

REMODELAMENTO VENTRICULAR PÓS-INFARTO DO MIOCÁRDIO: CONCEITOS FUNDAMENTAIS E PERSPECTIVAS EMERGENTES

POST-MYOCARDIAL INFARCTION VENTRICULAR REMODELING: BASIC CONCEPTS AND EMERGING PERSPECTIVES

Luís E. P. Rohde

RESUMO

Remodelamento ventricular se refere ao processo fisiopatológico caracterizado por alterações da morfologia ventricular e que, freqüentemente, culmina em dilatação das cavidades cardíacas. O processo de dilatação ventricular pós-infarto ocorre após um dano isquêmico agudo e irreversível, sendo influenciado primordialmente por três fatores interdependentes: o tamanho do infarto, o estresse da parede ventricular e o processo de cicatrização tecidual. Os meios mais eficientes de evitar ou minimizar o aumento nas dimensões ventriculares após um infarto são através da limitação do dano isquêmico e da redução da pós-carga e da tensão da parede ventricular. Recentemente, o papel da síntese e degradação da matriz extracelular nos processos relacionados com o remodelamento ventricular pós-infarto vem recebendo grande interesse. A modulação da atividade de uma família de enzimas proteolíticas, as metaloproteinases, responsáveis pela degradação de proteínas da matriz extracelular, emergiu como uma estratégia terapêutica potencial para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados promissores, utilizando modelos de infarto experimental, sugerem que esse tipo de abordagem poderá ter um papel relevante no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto. De forma similar, diversos investigadores têm avaliado estratégias inovadoras de tratamento que se baseiam no conceito de que a regeneração do tecido miocárdico é factível e segura, envolvendo o uso de terapias com células pluripotentes. Inúmeros estudos experimentais já avaliaram o uso destas células em diferentes modelos de lesão miocárdica, demonstrando resultados consistentemente benéficos em aspectos funcionais. Estudos clínicos estão sendo desenvolvidos em todo o mundo, incluindo iniciativas no Brasil, para definir o papel destas estratégias de tratamento na reversão do remodelamento ventricular pós-infarto.

Unitermos: Infarto agudo do miocárdio, remodelamento, metaloproteinases.

ABSTRACT

Postinfarction ventricular remodeling is a pathophysiological process characterized by changes in ventricular geometry and frequently leading to progressive chamber dilatation. The process of postinfarction ventricular dilatation, which is a result of an acute and irreversible ischemic injury, is mainly influenced by three interdependent factors: infarct size, ventricular wall stress and the tissue healing process. The most efficient strategies in order to avoid or minimize increases in ventricular dimension after an infarction involve attempts to limit the ischemic damage and afterload and ventricular wall stress reduction. The role of the synthesis and degradation of the extracellular matrix in processes related to the postinfarction ventricular remodeling has recently received increasing interest. Modulation of the activity of several proteolytic enzymes - the metalloproteinases, which are responsible for the degradation of the extracellular matrix - has emerged as a potential therapeutic strategy for patients at risk of developing heart failure.

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Luís E. P. Rohde, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8287. E-mail: lerohde@terra.com.br.

Preliminary experimental data on animal models suggest that this approach may have a relevant role in the management of postinfarction ventricular remodeling. Similarly, several investigators have evaluated innovative treatment strategies based on the concept that the myocardial tissue regeneration using pluripotent cells is feasible and safe. Several experimental studies have shown that the use of pluripotent cells in different models of myocardial damage results in significant improvement in functional outcomes. Clinical studies that are being developed worldwide, including in Brazil, will define the role of such strategies to reverse postinfarction ventricular remodeling.

Key words: Acute myocardial infarction, remodeling, metalloproteinases.

INTRODUÇÃO

O grau de desarranjo morfológico e estrutural que ocorre nas cavidades do coração após um infarto agudo do miocárdio é um aspecto crucial na manutenção da função cardíaca e do prognóstico dos pacientes. O objetivo do presente trabalho é o de revisar de forma sucinta aspectos relevantes e fundamentais da fisiopatologia do remodelamento ventricular pós-infarto e discutir perspectivas futuras que podem auxiliar no entendimento desses processos e no surgimento de novas estratégias de tratamento.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS DO REMODELAMENTO VENTRICULAR

A oclusão aguda de uma artéria coronária, particularmente quando ocorrem lesões transmuralis de grandes proporções, resulta em alterações complexas da arquitetura ventricular. Essas alterações começam a se estabelecer imediatamente após a oclusão arterial, progredindo por várias semanas após o dano isquêmico inicial. Esse processo, freqüentemente denominado de remodelamento ventricular, pode afetar significativamente a função ventricular (1).

Uma série de respostas compensatórias ocorre no ventrículo esquerdo após um infarto agudo do miocárdio, com o objetivo primordial de preservar o débito cardíaco. A distensão aguda do tecido miocárdico viável e a ação do mecanismo de Frank-Starling, bem como o aumento da atividade cronotrópica e inotrópica secundária à estimulação simpática, tendem a manter a função de bomba do ventrículo esquerdo, apesar da perda abrupta do tecido contrátil. A dilatação ventricular, embora represente um mecanismo eficiente de compensação, restabelecendo o volume sistólico, tem sido consistentemente associada com uma diminuição de sobrevida (2). O desenvolvimento de hipertrofia nos segmentos miocárdicos não-infartados também é uma resposta compensatória comum em

infartos extensos, ocorrendo, pelo menos em parte, devido a um aumento no estresse da parede ventricular, mas sendo freqüentemente insuficiente para normalizar a distribuição das forças mecânicas na cavidade ventricular (3).

De forma geral, o processo de dilatação ventricular pode ser influenciado por três fatores interdependentes: o tamanho do infarto, o estresse da parede ventricular e o processo de cicatrização tecidual (1,4). Um dos meios mais eficientes de evitar ou minimizar o aumento nas dimensões ventriculares após um infarto é através da limitação do dano isquêmico. O uso de terapias de reperfusão no período inicial após a oclusão de uma artéria coronária, no qual se postula haver possibilidade de recuperação do tecido miocárdico ainda viável, resulta em redução da área infartada e associa-se freqüentemente com melhora do desempenho ventricular global.

Uma vez ultrapassada a janela temporal onde se esperam os efeitos benéficos das terapias de reperfusão, o remodelamento ventricular se desenvolve de forma continuada, culminando em dilatação progressiva da cavidade ventricular esquerda, particularmente nos infartos transmuralis extensos e não-tratados (4). Diversas evidências clínicas sugerem, entretanto, que estratégias terapêuticas baseadas no uso de drogas que reduzem a pós-carga ventricular e a tensão da parede ventricular esquerda estão associadas com uma atenuação da dilatação ventricular inicial, tardia e remota (5). Em uma série de estudos experimentais e clínicos, Pfeffer et al. demonstraram que o uso prolongado de inibidores da enzima de conversão da angiotensina está associado com uma redução significativa da dilatação ventricular subsequente, bem como com um incremento importante na sobrevida daqueles alocados para essa droga (6-8).

Embora grandes avanços tenham sido alcançados no entendimento dos mecanismos hemodinâmicos, histológicos e moleculares envolvidos nas alterações que ocorrem no tecido cardíaco após um dano isquêmico, muitos pacientes que sofrem eventos agudos, mesmo

quando tratados de forma otimizada, desenvolvem dilatação ventricular progressiva e, freqüentemente, evoluem para quadros de insuficiência cardíaca. Nesse sentido, novas estratégias com o objetivo de atenuar o remodelamento ventricular vêm sendo propostas e testadas. Dentre os três fatores mencionados que podem interferir no processo de dilatação ventricular pós-infarto, a cicatrização tecidual foi certamente o aspecto menos explorado do ponto de vista terapêutico até o momento.

CICATRIZAÇÃO TECIDUAL E FIBROSE

A cicatrização tecidual associada a alterações no metabolismo do colágeno é um processo fundamental de todos os tecidos vascularizados. No coração humano, particularmente naquele que se torna incompetente por etiologia isquêmica, a fibrose é o achado estrutural predominante, tanto no tecido cicatricial como nos segmentos musculares ainda viáveis dos ventrículos esquerdo e direito (9).

Durante os 2 primeiros dias após um infarto em ratos, a degradação do arcabouço de colágeno no local do infarto se torna evidente pelo aumento da frações solúveis de colágeno circulante. A degradação extracelular de colágeno, bem como o remodelamento de outros componentes da matriz extracelular são realizados por uma família de enzimas denominada metaloproteinases de matriz (MMPs). As MMPs são enzimas dependentes do zinco, cuja expressão e atividade estão aumentadas em diferentes estados patológicos, como nos processos de disseminação de neoplasias

e nos processos inflamatórios das doenças articulares (9,10). Até o presente momento, diversos tipos de MMPs já foram descritas, apresentando diferenças significativas quanto a sua especificidade para substratos e abundância em diferentes tecidos. A collagenase intersticial, ou MMP-1, por exemplo, tem afinidade preferencial pelo colágeno tipos I e III, enquanto que as gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9) têm afinidade preferencial para o colágeno tipo IV. Um incremento significativo da atividade das MMPs miocárdicas já foi demonstrado em diversas formas de miocardiopatias, tanto experimentais quanto clínicas (11,12).

O papel dessas enzimas no remodelamento ventricular pós-infarto foi parcialmente determinado nos últimos 5 anos. Em um modelo de infarto experimental em rato, nós demonstramos que a expressão de MMP-9, avaliada por imuno-histoquímica, inicia-se no primeiro dia depois do infarto, restringindo-se aos segmentos perinecroticos, atinge seu pico de expressão ao final da primeira semana e ainda permanece presente pelo menos até a terceira semana após o insulto isquêmico (figura 1) (13). A expressão dessa enzima se faz de forma relativamente homogênea e intensa nos segmentos infartados do ventrículo esquerdo, embora algumas células inflamatórias dos segmentos não-infartados também expressem MMPs. Esses achados foram corroborados por um estudo de Cleutjens et al. que avaliou a atividade collagenolítica de várias MMPs após infarto experimental (14). A atividade collagenolítica inicial parece ser mediada primariamente pela ativação de MMPs latentes ou zimógenos, uma vez que a expressão de RNA mensageiro é observada somente a partir do sétimo dia após o infarto, servindo para recuperar os estoques teciduais da enzima (14,15).

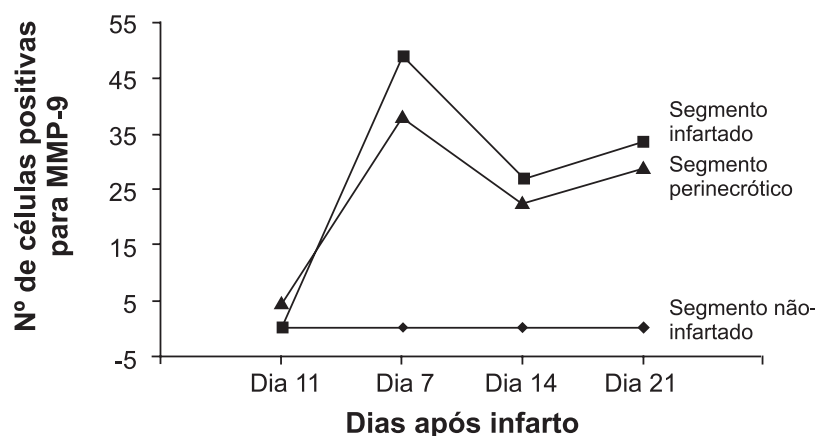


Figura 1. Evolução temporal da expressão de MMP-9 de acordo com segmento miocárdico avaliado após infarto experimental. Adaptado de Rohde et al. (13).

De forma análoga aos processos envolvidos na **degradação** da matriz extracelular, os genes que medeiam a **síntese** de proteínas de matriz se ativam progressivamente a partir do primeiro dia após um dano isquêmico ao tecido miocárdico. O RNA mensageiro do pró-colágeno fibrilar tipos I e III, por exemplo, expressa-se no segundo e no quarto dia após um infarto experimental, respectivamente. De forma geral, os eventos moleculares que levam a fibrogênese persistem ativos por várias semanas, muito além do período inicial onde ocorre lise do colágeno, promovendo a deposição de colágeno fibrilar, responsável pela integridade tecidual da área em cicatrização (9). A comparação dos locais de atividade imuno-histoquímica das MMPs com os locais de deposição de colágeno, em cortes histológicos adjacentes, dá uma idéia de como os processos de degradação e síntese extracelular podem ser simultâneos. Quando avaliamos a deposição de colágeno fibrilar nos segmentos infartados em ratos, observamos que ela ocorre de forma paralela à expressão da MMP-9. O colágeno, entretanto, acumula-se perto das bordas endocárdicas e epicárdicas, dando sustentação e integridade mecânica ao tecido necrótico, mas longe das regiões onde se encontra maior expressão dessa enzima (13). Nesse experimento, também observamos que as enzimas constitucionais inibidoras de MMPs, chamadas TIMP, expressam-se exatamente nos locais onde existe deposição de colágeno.

Em resumo, diversas evidências experimentais e clínicas indicam que a **síntese** e a **degradação** de componentes da matriz extracelular podem mediar muitas das modificações morfológicas que ocorrem após um infarto miocárdico, tanto nas regiões infartadas quanto nos segmentos perinecroticos. As MMPs participam ativamente nos processos teciduais e moleculares envolvidos na formação da cicatriz de um infarto. O equilíbrio entre degradação e deposição dos diversos componentes da matriz extracelular no ventrículo esquerdo, entre outros fatores, poderá ajudar a definir o grau de dilatação que se desenvolverá após um infarto.

MODULAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR

Uma vez que a degradação da matriz extracelular pode exercer um papel importante nos processos envolvidos no remodelamento ventricular pós-infarto, a modulação da atividade das MMPs emergiu como uma potencial estratégia terapêutica para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados preliminares sugerem que o uso de drogas inibidoras das MMPs poderia atenuar a dilatação ventricular em

modelos de insuficiência cardíaca induzidos por marca-passo, bem como em ratos com miocardiopatia espontânea (16,17). Esses modelos de insuficiência cardíaca, entretanto, podem não representar de forma fidedigna os processos fisiopatológicos envolvidos no remodelamento ventricular de origem isquêmica.

Nós tivemos a oportunidade de desenvolver um modelo experimental de infarto em camundongos e testar o efeito de um tipo específico de inibidor de MMPs (CP-471-474) no remodelamento ventricular pós-infarto. O CP-471-474 é uma droga com excelente biodisponibilidade por via oral, de depuração predominantemente renal e que apresenta um largo espectro de ação inibitória para a maioria das MMPs: MMP-2, MMP-3, MMP-9 e MMP-13. Neste trabalho, foram estudados 71 animais submetidos a ligadura da artéria descendente anterior e que sobreviveram nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Estudos ecocardiográficos uni e bidimensionais de alta definição, utilizando transdutores de alta frequência (até 18 MHz), foram realizados antes da randomização e 4 dias depois. Os camundongos infartados alocados para o uso do inibidor de MMPs tiveram incrementos significativamente menores nas dimensões sistólicas e diastólicas finais de ventrículo esquerdo, quando comparados aos animais alocados para placebo. Da mesma forma, aqueles animais que receberam a droga ativa não tiveram alterações substanciais no encurtamento fracional de ventrículo esquerdo ($-3 \pm 12\%$), enquanto os animais que receberam placebo tiveram um decréscimo significativo nesse parâmetro de função sistólica ($-12 \pm 12\%$, $p < 0,05$) (18).

Posteriormente, esses achados foram corroborados por dois outros estudos que avaliaram a forma com que o remodelamento ventricular ocorre em camundongos geneticamente desenvolvidos com deficiência de genes específicos (*knock-outs*). Utilizando o mesmo modelo de infarto experimental com avaliação ecocardiográfica de alta resolução, demonstramos que os camundongos com deleção programada (*knock-outs*) para MMP-9 também apresentam incrementos significativamente menores nas dimensões sistólicas e diastólicas após um infarto agudo do miocárdio, quando comparados a animais geneticamente normais (19). Posteriormente, avaliamos o remodelamento ventricular pós-infarto em camundongos deficientes de caspase-1. Esta enzima é responsável pela conversão da citocina interleucina-1 em suas formas ativas (interleucina-1 β e interleucina-18). De forma interessante, os camundongos *knock-outs* também apresentaram uma atenuação da dilatação ventricular pós-infarto, mediada predominantemente por uma redução no níveis de estromelina (MMP-3), sugerindo que a deficiência

dessas citocinas interfere de forma significativa *in vivo* na homeostase das MMPs (20).

Esses estudos demonstraram que a modulação da atividade das MMPs, seja mediada pelo uso de drogas ou através de reengenharia genética, atenua a dilatação ventricular esquerda precoce após infarto experimental. Embora essas tenham sido as primeiras evidências demonstrando um efeito benéfico desse tipo de estratégia no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto, algumas limitações inerentes a esses modelos também devem ser lembradas. Em especial, deve-se considerar que o remodelamento ventricular ocorre de forma diferenciada de acordo com a espécie animal avaliada. Nesse sentido, a generalização desses achados para outros modelos experimentais e clínicos dependerá de diversos fatores intrínsecos da estratégia inibitória das MMPs, como o espectro de cada droga, o tempo de administração (antes, durante, imediatamente após ou tardiamente ao infarto), seus efeitos hemodinâmicos concomitantes e as características específicas dos processos envolvi-

dos no remodelamento ventricular de cada espécie estudada (21,22).

Finalmente, parece plausível especular que as forças mecânicas que se desenvolvem na cavidade ventricular após um infarto pudessem interagir com os processos teciduais relacionados com o remodelamento ventricular. Nesse contexto, utilizando um modelo de infarto em ratos, nós demonstramos que incrementos localizados no estresse de parede ventricular esquerda no final da sístole, avaliados por análise estrutural ecocardiográfica, estão significativamente associados com aumento na expressão de MMP-9 (figura 2) (13). Este estudo sugere que a interação de forças mecânicas ventriculares com processos biológicos relacionados com a degradação da matriz extracelular poderia interferir de forma significativa na forma com que o coração se remodela após um dano isquêmico. Dessa forma, hipoteticamente, quanto maior for o estresse parietal no final da sístole, maior será a expressão de enzimas proteolíticas e mais facilmente ocorrerá a dilatação ventricular.

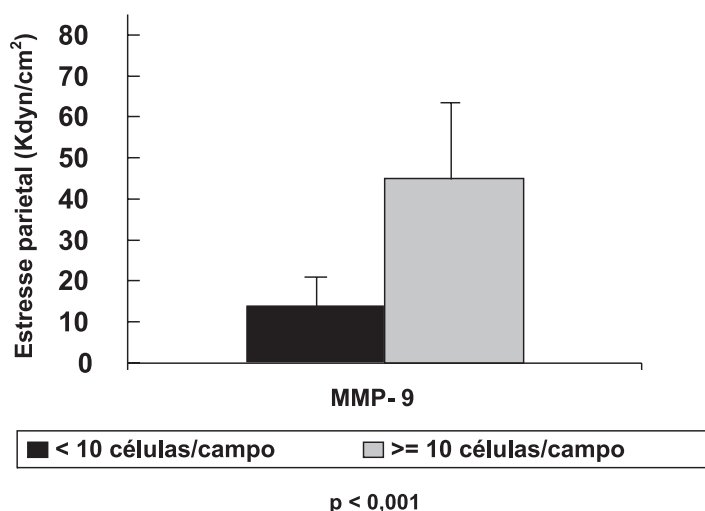


Figura 2. Estresse parietal no final da sístole de acordo com a expressão de MMP-9 nos diferentes segmentos miocárdicos. Adaptado de Rohde et al. (13).

PERSPECTIVAS EMERGENTES

Evidências experimentais sugerem que tanto o bloqueio seletivo dos receptores A (LU 135,252) quanto o bloqueio misto (bosentano) do peptídeo endotelina-1, um potente agente vasoconstritor, podem exercer efeitos positivos sobre o remodelamento ventricular em modelos experimentais de infarto em

ratos e cachorros. Esses estudos, em conjunto, demonstraram que o uso de um antagonista específico do receptor da endotelina pode melhorar o perfil hemodinâmico, reduzir a frequência cardíaca, alterar a deposição de colágeno e de fibrose intersticial, além de atenuar a dilatação ventricular progressiva após lesões isquêmicas de diversos tipos (23-26). Infelizmente, ensaios clínicos que testaram essas estratégias

farmacológicas em pacientes com insuficiência cardíaca tiveram resultados pouco alentadores (27).

Nos últimos anos, emergem evidências experimentais e clínicas de que formas inovadoras de tratamento das cicatrizes antigas de lesões miocárdicas são factíveis e seguras, baseando-se no conceito, até então pouco reconhecido, de que regeneração do tecido miocárdico é um processo presente no coração normal e doente (28). Dessa forma, técnicas de “repovoamento” celular podem ser grandemente incrementadas através do uso de terapias celulares, envolvendo o uso de células pluripotentes. Do ponto de vista experimental, inúmeros estudos já testaram o uso de diversos tipos de células-tronco em diferentes modelos de lesão miocárdica, demonstrando resultados consistentemente benéficos em aspectos funcionais. Em especial, foram testados mioblastos esqueléticos (29,30), células não-purificadas da medula óssea (31,32), cardiomiócitos fetais (33,34) e células pluripotentes embrionárias (35) no infarto experimental por ligadura de uma artéria coronária ou por lesão ao frio (36), em modelos de miocardite chagásica (31) e de miocardiopatia por antraciclina (37). As formas de administração das células também são bastante variáveis, podendo envolver a administração sistêmica em veia periférica (36,38,39), a injeção transmiocárdica diretamente na área lesada (30-32), ou até tentativas de infusão retrógrada pelo seio coronariano (40) ou anterógrada pelas artérias coronárias (37). Independentemente da técnica utilizada, esses estudos demonstram de forma convincente que as células transplantadas se infiltram em graus variáveis no tecido miocárdico lesado, embora em quantidade relativamente pequena. Esse processo se traduz, do ponto de vista funcional, em incrementos variáveis, mas significativos de marcadores de função sistólica de ventrículo esquerdo (29-38). A magnitude desse incremento é relativamente pequena, com impacto clínico ainda pouco ponderável. Além disso, os mecanismos celulares e moleculares que medeiam esses benefícios ainda são especulativos. Dados preliminares sugerem que os benefícios regenerativos são dependentes, pelo menos em parte, da quantidade (41) e qualidade das células (42), de sua capacidade de colonizar a região lesada do miocárdio e de se transdiferenciar em cardiomiócitos, células endoteliais e células musculares lisas.

Vários aspectos metodológicos e de processos fisiopatológicos relacionados às diferentes formas de terapia celular, entretanto, permanecem poucos explorados. Dados recentes, por exemplo, indicam que células mononucleares de medula óssea de pacientes com cardiopatia isquêmica crônica têm capacidade migratória e formadora de colônias significativamente inferior, quando comparadas às de indivíduos nor-

mais (39). Esse achado sugere que a escolha do tipo de célula a ser transplantado e o momento de sua coleta devem considerar a história natural da doença isquêmica cardíaca, fator presumivelmente associado a capacidade/qualidade regenerativa celular. Por outro lado, poucos estudos compararam diretamente diferentes formas de administração de células pluripotentes, sendo pouco claro qual o método de infusão seria mais eficiente em ofertar células em quantidade e qualidade adequadas para o tecido lesado. Por fim, permanecem grandemente inexplorados os mecanismos moleculares pelos quais as diferentes estratégias celulares se traduzem em remodelamento ventricular benéfico. Estudo recente (43) demonstra que a expressão e a atividade de MMPs estão reduzidas em tecido miocárdico de animais que receberam mioblastos esqueléticos, sugerindo uma interação desse tipo de terapia com os processos de síntese e degradação do colágeno e demais componentes da matriz extracelular.

O Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está envolvido em diversas iniciativas de investigação que visam avaliar o papel de terapias celulares na cardiologia, em especial no contexto da cardiopatia isquêmica e do remodelamento ventricular pós-infarto. Nosso serviço participará de um grande estudo clínico multicêntrico brasileiro, de iniciativa do Ministério de Ciências e Tecnologia, que avaliará de forma cega e randomizada o efeito de transplante celular em pacientes com infarto agudo do miocárdio. De forma similar, também desenvolveremos, no Laboratório Experimental Cardiovascular, linha de investigação pré-clínica que objetiva avaliar de forma detalhada características qualitativas de células-tronco de medulas ósseas de animais saudáveis e cardiopatas, bem como estudar o efeito de diferentes estratégias de terapia celular em marcadores moleculares de inflamação miocárdica e remodelamento da matriz extracelular em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora grandes avanços tenham sido alcançados na compreensão dos mecanismos envolvidos no remodelamento ventricular pós-infarto, muitas lacunas permanecem ainda inexploradas. Por muitos anos, médicos e pesquisadores deram pouca importância aos processos teciduais e moleculares relacionados com a cicatrização do tecido isquêmico, provavelmente estimulados pelos grandes benefícios clínicos obtidos com o uso de drogas que reduzem a pós-carga ventricular e a tensão da parede. Recentemente, o papel da síntese e de-

gradação da matriz extracelular nos processos relacionados com o remodelamento ventricular vem ganhando grande atenção. Nesse contexto, a modulação da atividade das MMPs emergiu como uma estratégia terapêutica potencial para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados experimentais promissores com o uso de inibidores de MMPs sugerem que essa abordagem poderá ter um papel relevante no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto no futuro. De forma similar, a investigação de terapias celulares que visam à regeneração do tecido miocárdico funcional ganhou grande espaço na literatura científica. Os mecanismos envolvidos na sua aplicação e os reais benefícios clínicos advindos de sua utilização deverão ser amplamente investigados nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
2. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, White RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as a major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
3. Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 1985;248:H876-82.
4. Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994;69:664-74.
5. McDonald KM, Francis GS, Matthews J, Hunter D, Cohn JN. Long-term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:514-22.
6. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction. Beneficial effects of long term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406-12.
7. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle on the rat. *Circ Res* 1985;57:84-95.
8. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:8000-86.
9. Weber K. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* 1997;96:2488-92.
10. Tyagi SC, Ratajska A, Weber KT. Myocardial matrix metalloproteinases: localization and activation. *Mol Cell Biochem* 1993;126:49-59.
11. Spinale FG, Thomas CV, Walker JD, Mukherjee, Hebbar L. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure. Relation to ventricular and myocyte function. *Circ Res* 1998;82:482-95.
12. Thomas CV, Coker ML, Zelnner JL, Handy JR, Crumbley AJ, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97(17):1708-15.
13. Rohde LE, Aikawa M, Cheng C, et al. Echocardiographic-derived left ventricular end-systolic regional wall stress and matrix remodeling after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:835-42.
14. Cleutjens JPM, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1281-92.
15. Cleutjens JPM, Verluyten MJA, Smits JFM, Daemen MJAP. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol* 1995;147:325-38.
16. Spinale FG, Krombach RS, Coker ML, et al. Matrix metalloproteinase inhibition with congestive heart failure improves left ventricular geometry and pump function [abstract]. *Circulation* 1997;96:I520.
17. Peterson JT, Rosebury WS, Robertson AW, et al. Matrix metalloproteinase inhibition blocks progression of heart failure [abstract]. *Circulation* 1997;96:I520.
18. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999;99:3063-70.
19. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of the MMP-9 gene attenuates left ventricular enlargement after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000;106:55-62.
20. Frantz S, Ducharme A, Rohde LE, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces the rate of left ventricular dilatation following myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 1999;100:I759.
21. Cleutjens JPM, Creemers EEJM. Integration of concepts. Cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J Card Fail* 2002;8:S344-8.
22. Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smits JFM, Daemen MJAP. Matrix metalloproteinase

- inhibition after myocardial infarction. A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89:201-10.
23. Mulder P, Richard V, Bouchart F, Derumeaux G, Munter K, Thuillez C. Selective ETA receptor blockade prevents left ventricular remodeling and deterioration of cardiac function in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:600-8.
24. Nguyen QT, Cernacek P, Calderoni A, et al. Endothelin A receptor blockade causes adverse left ventricular remodeling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. *Circulation* 1998;98:2323-30.
25. Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, Gaudron P, Ertl G. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 1997;96:3963-73.
26. Mishima T, Tanimura M, Suzuli G, et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;33:222-9.
27. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
28. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-6.
29. Pouzet B, Ghostine S, Vilquin JT, et al. Is skeletal myoblast transplantation clinically relevant in the era of angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Circulation* 2001;104(12 suppl 1):I223-8.
30. Pouzet B, Vilquin JT, Scorsin M, et al. Factors affecting outcome after autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):844-50.
31. Soares MBP, Lima RS, Rocha LL, et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasis mice. *Am J Pathol* 2004;164:441-7.
32. Saito T, Kuang JQ, Lin CC, Chiu RC. Transcoronary implantation of bone marrow stromal cells ameliorates cardiac function after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(1):114-23.
33. Huwer H, Winning J, Vollmar B, et al. Long-term survival and hemodynamic improvements after neonatal cardiomyocyte and satellite cell transplantation into healed myocardial cryoinfarcted lesions in rats. *Cell Transplant* 2003;12(7):757-67.
34. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(6):1169-75.
35. Min JY, Yang Y, Sullivan ME, et al. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(2):361-9.
36. Ciulla MM, Ferrero S, Lazzari L, et al. The translocation of marrow MNCs after experimental myocardial cryoinjury is proportional to the infarcted area. *Transfusion* 2004;44:239-44.
37. Suzuki K, Murtuza B, Suzuki N, Smolenski RT, Yacoub MH. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin-induced heart failure. *Circulation* 2001;104(12 suppl 1):1213-7.
38. Ciulla MM, Lazzari L, Pacchiana R, et al. Homing of peripherally injected bone marrow cells in rat after experimental myocardial injury. *Haematologica* 2003;88(6):605-7.
39. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium. *Circulation* 2003;108:863-8.
40. Suzuki K, Murtuza B, Fukushima S, et al. Targeted cell delivery into infarcted rat hearts by retrograde intracoronary infusion: distribution, dynamics, and influence on cardiac function. *Circulation* 2004;110(11 suppl 1):II225-30.
41. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:1615-22.
42. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbiling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ -enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2003;108(17):2070-3.
43. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, et al. Comparison of human skeletal myoblast and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):458-63.