

# TEMAS LIVRES DIVERSOS

192

## RAPAMICINA MODIFICA O TÔNUS VASCULAR DE AORTAS ISOLADAS DE RATO.

MILTON MACEDO SOARES NETO, VALTER CORREIA LIMA, ALEXANDRE HOLTHAUSEN CAMPOS

EPM/UNIFESP, SÃO PAULO.

**Introdução:** A reestenose pós-angioplastia coronariana tem sido controlada de maneira marcante pelo uso dos stents recobertos com rapamicina (RP). **Objetivo:** Como efeitos inibitórios sobre a proliferação de células endoteliais potencialmente deletérios para o sistema cardiovascular têm sido relatados durante o uso oral da RP, o presente estudo avalia os efeitos "in vitro" dessa droga sobre a função endotelial. **Métodos:** Aortas de rato com (E+) ou sem (E-) endotélio foram preparadas para registro isométrico. Respostas contráteis à noradrenalina e relaxantes à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio foram obtidas na ausência e na presença de diferentes concentrações de RP, mantida em contato com as preparações por diferentes intervalos de tempo.

**Resultados:** A RP (100 ng/ml) aumentou de maneira discreta, mas significativa, as respostas contráteis de aortas E+ à NE ( $74 \pm 4\%$  para  $101 \pm 7\%$ ,  $N=16$ ,  $p<0.001$ ). Essa diferença desapareceu para concentrações maiores de RP (1000 ng/ml,  $N=8$ ). Nas mesmas condições, nenhuma das concentrações de RP testadas modificaram o relaxamento induzido pela ACh (dependente de endotélio,  $N=6$ ). As contrações induzidas pela NE em aortas E- não foram significativamente afetadas pela RP (1000 ng/ml,  $N=6$ ). Contudo, nessas preparações as curvas concentração-resposta de relaxamento ao NS (independente de endotélio) foram significativamente deslocadas para a direita ( $N=6$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusão:** A administração aguda de RP promove alterações significativas no tônus muscular de aorta isolada de rato principalmente por redução do relaxamento independente do endotélio.

193

## THERAPEUTIC POSTNATAL NEOVASCULARIZATION MEDIATED BY HUMAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IS AN AGE-DEPENDENT PROCESS.

Larry J. Diaz Sandoval, Toshinori Murayama, Christoph Kalka, Marcy Silver, Hong Ma, Takayuki Asahara, Jeffrey M. Isner, Douglas W. Losordo.

Cardiovascular Research, St.Elizabeth's Medical Center, Boston, USA.

**Background:** Endothelial progenitor cells (EPCs) from young subjects may promote therapeutic neovascularization (NV). Whether EPCs from aged patients are effective is unknown. We evaluated the hypothesis that aging could affect the therapeutic contribution of human EPCs to postnatal NV. **Methods:** Human mononuclear cells were isolated from peripheral blood samples and EPCs were cultured ex vivo for 1 week under selected conditions. EPCs isolated from old patients ( $77 \pm 2$  years old,  $n=10$ ) (OEPCs) were compared with those obtained from young individuals ( $36 \pm 2$  years old,  $n=10$ ) (YEPCs) after blinded, systemic administration of 500000 EPCs to athymic nude mice with unilateral hindlimb ischemia. NV and reconstitution of blood flow in lower limbs were assessed using Laser Doppler Perfusion Imaging.

**Results:** On day 28, the ratios of lower limb salvage, necrosis, and auto-amputation in OEPCs-treated mice were significantly worse than in YEPCs-treated mice (9.1, 81.8, and 11.8 % vs 58.8, 29.4, and 9.1%;  $P<0.05$ ). Blood flow was also significantly impaired in mice receiving OEPCs ( $0.42 \pm 0.09$  vs  $0.69 \pm 0.08$ ;  $P<0.05$ ). In vitro migration assay of EPCs in response to recombinant human Vascular Endothelial Growth Factor showed that significantly less OEPCs migrated when compared to YEPCs ( $111 \pm 27$  vs  $184 \pm 19$  cell/mm sq;  $P<0.005$ ).

**Conclusion:** Aging impairs the therapeutic contribution of EPCs to postnatal NV. OEPCs are less effective in stimulating postnatal NV than YEPCs. Strategies to enhance mobilization and/or modulate EPCs may be needed to optimize their contribution to NV in older patients.

194

## INJEÇÕES INTRAMIOCÁRDICAS POR CATETER PARA O TRANSPLANTE DE CÉLULAS MONONUCLEARES DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA GRAVE.

André LS Sousa, Hans Dohmann, Suzana Alves, Carlos Falcão, Constantino Gonzales, Guilherme Silva, Nelson Mattos, André Feijó, Emerson Perin

Hospital Pro-Cardiaco e Texas Heart Institute

**FUNDAMENTOS** - O implante intra-miocárdico de células e genes com o cateter NOGA foram descritos, porém estes estudos excluíram pts com grave disfunção do VE.

**OBJETIVOS** - Avaliamos a segurança do transplante intra-miocárdico por cateter de células mononucleares da medula óssea (TIM CMN-MO) em pts com grave cardiopatia isquêmica.

**MÉTODOS** - 14 pts (60 + 10 anos, 12 homens) com FE =  $20 \pm 10\%$  e defeito de perfusão reversível à cintigrafia com MIBI foram submetidos a aspiração MO na crista ilíaca e a seguir CMN-MO foram isoladas. Todos tinham doença multi-vascular não revascularizável. No sistema NOGA a região isquêmica a ser injetada foi delineada (voltagem unipolar [UniV]  $>6,9$  mV e contratilidade reduzida - linear local shortening [LLS] $<12\%$ ). Ecocardiogramas antes e após 1,6,12,24 e 48 horas do TIM, assim como dosagens de CK-MB massa e troponina I antes e até 48h após foram realizadas.

**RESULTADOS** - Foram injetadas CMN-MO em  $15 \pm 2$  pontos/pt, totalizando  $25,5 \pm 6,3$  milhões de CMN/pt. Pontos injetados tiveram UniV= $9,6 \pm 1,9$  mV e LLS= $6,1 \pm 3,6\%$  distribuídos em parede inferior ( $n=6$ ), lateral( $n=14$ ), anterior ( $n=2$ ) e septal ( $n=5$ ). O tempo de TIM foi  $81 \pm 18$  minutos. Houve um evento menor (congestão pulmonar) e houve elevação de troponina I ( $3,0 \pm 1,5$  mcg/l, normal até 0,5), enquanto a CK-MB massa não se elevou. Nenhum derrame pericárdico foi observado. Todos tiveram alta hospitalar em 48 horas.

**CONCLUSÃO** - Este é o primeiro estudo a demonstrar a segurança das injeções intra-miocárdicas de células utilizando cateter em pts com grave cardiopatia.

195

## CD34+ CELLS FROM PATIENTS WITH CORONARY ISCHEMIA INDUCE MYOCARDIAL SALVAGE AND FUNCTIONAL RECOVERY VIA THERAPEUTIC NEOVASCULARIZATION IN MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION.

Larry Diaz, Atsuhiko Kawamoto, Young-Sup Yoon, Toshinori Murayama, Kengo Kusano, Takayuki Asahara, Jeffrey Isner, Douglas Losordo,

St.Elizabeth's Med Ctr, USA.

**Objectives:** We investigated the hypothesis that CD34+ cells (CD34c) from patients with documented coronary ischemia could induce therapeutic myocardial neovascularization (NV). **Methods:** Mononuclear cells (MNCs) and CD34c (separated by magnetic beads) were isolated from blood samples of healthy subjects ( $n=5$ ), and patients with positive stress test ( $n=7$ ). After inducing myocardial infarction by ligation of the left anterior descending artery, 4 groups of athymic nude rats received an intravenous injection of: A) 100000 CD34c from healthy subjects ( $n=6$ ); B) 100000 CD34c from patients ( $n=9$ ); C) 100000 MNCs from patients ( $n=9$ ); and D) PBS (control;  $n=11$ ). Capillary density (Cap) was measured by endothelial cell staining. The area of left ventricular (LV) fibrosis was assessed histologically. **Results:** After 4 weeks, Cap (mean + SEM) was significantly greater in B than in C and D ( $276.7 \pm 15.5$  vs  $176.4 \pm 11.3$ , and  $88.3 \pm 5.4$ /mm sq;  $P<0.01$ ), as well as the maximum LV dP/dt ( $2994 \pm 143$  vs  $1639 \pm 139$ , and  $1681 \pm 108$  mmHg/sec;  $P<0.01$ ). Percent LV fibrosis area was significantly reduced in B ( $17 \pm 1.1\%$ ) compared to C ( $25.6 \pm 2.4\%$ ;  $P<0.05$ ), and D ( $29.8 \pm 1.8\%$ ;  $P<0.01$ ). Fractional shortening was significantly less impaired in B than in C and D ( $-26.4 \pm 3.2$  vs  $-45 \pm 5.5$ , and  $-55.5 \pm 2.6\%$ ;  $P<0.01$ ). Regional wall motion score was significantly better in B than in C ( $23.8 \pm 1.1$  vs  $29.9 \pm 2.1$ ;  $P<0.01$ ). **Conclusion:** Our findings suggest that CD34c from patients with myocardial ischemia promote therapeutic NV that leads to preservation of global LV function and myocardial salvage (as shown by inhibition of LV fibrosis).

## 196

### TOMOGRAFIA POR MÚLTIPLOS DETECTORES NA DETERMINAÇÃO DA PLACA CORONÁRIA INSTÁVEL

IBRAIM PINTO, AMANDA SOUZA, VALTER ISHIKAWA, LUIZ MATOS, ALEXANDRE ABIZAID, ANDREA ABIZAID, FAUSTO FERES, LUIZ TANAJURA, J EDUARDO SOUZA.

HCOR E INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

**Objetivo:** A tomografia computadorizada por múltiplos detectores (TCMD) tem obtido sucesso na realização de imagens não-invasivas das artérias coronárias. Ela apresenta grande sensibilidade para determinar de cálcio nos diferentes territórios arteriais e define a presença de placas gordurosas. Por sua elevada resolução espacial ela poderia ser empregada para determinar a existência de placas de ateroma instáveis (PI). Sua utilidade para esta finalidade porém ainda não foi determinada. O objetivo deste trabalho foi avaliar a contribuição da TCMD para diagnosticar a presença de PI.

**Métodos:** Avaliamos 200 pacientes com diagnóstico de insuficiência coronária, que apresentavam angina estável (Grupo I - GI) ou instável (Grupo II - GII), que foram submetidos à TCMD entre setembro de 2000 e Fevereiro de 2001.

**Resultados:** Havia 100 pacientes no GI e 100 no GII. O índice de cálcio coronário era  $234 \pm 76$  no GI e  $258 \pm 98$  no GII ( $p=ns$ ). A TCMD mostrou obstrução de  $54 \pm 8\%$  no GI e  $58 \pm 12\%$  no GII e também mostrou menor quantidade de placas apenas gordurosas ou mistas no GI (32) do que no GII (74,  $p<0,05$ ). Ela identificou remodelamento positivo apenas no GII (48 pacientes). Já no GI havia mais placas com remodelamento negativo (67 vs. 8,  $p<0,05$ ) e não havia sinais de acidentes ou irregularidades de placas, identificados em 19 pacientes do GII. Ao final de um ano de evolução, houve eventos coronários apenas em pacientes do GII.

**Conclusão:** A TCMD mostrou potencial para a identificação de PI, podendo ser útil para complementar o estudo invasivo das coronárias.

## 197

### TOMOGRAFIA POR MÚLTIPLOS DETECTORES NA AVALIAÇÃO TARDIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA

VALTER ISHIKAWA, AMANDA SOUZA, IBRAIM PINTO, LUIZ MATOS, ALEXANDRE ABIZAID, ANDREA ABIZAID, FAUSTO FERES, LUIZ TANAJURA, J EDUARDO SOUZA.

HCOR E INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

**Objetivo:** A tomografia computadorizada por múltiplos detectores (TCMD) tem obtido sucesso na realização de imagens não-invasivas das artérias coronárias. Ela apresenta elevada resolução espacial ela poderia ser empregada para determinar a patência de enxertos empregados em pacientes tratados cirurgicamente. Sua utilidade para esta finalidade porém ainda não foi determinada e foi o objetivo deste trabalho.

**Métodos:** Avaliamos 400 pacientes na fase tardia de revascularização do miocárdio pela TCMD entre 5 e 20 dias antes da realização do cateterismo invasivo (CI).

**Resultados:** A cirurgia havia sido realizada  $11 \pm 4$  anos antes da TCMD e havia 940 enxertos, sendo 360 arteriais e 580 venosos. A TCMD mostrou que 130 enxertos venosos não exibiam nenhuma obstrução, 131 mostravam algum grau de redução da luz e 319 estavam ocluídos. Por outro lado, havia 340 enxertos arteriais normais e 20 ocluídos. O CI confirmou os achados da TCMD em relação aos enxertos normais e ocluídos, tantos arteriais como venosos, mas a TCMD super-estimou o grau de obstrução no grupo intermediário (TCMD =  $78 \pm 17\%$ , CI =  $64 \pm 8\%$ ,  $p<0,05$ ). Por outro lado, havia obstrução no leito nativo, distal ao enxerto em 75 pacientes pela TCMD e em 89 pela CI. Nos casos em que houve discordância entre os métodos as lesões localizavam-se em ramos diagonais ou marginais.

**Conclusão:** A TCMD pode avaliar os resultados tardios dos enxertos usados para o tratamento cirúrgico, contudo ela pode super-estimar a gravidade da obstrução e pode não diagnosticar a progressão de lesões no leito nativo de ramos secundários.

## 198

### HETEROLOGOUS TRANSPLANTATION OF CD34+ CELLS FROM SUBJECTS WITH ISCHEMIC DISEASE INDUCES THERAPEUTIC NEOVASCULARIZATION IN MODEL OF HINDLIMB ISCHEMIA.

Larry Diaz, Toshinori Murayama, Oren Tepper, Kengo Kusano, Marianne Kearney, Atsuhiko Kawamoto, Takayuki Asahara, Jeffrey Isner, Douglas Losordo,

St. Elizabeth's Med Ctr, Boston - USA.

**Objectives:** We assessed the hypothesis that administration of adult human CD34+ cells (CD34+c) from subjects with ischemic diseases could promote neovascularization in peripheral ischemic tissues.

**Methods:** Mononuclear cells (MNCs) were isolated from blood samples of patients with either peripheral or myocardial ischemia ( $n=7$ ,  $59 \pm 10$  years old). CD34+c were selected by magnetic beads. After surgical induction of hind-limb ischemia, 3 groups of 5 athymic nude rats received intramuscular injections of: A) 100000 CD34+c; B) 500000 CD34+c; and C) 500000 unselected MNCs (control). Blood flow recovery (BFR) was assessed using Laser Doppler Perfusion Imaging (LDPI), recorded blindly for 4 weeks, and expressed as LDPI ratio (mean  $\pm$  SEM ischemic/control limb). Capillary density (CD) was measured by endothelial cell staining. A subset of CD34+c was fluorescently labeled (Di-I) and administered in the same fashion to track their fate.

**Results:** On day 28, group B demonstrated the greatest BFR vs group C ( $0.609 \pm 0.095$  vs  $0.427 \pm 0.048$ ;  $P<0.05$ ), as well as significantly increased CD ( $712 \pm 75/\text{mm}^2$  vs  $467 \pm 27/\text{mm}^2$ ;  $P<0.01$ ). BFR in rats from group A ( $0.559 \pm 0.025$ ) did not significantly differ from group C ( $P=NS$ ). Di-I labeled CD34+c incorporated in the vessels and stained positive for endothelial cell marker.

**Conclusions:** Circulating CD34+c from patients with clinical evidence of ischemia are capable of endothelial differentiation in vivo and can induce therapeutic neovascularization in ischemic tissues, supporting the use of autologous cell therapy in the treatment of patients with ischemic syndromes.



**200****ABLAÇÃO TRANSLUMINAL PERCUTÂNEA DA ARTÉRIA SEPTAL NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA**

CLÁUDIO V. DE MORAES, CLÁUDIO A. R. DE MORAES, CARLOS A. M. GOTTSCHALL, CARLOS R. CARDOSO, ROGÉRIO SARMANTO-LEITE, CRISTIANO CARDOSO

SERVIÇO DE HEMODINÂMICA DO INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RS/FUC - PORTO ALEGRE, RS, BRASIL

**Introdução:** A Ablação Transluminal Percutânea da Artéria Septal foi introduzida com procedimento terapêutico na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Sendo reservada para pacientes com classe funcional avançada com terapia plena e como alternativa a cirurgia ou marcapasso DDD.

**Pacientes e métodos:** De Maio de 2001 a Março de 2003, foram estudados 10 pacientes (6 mulheres), com idade de 51,7+/- 10,43 anos, sintomáticos (NYHA classe III), com terapia ótima, sendo 5 pacientes (50%) utilizavam marcapasso DDD. Após cateterização seletiva da artéria coronária esquerda, foi analisada a anatomia dos ramos perfurantes septais, e posteriormente ocluídos (1,1 ramos/paciente) com injeção de 4,3ml de álcool absoluto. Realizaram-se curvas de retirada pré e pós ablação e determinação do gradiente sistólico.

**Resultados:** A alcoolização da artéria septal determinou necrose miocárdica com elevação enzimática (CK 681,3UI, CK-MB 68,5 UI). Produziu redução imediata do gradiente ventricular em 100% dos paciente e abolição completa em 50%. A média do gradiente pré-procedimento foi de 78,2+/-50,7 e pós de 19,2+/-34,3mmHg. Na avaliação clínica, 30 dias após o procedimento, todos os paciente seguidos apresentaram melhora dos sintomas, NYHA pré de 2,8 e pós de 1,25. Foi evidenciado bloqueio atrio-ventricular total, em dois pacientes, que foram tratados com marcapasso definitivo.

**Conclusão:** A ablação septal é efetiva na redução do gradiente ventricular e na melhora dos sintomas. Séries maiores e com seguimento longo são necessárias para definir seu papel terapêutico e prognóstico.