



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GEYSA STÉFANNE CUTRIM PAZ

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA TERAPIA DE REGENERAÇÃO DE PACIENTES INFARTADOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao UniCEUB, como requisito parcial do curso de bacharel em Biomedicina sob orientação da Prof^ª. Dr^ª. Ana Cláudia de Souza.

BRASÍLIA

2016

O uso de células-tronco na terapia de regeneração de pacientes infartados.

Geysa Stéfanne Cutrim Paz¹

Ana Cláudia de Souza²

Resumo

As células-tronco podem se diferenciar e compor diversos tecidos do corpo. O objetivo do trabalho é, por meio de uma revisão de literatura, descrever a utilização das células-tronco na terapia de regeneração de pacientes que apresentaram perdas significativas no funcionamento do coração por consequência de infartos do miocárdio, ressaltando a vantagem do uso das tais células no tratamento de pacientes infartados, mostrando a relevância dessa técnica na melhoria do prognóstico do paciente. Para a revisão de literatura foram utilizadas as seguintes bases de dados: bases de dados da PubMed, DATASUS e do Google Acadêmico. Existe uma vasta quantidade de tipos de células-tronco, sendo que cada uma possui pontos específicos, que dependendo do problema, um determinado tipo de célula-tronco é mais adequado que outra. E de acordo com os resultados apresentados pelas recentes pesquisas desenvolvidas, sobre esse tema, tais células são bastante eficientes na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Célula-tronco. Transplante autólogo. Infarto do miocárdio. Insuficiência cardíaca. Células-tronco embrionárias. Células-tronco adultas. Transplante de células-tronco mesenquimais.

Stem cells for therapy regeneration in infarcted patients.

Abstract

Stem cells can differentiate and compose various body tissues. The objective is, by a review of the literature, describe the use of stem cells in regeneration therapy of patients that showed significant losses in the functioning of the heart as a consequence of myocardial infarctions, emphasizing the advantage of the use of such cells in the treatment of infarcted patients, showing the relevance of this technique in improving the patient's prognosis. For the literature review were used the following databases: databases PubMed, DATASUS and Google Scholar. There is a vast number of types of stem cells, each of which has specific points, that depending on the problem, a certain type of stem cell is more suitable than another. And according to the results shown by recent research carried out on this subject, such cells are very efficient in improving the quality of life of these patients.

Keywords: Stem cell. Autologous transplantation. Myocardial infarction. Cardiac insufficiency. Embryonic stem cells. Adult stem cells. Mesenchymal stem cell transplantation.

¹ Aluna de biomedicina do UniCEUB

² Professora do curso de biomedicina do UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

Em 1981, aconteceu um dos grandes progressos para a área das ciências, o geneticista inglês Martin Evans, descobriu que as células-tronco embrionárias de camundongos, poderiam ser ampliadas por meio de técnicas de laboratório, originando muitas outras células indiferenciadas. Esta façanha fez com que ele ganhasse o prêmio Nobel em 2007 (PEREIRA, 2013).

As células que podem se distinguir e compor diversos tecidos do corpo, e se auto-reproduzir são conhecidas como células tronco (CT). Por causa dessas peculiaridades, elas atuam como células versáteis podendo, portanto, ser colocadas no lugar dos tecidos danificados e/ou acometidos por doenças (GRINFELD; GOMES, 2004).

Semelhantes aos neurônios, os cardiomiócitos, são células presentes no músculo do coração, e não possuem a habilidade de se renovar. Portanto, qualquer prejuízo nessas células, geralmente, é definitivo e, a começo, não tem como consertar. Porém pesquisadores de centros de pesquisas nacionais juntamente com hospitais de pesquisas, vem estudando o comportamento mecânico dessas células para se entender melhor o porquê dos cardiomiócitos não poderem se regenerar para posteriormente poderem mudar essa característica, por mecanismos encontrados nas tais células estudadas (USP, 2015a).

O coração humano tem apenas o tamanho de uma mão fechada, porém, é o músculo mais forte do corpo. Sendo que cada batimento cardíaco, bombeia sangue que leva oxigênio e nutrientes a todas as partes do corpo. Em uma pessoa em repouso, o coração bate umas 70 vezes por minuto. A frequência dos batimentos aumenta quando o indivíduo se põe em movimento e ou sente emoções intensas (GRUPO GESTIÓN DE INFORMACIÓN EN SALUD, 2015).

Hoje em dia, as patologias crônicas de cunho não transmissível (DCNT) são consideradas culpadas pelos óbitos precoces tanto nacionais como internacionais, promovendo uma queda ou ausência das boas condições de vida em virtude de restrições nos exercícios diários do paciente, gerando uma impactação econômica grande tanto para o paciente como para os familiares (MULLER; GIMENO, 2015).

As DCNTs são: AVC, doenças cardiovasculares, elevada pressão arterial, cânceres, diabetes e doenças persistentes nas vias respiratórias. Quando se analisa a quantidade de mortes causadas pelas DCNT, pode se notar a grande relevância das patologias que acometem

o coração, incluindo o infarto do miocárdio, as quais apresentam números elevados de óbitos em relação as outras DCNTs (INFORME EPIDEMIOLÓGICO, 2016).

Na atualidade, o Brasil, possui boa parte de sua população com algum tipo de DCNT, a qual é considerada uma situação complicada na saúde e são incumbidos por aproximadamente 70% das causas de óbitos, ressaltando-se das DCNTs a patologia do aparelho circulatório, encarregado por 30% das mortes (MULLER; GIMENO, 2015).

A maior condução de óbitos atualmente nos países avançados, incluindo o Brasil, são as doenças cardiovasculares (DCV). Com as alterações nos parâmetros vitais como a elevação da pressão arterial, corresponde a impactação das DCVs globais e limitadas (BAENA, 2013).

A doença arterial coronária (DAC), é uma patologia cardíaca que ocasiona um abastecimento incompleto de sangue nas células do coração, o que pode levar a um quadro de infarto do miocárdio. E em 2013 a DAC, sozinha, causou cerca de uma morte em cada sete pessoas nos Estados Unidos. E nesse mesmo ano, 370.213 americanos morreram de doença arterial coronária. A cada ano, estima-se que aproximadamente 660.000 americanos têm um novo ataque coronária (MOZAFFARIAN et. al., 2016)

A expressão infarto do miocárdio indica principalmente a falência das células do coração provocada por uma isquemia estendida. O diagnóstico é substancial, pois possui grande prevalência, alta letalidade e grande capacidade de evolução da doença, e é feito baseado nas manifestações clínicas do paciente, como modificações no eletrocardiograma e aumento dos marcadores de necrose bioquímicos (PESARO et al., 2004).

São vários os fatores de riscos que podem desencadear o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), porém, os mais frequentes são: histórico anterior de hipertensão arterial, elevação de LDL, HDL, colesterolis totais e triglicerídeos, como também o tabagismo, DAC, ingestão de bebidas alcólicas, e falta da prática de atividade física. E acredita-se que, de forma indireta, a etnia, nível de escolaridade, condição civil e até mesmo a renda familiar, podem desencadear a IAM (AVEZUM; PIEGAS; PEREIRA, 2005).

O IAM, pode promover várias consequências sérias para o organismo do indivíduo, incluindo o comprometimento do funcionamento do coração. Uma dessas consequências é a insuficiência cardíaca (IC), a qual gera um transtorno tanto estrutural como de funcionamento do coração, e isso, por sua vez, inviabiliza o mecanismo ventricular de se encher e expelir o sangue para as demais partes do corpo (SANTOS; BITTENCOURT, 2008).

Os enfermos que apresentam IC aguda normalmente precisam ser internados na UTI, para a normalização de seus parâmetros vitais, porém existe um grande obstáculo para se

evitar que ocorra IC em hipertensos que não se cuidam, em indivíduos com IAM e com elevação de colesterol, pois não existem um monitoramento eficaz dessas patologias cardíacas no continente Brasileiro, por isso a necessidade de investir em projetos que visam a melhora da qualidade de vida desses pacientes e também que evitem novos casos, pois o custo de se manter uma pessoa é muito elevado (BARRETO et al., 2002)

O surgimento de estudos das células-tronco como forma de tratamento das doenças crônicas na área de cardiologia, vem apresentando resultados animadores com melhora na função cardíaca e na qualidade de vida dos pacientes, tornando essa terapia um potencial tratamento para pacientes com infarto do miocárdio. Portanto o objetivo do trabalho é, por meio de uma revisão de literatura, descrever a utilização das células-tronco na terapia de regeneração de pacientes que apresentaram perdas significativas no funcionamento do coração por consequência de infartos agudos do miocárdio, ressaltando a vantagem do uso das tais células no tratamento de pacientes acometidos por esse mal, mostrando a relevância dessa técnica na melhoria do prognóstico do paciente. Serão descritos também os tipos de células-tronco, e qual é a célula-tronco mais utilizada pelos pesquisadores, para se obter o mínimo de rejeição por parte do sistema imunológico do paciente.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa de publicações nacionais e internacionais de artigos de periódicos científicos, teses e dissertações nas bases de dados da PubMed, dados do DATASUS e do Google Acadêmico, utilizando as palavras chave: células-tronco, transplante autólogo, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, células-tronco embrionárias, células-tronco adultas e transplante de células-tronco mesenquimais. O trabalho foi limitado a documentos nacionais e internacionais publicados entre os anos 2001 a 2016. Como critério de inclusão foram usadas as publicações a partir do ano de 2001, para melhor fundamentação do trabalho.

Foram consultados livros e artigos sobre cardiologia, fisiologia, células-tronco e genômica como bases teóricas consideráveis para se fazer uma análise detalhada da origem e funcionalidade das células tronco e como seria o seu comportamento mediante a sua utilização na técnica de regeneração do miocárdio.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 – CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco possuem grandes capacidades de produzir vários tipos celulares extremamente especializados e um alto grau de renovamento de si mesma, por ter a característica de indiferenciação. E acaba se estabelecendo como um instrumento de reparo biológico (CARMO; SANTOS JR, 2016).

Portanto, são células que podem ser replicadas em laboratório e manipuladas a produzir tipos de células particulares que, quando implantadas, renovariam o órgão e seus tecidos enfermos (PEREIRA, 2008).

Existe dois tipos básicos de células tronco (CT): as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas (CTA), as quais podem estar presentes no cordão umbilical e na medula. Recentemente foram descobertas as células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) e a Endometrial Regenerativa (ECR), as quais serão descritas ao longo do trabalho (RNTC, 2016).

As CTE, são inespecíficas, e possuem a possibilidade de se subdividir ilimitadamente, em meio específico para cultura, podendo gerar células específicas, são pluripotentes, pois tem a habilidade de originar qualquer espécie de células fetais e somáticas *in vivo* e *in vitro*. Portanto essas células podem ser manipuladas a se diferenciarem em outras células, como: neurônios, células do pâncreas, da cartilagem, do osso, hematológicas, células que recobrem o interior de vasos sanguíneos, músculos (GRINFELD; GOMES, 2004).

Portanto, as CTEs demonstram ter uma enorme capacidade para utilização na terapia de regeneração, pois são uma mina de produção de tecidos para a realização de transplantes, como também, para utilização em pesquisas para se entender o progresso da evolução embrionária do ser humano (PEREIRA, 2008).

Outro tipo de células-tronco que possuem característica de diferenciação, e são encontradas em tecidos adultos e são designados para reparação desses tecidos ao longo da vida, são as chamadas células-tronco adultas. Sendo encontradas no epitélio, em órgãos do sistema renal, na região bucal mais especificamente nos dentes (GRINFELD; GOMES, 2004).

Portanto, segundo os aspectos das células tronco, elas podem ser separadas em duas classes: das embrionárias e a das adultas. Sendo que uma das grandes diferenças entre elas é que a embrionária pode ser manipulada em laboratório e pode oferecer uma infinidade de

células, o que acaba ocasionando uma possibilidade de gerar tumores, do tipo teratoma, por apresentar a característica de multiplicação desenfreada tanto *in vivo* como *in vitro*, e corre o risco de sofrer rejeição do sistema imune do hospedeiro quando transplantadas, por não serem extraídas de forma autóloga. Porém as adultas, além de poderem ser obtidas do próprio paciente, o que eliminam o risco de rejeição, apesar de sua confecção em laboratório ser mais complicada. Portanto, as células adultas estão sendo mais utilizadas que as embrionárias, em pesquisas experimentais em seres humanos com resultados favoráveis (AGÊNCIA REUTERS, 2001; BARBOSA et al., 2013; PEREIRA, 2008).

Há pouco tempo, uma equipe de um centro de pesquisa referencial, obtiveram cardiomiócitos, em laboratório, derivados de células tronco pluripotentes induzidas (iPS) de seres humanos. Com isso torna-se disponível conhecer esse tipo de célula tronco para que, posteriormente, seja possível renovar imperfeições no coração implantando células cardíacas sadias no local das prejudicadas. Segundo o professor e pesquisador José Eduardo Krieger, as iPS são provenientes de células maduras adultas extraídas do organismo humano ou de animais, que possuem a habilidade de originar os tecidos em sua totalidade e são reprogramadas para voltarem ao estado de pluripotência, parecidas com as características das CTEs. Porém Krieger afirma que comprovar que a célula está adequadamente reprogramada ainda é uma barreira nas pesquisas (USP, 2015b).

Uma das células que demonstram uma baixa quantidade da população das CTS da medula óssea é conhecida como: células tronco mesenquimais (CTM), as quais possuem uma habilidade de ampliação mitótica *in vitro*. Em virtude da simplicidade de se disseminar, constata-se que esse tipo de célula-tronco é encarregada de fazer a conservação e reiteração de tecidos mesenquimais maduros, incluindo o músculo cardíaco. A CTM possui uma característica valorosa e muito importante para o bom andamento e resultado do trabalho que é a sua ação imunossupressora, que impede efeitos colaterais referentes à recusa do material implantado no hospedeiro. Vencendo algumas barreiras de preparo e maneira de infusão, as CTMs são bastante promissoras e, futuramente, podem retratar o tipo de célula tronco perfeita para a reestruturação cardíaca (SOUZA et al., 2010).

As CTMs, além de seu potencial para a reparação de tecidos, têm demonstrado em experimentos, comportamento de uma potente célula antiproliferativa e possui efeitos anti-inflamatórios, isso significa que ao ser introduzida no local lesionado do coração, ela tem menos chances de gerar uma proliferação descontrolada e, como consequência disso, criar um câncer (UCCELLI et al., 2008).

Na procura de locais de fácil acesso e que fornecem uma grande quantidade de células, destaca-se o tecido gorduroso. Ele possui células com a habilidade de replicação e distinção, podem ser separadas utilizando a lipoaspiração e abdominoplastia. Podem se diferenciar em vários tipos celulares e formar órgãos. As células-tronco mesenquimais obtidas do tecido gorduroso se apresentam como células eficientes na terapia celular aplicada em desordens nos músculos, na criação de ossos, na regeneração cardíaca e no restabelecimento neurológico a partir do restabelecimento da irrigação sanguínea e da oxigenação no cérebro (PARREIRA; RESENDE, 2013).

Outro tipo de CTA, são as células-tronco hematopoiéticas (CTH), as quais possuem as características comuns das CT, porém se diferencia em células específicas do sangue e do complexo imunológico. São obtidas do sangue, cordão umbilical e medula óssea (JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

No ano de 2007 foi descoberto a célula endometrial regenerativa (ECR), é uma nova célula-tronco, também conhecida como: mesenquimal-like. Outros estudos demonstraram que as ECR's são superiores as células-tronco mesenquimais da medula óssea, que ainda é a fonte de CT mais amplamente utilizada na terapia celular de pacientes infartados. As ECRs possuem capacidade de expressão robusta (um doador pode gerar 20.000 doses da tal célula), fator-chave no aumento da produção, com altos níveis de atividade angiogênica. A ECR vem apresentando resultados eficazes no tratamento de animais com insuficiência cardíaca (BOCKERIA, 2013).

As CTMs podem interagir com as células de ambos os sistemas imunes inato e adaptativo, que conduzem à modulação de várias funções efetoras. Após a administração *in vivo*, as CTMs induzem tolerância periférica e migram para as feridas nos tecidos, onde eles podem inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e promovem a sobrevivência das células danificadas (UCCELLI et al., 2008).

Mediante todos os tipos de células-tronco, as que mais se destacam e que estão sendo mais utilizadas são as adultas, em detrimento das embrionárias, por evitarem o risco de rejeição imunológica. Sendo que das células estaminais adultas, as células-tronco mesenquimais, são as mais utilizadas que as células pluripotentes induzidas e as células endometriais regenerativas, pois as iPS e as ECRs ainda estão em fase de análise, para saber se realmente são ideais para serem utilizadas no transplante celular, com finalidade de regeneração do coração pós-infarto em humanos. Com isso as CTMs vêm avançando progressivamente nessa área, por causa de suas habilidades de conservação e renovação de

tecidos adultos humanos, principalmente por serem fáceis de controlar e por não desencadearem efeitos indesejados no paciente.

3.2 – INFARTO DO MIOCÁRDIO

O coração humano tem o tamanho de uma mão fechada e, no entanto, é o músculo mais forte do corpo. A cada batimento, o coração bombeia o sangue, o qual leva oxigênio e nutrientes para todas as partes do corpo. Em uma pessoa em repouso, o coração bate por volta de setenta vezes por minuto. A frequência dos batimentos aumenta quando a pessoa se põem em movimento ou quando sente emoções fortes (GRUPO GESTIÓN DE INFORMACIÓN EN SALUD, 2016).

Organizado em quatro camaras: átrio esquerdo, átrio direito, ventrículo esquerdo e ventrículo direito, esse órgão recebe impulsos elétricos involuntários, os quais são formados de forma espontânea e rítmica, em virtude dos atributos das fibras cardíacas. Esses impulsos se alastram pelas fibras gerando, no coração, a sístole (contração) e a diástole (relaxamento). Os impulsos se disseminam devido aos incentivos ocasionados nos nodos Sino-Atrial e Sini-Ventricular, sendo o nodo Sino-Atrial é considerado como o marca-passo natural do coração (RIBEIRO; NUNES, 2013).

Os cardiomiócitos são pequenas estruturas muito especializadas, imediatamente depois dos anos iniciais de sua existência, interrompem sua replicação, portanto, o desenvolvimento do coração ocorre por decorrência do aumento do tamanho das células e não pelo aumento da quantidade das células. O óbito das células cardíacas, quando causada por um infarto no musculo do coração, promove uma fibrose no tecido, que relacionado com a sua gravidade, pode promover uma insuficiência no bom funcionamento do coração (SCORSIN; GUARITA-SOUZA, 2001).

Basicamente, pode-se descrever que na ocasião de uma ou mais artérias não “regarem” ou abastecerem de forma adequada o músculo do coração, terá o surgimento do infarto ou um trauma no músculo cardíaco, dependendo do tempo de persistência da patologia. Sendo assim, o bom desempenho do coração pode ser afetado, pois o coração funciona como uma bomba mecânica. E a deterioração progressiva da função cardíaca acontece, em parte, a partir da perda cumulativa de miócitos e, com a ausência da capacidade de regeneração dessas células em mamíferos, os miócitos não conseguem se diferenciar em células do tecido cardíaco (LOPES, 2015; PATEL et al., 2016).

Segundo DATASUS (2015a), o ato de cessar o caminho do sangue para o coração, causando o óbito das células do coração é definido como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ou, comumente conhecido, como infarto ou ataque do coração.

O IAM é o líder das causas de óbitos no Brasil, pois segundo os dados do Departamento de Informática do SUS, há aproximadamente 100 mil mortes todos os anos por causa dessa patologia (DATASUS, 2015b).

A maior parte dos óbitos por IAM acontece nas horas iniciais do surgimento da patologia (de 1 a 2 horas), ou seja, cerca de 40 a 65% dos pacientes morrem cerca de 2 horas após o infarto, e cerca de, 80% dos pacientes morrem nas primeiras 24 horas após o infarto (Figura 1). Portanto, percebe-se que uma quantidade elevada de óbitos, por causa do IAM, ocorre longe do hospital e, frequentemente, é desamparada pelos profissionais especializados (PIEGAS et al., 2015).

A medicina vem avançando constantemente, tanto na área de tratamento de doenças cardíacas, como na área de dispositivos criados para complementar a terapia ventricular e também avanços no transplante de coração. Essas ferramentas são utilizadas constantemente na rotina de recuperação de pacientes acometidos por doenças que afetam o coração, porém o número de órgãos disponíveis é limitado e ambos os procedimentos têm complicações e custos associados (PATEL et al., 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 17 milhões de pessoas do planeta descobrem que possuem alguma doença cardíaca, sendo que 90% dessas pessoas, precisam passar pelo transplante de coração, porém a fila de espera é desproporcional ao número de doentes, e como consequência dessa espera, muitos não conseguem aguardar a sua vez e morrem antes mesmo de conseguir a terapêutica essencial (RIBEIRO; NUNES, 2013).

Figura – 1 Porcentagem de óbitos ocasionados pelo Infarto Agudo do Miocárdio nas



primeiras 24 horas

Fonte: Adaptado de Piegas et al. (2015)

Terapia com células-tronco é uma opção de tratamento para diversas patologias, com isso se cria uma área importante de estudo que colabora para o entendimento da evolução das células. As células-tronco podem ser separadas de células de desenvolvimento ou de tecidos maduros (PARREIRA; RESENDE, 2013).

A possibilidade de rejuvenescimento do tecido por meio da terapia regenerativa gerou uma grande excitação entre ambos da comunidade científica e o público, especialmente para condições com perda irreversível de tecidos percebida na lesão miocárdica (POVSIC; ZEIHNER, 2016).

O campo das patologias cardiovasculares é atualmente o mais investigado em relação a capacidade terapêutica das células-tronco extraídas da medula. Ainda se tem muitas questões a serem solucionadas como qual seria a célula mais adequada, qual o local mais apropriado para extração, como será implantada no miocárdio e qual estágio da doença é mais propício para a terapia (MOTA et al., 2005).

3.3 – USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DO INFARTO

O transplante de células-tronco na terapia de patologias cardíacas, está sendo investigado em diversos locais de pesquisa no mundo, sendo que grande parte das pesquisas, em seres humanos, estão sendo realizadas com células-tronco adultas e autólogas, o que se opõe a utilização das células embrionárias (CARVALHO et al., 2009).

Existem pacientes que possuem tipos de insuficiências cardíacas, que incapacitam a realização de um transplante, com isso, essas insuficiências também limitam as opções terapêuticas. A terapia celular vêm sendo uma das opções mais interessantes para esses casos, os quais não se tem mais opções, principalmente a terapia celular utilizando células purificadas derivadas da medula óssea de forma autóloga, ou mobilizadas do sangue periférico, são técnicas que vem sendo utilizadas clinicamente desde 2001 (ICHIM et al., 2010).

Patel et al. (2016) fizeram um estudo randomizado duplo cego, conhecido como ixCELL-DCM que analisou o uso de células-tronco na regeneração cardíaca de pacientes com infarto do miocárdio. O estudo contou com a participação de 126 pacientes de um total de 189, os 126 pacientes foram divididos em dois grupos: o placebo (n=60) e os que receberam o

Ixmyelocel-T (n=66). Tal estudo compara a administração intramiocárdica de Ixmyelocel-T com administrações intramiocárdica de placebo. Ixmyelocel-T é uma expansão da terapia multicelular produzida da própria medula óssea de um paciente, expandindo seletivamente dois tipos principais de células mononucleares da medula óssea: CD90+ CTMs e CD45+ CD14+ auto-flourescente+ macrófagos ativados, durante duas semanas. O produto expandido e enriquecido com linhagens de macrófagos melhorou a potência mesenquimal e apresentou potenciais de remodelação positiva e anti-inflamatórios nos pacientes estudados.

Ainda sobre o estudo de Patel et al. (2016), os resultados sugerem que a entrega intramiocárdico de Ixmyelocel-T pode melhorar os resultados clínicos, funcionais, sintomáticos, e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca em comparação com o placebo. Mostrou também que as células da medula óssea podem ser colhidas, transformadas, expandidas, e devolvidas por administração transendocárdica com segurança. Ao analisar os resultados do estudo notou-se que, os pacientes do grupo que recebeu a terapia multicelular, apresentaram diminuição de 37% nos acontecimentos adversos desencadeados pela insuficiência cardíaca, como a redução em todas as causas de mortalidade e internações cardiovasculares em hospitais.

Em um estudo de modelo animal utilizando ratos, foi feita a administração intravenosa das CTMs modificadas em animais com infarto do miocárdio. Os resultados demonstraram que houve uma melhora significativa na migração de células para a área infartada, como também diminuiu o desgaste da parede e fibrose quando comparado com animais que receberam o placebo (ICHIM et al., 2010).

Um estudo randomizado realizado entre o período de 2010 e 2011, com 31 pacientes de um total de 96, analisou o uso de CTMs em pacientes diagnosticados com infarto do miocárdio. Os 31 pacientes foram divididos em três grupos, (sendo dois grupos com 10 e um com 11 indivíduos), cada grupo recebeu concentrações diferentes de células-tronco mesenquimais. Houve outra divisão em cada grupo: nos grupos de 10 pacientes, 5 pacientes receberam CTM autólogas e a outra metade recebeu CTM alogênicas, no grupo de 11 pacientes 5 receberam CTM autólogas e 6 pacientes CTM alogênicas. Este estudo teve como objetivo a comparação entre CTMs alogênicas e autólogas, para testar se as CTMs alogênicas são tão seguras e eficazes quanto as CTMs autólogas em pacientes com disfunção no ventrículo esquerdo (VE) devido a cardiomiopatia isquêmica (ICM). Descobriu-se que a utilização de CTMs alogênicas, não desencadeiam uma resposta em relação ao transplante e a receptividade do hospedeiro, e produziu uma melhora baixa, porém existente, no pós-infarto

em comparação com o resultado das CTMs autólogas (HARE et al., 2012; PASTERNAK, 2014).

Em um estudo entre o Instituto do Coração (Incor) e a Universidade de São Paulo (USP), foi realizada a injeção de células-tronco em nove pacientes com insuficiência no coração provocada por patologia de Chagas, hipertensão arterial ou de etiologia não conhecida. Utilizaram técnicas diferentes na injeção ou células-tronco separadas exclusivamente do organismo do paciente ou a utilização de um hormônio que possui a capacidade de incentivar o desencadeamento das células estaminais, presentes na medula óssea, a caírem na corrente sanguínea. Dentre os nove pacientes, três deixaram a fila de espera por um transplante de coração, cinco apresentaram uma melhora clínica significativa e um morreu, porém, a causa da morte não está relacionada com a aplicação das células-tronco (ZORZETTO, 2003).

No Brasil existem estudos com células-tronco para doença isquêmica crônica do coração, cardiomiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio e cardiomiopatia chagásica. Os resultados das pesquisas demonstram que a utilização das células tronco no tratamento destas doenças melhora o prognóstico do paciente, porém não garante a cura da patologia. Esforços e pesquisas por parte da medicina regenerativa estão sendo feitos no sentido de alcançar essa tão sonhada cura (REIS et al., 2015).

Estudos sobre a terapêutica celular e CT se iniciou no Brasil em 2002, pela atitude tomada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, e com auxílio do CNPq, criou outros institutos e programas, no intuito de desenvolver o país nos assuntos tratados nessas pesquisas. Com o tempo tanto as pesquisas *in vitro* como *in vivo* apresentam resultados favoráveis, pois os estudiosos brasileiros já possuem uma quantidade de dados satisfatórios para demonstrar que é possível realizar a terapia com células obtidas da medula óssea, exclusiva do paciente, e isso torna o Brasil um dos países que demonstram avanços na terapia celular em pacientes com patologias no coração (DECIT, 2010).

Em 2001, foi realizada uma pesquisa, a qual consistia na coleta de mioblastos do tecido muscular da coxa, de pacientes acometidos por IC para seus próprios tratamentos. Tais células esqueléticas, foram obtidas por biópsia, postas em cultivo e posteriormente colocadas no músculo cardíaco, sendo que a implantação foi incorporada e recuperou a performance cardíaca. Os mioblastos implantados apresentaram o ritmo desempenhado pelas células cardíacas, sendo um estudo que utilizou o transplante autólogo (MENASCHE et al., 2003).

Existem várias vias de administração de células-tronco em pacientes acometidos por IAM, uma delas é a administração intracoronariana, a qual é a técnica mais usada, por ser fácil execução, e por não requisitar uma aquisição complementar de aparatos ou técnicas de imagem. Outra via de administração é a sistêmica, a qual parte do princípio de que as CT serão atraídas, por elementos quimiotáticos, para o local lesionado, sendo uma técnica que não apresenta resultados tão animadores. Já a via transendocárdica, a princípio foi retida exclusivamente para a terapia de indivíduos com isquemia crônica, por evitar a ameaça de perfuração e de originar alterações nos batimentos do coração (ANGELI; OLIVEIRA, 2007).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma vasta quantidade de tipos de células-tronco, sendo que cada uma possui pontos específicos, que dependendo do problema, um determinado tipo de célula-tronco é mais adequado que outra. As células-tronco são fontes preciosas de mecanismo regenerativo, porém as células-tronco embrionárias, quando ampliadas *in vitro*, para serem colocadas no local lesionado, são fontes desenfreadas de células e isso pode gerar uma proliferação descontrolada e ser prejudicial ao paciente, pois irá promover um novo problema.

Com base na literatura, entende-se que o uso isolado de um tipo de célula-tronco na terapia de regeneração de pacientes infartados não é tão eficiente, mas a combinação dessas células com outros tipos celulares, de função imunológica, melhora a condição cardíaca do paciente de forma a gerar um quadro de regeneração sem a persistência de inflamações.

A célula-tronco mesenquimal é a mais utilizada clinicamente, nas terapias regenerativas, pois seu potencial para a reparação de tecidos, têm demonstrado também ser uma potente célula antiproliferativa e possui efeitos anti-inflamatórios, isso significa que ao ser introduzida no local lesionado do coração, ela tem menos chances de gerar uma proliferação descontrolada e, como consequência disso, criar um teratoma, o que é um risco quando se utiliza células-tronco do tipo embrionárias.

Portanto a utilização de CT em paciente com infarto do miocárdio, é mais utilizado como uma terapia de regeneração, ou seja, utilizada após o surgimento do infarto. E é usado no intuito de melhorar a capacidade funcional do coração, o qual foi prejudicado pela presença da patologia cardíaca.

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo que as células-tronco adotam quando são implantadas nos pacientes infartados, se essas células adquirem a habilidade de melhorarem a função das células cardíacas ou se essas CT originam novos cardiomiócitos.

Porém grandes pesquisas demonstram que as CT, em laboratório, recebem um estímulo para se diferenciarem em uma linhagem específica de células, que no caso são os cardiomiócitos, e depois são transplantadas no paciente, pela via de administração de escolha, sendo que essas pesquisas demonstram uma significativa melhora na função do coração, que por consequência, melhora a qualidade de vida desses pacientes.

Com os grandes avanços da ciência, principalmente na área regenerativa a base de células-tronco, a questão de se fazer uma troca entre transplante de coração e terapia celular, está cada vez mais próximo, tendo em vista o percentual de pacientes que foram beneficiados com essa terapia, principalmente os pacientes em que não possuíam outra opção, ou seja, era contraindicado o transplante de coração, porém ainda se tem questões para serem respondidas, para que todos os pacientes cardiopatas possam ser aprovados para a realização da terapia.

Mediante todos os resultados apresentados pelas pesquisas descritas até o momento, as CT são uma fonte válida para ser utilizada na terapia de regeneração de pacientes infartados, pois as mesmas demonstram capacidade de diminuir os efeitos isquêmicos causados pelo IAM, e melhoram o desempenho ventricular, para que haja o bombeamento do sangue, para oxigenação e nutrição das demais partes do organismo.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AGÊNCIA REUTERS. **O que são células-tronco?**. Disponível em: <<http://www.nucleodeaprendizagem.com.br/celulatronco.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2015.

ANGELI, F. S.; OLIVEIRA, E. M. Terapia celular no tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 145-150, mar. 2007.

AVEZUM, A.; PIEGAS, L. S.; PEREIRA, J. C. R. Fatores de riscos associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, n. 3, p. 206-213, mar. 2005.

BARBOSA, A. S. et al. Implicações Bioéticas na Pesquisa com células-Tronco Embrionárias. **Acta Bioethica**, Bahia, v. 19, n. 1, p. 87-95, jun. 2013.

BARRETO, A. C. P. et al. Revisão das II diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 79, n. 4, p. 1-30, dez. 2002.

BOCKERIA, L. et al. Endometrial regenerative cells for treatment of heart failure: a new stem cell enters the clinic. **Journal of Translational Medicine**, Londres, v. 11, n. 56, p. 1-8, mar. 2013.

CARMO, D. D. D.; SANTOS JR, A. R. **Aplicação Clínica de Células-Tronco Adultas**. Disponível em: <http://ic.ufabc.edu.br/II_SIC_UFABC/resumos/paper_5_99.pdf>. Acesso em: 17 maio 2016.

CARVALHO, A. C. C. et al. Bases da terapia celular na cardiologia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 75-81, maio. 2009.

DATASUS, Departamento de informática do SUS. **Em seu último levantamento DATASUS registra 469 vítimas de infarto agudo do miocárdio no Tocantins**. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/nucleos-regionais/tocantins/noticias-tocantins/499-em-seu-ultimo-levantamento-datasus-registra-469-vitimas-de-infarto-agudo-do-miocardio-no-tocantins>>. Acesso em: 12 nov. 2015a.

DATASUS, Departamento de Informática do SUS. **Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS**. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/559-infarto-agudo-do-miocardio-e-primeira-causa-de-mortes-no-pais-revela-dados-do-datasus>>. Acesso em: 12 nov. 2015b.

DECIT (Departamento de Ciência e Tecnologia). Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Brasília, v. 44, n. 4, p. 763-764, ago. 2010.

GRINFELD, S.; GOMES, R. G. C. Células-Tronco: Um breve estudo. **International Journal Of Dentistry**, Recife, v. 3, n. 1, p. 324-329, jun. 2004b.

GRUPO GESTIÓN DE INFORMACIÓN EN SALUD. **Infarto del miocárdio**. Disponível em: <<http://files.sld.cu/cpicm-cmw/files/2015/03/bibliografia-infarto-miocardio-no-2-marz-2015.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2016.

HARE, J. M. et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy the POSEIDON randomized trial. **American Medical Association**, Chicago, v. 308, n. 22, p. 2369-2379, dez. 2012.

ICHIM, T. E. et al. Combination stem cell therapy for heart failure. **International Archives of Medicine**, Londres, v. 3, n. 5, p. 1-10, abr. 2010.

INFORME EPIDEMIOLÓGICO. **Doenças crônicas não transmissíveis**. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins#>>. Acesso em: 22 de jun. de 2016.

JUNIOR, F. C. S.; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 53-58, maio 2009.

LOPES, W. **Infarto Agudo do Miocárdio – IAM**. Disponível em: <http://www.sobrasa.org/new_sobrasa/arquivos/artigos/Dicas%20de%20Emergencia%20IAM%20ProF_Waltecir%20Set_2015.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2015.

MENASCHE, P. et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 41, n. 7, p. 1078-1083, abr. 2003.

MOTA, A. C. A.; SOARES, M. B. P.; SANTOS, R. R. Uso de terapia regenerativa com células-tronco da medula óssea em doenças cardiovasculares – perspectiva do hematologista. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27 n. 2, p. 126-132, abr/jun. 2005.

MOZAFFARIAN, D. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 133, n. 4, p. 447-454, jan. 2016.

MULLER, E. V.; GIMENO, S. G. A. Mortalidade por doenças cardiovasculares segundo gênero e idade no estado do Paraná, Brasil: 1979 a 1981 e 2006 a 2008. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 11-16, jan/mar. 2015.

PARREIRA, R. C., RESENDE, R. R. Células-Tronco Mesenquimais, o que são e de Onde Vêm?. **Nanocell News**, Belo horizonte, v. 1, n. 2, p. 52, out. 2013.

PATERNAK, J. Células-tronco cardíacas e seu uso clínico. **Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 134-135, jan/mar. 2013.

PATEL, A. N. et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. **The Lancet**, Londres, v. 387, n. 10036, p. 2412-2421, jun. 2016.

PEREIRA, L. V. Terapias com células-tronco promessa ou realidade?. **Ciência hoje**, São Paulo, v. 52, n. 308, p. 34-38, out. 2013.

PEREIRA, L. V. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 7-14, 2008.

PESARO, A. E. P.; SERRANO JR, C. V.; NICOLAU, J. C. Infarto agudo do miocárdio – Síndrome Coronariana Aguda com supradesnível do segmento ST. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 214-220, abr. 2004.

PIEGAS L. S., TIMERMAN A., FEITOSA G. S., NICOLAU J. C., MATTOS L. A. P., ANDRADE M. D et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 2, p. 1-105, ago. 2015.

POVSIC, T. J.; ZEIHNER, A. M. IxCELL-DCM: rejuvenation for cardiac regenerative therapy?. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10036, p. 2362-2363, abr. 2016.

RNTC (Rede Nacional de Terapia Celular). **O que são células-tronco?**. Disponível em:<<http://www.rntc.org.br/ceacutelulas-tronco.html>>. Acesso em: 08 jul. 2016.

REIS, V. W. S. et al. A utilização de Células-tronco em doenças cardíacas: apresentação dos estudos publicados no Brasil. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 8, n. 2, p. 363-371, maio/ago. 2015.

RIBEIRO, L. M. S.; NUNES, L. de O. Tratamento de doenças cardiovasculares com a utilização de células-tronco. **Anais do Incitel 2013**, 25º encontro de iniciação científica e tecnológica do Inatel. 2013. Disponível em: <http://www.inatel.br/ic/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=122&Itemid=100014>. Acesso em: 20 maio 2016.

SANTOS, I. de S.; BITTENCOUT, M. S. Insuficiência cardíaca. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 224-231, out/dez. 2008.

SCORSIN, M.; GUARITA-SOUZA, L. C. O transplante celular no tratamento da insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 183-186, set. 2001.

SOUZA, C. F. et al. Células-Tronco Mesenquimais: Células Ideais para a Regeneração Cardíaca?. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 344-353, jun. 2010.

UCCELLI, A.; MORETTA, L.; PISTOIA, V. Mesenchymal stem cells in health and disease. **Nature**. Londres, v. 8, n. 9, p. 726-736, set. 2008.

USP (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO). **Parceria do InCor e IF investiga funcionamento de célula muscular do coração**. Disponível em <<http://www5.usp.br/96009/parceria-do-incor-e-if-investiga-funcionamento-de-celula-muscular-do-coracao/>>. Acesso em: 12 nov. 2015a.

USP (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO). **Software desenvolvido no InCor facilita identificação de células-tronco Ips**. Disponível em <<http://www5.usp.br/33155/software-desenvolvido-no-incor-facilita-identificacao-de-celulas-tronco-ips/>>. Acesso em: 12 nov. 2015b.

ZORZETTO, R. Coração restaurado. **Pesquisa FAPESP**, São Paulo, v. 244, n. 88, p. 34-39, jun. 2003.