, sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: relativamente pequena, originando apenas o ramo descendente posterior, sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins esquerdo até o óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado no ramo circunflexo que irriga a maior parte do ventrículo esquerdo fio guia 0,014 e após posicionado no início deste ramo cateter de infusão (Amicath) e infundido 09 ml de solução com células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Reposicionado com auxílio do fio guia o cateter de infusão no início do ramo descendente anterior e infundido 08 ml de solução com células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído a cateter guia por Judkins direito e entubado o óstio coronariano. Avançado fio guia 0,014 e posicionado distal na artéria e na sequência posicionado no início cateter de infusão. Infundido 03 ml de solução de células-tronco a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263



RP

14940

DATA: 26/05/08

REG.09258400

COD.211020010

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com coronariografia e infusão de células-troncos autólogas.
Não houve complicações.

Manometria em mmHg:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	98		61	78

3) CINECORONARIOGRAFIA:

Circulação Coronária direita dominante.

1) Coronária direita irriga moderada parte da parede posterior do ventrículo esquerdo, com irregularidades parietais, sem lesão obstrutiva.

2) Coronária esquerda bifurcada apresenta:

a) Ramo descendente anterior tipo IV, com irregularidades parietais, sem lesões obstrutivas.

b) Ramo circunflexo sem lesão obstrutiva.

4) DURANTE O PROCEDIMENTO FOI INFUNDIDO CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS AUTÓLOGAS NAS SEGUINTE PROPORÇÕES:

Coronária direita infundida 05 ml em 5 minutos.

Coronária circunflexa 4,2 ml em 4 minutos.

Coronária descendente anterior 10,8 ml em 9 minutos e 30 segundos.

5) CONCLUSÃO:

1) *Coronárias sem lesões obstrutivas.*

2) *Infusão de células-tronco autólogas com sucesso sem complicações.*

Dr. Ronaldo R. L. Bueno

CRM 7341

SBC

15552 DATA: 27/08/09

REG.01355805

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas. Não houve complicações.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AD				
VD				
TP				
CP				
VE				
AO	131		69	93

INTERPRETAÇÃO: pressões normais em aorta.

4) CORONARIOGRAFIA:

- 1) Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.
- 2) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.
- 3) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.
- 4) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Após entubação do óstio coronariano direito com cateter guia Judkins direito, foi introduzido fio guia 0,014 juntamente com cateter balão, sendo posicionado a porção distal do cateter balão no início da coronária direita e realizado infusão de 06 ml de solução contendo células-tronco autólogas retiradas previamente da medula óssea, a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído então o cateter guia direito por cateter guia Amplatz esquerdo e entubado o óstio coronariano esquerdo. Avançado conjunto fio guia 0,014 com cateter balão, sendo posicionado a parte distal do cateter balão no início do ramo descendente, sendo infundido 08 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02 ml por minuto. Finalmente o cateter balão foi posicionado no início do ramo circunflexo, sendo então infundido 06 ml de células-tronco autólogas a uma velocidade de 02ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

- 1) *Coronária sem lesões obstrutivas.*
- 2) *Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.*

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263

TEF

16945

DATA

22/03/12

REG. 20724412

02.11.02.001-0

1) **Técnica** – Seldinger, via artéria femoral direita.

2) Cateterismo cardíaco com cinecoronariografia e infusão de células-troncos autólogas.

3) MANOMETRIA:

	PS	PD1	PD2	PM
AO	89		58	69

INTERPRETAÇÃO: hipotensão sistêmica.

4) CORONARIOGRAFIA:

Coronária esquerda: tronco sem lesão, bifurcado.

1) Descendente anterior: sem lesão. Diagonais sem lesão.

2) Ramo circunflexo: sem lesão. Marginais sem lesão.

3) Coronária direita: sem lesão. Ramos sem lesão.

5) INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS:

Avançado cateter guia Judkins esquerdo até óstio coronariano e realizado coronariografia. Posicionado fio guia 0,014 no ramo descendente anterior e após cateter de infusão, sendo realizado infusão de 10 ml de solução de células-tronco em cinco minutos. Após posicionado fio guia e cateter de infusão em ramo circunflexo e infundido 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

Substituído o cateter esquerdo por direito, avançado até o óstio coronariano e realizado coronariografia após uso de vasodilatador IC. Avançado fio guia 0,014 juntamente com cateter de infusão, sendo realizado infusão de 05 ml de células-tronco autóloga a uma velocidade de 02 ml por minuto.

6) CONCLUSÃO:

1) Coronária sem lesões obstrutivas.

2) Procedimento de infusão de células-tronco autólogas com sucesso.

Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
CRM 6263