

A UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO EM DOENÇAS CARDÍACAS: APRESENTAÇÃO DOS ESTUDOS PUBLICADOS NO BRASIL

Vanelly Werner Souza Reis

Especialização em Imagenologia aplicada ao diagnóstico pela Única / Faculdade Presidente Antônio Carlos, Brasil.

E-mail: vanellywerner@hotmail.com

Mariana Santos Ota

Graduação em Biomedicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos (Habilitação em Análises Clínicas), Brasil.

Rejane Martins Silva

Especialização em Imagenologia aplicada ao diagnóstico pela Única.

Théa Nobre Pereira

Mestranda em Ensino de Ciências - área de Biologia pela PUC-Minas; Docente Auxiliar A1 da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Ipatinga e Supervisor de Estágio das áreas de Análises Clínicas e Farmácia desta mesma Instituição.

RESUMO: As doenças relacionadas ao músculo cardíaco e suas derivações representam grande parte da mortalidade no Brasil ao decorrer dos anos, por isso a utilização de células-tronco em doenças cardíacas vem sendo estudada através de ensaios clínicos realizados por pesquisadores na área da saúde. Objetivando descrever os resultados obtidos e publicados até o ano atual nas pesquisas de restauração funcional do tecido cardíaco, neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico nas principais bases de dados: Scielo e Ebsco, publicadas no período de 2003 a 2014, com os seguintes descritores: Células-tronco, doenças cardíacas, terapia celular, transplante celular, infarto agudo do miocárdio, doença de Chagas, cardiomiopatia isquêmica e cardiomiopatia dilatada. Os resultados obtidos nos ensaios de utilização de células-tronco em doenças cardíacas têm se mostrado promissores, porém há muitos fatores ainda desconhecidos pela escassez de dados obtidos através dessas pesquisas a respeito de reação imunológica, dosagem correta, método ideal, tipo celular mais adequado entre outros parâmetros a serem testados a fim de aplicar ampla e efetivamente este novo tratamento, além da existência de divergências entre resultados obtidos por diferentes pesquisadores.

PALAVRAS-CHAVE: Células-tronco; Doenças Cardíacas; Terapia Celular; Transplante Celular.

STEM CELLS IN HEART DISEASES: REVIEW OF STUDIES PUBLISHED IN BRAZIL

ABSTRACT: Diseases of the heart muscle and its derivatives account for most of the mortality rates in Brazil. The use of stem cells in heart diseases is currently studied by clinical tests undertaken by health professionals. Current analysis describes results published up to the present on the functional restoration of the heart tissue, by means of a bibliographical survey retrieved from SciELO and Ebsco data bases between 2003 and 2014. The descriptors stem cells, heart diseases, cell therapy, cell transplant, acute infarction, Chagas disease, ischemic cardiomyopathy and extended cardiomyopathy were researched. Results of assays on the use of stem cells in heart diseases are highly promising even though several unknown factors exist due to the scarcity of data on immunological reaction, correct doses, best method, the most adequate cell type and others. The above are parameters that should be tested to apply safely the new treatment, even though divergences exist in results obtained by different researchers.

KEY WORDS: Stem Cells; Heart Diseases; Cell Therapy; Cell Transplant.

INTRODUÇÃO

As células-tronco embrionárias são células indiferenciadas que possuem a capacidade de replicação e diferenciação, podendo dar origem a qualquer célula que compõe tecidos e órgãos do organismo humano. Segundo Zatz (2004), estas células são derivadas apenas de embriões, que podem ser obtidos através da clonagem ou fecundação até o estágio blastocístico (NARDI, 2007; PAYÃO; SEGATO; SANTOS, 2009; BYDLOWSKI et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; BARBOSA et al., 2013; CABRAL et al., 2008).

As células resultantes das primeiras divisões mitóticas do óvulo fertilizado até a fase de oito células são classificadas como células-tronco totipotentes. Cada célula até este estágio é capaz de gerar um ser humano completo. Elas se diferenciam em células do mesoderma, endoderma e ectoderma, células germinativas, placenta e anexos embrionários. As células-tronco embrionárias utilizadas em pesquisa terapêutica geralmente são de óvulos que se desenvolvem *in vitro* sendo doados para esta finalidade em clínicas especializadas de reprodução assistida (NARDI, 2007; PAYÃO; SEGATO; SANTOS, 2009; BARBOSA et al., 2013; SOUZA et al., 2003; FAGOT-LARGEAULT, 2004).

As células pluripotentes surgem na fase blastocística, são adquiridas da massa interna do blastocisto após o quinto dia de vida. Nesta fase dois grupos se formam a partir das células do embrião: um grupo que será precursor das células que darão origem ao embrião propriamente dito, e outro grupo de células que darão origem à placenta e aos anexos embrionários, ou seja, órgãos necessários para o desenvolvimento do embrião (BARBOSA et al., 2013; ZATZ, 2004; PEREIRA, 2008).

Apesar dos avanços nas pesquisas e da expectativa de muitos familiares para obtenção de cura através das células-tronco embrionárias, a técnica terapêutica ainda não é uma realidade atual, devido às implicações éticas e pelo fato de ainda não ser uma aplicação prática imediata para a maioria dos profissionais da área da saúde (BARBOSA et al., 2013).

As células-tronco adultas, segundo Oda, Gesualdo e Castilho (2011), são células indiferenciadas

que estão presentes em vários tecidos diferenciados. São aquelas que possuem a capacidade de se diferenciar em células que possuem formas características e funções especializadas, obtidas após o estágio blastocístico do embrião. Estas células também são conhecidas como células somáticas ou células-tronco não embrionárias e podem ser encontradas no cordão umbilical, placenta, medula óssea, sangue, fígado, músculos esqueléticos e polpa dentária de crianças e adultos (BARBOSA et al., 2013; ZATZ, 2004; PEREIRA, 2008).

Células-tronco mesenquimais são células multipotentes mais utilizadas na terapia celular para regeneração tecidual. Deus et al. (2012) destacam que estas células-tronco mesenquimais são obtidas principalmente da medula óssea, porém há relatos de caso destas células terem sido isoladas de cordão umbilical, fluido amniótico, tecido adiposo, músculo e fígado. Elas possuem a capacidade de se diferenciar em várias linhagens de células como células musculares, células epiteliais, células neurais, hepatócitos, tecido conjuntivo, ossos, entre outros (BYDLOWSKI et al., 2009; CABRAL et al., 2008; MONTEIRO; ARGOLO NETO; CARLO, 2010).

As células-tronco oligopotentes são capazes de se diferenciar em uma variedade menor de tecidos se comparadas com as células-tronco pluripotentes. São encontradas na medula óssea e tecido hematopoiético, que originam células progenitoras dos glóbulos brancos e eritrócitos, tecido muscular, tecido conjuntivo, pele, ossos e cartilagem. Já as células unipotentes são células bem diferenciadas, comprometidas em dar origem a uma linhagem específica de tecido com capacidade de auto renovação e regeneração tecidual ao qual foi isolada do indivíduo adulto. (BARBOSA et al., 2013).

O presente estudo tem como objetivo fazer uma síntese dos resultados obtidos até o ano atual dos progressos gerados por estes ensaios clínicos, através de consultas a publicações referentes ao tema da pesquisa, uma vez que o desenvolvimento de técnicas efetivas e otimizadas para o tratamento de doenças cardíacas são de grande importância para o avanço na medicina.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados SciELO e EBSCO, com busca pelas palavras-chave: Células-tronco, Doenças cardíacas, Terapia celular, Transplante celular, Infarto agudo do

miocárdio, Doença de Chagas, Cardiomiopatia Isquêmica e Cardiomiopatia Dilatada.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 TERAPIA CELULAR EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Em 2009 as doenças cardiovasculares (DCV) representaram cerca de 20% das mortes de indivíduos acima de 30 anos no Brasil. Apesar de estudos demonstrarem que há uma discreta redução progressiva da mortalidade por DCV, elas continuam sendo as principais causas de morte no país (MANSUR; FAVARATO, 2012). Segundo o Ministério da Saúde (2011), o Brasil está entre os países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares.

Doenças cardiovasculares estão em destaque nas melhores revistas científicas do mundo nos anos de 2012 e 2013, destacando que apesar de alguns progressos em favor da melhoria dessas patologias, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, essas doenças se não forem tratadas devidamente, se tornarão, até 2030-50, importante causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo, colaborando para uma despesa de saúde que poderá ser incabível para a maior parte das economias mundiais (INSA, 2013).

Segundo a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCEP, 2013), daqui 30 anos, de acordo com as pesquisas de orçamento familiar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), crianças, adolescentes e jovens brasileiros viveriam um problema de obesidade e futuramente em 2040 seriam fortes candidatos a terem doenças cardiovasculares. Essa patologia permanecerá como a principal causa de morte no mundo, aproximadamente 7,3 milhões/ano, valor que deverá superar 23,6 milhões até 2030.

Em sua maioria as DCV causam alterações anatômicas dificilmente reversíveis, pois as células cardíacas cessam completamente a divisão celular, saindo do estágio G_1 para o estágio de repouso G_0 , no qual permanecem metabolicamente ativas, porém não proliferam mais, o que podem levar à insuficiência cardíaca

e posteriormente a óbito, revelando a necessidade de uma terapia estratégica, objetivo dos estudos com células-tronco para promover a melhora da função cardíaca e em áreas isquêmicas. Estudos desenvolvidos no Brasil procuram avaliar os efeitos dessa terapia na doença isquêmica crônica do coração, cardiomiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio e cardiomiopatia chagásica (SCHETTERT, 2008; COOPER; HAUSMAN, 2007).

A doença isquêmica crônica do coração é provocada pela redução do fluxo sanguíneo cardíaco devido a uma obstrução aterosclerótica no lúmen do vaso diminuindo a demanda necessária de O_2 para o miocárdio, caracterizando-se como prognóstico para maior chance de eventos fatais em afecções cardiovasculares (MIOTO; VIANNA; CÉSAR, 2009). Estudos avaliando a eficácia da utilização de terapia celular na doença isquêmica crônica estão em fase de pesquisa (SCHETTERT, 2008).

No estudo realizado por Brofman et al. (2004) os efeitos da terapia celular foram avaliados em ratos Wistar com miocardiopatia isquêmica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor de 40%. Os animais foram divididos em grupo controle que recebeu apenas o meio de cultura, grupo de células-tronco mononucleares da medula óssea, grupo de células mioblásticas esqueléticas e grupo co-cultura de células-tronco mononucleares e mioblásticas esqueléticas. Os resultados histopatológicos mostraram que o grupo que recebeu células-tronco mononucleares da medula óssea desenvolveu formação de novos vasos, o grupo que recebeu células mioblásticas esqueléticas desenvolveu formação de tecido muscular e o grupo que recebeu a co-cultura desenvolveu formação dos dois tipos celulares (Figura 1).

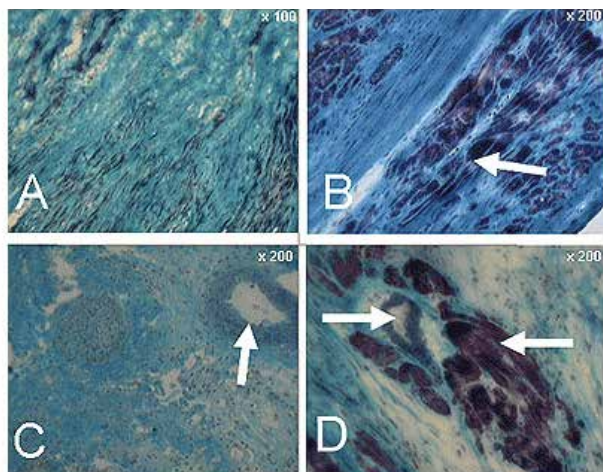


Figura 1. A) Micrografia da cicatriz após um mês de infarto do miocárdio. B) Micrografia da miogênese de tecido de participante do grupo que recebeu células mioblásticas esqueléticas. C) Micrografia da angiogênese de tecido de participante do grupo que recebeu células mononucleares da medula óssea. D) Micrografia da miogênese e angiogênese de tecido de participante do grupo que recebeu co-cultura. - Tricrômio de Gomery (aumentos indicados em cada micrografia).

Fonte: Brofman et al. (2004).

A cardiomiopatia dilatada se caracteriza pela diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos devido à dilatação do tecido ventricular, geralmente de causa idiopática que possui relação com alcoolismo, hipertensão arterial e histórico familiar (HOROWITZ, 2004). Um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia da associação entre o tratamento clínico otimizado e o transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática foi realizado por Westphal, entre junho de 2007 e junho de 2013.

Westphal obteve como resultado melhora na fração de ejeção ventricular esquerda e sugestiva eficácia do tratamento em uma quantidade expressiva dos pacientes que compunham a amostra demonstrando que a terapia celular pode contribuir para melhora ou permanência da classe funcional da doença, uma vez que 25% dos pacientes apresentaram melhora e 33% permaneceram estáveis.

O estudo realizado por Mörschbacher (2012) teve como objetivo avaliar a regeneração de tecido cardíaco através do transplante de células-tronco mesenquimais, retiradas do tecido adiposo de um único animal doador da mesma espécie, associado ou não com plasma rico em plaquetas em 40 coelhos. Os animais participantes do estudo foram divididos em dois grupos, um grupo com 20 animais submetidos à indução de cardiomiopatia dilatada não isquêmica e um grupo controle com 20 animais que não sofreu indução a cardiomiopatia dilatada. Dos dois grupos foram originados quatro subgrupos correspondendo aos quatro tratamentos que foram realizados: com células-tronco mesenquimais ressuspensas em plasma rico em plaquetas, somente plasma rico em plaquetas (PRP), células-tronco mesenquimais ressuspensas em meio de cultura e solução salina de cloreto de sódio a 0,9%. Oito animais vieram a óbito durante a fase de indução da cardiomiopatia dilatada e cirúrgica. Os resultados foram avaliados após quinze dias do transplante celular e demonstraram que o subgrupo tratado com células-tronco mesenquimais apresentou melhores resultados histológicos (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados histológicos em coelhos com cardiomiopatia dilatada induzida

Histopatologia	Tratamento										
	Soro fisiológico		Células Tronco		PRP		Células Tronco + PRP		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
+	0	0,0	2	40,0	0	0,0	2	40,0	4	20,0	0,010
++	5	100,0	3	60,0	1	20,0	3	60,0	12	60,0	
+++	0	0,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	4	20,0	
Total	5	100	5	100	5	100	5	100	20	100	

Fonte: MÖRSCHBÄCHER (2012, p. 73).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) consiste em morte dos cardiomiócitos por isquemia prolongada levando a agressão e necrose progressiva que podem levar a complicações potencialmente fatais como a falência cardíaca (PESARO; SERRANO JUNIOR; NICOLAU, 2004). No estudo de Guarita-Souza et al. (2005), ratos Wistar foram submetidos à indução de infarto da parede ântero-lateral do ventrículo esquerdo (IM), 13 destes receberam transplante de células-tronco mesenquimais, 8 receberam transplante de células-tronco mononucleares e houve o grupo controle composto por 21 animais que receberam meio de cultura na região do infarto. Após um mês da realização dos transplantes os animais que receberam células-tronco mononucleares demonstraram regeneração vascular e de células epiteliais na área de fibrose (Figura 2), enquanto os que receberam células-tronco mesenquimais, além de regeneração vascular e de células endoteliais, demonstraram formação de células musculares lisas (Figura 3), o grupo controle, por sua vez, demonstrou grande área de fibrose sem regeneração tecidual (Figura 4).

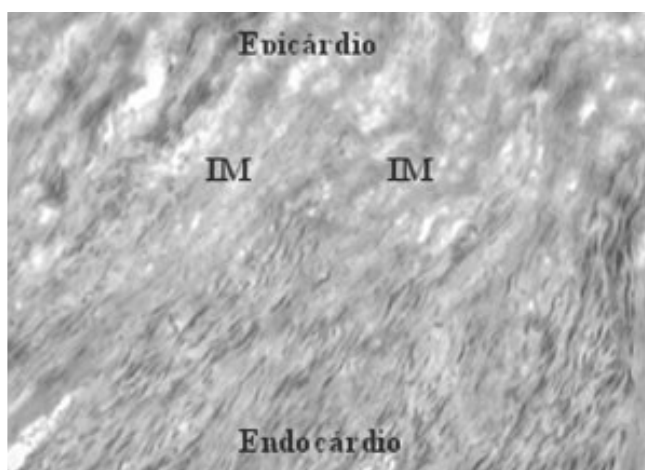


Figura 2. Análise histológica de tecido cardíaco após um mês do infarto induzido. - Tricrômio de Gomery, x400.

Fonte: GUARITA-SOUZA et al. (2005, p. 274).

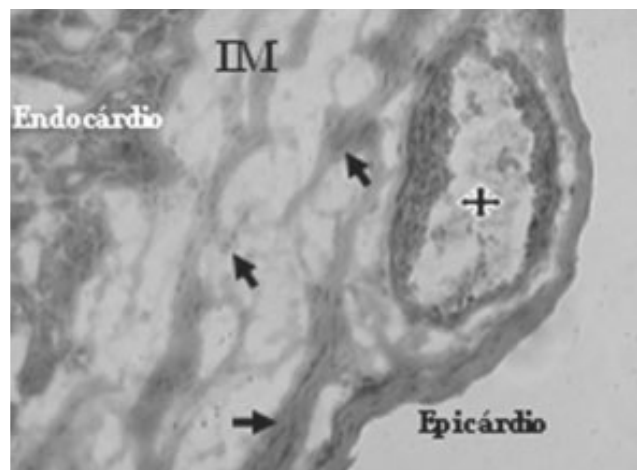


Figura 3. Análise histológica de tecido cardíaco infartado, após um mês de injeção de células-tronco mononucleares, apresentando formação de neovasos com lúmen (estrela) e células endoteliais (flechas). - Tricrômio de Gomery, x200.

Fonte: GUARITA-SOUZA et al. (2005, p. 274).

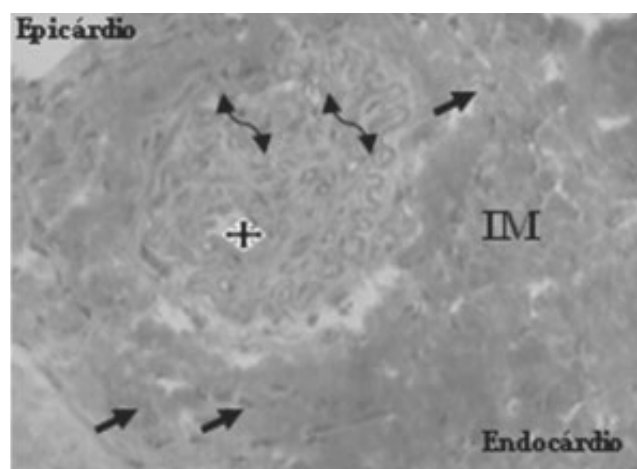


Figura 4. Análise histológica de tecido cardíaco infartado, após um mês de injeção de células-tronco mesenquimais, apresentando formação de células musculares lisas (flechas duplas), células endoteliais (flechas) e neovaso (estrela). - Tricrômio de Gomery, x400.

Fonte: GUARITA-SOUZA et al. (2005, p. 274).

O estudo realizado por Nogueira et al. (2009), com pacientes com IAM submetidos a ecocardiografia após o transplante autólogo com células mononucleares, comparou a eficácia de duas vias de injeção, intracoronariana e intravenosa. Após seis meses da injeção das células-tronco mononucleares os grupos não demonstraram melhora nos parâmetros ecocardiográficos da função sistólica, porém demonstraram melhora na fração de ejeção e, particularmente, no grupo que recebeu as células via intracoronariana houve uma melhora significativa nos parâmetros de função sistólica global e segmentar.

A cardiomiopatia chagásica implica em alterações das fibras cardíacas como hipertrofia de miócitos, miocardite crônica e fibrose, causadas devido à infecção por *Trypanosoma cruzi*, que podem levar à insuficiência do músculo cardíaco (BENVENUTI; GUTIERREZ, 2007). No estudo de Vilas-Boas et al. (2006) pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) devido à doença de Chagas, com fração de ejeção ventricular menos que 40% e em uso de terapia crônica farmacológica para IC, foram submetidos à injeção de células-tronco mononucleares autólogas. Antes do transplante celular os pacientes apresentavam função ventricular com fração de ejeção baixa, porém, após um mês do procedimento houve uma melhora significativa da função ventricular, além de correção do nível sérico de sódio, ambos os resultados se mantiveram durante os dois meses de observação inicial do estudo. Segundo os autores, o implante das células-tronco nos pacientes participantes no estudo apresentou melhora na qualidade de vida e capacidade funcional e sugeriram não apresentar riscos a pacientes portadores de IC com etiologia chagásica.

No relato de caso de Jacob et al. (2007), um paciente do sexo masculino portador da doença de Chagas apresentando insuficiência cardíaca refratária foi submetido ao transplante de células-tronco, uma vez que a terapêutica medicamentosa estava demonstrando baixa eficácia, assim, segundo o relato de caso, após a infusão pela técnica intracoronária, houve significativa atração e retenção das células mononucleares implantadas para áreas previamente não captantes do miocárdio.

2.2 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Na medicina, a terapia celular surgiu como estratégia terapêutica para restaurar tecidos cardiovasculares. Foi possível em experimentação animal atestar que células provenientes da medula óssea possuem capacidade de se diferenciar em células contráteis ou em vasos sanguíneos em tecidos isquêmicos. Foram iniciados ensaios clínicos para doença arterial coronariana logo após argumentação em laboratório do potencial terapêutico dessas células. Ensaios clínicos acessíveis até o instante indicam para a segurança do procedimento e eficácia estatisticamente considerável (DALLAN et al., 2008).

Atualmente, experimentos a fim de regenerar tecidos cardíacos lesionados utilizando células-tronco da

medula óssea não foram singularmente bem sucedidos, os novos avanços que apresentaram uma melhor perspectiva de regeneração tecidual foram a utilização de células-tronco provenientes do miocárdio. Estudos utilizando células-tronco cardíacas demonstraram resultados alentadores, embora fossem feitos em pequenos grupos de pacientes. As células-tronco de tecidos cardíacos apresentam um marcador de superfície celular denominado c-Kit que foram extraídos segundo biópsias auriculares durante cirurgia cardíaca. Os tecidos foram estendidos *in vitro* e foram repartidos com um classificador de células e uma imunomagnética seleção com micro pérola. Em cada paciente foram extraídos dois milhões de células e, logo depois, foram infundidos quatro meses mais tarde. Progressos significativos foram observados em testes funcionais (PASTERNAK, 2014).

2.3 VIAS PRINCIPAIS DE APLICAÇÃO

O interessante para o transplante de células é impetrar uma maior quantidade de células transplantadas para a região miocárdica e para isso são utilizadas duas vias principais: a abordagem transvascular e a injeção direta na parede ventricular. A abordagem transvascular por infusão arterial intracoronária injeta-se próximo ao local da injúria concentrados enriquecidos de células-tronco com um auxílio de um cateter balão durante uma insuflação transitória do balão. Por via endovenosa, é através da corrente sanguínea com auxílio de estímulos quimiotáticos que fazem com que as células migrem para o órgão alvo. Já a técnica de injeção direta na parede ventricular é mais usada em casos de obstrução coronariana ou em tecidos cicatricial (BOCCHI; FERREIRA, 2005).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardíacas ainda afetam uma grande parte da população brasileira, sendo o índice de mortalidade significativo, assim a busca por um tratamento mais eficaz para doenças cardíacas demonstra ser uma atividade promissora. Os estudos da utilização de células-tronco têm demonstrado bons resultados na regeneração tecidual, cujas perspectivas são favoráveis para futura aplicação da técnica na prática clínica. Apesar das divergências e discrepâncias de um estudo para o

outro, os ensaios clínicos de terapia celular representam um estopim para o desenvolvimento em saúde no âmbito mundial.

Exclusos os pontos negativos, a utilização de células-tronco em doenças cardíacas surgiu como esperança terapêutica para proporcionar melhor qualidade de vida para os pacientes portadores dessas patologias. O uso das células-tronco não se restringe às doenças cardíacas, mas é também aplicável a doenças degenerativas como Alzheimer, Parkinson, Distrofia Muscular de Duchenne e leucemia, demonstrando assim a relevância do estudo da aplicação, mecanismos, modulação e manipulação dessas células.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, A. S.; CARVALHO, P. A. L. de; FERREIRA, L. N.; BOERY, R. N. S. O.; Sena, E. L. S. Implicações bioéticas na pesquisa com células-tronco embrionárias. *Acta Bioethica*, v. 19, n.1, p. 87-95, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v19n1/art09.pdf>>. Acesso em: 21 maio 2014.
- BENVENUTI, L. A.; GUTIERREZ, P. S. Lesões epicárdicas na cardiopatia chagásica são reflexo de processo inflamatório. *Arq Bras Cardiol.*, São Paulo, v. 88, n. 4, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000400022&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 29 set. 2014.
- BOCCHI, E. A.; FERREIRA, S. M. A. Células-tronco no tratamento das doenças cardiovasculares. *Rev Soc Bras Cardiol Rio Grande do Sul*, v. 13, n. 4, jan./abr. 2005. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2005/04/artigo02.pdf>>. Acesso em: Maio 2014.
- BROFMAN, P. R.; CARVALHO, K. A.; GUARITA-SOUZA, L. C.; REBELATTO, C.; HANSEN, P.; SENEGAGLIA, A. C.; MYAGUE, N.; FURUTA, M.; FRANCISCO, J. C.; OLANDOSKI, M. Transplante celular: análise funcional, imunocitoquímica e histopatológica em modelo experimental de miocardiopatia isquêmica utilizando diferentes células. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto, v. 19, n. 3, set. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-76382004000300002&script=sci_arttext> Acesso em: 11 nov. 2014.
- BYDLOWSKI, S. P.; DEBES, A. A.; DUARTE, S. A.; JANZ, F. L.; CAVAGLIERI, R. C.; MASELLI, L.M.F. Células-tronco do líquido amniótico. *Rev Bras Hematol Hemoter*, São Paulo, v. 31, suppl. 1, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842009000700008&script=sci_arttext> Acesso em: 25 set. 2014.
- CABRAL, A. C. V.; ÂNGELO, P. C.; LEITE, H. V.; PEREIRA, A. K.; LOPES, A. P. B. M.; OLIVEIRA, M. B. DE; BORGES, K. B. G.; PARDINI, V. C.; FERREIRA, A. C. S. Isolamento, diferenciação e aspectos bioquímicos de células-tronco de líquido amniótico. *Rev Assoc Méd Bras*, São Paulo, v. 54, n. 6, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302008000600011&script=sci_arttext>. Acesso em: 21 maio 2014.
- COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. **A célula: Uma abordagem molecular**. 3. ed. Artmed: São Paulo, 2007.
- DALLAN, L. A. O.; GOWDAK, L. H.; LISBOA, L. A. F.; SCHETTER, I.; KRIEGER, J. E.; CESAR, L. A. M.; OLIVEIRA, S. A.; STOLF, N. A. G. Terapia celular associada à revascularização transmiorcárdica laser como proposta no tratamento da angina refratária. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto, v. 23, n. 1, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-76382008000100009&script=sci_arttext>. Acesso em: Maio 2014.
- DEUS, G. C.; NORMANTON, M.; HAMERSCHLAK, N.; KONDO, A. T.; RIBEIRO, ANDREZA, A. F.; GOLDBERG, A. C.; MARTI, L. C. Isolamento e caracterização de células-tronco mesenquimais de filtros reutilizáveis e descartáveis de medula óssea. *Einstein*. São Paulo, v. 10, n. 3, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n3/v10n3a07.pdf>> Acesso em: 13 nov. 2014.
- FAGOT-LARGEAULT, A. Embriões, células-tronco e terapias celulares: questões filosóficas e antropológicas. *Estud. av.*, São Paulo, v. 18, n. 51, maio/ago 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-40142004000200015&script=sci_arttext> Acesso em: 08 nov. 2014.
- GUARITA-SOUZA, L. C.; CARVALHO, K. A. T.; REBELATTO,

- C.; SENEGAGLIA, A.; HANSEN, P.; FURUTA, M.; MIYAGUE, N.; FRANCISCO, J. C.; OLANDOSKI, M.; WOITOWICZ, V.; SIMEONI, R.; FARIA-NETO, J. R.; BROFMAN, P. A comparação entre o transplante de células-tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São José do Rio Preto, v. 20, n. 3, jul./set. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382005000300007&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 29 set. 2014.
- HOROWITZ, E. S. K. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. **Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 13, n. 1, jan./abr. 2004. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/01/artigo09.pdf>> Acesso em: 29 set. 2014.
- INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE - IP. **Boletim Epidemiológico**. Lisboa, abr./jun. 2013. Disponível em: <<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Documents/observa%C3%A7%C3%B5es%20%204%20abril%20a%20junho%202013.pdf>> Acesso em: 20 nov. 2014.
- JACOB, J. L. B.; SALIS, F. V.; RUIZ, M. A.; GRECO, O.T. Transplante de Células-tronco marcadas para o miocárdio de paciente com doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 89, n. 2, ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001400014> Acesso em: 29 set. 2014.
- MANSUR, A. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v99n2/aop05812.pdf>> Acesso em: 29 set. 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País. **Portal Brasil**. 2011. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>> Acesso em: 29 set. 2014.
- MIOTO, B. M.; VIANNA, C. B.; CÉSAR, L. A. M. Cardiopatia isquêmica crônica. **Rev Bras Med**, São Paulo, v. 66, p. 21-30, dez. 2009. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4190> Acesso em: 29 set. 2014.
- MONTEIRO, B. S.; ARGOLO NETO, N. M.; CARLO, R. J. Células-tronco mesenquimais. **Ciênc Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 1, jan./fev. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100040&lang=pt> Acesso em: 14 nov. 2014.
- MÖRSCHBÄCHER, P. D. Células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas em cardiomiopatia dilatada não isquêmica induzida com doxorubicina em coelhos Nova Zelândia. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
- NARDI, N. B. Células-tronco: fatos, ficção ou futuro. **Genética na Escola**, Rio Grande do Sul, v. 2, n. 2, p. 25-29, 2007. Disponível em: <<http://geneticanaescola.com.br/wp-home/wp-content/uploads/2012/10/Genetica-na-Escola-22-Artigo-05.pdf>> Acesso em: 25 set. 2014.
- NOGUEIRA, F. B. S.; SILVA, S. A.; HADDAD, A. F.; PEIXOTO, C. M.; CARVALHO, R. M.; TUCHE, F. A. A.; SOARES, V. E.; SOUSA, A. L. S.; RABISCHOFFSKY, A.; MESQUITA, C. T.; BOROJEVIC, R.; DOHMANN, H. F. R. Função sistólica de pacientes com infarto miocárdico submetidos a transplante autólogo da medula óssea. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 93, n. 4, Out. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001000010&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 29 set. 2014.
- ODA, J. Y.; GESUALDO, A. N.; CASTILHO, M. A. S. Implicações éticas e legais na utilização de células-tronco embrionárias no Brasil. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 15, n. 2, p. 189-196, maio/ago 2011. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/saude/article/viewFile/3715/2415>>. Acesso em: 21 maio 2014.
- OLIVEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L.Z.; SARALVA, N.Z.; MONTEIRO, F.M.; GARCIA, J.M. Efeitos da tricostatina

- A sobre a acetilação de histonas, proliferação celular e diferenciação de células-tronco embrionárias murinas. **Acta Scient Veterinariae**, São Paulo, v. 39, n. 2, 2011. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/39-2/PUB%20958.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2014.
- PASTERNAK, J. Cardiac stem cell and their clinical use. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 12, n. 1, jan./mar. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000100026&script=sci_arttext>. Acesso em: Maio 2014.
- PAYÃO, S. L. M.; SEGATO, R.; SANTOS, R. R. Controle genético das células-tronco humanas cultivadas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v. 31, suppl. 1, p. 15-18, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31s1/aop2109.pdf>> Acesso em: 25 Set. 2014.
- PEREIRA, L. V. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. **Ciênc Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, jan./fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000100002>. Acesso em: 14 nov. 2014.
- PESARO, A. E. P.; SERRANO JUNIOR, C. V.; NICOLAU, J. C. Infarto agudo do miocárdio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. **Rev Assoc Méd Bras**, São Paulo, v. 50, n. 2, jan./abr. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000200041> Acesso em: 29 set. 2014.
- SCHETTERT, I. Ensaios clínicos no Brasil para doenças cardíacas utilizando células-tronco. **Ciênc Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, jan./fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000100003> Acesso em: 29 set. 2014.
- SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO - SOCESP. Fórum Permanente de Prevenção de Doenças Cardiovasculares. São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.socesp.org.br/prevencao/mais-noticia/d?p=1&c=Forum-Permanente-de-Prevencao-de-Doencas-Cardiovasculares#.VGD3B9LF9A0>> Acesso em: 14 nov. 2014.
- SOUZA, V. F.; LIMA, L. M. C.; REIS, S. R. A.; RAMALHO, L. M. P.; SANTOS, J. N. Células-tronco: Uma breve revisão. **Rev Ciênc Méd Biológ**, v. 2, n. 2, 2003. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4292>> Acesso em: 21 maio 2014.
- VILAS-BOAS, F.; FEITOSA, G. S.; SOARES, M.B.P.; MOTA, A.; PINHO-FILHO, J. A.; ALMEIDA, A. J. G.; ANDRADE, M. V.; CARVALHO, H. G.; DOURADO-OLIVEIRA, A.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. Resultados iniciais do transplante de células de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. **Arq Bras Cardiol.**, São Paulo, v. 87, n. 2, ago. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001500014&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 29 set. 2014.
- WESTPHAL, R. J. Transplante autólogo de células-tronco adultas da medula óssea para tratamento da cardiomiopatia dilatada idiopática: Avaliações clínica e ecocardiográfica. 2013. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.
- ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. **Estud Av.** São Paulo, v. 18, n. 51, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v18n51/a16v1851.pdf>> Acesso em: 21 set. 2014.

Recebido em: 25 de novembro de 2014

Aceito em: 26 de junho de 2015