

Incidência de Arritmias Ventriculares após Terapia Celular em Pacientes com Cardiomiopatia Chagásica

Incidence of Ventricular Arrhythmias after Stem Cell Therapy in Patients with Chagas Cardiomyopathy

Adriana Sebba Barroso de Souza, Weimar Kunz Sebba Barroso Souza, Sandra Araujo Costa, Elis Marra de Moreira Freitas, Gustavo Carvalho, Luís Antônio Batista Sá, Salvador Rassi

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) – Brasil

Resumo

Fundamento: O tratamento com células-tronco nas diversas cardiomiopatias pode estar relacionado ao aumento nas arritmias.

Objetivos: Determinar se a injeção intracoronária de células-tronco em portadores de cardiomiopatia chagásica está associada ao aumento da incidência de arritmias ventriculares, comparado ao Grupo Controle.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, que avaliou o prontuário de 60 pacientes que participaram de estudo transversal anterior. Foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, medicamentos utilizados e variáveis do Holter, que demonstraram presença de arritmia complexa. O Holter foi realizado em quatro momentos: randomização, 2, 6 e 12 meses de seguimento. O Grupo Controle recebeu tratamento medicamentoso e injeção intracoronária de placebo e o Grupo Estudo tratamento medicamentoso e implante autólogo de células-tronco.

Resultados: Não houve diferença entre os Grupos Controle e Estudo nos critérios de arritmia analisados. Na análise intragrupo, foi encontrada diferença com significância entre os exames de Holter do Grupo Estudo na variável total de extrasístoles ventriculares comparada à basal, sendo entre de $p = 0,014$ entre Holter na randomização e Holter aos 2 meses, $p = 0,004$ entre Holter na randomização e Holter aos 6 meses, e $p = 0,014$ entre Holter na randomização e Holter aos 12 meses. A variável taquicardia ventricular não sustentada entre Holter na randomização e Holter aos 6 meses apresentou $p = 0,036$.

Conclusão: A injeção intracoronária de células-tronco não aumentou a incidência de arritmia ventricular complexa em pacientes com cardiomiopatia chagásica, comparada ao Grupo Controle. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):489-494)

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas; Transplante de Células-Tronco; Cardiomiopatia Chagásica.

Abstract

Background: Treatment with stem cells in several cardiomyopathies may be related to the increase in arrhythmias.

Objectives: To determine whether intracoronary injection of stem cells in patients with Chagas cardiomyopathy is associated with increased incidence of ventricular arrhythmias, compared to the Control Group.

Methods: A retrospective cohort study that evaluated the medical records of 60 patients who participated in a previous cross-sectional study. The following data were collected: age, gender, drugs used and Holter variables that demonstrated the presence of arrhythmias. Holter was performed in four stages: randomization, 2, 6 and 12 months segments. The Control Group received medical treatment and intracoronary injection of placebo and the Study Group had drug treatment and autologous stem cell implant.

Results: There was no difference between Control Group and Study Group when analyzing the arrhythmia criteria. In the intra-group analysis, significant difference was found between the Holter tests of the Study Group for the variable total ventricular premature beats when compared with baseline, with $p = 0.014$ between Holter at randomization and Holter at 2 months, $p = 0.004$ between Holter at randomization and Holter at 6 months, and $p = 0.014$ between Holter at randomization and Holter at 12 months. The variable non-sustained ventricular tachycardia between Holter at randomization and Holter at 6 months showed $p = 0.036$.

Conclusion: The intracoronary injection of stem cells did not increase the incidence of ventricular arrhythmias in patients with Chagas cardiomyopathy compared to the Control Group. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):489-494)

Keywords: Arrhythmias, Cardiac; Stem Cell Transplantation; Chagas Cardiomyopathy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Adriana Sebba Barroso de Souza •

Universidade Federal de Goiás, - Av. Esperança, s/n - Setor Itatiaia. CEP 74001-970, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: adrianasebba@cardiol.br

Artigo recebido em 22/09/2013; revisado em 17/12/2013; aceito em 18/12/2013.

DOI: 10.5935/abc.20140053

Introdução

Nas últimas décadas, a Insuficiência Cardíaca (IC) emergiu como problema de saúde pública. Kannel, a partir de estudos epidemiológicos obtidos no Framingham Heart Study, estimou que, nos Estados Unidos, existam 5 milhões de portadores de IC, com aproximadamente 400 mil novos casos por ano. No Brasil, presume-se que o problema tenha a mesma magnitude¹.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), ainda que a transmissão vetorial tenha sido interrompida em países como Brasil, Chile e Uruguai, a prevalência de doentes com cardiopatia chagásica crônica foi estimada entre 18 e 20 milhões de indivíduos na América Latina, com 300 mil novos casos a cada ano, e 50 mil mortes anuais associados à doença².

A despeito do impacto amplamente favorável com as novas drogas para o tratamento da IC, essa progride e o prognóstico dos pacientes permanece reservado e com reduzida Qualidade de Vida e sobrevida. Assim, existe um enorme interesse e necessidade de se buscarem novas alternativas terapêuticas que venham proporcionar efeitos benéficos na evolução desses pacientes³.

Dos novos procedimentos terapêuticos um dos mais promissores parece ser a terapia celular.

No Brasil, estudos preliminares, com inclusão de número limitado de pacientes, demonstraram que a utilização de células-tronco da medula óssea é segura e potencialmente efetiva em pacientes com IC^{4,5}.

As células-tronco apresentam um potencial intrínseco para arritmia, principalmente relacionada à sua falta comum de integração eletromecânica no miocárdio destinatário, sendo também importante reconhecer que os pacientes elegíveis para terapia de substituição de células são propensos a desenvolver arritmias devido à doença cardíaca de base⁶.

O estudo de Satsuki Fukushima forneceu evidências experimentais de que a injeção intramiocárdica direta de células-tronco da medula óssea pode induzir a arritmias ventriculares graves nos primeiros 14 dias após a injeção intramiocárdica em modelos insuficiência cardíaca crônica⁷.

O objetivo deste trabalho foi comparar a frequência de arritmia ventricular entre um grupo de pacientes que recebeu injeção intracoronariana de células-tronco com um grupo controle.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, com protocolo número 179/2011.

Trata-se de uma análise retrospectiva de uma coorte de pacientes participantes de um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego e randomizado incluídos no Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMRTCC) – braço cardiopatia chagásica, realizado no Serviço de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

A amostra foi constituída por 60 pacientes incluídos no referido protocolo no período de abril de 2006 a novembro de 2009 e que tiveram seguimento de pelo menos 1 ano a partir da randomização. Esta foi uma amostra de conveniência. Os critérios de inclusão foram: ter sido incluído no estudo e ter realizado os exames de Holter durante o período de acompanhamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos de forma duplo-cega: o Grupo Controle (GC) recebeu tratamento medicamentoso adequado e otimizado para IC e injeção intracoronária de placebo; o Grupo Estudo (GE) recebeu, além do tratamento medicamentoso adequado, o implante autólogo de células-tronco derivado de aspirado de medula óssea. Randomizaram-se 34 pacientes no GE e 26 no GC. A coleta dos dados foi realizada no período de janeiro a julho de 2012 por meio do prontuário médico. Essa randomização foi feita pelo estudo EMRTCC a nível nacional, o que justifica o fato de que, no Serviço de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, os grupos tenham ficado com amostras diferentes.

Foram coletados dados referentes à idade (em anos); sexo (masculino ou feminino); óbito (sim ou não); medicamentos utilizados (bloqueador do sistema renina-angiotensina, digitálicos, inibidor da enzima conversora de angiotensina, espironolactona, diuréticos, amiodarona, betabloqueadores); o número e a viabilidade das células-tronco usadas para o transplante.

A presença de arritmia foi avaliada a partir do Holter. Os exames de Holter foram realizados na randomização (basal – Holter 1) e aos 2 (Holter 2), 6 (Holter 3) e 12 (Holter 4) meses de seguimento. Os critérios avaliados no Holter foram o total de batimentos, de extrasístoles ventriculares, de extrasístoles supraventriculares, total de Taquicardia Ventricular Não Sustentada (TVNS), e de episódios de Taquicardia Ventricular Sustentada (TVS). Foi considerada como TVNS a presença de três ou mais batimentos ventriculares ectópicos consecutivos em um intervalo de 30 segundos, com frequência cardíaca acima de cem batimentos por minuto, enquanto TVS foi considerada a presença de batimentos ventriculares ectópicos por um período maior que 30 segundos ou que causasse instabilidade hemodinâmica em qualquer intervalo de tempo com frequência cardíaca acima de cem batimentos por minuto. Para efeito do estudo, foi considerado arritmia ventricular um aumento na incidência no total de TVNS e episódios de TVS.

Análise estatística

Os dados foram digitados no *software Excel* para Windows e analisados por meio do *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* nas versões 17.0 e 19.0.

A idade foi apresentada em média e desvio padrão e o sexo em frequência absoluta e relativa.

O teste de Fisher foi utilizado para comparar a frequência de utilização de medicamentos entre GE e o GC.

Após aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov para as variáveis quantitativas obtidas no Holter, foram realizados o teste de *t* de Student, para as variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann Whitney, para aquelas com distribuição não normal. Esses testes foram utilizados para comparação entre grupos.

Para comparar as variáveis do Holter em diferentes momentos intragrupo, utilizou-se o teste *t* de Student ou Wilcoxon, para a escolha a distribuição dos dados. O teste de Wilcoxon foi usado na comparação das porcentagens dos achados em relação ao total de batimentos das variáveis: salvas de TVNS e total de episódios de TVS, em relação ao Holter em diferentes momentos intragrupos, para verificar a existência ou não de diferença significativa entre os Holter.

Para todas as análises, foi fixado o nível de 95% de confiança, ou seja, considerou-se $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Os pacientes incluídos, apresentavam a média de faixa etária de $50,7 \pm 9,6$ anos, sendo 70% (42) do sexo masculino e 30% (18) do sexo feminino. Ocorreram dez óbitos no GE e nove no GC durante os 12 meses de acompanhamento.

A viabilidade das células-tronco foi de 98% nos dois grupos. A quantidade de células no GC foi, em média,

de $2,75 \times 10^8$ e, no GE, $2,62 \times 10^8$. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Os dados do Holter foram apresentados na Tabela 1, também não havendo diferença entre os grupos com relação às variáveis que demonstraram presença de arritmia nos exames de Holter em nenhum dos momentos (randomização, 2 meses, 6 meses e 12 meses de seguimento).

Quando comparado o Holter 1 (randomização) aos demais, no GE, houve diferença significativa entre o total de extrassístoles ventriculares em todas as comparações, diferença no total de batimentos e TVNS entre os exames de Holter 1 e 3 (Tabela 2).

A mesma análise foi realizada no GC (Tabela 3), porém sem apresentar significância estatística.

Foi realizada uma avaliação estatística no GE com as variáveis TVNS e TVS de forma percentual em relação ao total de batimentos do Holter, a qual não apresentou significância na análise intragrupo (Tabela 4). Essa avaliação foi realizada devido à observação de que o número total de

Tabela 1 – Apresentação das variáveis obtidas por meio do Holter realizado na randomização (Holter 1), 2 meses (Holter 2), 6 meses (Holter 3) e 12 meses (Holter 4) de seguimento no estudo, n = 60, Goiânia, Goiás, 2010

Variável	Grupo Estudo	Grupo Controle	Valor de p
Holter 1	(n = 34)	(n = 26)	
Total de batimentos	81.209,33 ± 17.417,57	86.343,54 ± 17.474,21	0,189
Total de extrassístoles ventriculares	2.685,18 ± 3.052,48	2.640,06 ± 3.412,12	0,435
Total de extrassístoles supraventriculares	926,77 ± 3.659,93	2.330,33 ± 9.875,09	0,514
TVNS	5,15 ± 12,02	3,79 ± 5,68	0,744
Total de episódios de TVS	0,00 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-
Holter 2	(n = 32)	(n = 26)	
Total de batimentos	89.474,62 ± 10.906,01	88.457,09 ± 20.175,04	0,994
Total de extrassístoles ventriculares	3.764,00 ± 5.313,65	3.611,22 ± 4.549,22	0,478
Total de extrassístoles supraventriculares	1.363,07 ± 4.609,85	457,41 ± 1.703,04	0,994
TVNS	29,92 ± 135,33	14,77 ± 33,31	0,456
Total de episódios de TVS	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-
Holter 3	(n = 28)	(n = 21)	
Total de batimentos	92.394,25 ± 11.519,21	94.715,06 ± 19.856,30	0,836
Total de extrassístoles ventriculares	4.817,48 ± 6.152,71	5.072,41 ± 7.508,33	0,379
Total de extrassístoles supraventriculares	1.893,07 ± 5.341,60	2.580,45 ± 9.623,00	0,809
TVNS	30,11 ± 135,37	24,12 ± 56,53	0,956
Total de episódios de TVS	2,11 ± 10,96	0,0 ± 0,0	0,277
Holter 4	(n = 26)	(n = 16)	
Total de batimentos	96.965,00 ± 10.386,72	91.487,25 ± 16.403,77	0,255
Total de extrassístoles ventriculares	9.713,17 ± 1.8607,40	4.234,29 ± 4.010,05	0,459
Total de extrassístoles supraventriculares	1.480,58 ± 2.957,37	2.477,79 ± 8.422,73	0,862
TVNS	19,17 ± 36,47	2,25 ± 4,59	0,117
Total de episódios de TVS	0,12 ± 0,61	0,0 ± 0,0	0,400

Teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$. TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

Tabela 2 – Comparação entre os exames de Holter realizados no Grupo Estudo durante os 12 meses de seguimento, n = 60, Goiânia, Goiás, 2010

Variável	Total de batimentos*	Total de extrassístoles ventriculares**	Salvas de TVNS**	Total de episódios de TVS**
Holter 1 vs. Holter 2	0,524	0,014***	0,070	1,000
Holter 1 vs. Holter 3	0,024***	0,004***	0,036***	0,317
Holter 1 vs. Holter 4	0,083	0,014***	0,375	0,102

* Foi usado o teste Student; ** No total de batimentos e teste Wilcoxon; *** no total de extrassístoles ventriculares TVNS e episódios TVS e encontro significância $p < 0.05$ nos itens

Holter 1: realizado na randomização; Holter 2: realizado com 2 meses de seguimento; Holter 3: realizado com 6 meses de seguimento; Holter 4: realizado com 12 meses de seguimento. TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

Tabela 3 - Comparação entre os exames de Holter realizados no Grupo Controle durante os 12 meses de seguimento, n = 60, Goiânia, Goiás, 2010

Variável	Total de batimentos*	Total de extrassístoles ventriculares**	Salvas de TVNS**	Total de episódios de TVS**
Holter 1 vs. Holter 2	0,026***	0,239	0,984	1,000
Holter 1 vs. Holter 3	0,014***	0,161	0,975	0,317
Holter 1 vs. Holter 4	0,015***	0,128	0,061	1,000

* Foi usado o teste Student; ** No total de batimentos e teste Wilcoxon; *** no total de extrassístoles ventriculares TVNS e episódios TVS e encontro significância $p < 0.05$ nos itens

Holter 1: realizado na randomização; Holter 2: realizado com 2 meses de seguimento; Holter 3: realizado com 6 meses de seguimento; Holter 4: realizado com 12 meses de seguimento. TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

Tabela 4 – Teste de comparação das variáveis taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e taquicardia ventricular sustentada (TVS) de forma percentual nos exames de Holter com 2 meses, 6 meses e 12 meses de seguimento, n = 60, Goiânia, Goiás, 2010

Comparação	Controle		Pesquisa	
	Salvas de TVNS (p)	Total de episódios TVS (p)	Salvas de TVNS (p)	Total de episódios TVS (p)
Holter 1 vs. Holter 2	0,904	1,000	0,286	1,000
Holter 1 vs. Holter 3	0,796	0,317	0,198	1,000
Holter 1 vs. Holter 4	0,753	1,000	0,381	0,317

Teste Wilcoxon; $p < 0,05$. Holter 1: realizado na randomização; Holter 2: realizado com 2 meses de seguimento; Holter 3: realizado com 6 meses de seguimento; Holter 4: realizado com 12 meses de seguimento.

batimentos, assim como a TVNS, teve aumento nos exames de Holter de seguimento.

Não houve diferença estatística quanto às medicações para o tratamento da IC utilizadas pelos pacientes nos dois grupos, no momento da randomização (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo, não foi encontrado aumento do número de extrassístoles ventriculares isoladas, quando comparado com GC, em concordância com estudos de Vilas Boas e cols.^{4,8}. Os estudos de Vilas Boas e cols.^{4,8} apresentaram pacientes com perfil semelhante ao nosso. Foram estudados 28 pacientes chagásicos em classe funcional III e IV do *New York Heart Association* (NYHA). Vilas Boas e cols.^{4,8}, tal qual este estudo, avaliaram pacientes com cardiomiopatia em estágio avançado e comprovaram a segurança quanto à gênese de arritmias nesse grupo de pacientes.

Dentro do GE, que recebeu as células-tronco, é possível perceber aumento na densidade de extrassístoles ventriculares, ao comparar o Holter basal com os realizados posteriormente com 2, 6 e 12 meses de seguimento, tendo essa diferença significado estatístico. De tal modo, é possível ponderar que houve aumento na incidência de extrassístole ventricular quando comparada com o basal do próprio grupo. Em discordância com o estudo HEBE⁹ realizado na Holanda, que avaliou 200 pacientes isquêmicos que receberam a terapia celular e infusão de células-tronco dentro de 12 horas do evento isquêmico, com excelente perfil de segurança, o presente estudo não apresentou eventos de arritmia grave.

Quando se analisou a presença de TVNS comparando com o basal do próprio GE, observou-se diferença entre Holter 1 e o Holter 3 com significância estatística. Tal fato está em desacordo com o estudo multicêntrico randomizado STAR-HEART¹⁰, que analisou 191 pacientes com miocardiopatia isquêmica e que, em seu seguimento, apresentaram melhora da arritmia naqueles tratados com célula-tronco.

Tabela 5 – Análise dos medicamentos em uso pelos pacientes no momento da randomização, n = 60, Goiânia, Goiás, 2010

Variável	Grupo Estudo (n = 34) n (%)	Grupo Controle (n = 26) n (%)	Valor de p
BRA	7 (25,9)	10 (30,3)	0,212
Digitálicos	14 (51,9)	14 (42,4)	0,158
IECA	8 (29,6)	10 (30,3)	0,222
Espironolactona	19 (70,4)	21 (63,6)	0,188
Diuréticos	19 (70,4)	25 (75,8)	0,206
Amiodarona	10 (37,0)	11 (33,3)	0,204
Betabloqueadores	2 (7,4)	12 (36,4)	0,171

Fonte: prontuário dos pacientes. Teste Fisher. BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Na análise de dados TVNS e TVS, de forma percentual em relação ao total de batimentos, ficou claro que esse aumento foi de forma proporcional e sem significância estatística, tal qual como nos estudos multicêntricos BOOST¹¹ e TOPCARE-AMI¹², que avaliaram pacientes com miocardiopatia isquêmica e não encontraram aumento no número de eventos de arritmias ventriculares.

A terapia com células-tronco tem sido usada em várias cardiopatias diferentes com um bom perfil de segurança¹³.

Conclusão

A insuficiência cardíaca crônica é progressiva, apesar do tratamento farmacológico intensivo, e permanece como uma doença grave em todo mundo. Por conseguinte, são necessários regimes de tratamento que, em adição ao convencional, possam melhorar a Qualidade de Vida, e aumentar o desempenho ventricular e a sobrevida.

O tratamento com células de medula óssea não cura a doença de Chagas, mas tenta reparar os danos causados durante anos ou até décadas de agressão ao miocárdio.

Nossos dados sugerem que o transplante de células-tronco da medula óssea para o miocárdio de pacientes com Insuficiência Cardíaca de etiologia chagásica, com insuficiência cardíaca classes III e IV, não apresentou aumento na incidência de taquicardia ventricular sustentada, mas apresentou aumento

de taquicardia ventricular não sustentada entre Holter na randomização e no Holter aos 6 meses no Grupo Estudo, bem como aumentou a densidade de EV extrassístoles ventriculares no Grupo Estudo. Na análise percentual, não houve aumento significativo de taquicardia ventricular não sustentada e nem de taquicardia ventricular sustentada.

Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Costa SA, Freitas EMM, Carvalho G; Análise e interpretação dos dados: Souza ASB, Sá LAB; Análise estatística: Souza ASB; Redação do manuscrito: Souza ASB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza WKS, Souza ASB, Rassi S.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Adriana Sebba Barroso de Souza pela Universidade Federal de Goiás.

Referências

- Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5(2):167-73.
- Engels D, Savioli L. Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases. *Trends Parasitol.* 2006;22(8):363-6.
- Almeida DR. Avanços no tratamento clínico da insuficiência cardíaca. In: Barreto AC, Bocchi EA. *Insuficiência cardíaca, Local: Segmento*, 2003. p. 251-67.
- Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota AC, Almeida AJ, et al. Bone marrow cell transplantation in chagas' disease heart failure: report of the first human experience. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(4):325-31.
- Bocchi EA, Bacal F, Guimarães G, Mendroni A, Mocelin A, Filho AE, et al. Granulocyte-colony stimulating factor or granulocyte-colony stimulating factor associated to stem cell intracoronary infusion effects in non ischemic refractory heart failure. *Int J Cardiol.* 2010;138(1):94-7.
- Menasché P. Stem cell therapy for heart failure: are arrhythmias a real safety concern? *Circulation.* 2009;119(20):2735-2740.
- Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR, Yamahara K, Felkin LE, Lee J, et al. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation.* 2007;115(17):2254-61.

Artigo Original

8. Vilas-Boas F, Feitosa CS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):159-66.
9. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, Tijssen JC, van der Giessen WJ, Tio RA, et al; HEBE Investigators. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE Trial. *Eur Heart J.* 2011;32(14):1736-47.
10. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-HEART study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):721-9.
11. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST Trial. *Eur Heart J.* 2009;30(24):2978-984.
12. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;108(18):2212-8.
13. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(15):1807-18.