

Medicina de Precisão em Cardiomiopatias

Precision Medicine in Cardiomyopathies

Fernando Rabioglio Giugni¹  e José Eduardo Krieger¹ 

Centro de Medicina de Precisão em Cardiologia (CARDIOGEN), Instituto do Coração (InCor), HC-FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: Medicina de Precisão em Cardiomiopatias



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

FERRAMENTAS

Genotipagem

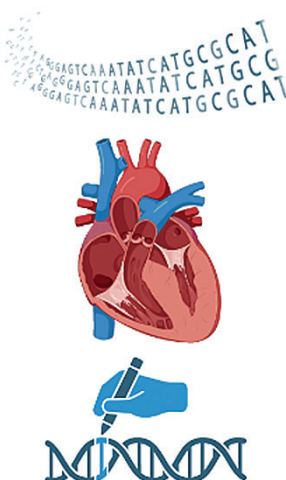
- sequenciamento de nova geração

Fenotipagem:

- biomarcadores
- imagem
- *wearable*
- ômicas

Terapias avançadas:

- edição gênica
- células pluripotentes
- RNAi



OBJETIVOS

- diagnóstico etiológico
- estratificação prognóstica
- rastreamento familiar
- otimização terapêutica

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2023; 3(1):e20230026

Resumo

A Medicina de Precisão é uma abordagem clínica inovadora que se utiliza de uma ampla gama de dados para avaliar pacientes, incluindo informações genéticas e moleculares. Graças ao avanço tecnológico e à redução de custos, novas tecnologias têm sido incorporadas à prática clínica, como os métodos de sequenciamento de nova geração. Recentemente, as diretrizes clínicas recomendam o uso de testes genéticos em pacientes com cardiomiopatias, o que pode ter um grande impacto no diagnóstico etiológico, prognóstico, tratamento e rastreamento familiar. Além disso, biomarcadores obtidos através de exames de imagem, wearables e ômicas estão se tornando cada vez mais relevantes na prática clínica, trazendo benefícios significativos para pacientes com cardiomiopatias. Perspectivas promissoras para novos tratamentos utilizando RNA

de interferência, células pluripotentes e edição gênica devem fazer parte do arsenal terapêutico nas próximas décadas. No entanto, ainda existem desafios a serem superados, como a necessidade de capacitação profissional, a implementação de fluxos adequados no sistema de saúde e o custeamento das tecnologias. Com base nesse contexto, esta revisão tem como objetivo abordar diferentes aspectos da Medicina de Precisão e sua relevância para a área de Cardiomiopatias.

Introdução

A Medicina de Precisão representa uma abordagem clínica inovadora que visa adquirir e incorporar uma vasta quantidade de informações do paciente, incluindo dados genéticos, moleculares, fisiológicos, ambientais e de imagem, entre outros, para permitir diagnóstico e tratamento mais individualizados e precisos.¹ Graças ao desenvolvimento de técnicas de sequenciamento, ciências ômicas e ferramentas computacionais para armazenar e analisar dados, tornou-se possível obter essas informações em grande escala. A Cardiologia é uma das áreas que tem se beneficiado dessa revolução, com a crescente incorporação de novas ferramentas tanto na pesquisa quanto na assistência.^{2,3} Em particular, a cardiomiopatia é uma das áreas que mais tem se beneficiado, com avanços significativos no diagnóstico etiológico, rastreamento familiar, estratificação de risco e terapias-alvo. Muitas dessas abordagens já foram

Palavras-chave

Medicina de Precisão; Cardiomiopatias; Testes Genéticos

Correspondência: Jose Eduardo Krieger •

Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44, 10º andar. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: j.krieger@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 14/04/2023, revisado em 17/04/2023, aceito em 17/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230026>

incorporadas nas diretrizes assistenciais, enquanto outras ainda estão em processo de translação.

Teste genético

Os testes genéticos são cada vez mais relevantes na avaliação de pacientes com cardiomiopatias, sendo que a redução de custos e o aumento da disponibilidade de métodos de sequenciamento de nova geração permitiram a expansão das suas indicações. É essencial que os testes realizados incluam avaliação de todos os genes associados ao fenótipo identificado em painéis customizados ou em testes mais abrangentes, como o sequenciamento de exoma completo (WES) ou do genoma completo (WGS).⁴

Um consenso produzido em 2022 pelas sociedades de arritmologia da Europa, Ásia e América Latina recomenda (classe I) coleta de teste genético em probandos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia arritmogênica, bem como rastreamento em cascata de familiares.⁴ O mesmo documento sugere (classe II) o teste para probandos com cardiomiopatia restritiva e cardiomiopatia não-compactada e o rastreamento de seus familiares. Diretrizes e consensos estadunidenses anteriores também recomendam teste genético para probandos com cardiomiopatias e seus parentes.⁵⁻⁷

O teste genético é fundamental para identificar fenocópias da cardiomiopatia hipertrófica, que são doenças com fenótipo semelhante, mas com fisiopatologias distintas e, eventualmente, tratamentos específicos. Exemplos de fenocópias da CMH são a doença de Fabry, a síndrome do PRKAG2 e a doença de Pompe, em que há depósito de outras substâncias no interior dos cardiomiócitos. Outro grupo de doenças que também pode se manifestar como fenocópia de CMH é o das RASopatias, patologias decorrentes de alterações na via de sinalização celular RAS/MAPK, que manifestam alterações extracardíacas sindrômicas em associação à hipertrofia miocárdica. A identificação no teste genético, por outro lado, de variantes associadas à CMH ratifica o diagnóstico clínico e permite uma melhor avaliação de risco e o uso mais adequado de novas terapias como o mavacamten.⁸

Na cardiomiopatia dilatada, o teste genético tem importância prognóstica. A identificação de variantes patogênicas em genes mais associados a arritmias e morte súbita, como FLNC, LMNA e PLN, confere maior risco a esses pacientes.⁹⁻¹³ Recomendações mais atuais indicam implante de cardiodesfibrilador implantável mais precocemente nesses pacientes.^{4,14} A interface entre a cardiomiopatia dilatada e a cardiomiopatia arritmogênica é grande, em especial na forma predominante biventricular ou de ventrículo esquerdo, e o teste genético auxilia no preenchimento dos critérios diagnósticos.¹⁵

O teste genético também é relevante para a identificação de pacientes com amiloidose por transtirretina (ATTR) na cardiomiopatia restritiva, doença com diversas opções de tratamentos efetivos, especialmente em fases mais precoces da sua história natural.¹⁶ Na cardiomiopatia não-compactada, os benefícios são menos estabelecidos e há uma grande intersecção com as demais cardiomiopatias.⁴

Além dos benefícios do teste genético para os probandos, também são impactados os familiares, que poderão ser

rastreados geneticamente e receber diagnósticos em fases subclínicas das doenças. As diretrizes são unânimes em recomendar o rastreamento em cascata para familiares de probandos com teste genético positivo, iniciando-se com os de primeiro grau e progredindo para os de segundo e terceiro, conforme os resultados.⁴⁻⁷ Estratégias antecipativas, em que são identificados indivíduos sob risco antes mesmo da manifestação propriamente dita da doença, são fundamentais em sistemas de saúde, pois permitem priorização e racionalização dos recursos.

A identificação de novos genes associados aos fenótipos permite melhorar a acurácia diagnóstica dos testes e explorar novos mecanismos moleculares associados à fisiopatologia das doenças, com novos potenciais alvos terapêuticos. A melhora da acurácia dos testes genéticos passa pelo aprimoramento da classificação das variantes encontradas, permitindo assim que um número cada vez menor seja classificado como variantes de significado incerto (VUS).¹⁷ Esse esforço depende tanto do estabelecimento de grandes bancos de dados de indivíduos saudáveis e afetados, em diversas populações, com estratégias de segregação das variantes em famílias afetadas, bem como da realização de estudos funcionais em modelos celulares e animais para compreensão da repercussão das variantes genéticas.

Biomarcadores

A Medicina de Precisão envolve diversas estratégias, uma delas é a identificação de novos biomarcadores para as cardiomiopatias que tenham boa correlação com o prognóstico e permitam a monitorização terapêutica. Esses biomarcadores podem ser de diferentes naturezas e as ferramentas de diagnóstico por imagem têm tido um papel proeminente nesse campo. Novas técnicas de ressonância magnética (RM), ecocardiografia e medicina nuclear têm permitido uma avaliação mais precisa das cardiomiopatias. Exemplos incluem a quantificação e topografia de fibrose por realce tardio, a avaliação da composição miocárdica e do volume extracelular por mapa T1 na RM, a detecção mais precoce de alterações da função sistólica com o strain longitudinal na ecocardiografia e o desenvolvimento de novos radiofármacos com potencial na medicina nuclear, como as proteínas ativadoras de fibroblastos, que demonstraram potencial na avaliação da formação da fibrose miocárdica.¹⁸⁻²⁰

Além disso, os wearables, como smartwatches, adesivos e outros dispositivos implantáveis, têm ganhado importância como biomarcadores, pois permitem avaliar em tempo real diversos marcadores de funções fisiológicas, como ritmo cardíaco, frequência cardíaca, pressão arterial, pletismografia, oximetria, temperatura, entre outros, bem como de analisar de forma integrada seu comportamento ao longo de um tempo prolongado. Esses dispositivos, combinados com ferramentas de inteligência artificial, podem permitir diagnósticos precoces de eventos agudos e intervenções mais precisas.²¹ Exemplos recentes incluem desde o Apple Watch até dispositivos mais complexos como o CardioMEMS e o ZOLL HFMS, que mostraram benefícios em estudos clínicos prospectivos.^{22,23}

Outro grupo promissor de biomarcadores é derivado da avaliação multiômica dos pacientes. Essas estratégias, que utilizam técnicas de sequenciamento de nova geração e espectrometria de massas, permitem avaliar um número

Artigo de Revisão

imenso de moléculas em diversos materiais biológicos, como soro e tecidos. Esses dados, analisados por ferramentas de bioinformática, podem ajudar a compreender a fisiopatologia das cardiomiopatias e estabelecer novos alvos terapêuticos e biomarcadores úteis na prática clínica.²⁴ Um exemplo desse tipo de biomarcador é a MasSpec Pen, desenvolvida por uma pesquisadora brasileira, que auxilia na avaliação tecidual de diversos tipos de tumores.²⁵

Terapias

O tratamento de cardiomiopatias vem avançando com o desenvolvimento de novas tecnologias moleculares e terapêuticas-alvo. Um exemplo notável é o patisiran, um tratamento baseado em *small interfering RNA* (siRNA), aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA, sigla em inglês) em 2018 para tratar ATTR.²⁶ O RNA de interferência foi descrito por Fire e Mello na década de 1990, o que lhes rendeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2006, mas foi somente em 2018 que o patisiran, primeira droga do gênero, foi aprovada pela FDA.²⁷ Embora a tradução dessas novas tecnologias em benefícios clínicos concretos seja um desafio que exige tempo e investimentos, esses avanços enfatizam o potencial de novas metodologias terapêuticas. Outros tratamentos-alvo já aprovados para uso clínico incluem o mavacamten, um inibidor alostérico da miosina cardíaca para pacientes com CMH obstrutiva.²⁸

Uma tecnologia terapêutica promissora é a terapia celular, que já demonstrou benefícios em estudos clínicos preliminares em pacientes com doença isquêmica do coração, usando células-tronco mesenquimais.²⁹⁻³¹ O aperfeiçoamento das técnicas de expansão e diferenciação celular pode permitir o uso mais disseminado dessas tecnologias. Os cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas são uma possibilidade que pode beneficiar pacientes com cardiomiopatias com insuficiência cardíaca, já que as baixas taxas de regeneração celular de cardiomiócitos adultos impedem o repovoamento em áreas de fibrose miocárdica, levando à disfunção contrátil e ao substrato arritmogênico.³²

Com o surgimento da tecnologia do CRISPR-Cas9, a edição gênica tornou-se viável e controlada em modelos celulares e animais como demonstrado por Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier que receberam o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina em 2020.³³ Dado o importante substrato genético da maioria das cardiomiopatias, a terapia gênica pode ter potencial curativo, especialmente se utilizada em fases pré-clínicas das doenças. Em 2023, a FDA aprovou o primeiro tratamento baseado em CRISPR-Cas9, o exagamglogene autotemcel, indicado para pacientes com anemia falciforme, abrindo caminho para o desenvolvimento dessa técnica em diversas áreas da Medicina, assim como ocorreu com o siRNA.

Barreiras

A Medicina de Precisão é uma abordagem promissora na prática médica, mas sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta diversas barreiras. Uma das principais dificuldades é o alto custo dos testes genéticos, das estratégias moleculares de fenotipagem e dos novos tratamentos-alvo.

Embora haja perspectivas de redução de alguns desses custos, como tem ocorrido com o sequenciamento de nova geração, ainda são necessários estudos de larga escala para demonstrar a sua efetividade e custo-benefício.

No Brasil, as estratégias de Medicina de Precisão ainda estão restritas a centros altamente especializados, com forte viés acadêmico-científico. Além disso, a capacitação profissional é outra importante barreira para a sua disseminação. Muitos profissionais da saúde não receberam treinamento adequado para lidar com ferramentas genéticas e moleculares, e é necessário um esforço considerável em educação continuada para disseminar o conhecimento sobre a tecnologia.

Outra importante dificuldade é a logística. O Brasil enfrenta desigualdades regionais significativas na distribuição de recursos, o que torna difícil a incorporação das estratégias em Medicina de Precisão no âmbito do SUS. É preciso estabelecer fluxos bem definidos para a realização de rastreamento genético familiar em indivíduos saudáveis que se encontram na atenção primária. Projetos pilotos podem ajudar a identificar essas barreiras logísticas e propor soluções viáveis e sustentáveis.

Perspectivas

Existem perspectivas empolgantes para o avanço da Medicina de Precisão no tratamento de cardiomiopatias. Com a crescente incorporação de técnicas e ferramentas na prática clínica, acredita-se que os recursos já disponíveis, como os testes genéticos, terão seu uso cada vez mais difundido, enquanto outras tecnologias em processo translacional devem se tornar mais acessíveis.

Para que a implementação dessas tecnologias seja bem sucedida, é crucial que o progresso científico seja acompanhado por capacitação profissional, otimização da gestão clínica e supervisão ética e legal. Somente assim podemos garantir que a Medicina de Precisão alcance todo seu potencial na melhoria do tratamento de cardiomiopatias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Giugni FR, Krieger JE; Redação do manuscrito: Giugni FR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Krieger JE.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ashley EA. Towards Precision Medicine. *Nat Rev Genet.* 2016;17(9):507-22. doi: 10.1038/nrg.2016.86.
2. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;122(9):1302-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
3. Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular Precision Medicine in the Genomics Era. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(2):313-26. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.01.003.
4. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):e1-e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.
5. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation Of Cardiomyopathy: A Clinical Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018;20(9):899-909. doi: 10.1038/s41436-018-0039-z.
6. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail.* 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
7. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(4):e000067. doi: 10.1161/HCG.0000000000000067.
8. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(1):e23-e106. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.001.
9. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-Phenotype Associations in Dilated Cardiomyopathy: Meta-Analysis on more than 8000 Individuals. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(2):127-39. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
10. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations are Associated with High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2440-51. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927.
11. Ader F, De Groote P, Réant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, et al. FLNC Pathogenic Variants in Patients with Cardiomyopathies: Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *Clin Genet.* 2019;96(4):317-29. doi: 10.1111/cge.13594.
12. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
13. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, et al. External Validation of Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):253-4. doi: 10.1002/ehf.1384.
14. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
15. Corrado D, Marra MP, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The Padua Criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
16. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
17. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
18. Glasenapp A, Hess A, Thackeray JT. Molecular Imaging in Nuclear Cardiology: Pathways to Individual Precision Medicine. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(6):2195-201. doi: 10.1007/s12350-020-02319-6.
19. Treutlein C, Distler JHW, Tascilar K, Fakhouri SC, Györfi AH, Atzinger A, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis in Patients with Systemic Sclerosis Using [68Ga]Ga-FAPI-04-PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(6):1629-35. doi: 10.1007/s00259-022-06081-4.
20. Achenbach S, Fuchs F, Goncalves A, Kaiser-Albers C, Ali ZA, Bengel FM, et al. Non-Invasive Imaging as the Cornerstone of Cardiovascular Precision Medicine. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(4):465-475. doi: 10.1093/ehjci/jeab287.
21. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep Learning for Cardiovascular Medicine: A Practical Primer. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2058-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehz056.
22. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.
23. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail.* 2020;13(8):e006863. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006863.
24. Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:91. doi: 10.3389/fcvm.2019.00091.
25. King ME, Zhang J, Lin JQ, Garza KY, DeHoog RJ, Feider CL, et al. Rapid Diagnosis and Tumor Margin Assessment During Pancreatic Cancer Surgery with the MasSpec Pen technology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(28):e2104411118. doi: 10.1073/pnas.2104411118.
26. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
27. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and Specific Genetic Interference by Double-Stranded RNA in *Caenorhabditis Elegans*. *Nature.* 1998;391(6669):806-11. doi: 10.1038/35888.
28. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2020;396(10253):759-69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
29. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, et al. First Experience in Humans Using Adipose Tissue-Derived Regenerative Cells in the Treatment of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):539-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.065.

Artigo de Revisão

30. Qayyum AA, Mathiasen AB, Helqvist S, Jørgensen E, Haack-Sørensen M, Ekblond A, et al. Autologous Adipose-Derived Stromal Cell Treatment for Patients with Refractory Angina (MyStromalCell Trial): 3-Years Follow-Up Results. *J Transl Med.* 2019;17(1):360. doi: 10.1186/s12967-019-2110-1.
31. Gowdak LHW, Schetttert IT, Rochitte CE, Carvalho LP, Vieira MLC, Dallan LAO, et al. Additional Improvement in Regional Myocardial Ischemia after Intracardiac Injection of Bone Marrow Cells During CABG Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1040188. doi: 10.3389/fcvm.2023.1040188.
32. Sadek H, Olson EN. Toward the Goal of Human Heart Regeneration. *Cell Stem Cell.* 2020;26(1):7-16. doi: 10.1016/j.stem.2019.12.004.
33. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons