

# HÁ PROLIFERAÇÃO DE CARDIOMIÓCITOS NO INFARTO?<sup>1</sup>

THERE IS PROLIFERATION OF CARDIOMYOCYTES IN INFARCTION?

Nicodemos de Telles PONTES FILHO<sup>2</sup>, Luciano MONTENEGRO<sup>3</sup>, Fernando Antônio NEVES<sup>4</sup>, Sidclay ARAÚJO<sup>5</sup>, Jorge GERMANO<sup>6</sup> e Mariana Lúcia Correia Ramos COSTA<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** pesquisa de proliferação de cardiomiócitos no infarto. **Metodologia:** foram colhidas amostras de tecido miocárdico de cadáveres do Serviço de Verificação de Óbito, de 19 homens e 03 mulheres. Essas amostras foram coradas com hematoxilina e eosina. Somente as amostras classificadas como infarto foram coradas com o marcador Ki 67. O caso controle foi uma amostra de linfonodo, corado com o marcador de proliferação nuclear Ki67. Realizada também a análise morfométrica dos cardiomiócitos, com objetiva de 10X, em áreas de infarto e em área normal, comparando-se o perímetro e a área dos mesmos. **Resultados:** nos 22 casos selecionados não foi observado nenhum núcleo de cardiomiócito marcado com Ki-67, evidenciando uma provável ausência de mitose. Em relação à análise morfométrica, o aumento do perímetro e área dos cardiomiócitos em área infartada, em relação à área normal, foi, estatisticamente, significativa. **Conclusão:** Acreditamos que a metodologia empregada, coloração com hematoxilina e eosina e marcação com Ki-67, não é suficientemente precisa para a detecção da proliferação de cardiomiócitos, requerendo-se futuros trabalhos com maiores recursos metodológicos.

**Descritores:** infarto; índice mitótico; cardiomiócitos; cardiomioplastia

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado no departamento de patologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

<sup>2</sup> Doutor, professor e coordenador do mestrado em patologia da UFPE

<sup>3</sup> Doutor, professor do departamento de patologia da UFPE

<sup>4</sup> Mestrando do departamento de patologia da UFPE

<sup>5</sup> Mestrando do departamento de patologia da UFPE

<sup>6</sup> Doutorando do curso de medicina da UFPE

<sup>7</sup> Mestranda do departamento de patologia da UFPE

## INTRODUÇÃO

O número totais de óbitos por doença isquêmica do coração, no Brasil, em 2004, foi 86.791 ( com taxa de mortalidade específica de 47,80 por 1000 mil habitantes) correspondendo à segunda maior causa de morte por doenças cardiovasculares em 2004, sendo superada apenas pelas doenças cerebrovasculares. <sup>1</sup>

Os cardiomiócitos representam apenas 1/3 do total das células cardíacas, contudo compõem 70-80% do conteúdo cardíaco. <sup>2</sup> Os cardiomiócitos são células altamente diferenciadas e logo após os primeiros anos de vida param de se multiplicar, fazendo com que o crescimento do coração seja consequência da hipertrofia e não da hiperplasia celular. <sup>3</sup>

A remodelação pós-infarto ocorre em resposta a estímulos desencadeados por agentes mecânicos ou humorais sobre o tecido cardíaco <sup>4</sup>. A incapacidade do coração em normalizar o estresse de parede resulta na dilatação progressiva e deterioração da função contrátil. <sup>5</sup>

O paradigma de que existem determinados órgãos e tecidos onde as células têm alto grau de diferenciação e, conseqüentemente, potenciação nula, ou seja, não podem se replicar, vêm paulatinamente sendo quebrado. <sup>6</sup> Até, recentemente, o coração era considerado um órgão plenamente diferenciado, incapaz de se regenerar após injúria grave. Contudo, Olivetti <sup>7</sup>, descreveu a presença de hiperplasia de células miocárdicas em ratos adultos com hipertrofia cardíaca direita. Kajstura, relatou que em corações humanos existem 14 miócitos por milhão que estão em mitose. Segundo o autor em situações de doença isquêmica cardíaca terminal ou cardiomiopatia dilatada há um aumento de cerca de dez vezes desse índice ( 152 miócitos por milhão e 131 miócitos por milhão respectivamente). <sup>8,9</sup>

Em virtude das controvérsias que ainda existem sobre a replicação de cardiomiócitos, objetivou-se determinar evidências ou não dessa proliferação nas amostras de tecido infartado colhidas em corações humanos.

## MÉTODO

### Material

Foram selecionadas amostras colhidas de tecido miocárdico de cadáveres do Serviço de Verificação de Óbito de 19 homens e 03 mulheres. Essas amostras foram processadas

com parafina e coradas com hematoxilina e eosina. Foi feita a classificação histológica ( figuras 01 e 02) com a ajuda do médico patologista do serviço. Os fragmentos foram encaminhados para o processamento histológico no Laboratório de histotecnologia do SVO. As amostras foram colocadas em fixadores por 24h para ulterior inclusão em blocos de parafina.

Em seguida, realizou-se a coloração pelo antígeno Ki-67 de todas as amostras.

### Método imunohistoquímico

Foi realizada a recuperação antigênica, técnica de recuperação de antígenos com a finalidade de expor os epitopos teciduais para as reações imuno-histoquímicas.

Os cortes foram incubados com o antígeno Ki – 67 (Dako, Carpinteria, CA, EUA). Após a incubação, os cortes foram submetidos a três banhos de solução tampão TRIS-HCL, pH 7,4. Em seguida foi realizada a incubação com anticorpo secundário, pertencente ao Kit LSAB+ Peroxidase (LSAB® System, Streptavidin-HRP, Dako Corporation, Carpinteria, CA, EUA, código K0675), A revelação da reação foi executada com a solução cromógena contendo 25mg de 3,3' diaminobenzidina (DAB - Sigma Chemical, St. Louis, EUA, código D5637) diluídos em 100 ml de tampão TRIS-HCL pH 7,4, acrescido de 1,20 ml de peróxido de hidrogênio 10 volumes por 5 minutos.

Foi utilizado como controle metástase de carcinoma em linfonodo. Os casos foram considerados positivos quando se identificava cor castanha no núcleo das células estudadas.

### Morfometria

Realizada a análise morfométrica dos cardiomiócitos, com objetiva de 10X, em áreas de infarto e em área normal, comparando-se o perímetro e a área dos mesmos. As células foram fotografadas e medidas pelo programa motic image plus 2.0 com câmera digital acoplada.

### Análise dos Dados

Os dados foram apresentados em tabelas e/ou gráfico com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2003. Para comparação entre as variáveis

quantitativas ( 2 grupos), foi utilizado o teste Student (distribuição normal). O teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi usado para variáveis quantitativas. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

### **Considerações éticas**

A coleta do material só foi iniciada após esse trabalho ser apresentado e aprovado pela Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco.

### **RESULTADOS**

Das 22 lâminas coradas com HE observamos que 21 eram de infarto crônico ( figura 01) e 1 de infarto agudo ( figura 02).

A grande maioria dos casos ( 20 casos) ocorreram em pacientes com idade maior ou igual a 50 anos e apenas 2 casos ocorreram em pacientes com idade inferior a 50 anos. ( tabela 02 e gráfico 04)

Em todos os casos não foi observado nenhum núcleo de cardiomiócito marcado com Ki-67 evidenciando uma provável ausência de proliferação de cardiomiócitos. ( figura 06).

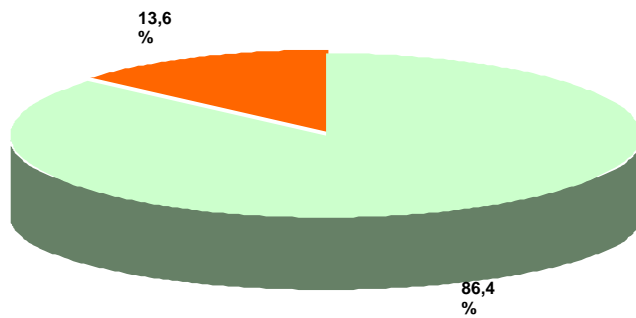
Realizamos, então, a análise morfométrica do perímetro e área dos cardiomiócitos em áreas infartadas e normais de cada amostra ( figuras 03 e 04) e os dados foram colocados na tabela 3. Verificou-se que o aumento da área e do perímetro dos cardiomiócitos na área infartada, em comparação com a área normal, foi estatisticamente significativa.

**Tabela I:** Relação das amostras colhidas em corações humanos adultos segundo número da lâmina, sexo, idade e tipo histológico do infarto

<i>Pact</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	Tipo histológico de infarto
1778-09	M	50	crônico
1082-09	M	95	crônico
0917-09	M	53	crônico
1679-09	M	78	crônico
0873-09	M	81	crônico
1780-09	F	56	crônico
1965-09	F	48	crônico
0544-09	M	60	crônico
0709-09	F	78	crônico
0606-09	M	59	crônico
0599-09	M	58	crônico
5066-09	M	56	crônico
6067-09	M	63	crônico
6321-09	M	49	agudo
6351-09	M	70	crônico
6354-09	M	60	crônico
6235-09	M	82	crônico
6673-09	M	50	crônico
6674-09	M	62	crônico
6569-09	M	59	crônico
6820-09	M	79	crônico
6813-09	M	44	crônico

**Tabela II:** Relação entre sexo, idade e tipo de infarto das amostras colhidas e selecionadas em corações humanos adultos

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	19	86,4
Feminino	3	13,6
<b>Idade (Anos)</b>		
< 50	3	13,6
> ou = 50 - 60	8	36,4
≥ 60	11	50,0
<b>Tipo de Infarto</b>		
Infarto crônico	21	95,5
Infarto agudo	1	4,5

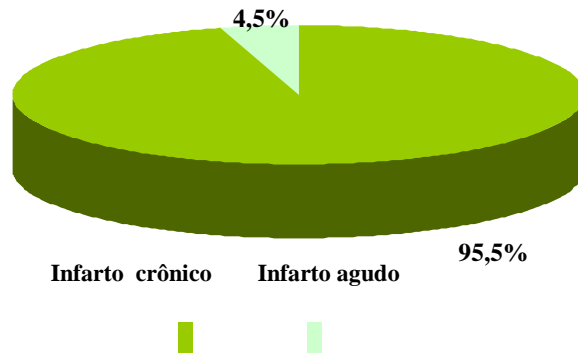


**Gráfico 1:** relação entre o sexo masculino e feminino das amostras selecionadas como infarto em **coração** humanos adultos



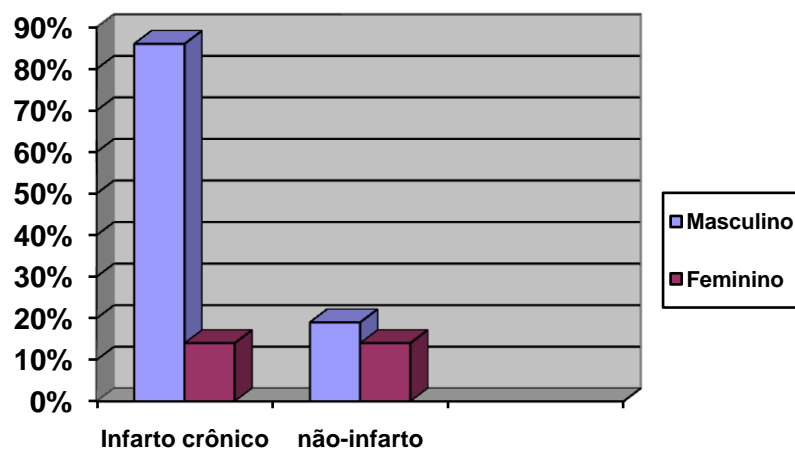
**Masculino    Feminino**

No gráfico acima observa-se um nítido predomínio do sexo masculino em relação ao feminino nas amostras coletadas



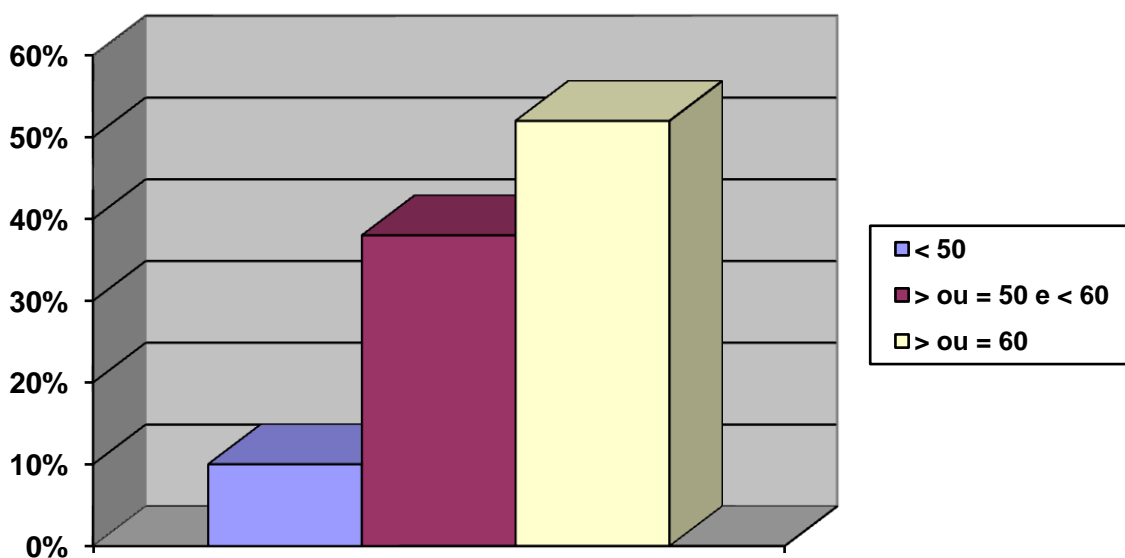
**Gráfico 2:** relação entre os tipos histológicos de infarto das amostras colhidas em corações humanos adultos

No gráfico acima observamos que a maioria das amostras colhidas foram de infarto crônico ( 95,5%)



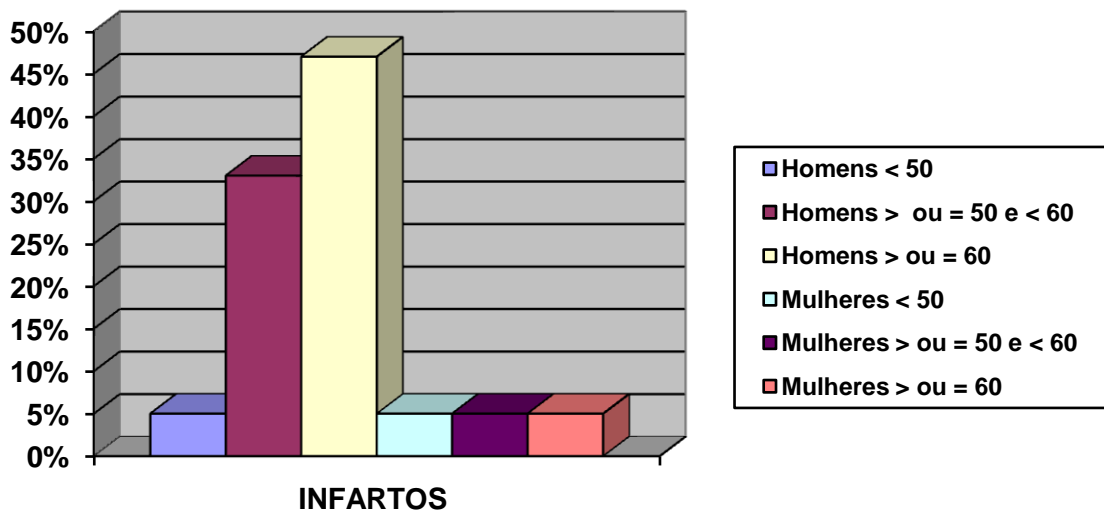
**Gráfico 03** - Relação entre gênero e diagnóstico das amostras colhidas em corações humanos adultos

No gráfico acima observamos que a maioria das amostras colhidas foram de homens com infarto classificado histologicamente como crônico ( 86%). As mulheres representaram apenas 14% das amostras selecionadas



**Gráfico 04:** relação entre as faixas-etárias das amostras colhidas em corações humanos adultos

No gráfico acima verificamos predomínio das faixas etárias mais elevadas nas amostras coletadas com 52% da faixa-etária maior que 60 e 38% entre 50 e 60.



**Gráfico 05** - Relação entre gênero e faixa etária das amostras colhidas em corações humanos adultos

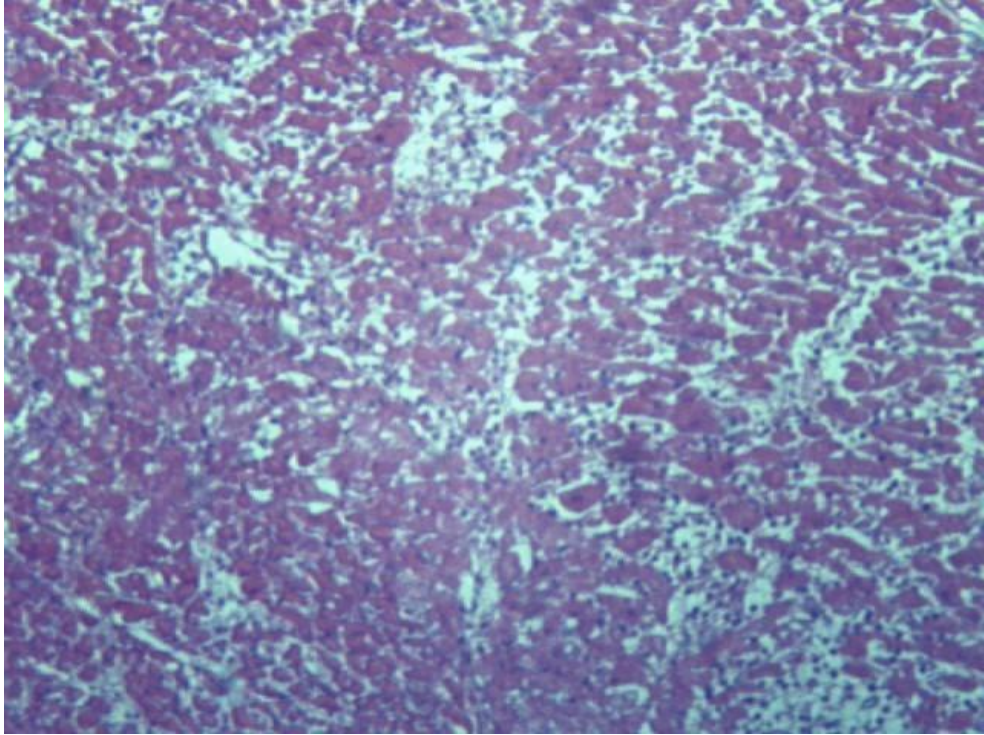
No gráfico acima verificamos que, a maioria das amostras coletadas foram de homens com mais de 60 anos ( 47%)

**Tabela III:** comparação entre a média da área e do perímetro de áreas infartadas com áreas normais.

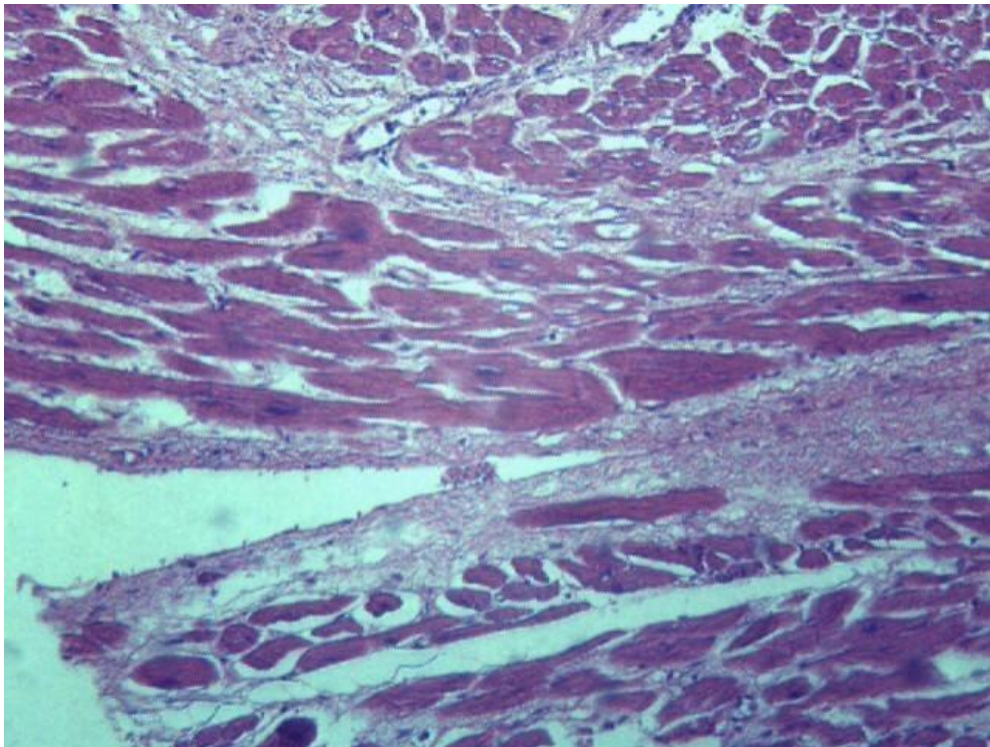
Variáveis	Infarto						p-valor *
	Sim			Não			
	Média	±	DP	Média	±	DP	
Área	11988,9	±	3282,049	6652,5	±	3682,208	< 0,001
Perímetro	518,6	±	92,838	379,9	±	108,784	< 0,001

(\*) Teste de t Student

Houve diferença estatisticamente significativa na área e no perímetro da área infartada quando comparada a área normal

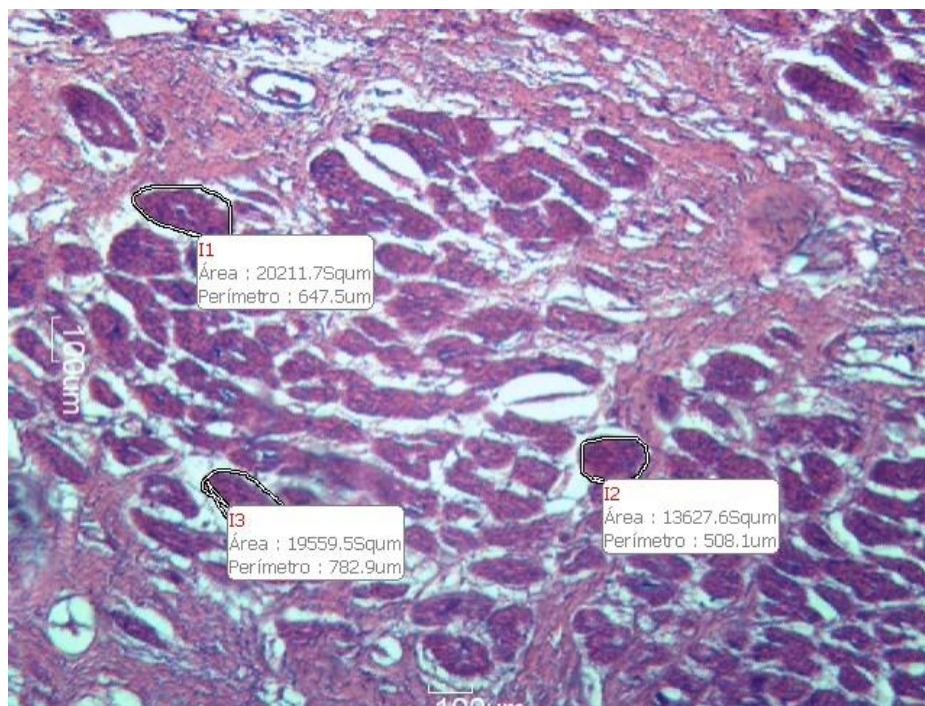


**Figura 01:** amostra de tecido de infarto em coração humano classificado histologicamente como infarto agudo com aumento de 10X e coloração com hematoxilina e eosina

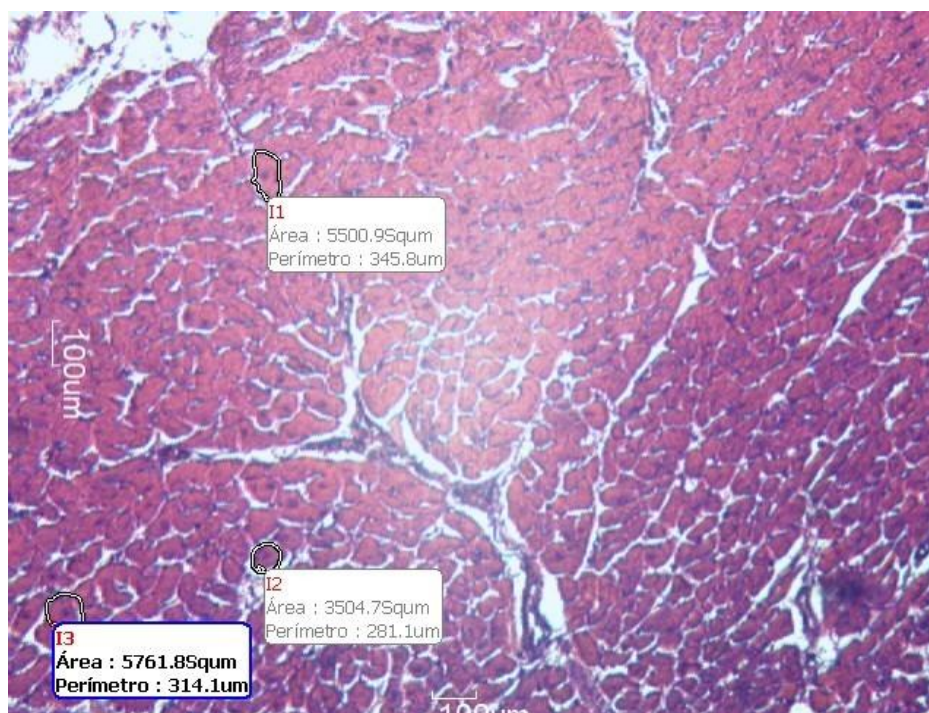


**Figura 2:** amostra de tecido de infarto em coração humano classificado histologicamente como infarto crônico corado com hematoxilina-eosina com aumento de 10X



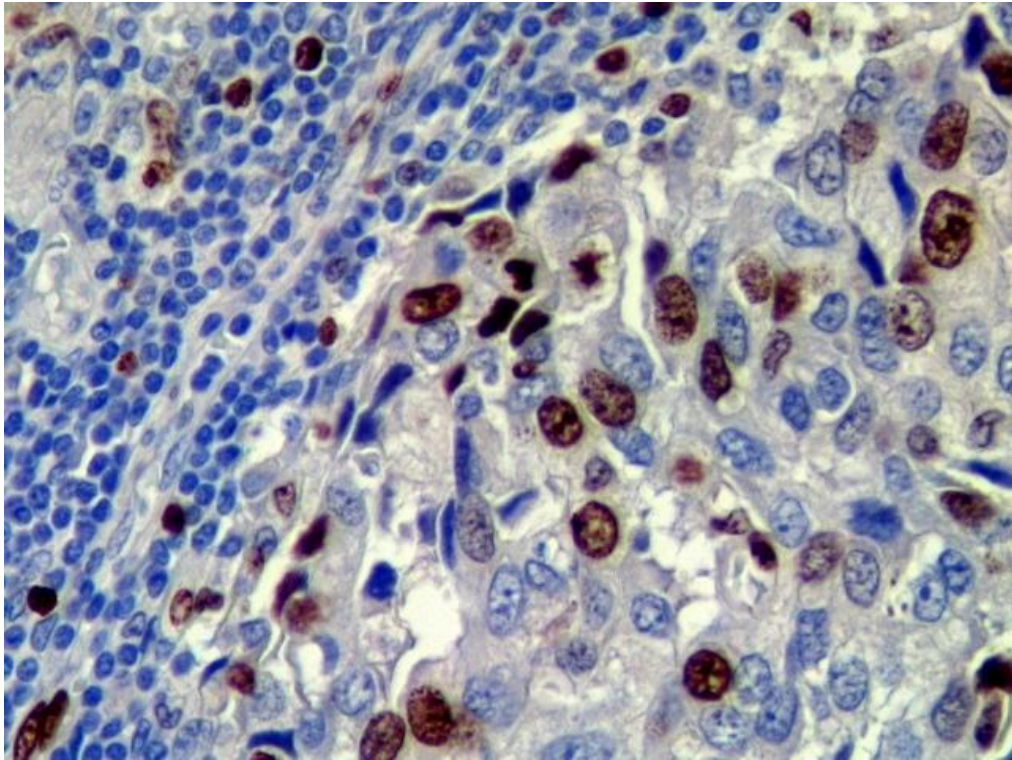


**Figura 03:** Amostra de tecido de infarto em coração humano classificado histologicamente como infarto crônico com células marcadas aleatoriamente para determinação da área e perímetro. (HE, 10X)

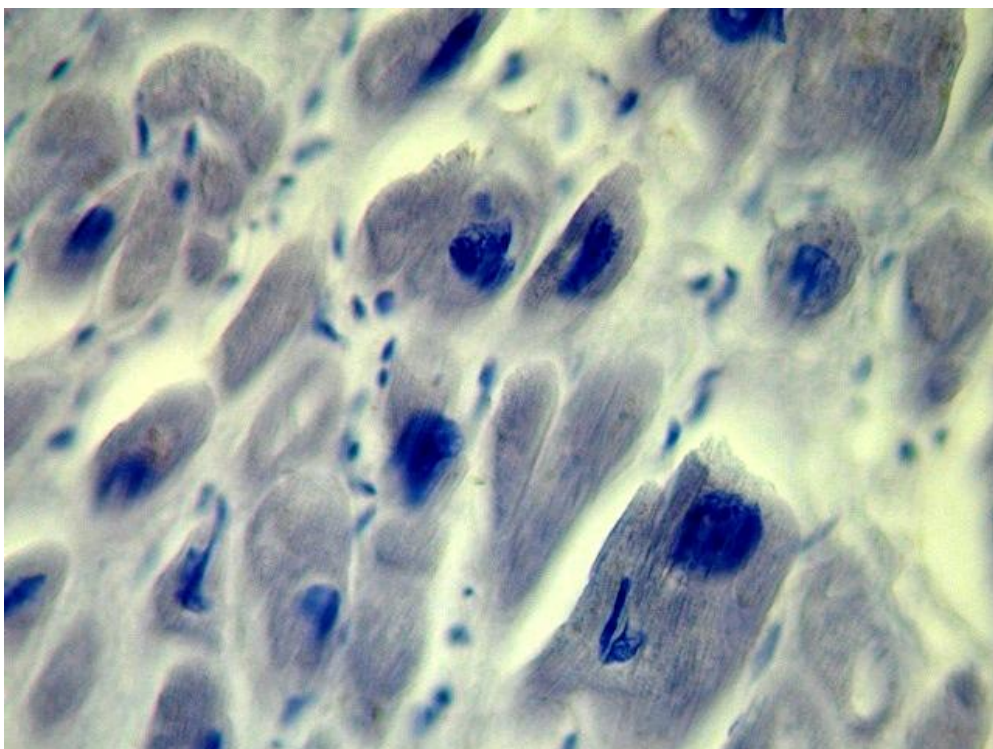


**Figura 04:** Área normal de amostra de tecido de infarto em coração humano classificado histologicamente como infarto com células marcadas aleatoriamente para determinação de área e perímetro ( HE, 100X)





**Figura 05:** controle com carcinoma metastático em linfonodo (Ki 67, 100X)



**Figura 06:** Cardiomiócitos sem evidência de mitose (Ki 67, 100X)

## DISCUSSÃO

### Homeostase do coração: apoptose versus regeneração

Existe um equilíbrio notável entre a formação e perda dos miócitos. No coração humano adulto normal a morte celular por apoptose ou necrose representa a perda de cerca  $3 \times 10^6$  cardiomiócitos por dia, um valor, essencialmente, idêntico ao dos cardiomiócitos regenerados. A taxa de morte celular é calculada a partir da medição de apoptose e necrose de miócitos<sup>10, 11</sup> Se o coração fosse, de fato, pós - mitótico e os miócitos mortos não fossem constantemente substituídos, o órgão inteiro desapareceria em cerca de 4,5 anos. Essas estimativas conservadoras projetam uma imagem muito diferente do coração humano, em nítido contraste com a afirmação de que este órgão tem uma fraca capacidade de regenerar miócitos, inadequada para uma significativa reconstituição do miocárdio.<sup>12</sup>

Vale salientar que as células-tronco cardíacas também contribuem para a formação de vasos coronários e substituição das células endoteliais e células musculares lisas na parede vascular. As células progenitoras endoteliais circulantes, também, são uma poderosa fonte de vasculogênese.<sup>13</sup>

### Proliferação de cardiomiócitos no infarto agudo do miocárdio

O resultado do infarto é essencialmente idêntico em todos os órgãos do organismo, independentemente, se as células parenquimatosas e não parenquimatosas são capazes ou não de entrar no ciclo celular e dividirem-se. Assim, a oclusão de uma artéria principal condutora ou seus ramos gera grande perda de tecido na pele, rim, intestino, cérebro, fígado e órgãos reprodutivos, de uma forma idêntica ao que ocorre no coração.<sup>14, 15, 16</sup>

Contudo, a presença de células-tronco residentes no coração não impede a evolução inevitável do infarto com formação de cicatriz. Este resultado geral da lesão isquêmica é ditada por dois fatores cruciais: (1) As células-tronco no infarto morrem, assim como todas as outras células privados de fornecimento de oxigênio, e (2) células-tronco residentes não podem migrar a partir do tecido viável para a área danificada, crescer e diferenciar-se para substituir as linhagens de células mortas.<sup>17</sup>

### Influência da faixa etária na hiperplasia dos cardiomiócitos

Bergmann e colaboradores, em 2010, realizaram um importante trabalho sobre a correlação entre faixa-etária e hiperplasia de cardiomiócitos.<sup>22</sup> O carbono-14 (<sup>14</sup>C) de testes da bomba nuclear foi medido em DNA genômico de células do miocárdio, o que permite datar o nascimento retrospectivamente. As concentrações de <sup>14</sup>C na atmosfera permaneceram relativamente estáveis até a Guerra Fria, quando os testes da bomba nuclear aérea causaram um forte aumento. Embora as detonações tenham sido realizadas em um número limitado de locais, os montantes elevados de <sup>14</sup>C na atmosfera, rapidamente, nivelaram-se em todo o mundo. Após a proibição dos testes nucleares em 1963, as concentrações de <sup>14</sup>C caíram exponencialmente, não por causa do decaimento radioativo (meia-vida de 5.730 anos), mas pela difusão da atmosfera.

Ao analisar os indivíduos nascidos em diferentes épocas antes de 1955, é possível estabelecer a idade até a qual ocorre a síntese de DNA, ou se continua para além dessa idade. Em todos os casos estudados, nascidos até 22 anos antes do início dos testes da bomba nuclear, as concentrações de <sup>14</sup>C foram elevadas em comparação aos níveis de antes dos testes de bomba nuclear. Assim, o DNA das células do miocárdio é sintetizado muitos anos após o nascimento, indicando que as células do coração humano se renovam na vida adulta.

Nesse estudo, portanto, verificou-se que os cardiomiócitos são renovados em uma taxa de 1% ao ano na idade de 25 e 0,45% na idade de 75.<sup>22</sup>

Neste trabalho, a faixa etária dos pacientes cujas amostras foram colhidas é bastante elevada e, conseqüentemente, a taxa de renovação é pequena e o número de cardiomiócitos presentes desde o nascimento menor, o que corrobora com os achados encontrados: houve um aumento da área e do perímetro dos cardiomiócitos mas não detectamos proliferação dos mesmos.

### Influência do gênero na proliferação dos cardiomiócitos

Quanto ao gênero, vale salientar que a perda de cardiomiócitos, caracteristicamente, ocorre em homens, enquanto que o número dos mesmos não é proporcionalmente reduzido em mulheres com idade comparável. Este defeito do crescimento telomérico que resulta em

envelhecimento e morte celular, ocorre nas mulheres quase uma década mais tarde do que nos homens.<sup>23</sup> Isso corrobora, em parte, os resultados de gênero e faixa etária neste estudo, já que a maioria das amostras colhidas e selecionadas é de homens idosos, ou seja, com um maior grau de envelhecimento celular e, conseqüentemente, menor taxa de mitose.

### **Controvérsias sobre a proliferação de cardiomiócitos**

Com os avanços na tecnologia de rastreamento de linhagem, um estudo genético recente, realizado por Walsh e col., demonstrou que as células-tronco ou precursoras não contribuem significativamente para a formação de cardiomiócitos durante o envelhecimento normal até 1 ano no camundongo<sup>24</sup>. Esse estudo, portanto, fornece fortes evidências de que cardiomiócitos em ratos se retiram do ciclo celular, logo após o nascimento e, portanto, não proliferam em condições normais.

Em contrapartida, Bergmann e col., como citado acima,<sup>22</sup> relataram que os cardiomiócitos são renovados com uma diminuição gradual de 1% anualmente, com diminuição progressiva até 0,45% na faixa etária de 75.

Os resultados fazendo parte desse espectro de trabalhos, que traçam a polêmica sobre proliferação ou não de cardiomiócitos adultos em corações humanos mostraram evidências de que não houve replicação de cardiomiócitos em adultos, mesmo em corações infartados.

### **Variações metodológicas**

O reconhecimento das células tronco-cardíacas e suas progênes é tecnicamente complexo em ratos<sup>26, 27</sup> cães<sup>28</sup>, e coração humano.<sup>10,25</sup> Estas categorias de células podem ser identificadas de forma isolada, em preparações de células cardíacas ou nas secções de miocárdio atrial e ventricular. Em todos os casos, isso é feito através da utilização de diversas misturas de anticorpos diretamente marcados com fluorocromos para evitar reações cruzadas inespecíficas<sup>28, 10</sup>. Além disso, microscopia confocal é necessária para atingir o nível de resolução apropriado.<sup>29</sup> Contrariamente à crença comum, a microscopia confocal é o único método que permite a medição quantitativa da frequência e distribuição das classes de CSC no miocárdio.<sup>30</sup> A análise de fluorescência de classificação é

extremamente eficiente na separação de células em categorias específicas de acordo com a expressão de um ou mais epitopos de superfície,<sup>31</sup> mas a distinção entre as células de linhagem negativa e cometida exige a análise de proteínas nucleares e citoplasmáticas. Tudo isso só pode ser obtido pela fixação das células para torná-las permeáveis à detecção de componentes intracelulares<sup>32</sup>

Devido à exigüidade de recursos tecnológicos e financeiros, não utilizamos microscopia confocal, nem anticorpos marcados com fluorocromos ou anticorpos anti-tubulina. Utilizamos uma metodologia mais simples com coloração por hematoxilina e eosina e coloração pelo Ki-67. Verificamos que, provavelmente, essa metodologia não seja adequada para a determinação do índice mitótico de cardiomiócitos. Isso talvez explique porque proliferação de cardiomiócitos não foi verificada na maioria dos estudos do século passado.

### **CONCLUSÃO**

Apesar de não se verificar evidências de proliferação de cardiomiócitos nas amostras colhidas de pacientes infartados, encontramos um aumento estatisticamente significativo da área e do perímetro dos cardiomiócitos em área infartada comparando-se com a área normal.

Verificou-se, contudo, que, conforme a metodologia que foi utilizada, ou seja, a coloração com hematoxilina e eosina e a marcação com Ki-67, não foram encontradas evidências de proliferação de cardiomiócitos e, conseqüentemente, não foi possível determinar o índice mitótico.

Fatores como faixa etária elevada das amostras selecionadas, bem como o próprio processo isquêmico, também, provavelmente, contribuíram para o predomínio da remodelação em relação à proliferação de cardiomiócitos. Acredita-se que estudos futuros venham a elucidar as controvérsias que existem sobre a proliferação de cardiomiócitos e a determinação do índice de proliferação dos mesmos.

## SUMMARY

### THERE IS PROLIFERATION OF CARDIOMYOCYTES IN INFARCTION?

Nicodemus de TELLES PONTES FILHO, Luciano MONTENEGRO, Fernando Antônio NEVES, Sidclay ARAÚJO, Jorge GERMANO e Mariana Lúcia Correia Ramos COSTA

**Methods:** we collected samples of the myocardial tissue from cadavers Death Verification Service of 19 men and 03 women. These samples were stained with hematoxylin and eosin. Only samples classified as myocardial infarction were stained with the marker Ki 67. The case was a control sample of lymph node stained with the nuclear proliferation marker Ki67. Was also performed morphometric analysis of cardiomyocytes with 10X objective in infarct area and normal area, comparing perimeter and area of the same. **Results:** in 22 selected cases did not observe any nucleus of cardiomyocytes labeled with Ki-67 indicating a probable absence of mitosis. Regarding the morphometric analysis, the increase in perimeter and area of cardiomyocytes in the infarcted area in relation to its normal, was statistically significant. **Conclusion:** we believe that the methodology employed, staining with hematoxylin and eosin and staining with Ki-67, is not precise enough to detect the proliferation of cardiomyocytes, requiring further work with larger methodological resources.

**Keywords:** infarction; mitotic index; cardiomyocytes; cardiomyoplasty

## REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE Sistema de informações de mortalidade ( SIM) Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/c08.def> acessado em 06/06/2008
2. Magalhães, FC. et al. Hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico: eventos moleculares e celulares que modificam o fenótipo. Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte, v. 7, n. 1, p. 189-193, 2008.
3. Scorsin, M.; Guarita-Souza, IC. O transplante celular no tratamento da insuficiência cardíaca. Rev Bras Cir Cardiovasc., v.16, n.3. p. 183-186, 2001.
4. Weber, K. T. Targeting pathological remodeling: Concepts of cardioprotection and reparation. Circulation, v. 102, p.1342-1345, 2000.
5. Sutton, M.G.S; sharpe, N; Left ventricular remodeling after myocardial infarction - pathophysiology and therapy. Circulation 2000; 101: 2981-8.
6. Fernandes, M, R; perin; Emerson, C. Regeneração cardíaca. Coração: um órgão pós-mitótico? Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15 (1): 61 – 69
7. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J.. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med. 1997; 336: 1131–1141.
8. Kajstura, J; Leri, A; Finato, N; Di Loreto, C; Beltrami, C.A; Anversa, P. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. ProcNatl Acad Sci USA, 1998; 95: 8801-8805.
9. Chimenti C, Kajstura J. Torella D, Urbanek K, P. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. Circ Res. 2003; 93: 604–613.
10. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, A P. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 12: 8692–8697
11. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, P. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ Res. 1999; 85: 856–866.
12. Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Molecular basis of cardiac performance. J Clin Invest. 1989; 84: 1693–1700.
13. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. Circ Res. 2004; 95: 343–353.
14. Mori A, Hashino S, Kobayashi S, Tanaka J, Yamamoto Y, M. Avascular necrosis in the femoral head secondary to bone marrow infarction in a patient with graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. Ann Hematol. 2001; 80: 238–242
15. Francque S, Condat B, Asselah T, Vilgrain V, Multifactorial aetiology of hepatic infarction: a case report with literature review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 411–415.
16. Leong FT, Freeman LJ. Acute renal infarction. J R Soc Med. 2005; 98: 121–122.



17. Anversa P, Olivetti G. Cellular basis of physiological and pathological myocardial growth. IN: Page E, Fozzard HA, Solaro RJ, EDS. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System: The Heart, Volume 1. New York, NY: Oxford University Press; 2002: 75–144.
18. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*. 1994; 89: 151–163
19. Oyama, R; Kawasaki S; Bertelli, E; Pavarino, C; Abbud, , E; M. Goloni, M. Cardiomioplastia celular Arq Ciênc Saúde 2004 out-dez;11(4):266-71
20. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J*
21. *Cardiol* 1960; 5: 370-82.
22. Grajek S, Leisak M, Pyda M, Paradowski ST, Kazmarek E.: Hypertrophy or hyperplasia in cardiac muscle. Postmortem human morphometric study. *Eur Heart J* 1993;14:40-7
23. Bergmann O, Ratan D, Bhardwaj, Samuel Bernard, Sofia Zdunek, Fanie Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 324, 98-102
24. Anversa, P; Leri, A; Kajstura, J; Nadal-Ginard, B. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol*, 2002; 34: 91-105
25. Walsh S, Pontén A, Fleischmann BK, Jovinge S. cardiomyocyte cell cycle control and growth estimation in vivo—an analysis based on cardiomyocyte nuclei. *Cardiovasc Res* 2010;86:365-373.
26. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006; 113: 1451–1463.
27. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 12313–12318
28. Pfister O, Mouquet F, Jain M, Summer R, CD31- but not CD31+ cardiac side population cells exhibit functional cardiomyogenic differentiation. *Circ Res*. 2005; 97: 52–61.
29. Linke A, MülleR P, Nurzynska D, Casarsa C, Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 8966–8971.
30. Kajstura J, Rota M, Whang B, Cascapera S,. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion. *Circ Res*. 2005; 96: 127–137.
31. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1373–1416.
32. Ferrero D, Gabbianelli M. Peschle C, Lange B, Rovera G. Surface phenotypes of human hemopoietic progenitor cells defined by monoclonal antibodies. *Blood*. 1985; 66: 496–502.
33. Harvey KA, Siddiqui RA, Jansen J, Akard LP, Thompson JM, Cui Y, Chang Q, English D. Growth factor induction of cytosolic protein tyrosine kinase activity in human haemopoietic progenitor cells isolated by flow cytometry. *Br J Haematol*. 1996; 93: 515–526.

**Endereços para correspondência:**

Nicodemos Teles de Pontes Filho (Pontes-Filho, N.T.)  
Rua Dr. Aniceto Ribeiro Varejão, 354 - Torrões - Recife - PE  
CEP: 50.761-080  
Fones: (81) 2126-8529 - (81) 9976-4366  
E-mail: [ntpf@ig.com.br](mailto:ntpf@ig.com.br)

Fernando Antônio Neves  
Rua Sítio dos Coqueiros, 109 – Várzea – Recife - PE  
Fones: ( 81) 9125-6979 – (81)31815503  
CEP: 50810-330  
E-mail: [a.fernando\\_neves@yahoo.com.br](mailto:a.fernando_neves@yahoo.com.br)

Recebido em 2.09. 2010 – Aprovado em 26.11.2010