

Terapia regenerativa com células-tronco em pacientes pós infarto agudo do miocárdio: breve revisão bibliográfica

Regenerative therapy with stem cells in patients after acute myocardial infarction: brief literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n5-600

Recebimento dos originais: 22/09/2023

Aceitação para publicação: 27/10/2023

Isabelle Christine da Silva Nogueira

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
CEP: 12230-002

E-mail: bela_christine@hotmail.com

Ana Carolina Souza da Silva

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
CEP: 12230-002

E-mail: carolinasouza1909@hotmail.com

Gabriela Santos de Freitas

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
CEP: 12230-002

E-mail: freitagsabriela2345@gmail.com

Daniel Lira Dias

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
CEP: 12230-002

E-mail: prodaniellira@gmail.com

RESUMO

As isquemias são causadas por trombozes e/ou vaso espasmo, que em casos prolongados podem resultar na morte de cardiomiócitos, também chamada de infarto agudo do miocárdio (IAM). O IAM inicia-se com distúrbios eletrolíticos, seguidos por alterações morfológicas reversíveis e então danos definitivos. Os fatores de riscos estão relacionados desde de causas naturais como hipertensão arterial a causas artificiais como tabagismo. Sobretudo, o diagnóstico de IAM ainda não é instantâneo, o que leva os pacientes afetados a desenvolverem uma série de consequências no organismo. Os estudos progrediram e foi descoberto a Terapia Regenerativa com células-tronco, que são células com grande capacidade de crescimento, renovação e diferenciação. Estas possuem o potencial de desenvolvimento para qualquer tipo de célula e em qualquer uma das três camadas germinativas, recompõem componentes ausentes, danificados e suportam o

congelamento por anos. A Medicina Regenerativa é um dos campos da Medicina que têm como objetivo os processos de reparo e substituição de tecidos debilitados, e através dela os pacientes possuem uma qualidade de vida melhor, além do aumento de sobrevida. Após cientistas e pesquisadores notarem o potencial deste tratamento, esforços estão sendo feitos a fim de aprimorar os estudos das células-tronco como opção terapêutica, já que quando estimuladas é possível a renovação de qualquer tecido e desenvolvimento de qualquer célula encontrada no corpo. A nova abordagem terapêutica promete a regeneração cardíaca através das células-tronco por meio da diferenciação ou aumento do crescimento de cardiomiócitos dos pacientes infartados. A presente monografia pretende abordar informações acerca dessa temática, por meio de levantamento bibliográfico e análise crítico-comparativa sobre os estudos realizados sobre a terapia regenerativa com células-tronco e as consequências do infarto agudo do miocárdio.

Palavras-chave: regeneração, células-tronco, infarto do miocárdio.

ABSTRACT

Ischemias are caused by thrombosis and/or vaso-spasm, which in prolonged cases can result in the death of cardiomyocytes, also called acute myocardial infarction (AMI). AMI begins with electrolyte disturbances, followed by reversible morphological changes and then definitive damage. Risk factors are related from natural causes such as high blood pressure to artificial causes such as smoking. Above all, the diagnosis of AMI is still not instantaneous, which leads affected patients to develop a series of consequences in the organism. Studies progressed and Regenerative Therapy with stem cells was discovered, which are cells with a great capacity for growth, renewal and differentiation. These have the development potential for any cell type and in any of the three germ layers, recombine missing and damaged components and withstand freezing for years. Regenerative Medicine is one of the fields of Medicine that aims at repairing and replacing weakened tissues, and through it, patients have a better quality of life, in addition to increased survival. After scientists and researchers noticed the potential of this treatment, efforts are being made to improve studies of stem cells as a therapeutic option, since when stimulated it is possible to renew any tissue and develop any cell found in the body. The new therapeutic approach promises cardiac regeneration through stem cells through differentiation or increased growth of cardiomyocytes from infarcted patients. This monograph intends to address information about this theme, through a bibliographical survey and critical-comparative analysis of studies carried out on regenerative therapy with stem cells and the consequences of acute myocardial infarction.

Keywords: regeneration, stem cells, myocardial infarction.

1 INTRODUÇÃO

O termo infarto do miocárdio significa essencialmente a morte de cardiomiócitos causada por isquemia prolongada. Usualmente, essa isquemia é causada por trombose e/ou vaso espasmo sobre uma placa aterosclerótica, processo de migração de subendocárdico para subepicárdico. A maioria dos eventos são causados pela ruptura repentina e formação de coágulos vulneráveis, inflamados e opulentos em gordura com capas fibrosas finas. Uma proporção menor está associada à erosão da placa aterosclerótica. (NICOLAU, *et al*, 2021)

Existe um padrão dinâmico de trombose e trombólise simultâneas, associado a vaso espasmo, que pode causar oclusão intermitente do fluxo e embolia periférica (um dos mecanismos responsáveis pela falha na reperfusão tecidual, apesar de atingir o fluxo na artéria acometida). (DAVIES, 2000) (TOPOL, YADAV, 2000)

Num espectro de possibilidades ligadas ao tempo de evolução, o miocárdio sofre uma agressão progressiva personificada consecutivamente por zonas de isquemia, lesão e necrose. No primeiro, predominam os distúrbios eletrolíticos, no segundo, as alterações morfológicas reversíveis e por último, os danos definitivos. Da mesma forma, essas fases se correlacionam com uma variedade de apresentações clínicas, desde angina instável e infarto sem elevação até infarto com elevação. Por isso o tratamento do infarto é baseado em diagnóstico rápido, evacuação imediata da artéria coronária agressora, manutenção do fluxo alcançado, prevenção de embolização distal e reversão de complicações potencialmente fatais como: arritmias, insuficiência cardíaca e distúrbios mecânicos. (BRAUNWALD, ZIPES, LIBBY, 2001)

São inúmeros os fatores de riscos que podem vir desencadear o infarto agudo do miocárdio (IAM), entre eles, os com maiores frequências são: hipertensão arterial, elevação de LDL, HDL, colesterol totais e triglicérides, diabetes mellitus, tabagismos, sobrepeso e até mesmo a condição socioeconômica está relacionada ao risco de IAM. (AVEZUM, PIEGAS, PEREIRA, 2005)

Contudo, o diagnóstico de IAM, que não são tratados com a agilidade necessária, podem desenvolver uma série de consequências ao organismo, incluindo o comprometimento do funcionamento do coração e a insuficiência cardíaca (IC) gerando um transtorno tanto estrutural como de funcionamento do coração, impossibilitando o mecanismo ventricular de se encher e expelir o sangue para as demais partes do corpo. (SANTOS, BITTENCOUT, 2008)

Nos últimos anos, os estudos e tratamentos do IAM progrediram e um deles é a terapia com células-tronco, uma das mais importantes e principais células do corpo humano, que são capazes de crescer em mais de 200 tipos de célula no corpo (AMIT, SHARIKI, MARGULETS, *et al*, 2004). As células-tronco, com base em sua capacidade de diferenciação, são classificadas em diferentes tipos de células: totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. Além disso, outra classificação dessas células é baseada nos estágios evolutivos como sangue embrionário, fetal, infantil ou do cordão umbilical e células-tronco adulta. (KALRA, TOMAR, 2014)

Essas células podem se desenvolver posteriormente em qualquer uma das três camadas germinativas ou formar uma placenta. Após aproximadamente 4 dias, a massa celular interna do blastocisto torna-se pluripotente. Esta estrutura é a fonte de células pluripotentes.

(ZAKRZEWSKI, DOBRZYŃSKI, SZYMONOWICZ, *et al*, 2019) Elas têm o potencial de desenvolvimento para qualquer tipo de célula encontrada no corpo. (KALRA, TOMAR, 2014) Além disso, essas células podem repor componentes ausentes ou danificados do sistema hematopoiético e imunológico, além de suportar anos de congelamento. (TRIGG, 2004) A capacidade de auto renovação e multipotência é outra característica dessas células. (SEITA, WEISSMAN, 2010) Nos últimos anos, começaram a se tornar comum a utilização decélulas-tronco como opção de Terapia Regenerativa.

A Medicina Regenerativa é um campo da Medicina cujo objetivo é a reparação e substituição de tecidos danificados ou destruídos por trauma, degenerescência, processos patológicos ou infecciosos. Ela tem como objetivo mais detalhado, o direcionamento e ampliação do processo de reparo e a substituição de tecidos lesados tendo um papel fundamental no desenvolvimento de novos tecidos e órgãos para serem utilizados em transplantes, diminuindo assim o tempo de espera dos pacientes pelos órgãos doados e contribuindo para um aumento de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. (LEVIN, BELCHIOR, *et al*, 2019)

Esta potenciação do reparo pode ser realizada pelo fornecimento de elementos celulares requeridos, dos fatores de proliferação e diferenciação celular que podem garantir a geração de quantidade suficiente de células novas, e das estruturas supramoleculares que providenciam a organização espacial plenamente funcional de novos tecidos gerados e sua integração sistêmica. (PINTO, 2020)

Devido a potencialidade da Terapia Regenerativa, médicos, cientistas e pesquisadores das áreas da saúde e das áreas biológicas têm investido esforços em estudos a respeito das células-tronco, que detêm o poder de especializar-se, diferenciar-se, em qualquer novo tecido, desde que estimulada para sofrer tal alteração. (LEVIN, BELCHIOR, *et al*, 2019)

O tratamento com células-tronco é demonstrado como uma nova abordagem terapêutica destinada a promover a regeneração cardíaca por meio da diferenciação ou aumento da proliferação de cardiomiócitos em pacientes com insuficiência cardíaca, com doença cardíaca isquêmica crônica e infarto agudo do miocárdio, e outras degenerações cardíacas. (JACOB, 2018)

Portanto, essa monografia apresenta sua relevância não só pelo amplo levantamento bibliográfico acerca da temática de Terapia Regenerativa com células-tronco em pacientes pós infarto agudo do miocárdio, dada sua relevância para a ciências da saúde, mas também pelo compilado de informações sobre um método emergente (Terapia Regenerativa com células-tronco).

Com isso, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão literária sobre a Terapia Regenerativa em pacientes pós infarto agudo do miocárdio, analisando a eficácia e viabilidade e implementação do método, como alternativa eficaz aos demais métodos convencionais utilizados atualmente.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O termo infarto do miocárdio significa essencialmente a morte de cardiomiócitos causada por isquemia prolongada. Usualmente, essa isquemia é causada por trombose e/ou vaso espasmo sobre uma placa aterosclerótica, processo de migração de subendocárdico para subepicárdico. A maioria dos eventos são causados pela ruptura repentina e formação de coágulos vulneráveis, inflamados e opulentos em gordura com capas fibrosas finas. Uma proporção menor está associada à erosão da placa aterosclerótica. (NICOLAU, *et al*, 2021) Existe um padrão dinâmico de trombose e trombólise simultâneas, associado a vaso espasmo, que pode causar oclusão intermitente do fluxo e embolia periférica (um dos mecanismos responsáveis pela falha na reperfusão tecidual, apesar de atingir o fluxo na artéria acometida). (DAVIES, 2000) (TOPOL, YADAV, 2000)

2.1.1 Alterações e Danos no Miocárdio

Num espectro de possibilidades ligadas ao tempo de evolução, o miocárdio sofre uma agressão progressiva personificada consecutivamente por zonas de isquemia, lesão e necrose. No primeiro, predominam os distúrbios eletrolíticos, no segundo, as alterações morfológicas reversíveis e por último, os danos definitivos. Da mesma forma, essas fases se correlacionam com uma variedade de apresentações clínicas, desde angina instável e infarto sem elevação até infarto com elevação. Por isso o tratamento do infarto é baseado em diagnóstico rápido, evacuação imediata da artéria coronária agressora, manutenção do fluxo alcançado, prevenção de embolização distal e reversão de complicações potencialmente fatais como: arritmias, insuficiência cardíaca e distúrbios mecânicos. (BRAUNWALD, ZIPES, LIBBY, 2001)

2.1.2 Fatores que Podem Desencadear o Infarto Agudo do Miocárdio

São inúmeros os fatores de riscos que podem vir a desencadear o infarto agudo do miocárdio (IAM), entre eles, os com maiores frequências são: hipertensão arterial, elevação de LDL, HDL, colesterol totais e triglicérides, diabetes mellitus, tabagismo, sobrepeso e até

mesmo a condição socioeconômica está relacionada ao risco de IAM. (AVEZUM, PIEGAS, PEREIRA, 2005)

2.1.3 Avaliação dos Pacientes e Exames

O paciente fica ansioso e apresenta agitação psicomotora devido ao mal-estarprecordial. A ausculta cardíaca pode revelar taquicardia um fator de mau prognose, sopros valvares (devido à disfunção valvular isquêmica) e terceira bulha (associada à insuficiência ventricular aguda). Também serve como base de comparação com possíveis lesões posteriores construídas por complicações mecânicas como ruptura diafragmática, regurgitação mitral, entre outras. A hipotensão pode ser um sintoma de choque cardiogênico precoce. A ausculta de estertores em pacientes dispneicos é um sinal de insuficiência ventricular em pacientes de alto risco. (BRAUNWALD, ZIPES, LIBBY, 2001) (TOPOL, MARSO, GRIFFIN, 1999)

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base no quadro clínico, alterações eletrocardiográficas e elevação de marcadores bioquímicos. Sendo os sintomas altamente variáveis e a modificação dos valores de referência iniciam após seis horas do início da dor, a ferramenta diagnóstica mais importante e determinante do tratamento é o eletrocardiograma. (NICOLAU, *et al*, 2021)

Pacientes com diagnóstico de IAM, que não são tratados com a agilidade necessária, podem desenvolver uma série de consequências ao organismo, incluindo o comprometimento do funcionamento do coração e a insuficiência cardíaca (IC) gerando um transtorno tanto estrutural como de funcionamento do coração, impossibilitando o mecanismo ventricular de se encher e expelir o sangue para as demais partes do corpo. (SANTOS, BITTENCOUT, 2008)

2.1.4.1 Ecocardiograma

É um exame de baixo custo, não invasivo, que pode ser feito à beira do leito. Pode detectar disfunção segmentar do ventrículo, auxiliando no diagnóstico. Além disso, na evolução do IAM quantifica a função cardíaca, evidencia envolvimento do ventrículo direito e diagnostica complicações mecânicas valvares e miocárdicas, além de possíveis trombos nos átrios. Auxilia na exclusão de diagnósticos diferenciais como a dissecação de aorta (ECO transesofágico, preferencialmente), derrame pericárdico ou embolia pulmonar maciça. (BRAUNWALD, ZIPES, LIBBY, 2001) (TOPOL, MARSO, GRIFFIN, 1999)

2.1.4.2 Marcadores

A CKMB deve ser coletada seriadamente, mas não é necessária para indicações de reperfusão imediata, pois sua elevação começa horas após o início dos sintomas. As curvas detectadas adquiridas continuamente (por exemplo, a cada

6 horas) mostram marcadores ascendentes e descendentes. O pico geralmente ocorre nas primeiras 24 horas e se correlaciona com a extensão do infarto. As medições de troponina não são obrigatórias e não deve ser serializado. (PESARO, SERRANO, NICOLAU, 2004)

2.1.5 Complicações Mecânicas do Infarto Agudo do Miocárdio

Essa complicação é caracterizada por colapso circulatório e dissociação eletromecânica. O ecocardiograma é o exame de escolha e deve ser realizado o mais rápido possível, a fim de encaminhar o paciente para a cirurgia a tempo. Em geral, devido a um aumento súbito da pressão intrapericárdica, não há muito líquido no pericárdio ou fina camada de material com ecogenicidade tecidual. sinais de estrangulamento são evidentes, como variabilidade respiratória significativa (maior que 40 % da frequência máxima). (LOPEZ-SENDON *et al*, 1992) (POLLAK, DIEZ, SPIEL, ENENKEL, MLCZOCH, 1993)

O quadro clínico é precedido por hipotensão arterial progressiva. dor prematura e alterações no ECG do segmento ST. Um ECG de tórax pode mostrar sintomas como uma pequena quantidade de líquido condensado e sinais gerais de constrição cardíaca. O ponto de ruptura geralmente não é localizado porque ocorre através do mecanismo de Blow out (ruptura completa ou aguda) do miocárdio e geralmente não cria orifícios grandes o suficiente para serem diagnosticados pela ecocardiografia. Deve-se lembrar que a presença de líquido pericárdico, sem sinais de tamponamento cardíaco, não diagnostica ruptura de parede livre (LOPEZ-SENDON *et al*, 1992). (POLLAK, DIEZ, SPIEL, ENENKEL, MLCZOCH, 1993)

2.1.6 Estatísticas

O estudo do infarto agudo do miocárdio baseou-se em sua alta prevalência, mortalidade e morbidade. Estudos epidemiológicos desvendaram uma taxa de mortalidade geral de cerca de 30 %, com metade das mortes ocorrendo nas primeiras duas horas após o incidente e 14 % morrendo antes do atendimento médico. (VAN DE WERF *et al*, 2003) (TUNSTALL-PEDOE *et al*, 1999)

2.2 CÉLULAS-TRONCO

Uma das mais importantes e principais células do corpo humano são as células-tronco (CTs), que são capazes de crescer em mais de 200 tipos de célula no corpo. (AMIT, SHARIKI, MARGULETS, *et al*, 2004) Elas têm potencial de auto renovação, grande proliferação e diferenciação em diversos tipos de células. (TAKAHASHI, TANABE, OHNUKI, *et al*, 2007) Nos últimos anos, os estudos progrediram e houve uma maior compreensão em seu potencial terapêutico e suas características. (FATHI, FARAHZADI, 2016) Atualmente, essas células têm sido usadas com sucesso em pesquisas científicas e em terapias celulares, principalmente em casos hematológicos e doenças cardíacas, não só na medicina humana quanto na veterinária. (EJTEHADIFAR, SHAMSASENJAN, MOVASSAGHPOUR, *et al*, 2015) As células-tronco, com base em sua capacidade de diferenciação, são classificadas em diferentes tipos de células: totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. Além disso, outra classificação dessas células é baseada nos estágios evolutivos como sangue embrionário, fetal, infantil ou do cordão umbilical e células-tronco adulta. (KALRA, TOMAR, 2014)

2.2.1 Classificação

2.2.1.1 Células-Tronco Totipotentes

As células-tronco totipotentes têm a habilidade de se dividir e se diferenciar em células de todo o organismo. A totipotência possui maior potencial de diferenciação e permite que as células formem estruturas embrionárias e extraembrionárias. Um exemplo de uma célula totipotente é um zigoto, que é formado após a fertilização de um espermatozoide no óvulo. Essas células podem se desenvolver posteriormente em qualquer uma das três camadas germinativas ou formar uma placenta. Após aproximadamente quatro dias, a massa celular interna do blastocisto torna-se pluripotente. Esta estrutura é a fonte de células pluripotentes. (ZAKRZEWSKI, DOBRZYŃSKI, SZYMONOWICZ, *et al*, 2019) Elas têm o potencial de desenvolvimento para qualquer tipo de célula encontrada no corpo. (KALRA, TOMAR, 2014)

2.2.1.2 Células-Tronco Pluripotentes

As células-tronco pluripotentes são mais específicas no estágio de blastocisto, elas possuem capacidade de auto renovação, porém elas não se diferenciam das células-tronco embrionárias e das células de anexos embrionários, como a placenta. (KALRA, TOMAR, 2014)

2.2.1.3 Células-Tronco Multipotentes

As células-tronco multipotentes, possuem menor potencial proliferativo do que os dois grupos anteriores e têm capacidade de produzir uma variedade de células que se limitam a apenas uma camada germinativa e estão comprometidas com a espécie de linhagem. (KALRA, TOMAR, 2014) Um exemplo de multipotentes é uma célula-tronco hematopoiética, que pode se transformar em vários tipos de células sanguíneas. Após a diferenciação, uma célula-tronco hematopoiética torna-se uma célula oligopotente. Suas habilidades de diferenciação ficam então restritas às células de sua linhagem. No entanto, algumas células multipotentes são capazes de conversão em tipos de células não relacionadas, o que sugere nomeá-las como células pluripotentes. (ZAKRZEWSKI, DOBRZYŃSKI, SZYMONOWICZ, *et al*, 2019)

2.2.1.4 Células-Tronco Unipotentes

Uma célula-tronco unipotente é uma célula que pode criar células com apenas uma diferenciação de linhagem. As CTs musculares são um dos exemplos desse tipo. Em tecidos adultos, em comparação as outras, essas células têm o menor potencial de diferenciação e não se auto renovam. Contudo, essas células ainda são candidatas ao tratamento de várias doenças. (KOTE, PAWAR, DHONDE, 2011)

2.2.2 Células-Tronco Embrionárias

As células-tronco embrionárias são células auto renováveis derivadas da massa celular interna do blastocisto e produzem todas as células durante o desenvolvimento humano. É citado que essas células, incluindo células embrionárias humanas, podem ser usadas como uma fonte promissora e adequada para transplante de células e medicina regenerativa devido à sua capacidade única de gerar todas as linhagens somáticas. (LEVENBERG, HUANG, LAVIK, *et al*, 2003)

As CTs embrionárias são imortais e têm um potencial de desenvolvimento quase ilimitado. (RIPPON, BISHOP, 2004) Porém, devido à limitação ética na amostragem e cultura de embriões, elas não são frequentes em pesquisa. Em 1981 elas foram originadas a partir de embriões em camundongos, e sua principal característica é a pluripotência. Ou seja, quando reintroduzidas em um embrião, as CTs embrionárias têm a habilidade de retomar o desenvolvimento normal colonizando diferentes tecidos do embrião, um exemplo de sua ampla plasticidade. (KELLER, 1995)

2.2.2.1 Células-Tronco Hematopoiéticas

Células-tronco hematopoiéticas são células pluripotentes que produzem células sanguíneas, através do processo hematopoiético. (BIRBRAIR, FRENETTE, 2016) Essas células residem na medula óssea e restauram todas as linhagens hematopoiéticas adultas ao longo da vida humana e animal. (GOODELL, BROSE, PARADIS, *et al*, 1996) Além disso, essas células podem repor componentes ausentes ou danificados do sistema hematopoiético e imunológico e pode suportar anos de congelamento. (TRIGG, 2004)

A capacidade de auto renovação e multipotência é outra característica dessas células. (SEITA, WEISSMAN, 2010) Após estímulo apropriado, originam um compartimento de células já comprometidas com uma determinada linhagem hematológica: as células formadoras de colônias (CFC), que são reconhecidas morfológicamente como as precursoras imediatas das diversas células maduras presentes no sangue periférico. (SILVEIRA, 2000) Nos últimos anos, começaram a se tornar comum a utilização de células-tronco do sangue periférico, no transplante de células hematopoiéticas em substituição ao transplante de medula óssea. Estas células-tronco hematopoiéticas estão presentes em número restrito na circulação periférica, sendo representadas por toda subpopulação de células CD34+ obtidas a partir de fatores estimuladores de colônia. (GALLACHER, *et al*, 2000)

2.2.2.2 Célula-Tronco Específicas do Tecido ou Células-Tronco Adultas

As células-tronco adultas são encontradas em diversos tecidos do corpo após o desenvolvimento embrionário. Através da divisão celular essas células se multiplicam para regenerar tecidos desgastados. (MAHLA, 2016) Ou seja, além do embrião, as células-tronco podem ser encontradas em diversos órgãos e tecidos no indivíduo adulto, onde participam da homeostase tecidual, que faz com que gere novas células devido à renovação fisiológica ou em resposta a uma injúria. Tais populações celulares indiferenciadas mantidas no organismo adulto são denominadas células-tronco adultas. (BJORNSON, *et al*, 1999)

A partir de pesquisas científicas recentes, as células adultas podem ter a habilidade de se diferenciar em tipos de células de diversas camadas germinativas, por exemplo, as CTs da medula óssea que são derivadas do mesoderma podem se diferenciar em mesoderma e endoderma derivados da linhagem celular. Como no pulmão, fígado, pele e entre outros. (KRAUSE, THEISE, COLLECTOR, *et al*, 2001) Outro exemplo, são as CTs neurais que são derivadas do ectoderma e podem se diferenciar na mesoderma e endoderma. (CLARKE, JOHANSSON, WILBERTZ, *et al*, 2000)

2.2.2.3 Células-Tronco Mesenquimais

O tecido conjuntivo embrionário é composto por células-tronco mesenquimais (MSCs – do inglês *Mesenchymal Stem Cell*), que podem originar tecidos mesodermis e não mesodermis. As MSCs são caracterizadas por serem uma população de células multipotentes capazes de se diferenciar e produzir qualquer tipo de célula necessária em um processo de reparo, como osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, entre outras. Além disso, possuem características imunomoduladoras e imunossupressoras que aumentam as possibilidades de utilização terapêutica. (PITTENGER, *et al*, 1999)

As MSC liberam uma grande variedade de citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores de crescimento e, por meio dessas moléculas bioativas, geram a modulação da resposta inflamatória, o restabelecimento do suprimento vascular e a reparação adequada do tecido, facilitando a homeostasia tissular e imunológica sob condições fisiológicas. (PITTENGER, *et al*, 1999) Tal maleabilidade sugere que este tipo de célula é responsável pela renovação e manutenção de todos os tecidos do corpo.

A terapia celular com MSC é uma alternativa terapêutica promissora, porém a compreensão dessas células ainda está se formando, eles se tornaram o foco de numerosos estudos em todo o mundo para fornecer perspectivas clínicas promissoras para a terapia. (CAPLAN, 2009)

2.3 TERAPIA REGENERATIVA

A Medicina Regenerativa tem um papel fundamental no desenvolvimento de novos tecidos e órgãos para serem utilizados em transplantes, diminuindo assim o tempo de espera dos pacientes pelos órgãos doados e contribuindo para um aumento de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos primeiros relatos históricos datarem de meados do século XV, as primeiras tentativas realmente significativas de reconstrução de novos tecidos foram feitas na década de 1970. Naquela época, o objetivo foi gerar uma nova cartilagem a partir de células cartilaginosas colocadas sobre uma matriz óssea, implantando o tecido em camundongos, porém, sem sucesso. (LEVIN, BELCHIOR, *et a*, 2019)

Entretanto, a Medicina Regenerativa como uma área científica moderna só passou a existir na década de 1980, nos Estados Unidos. Na ocasião, pesquisadores passaram a ter a compreensão de que células viáveis poderiam ser semeadas em estruturas artificiais biodegradáveis e biocompatíveis, que poderiam ser manipuladas de acordo com as necessidades específicas de cada tratamento. Já nos anos 1990, o número de centros de pesquisa na Europa,

trabalhando na área, aumentou consideravelmente. Em seguida, disseminou-se também para o Japão e a China. Por fim, a ampliação da área culminou, em 1994, na criação de uma sociedade internacional dedicada ao tema, a Sociedade de Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa (TES – do inglês *Tissue Engineering Society*). (SOARES, DOS SANTOS, 2002) Outros marcos importantes na história da Medicina Regenerativa foram:

- O primeiro implante, em 1991, de tecido biológico produzido artificialmente a partir de células vivas em um paciente humano. O paciente sofria de Síndrome de Poland (malformação congênita da caixa torácica e ausência de esterno) e recebeu um novo esterno, composto por um biomaterial sintético. (LEVIN, BELCHIOR, *et al*, 2019)
- A orelha engenheirada crescida sobre o dorso de um camundongo, em 1997. Este experimento foi conduzido pelo Dr. Charles Vacanti, considerado um dos pais de Medicina Regenerativa. (LEVIN, BELCHIOR, *et al*, 2019)

2.3.1 Objetivo da Medicina Regenerativa

A Medicina Regenerativa é um campo da Medicina cujo objetivo é a reparação e substituição de tecidos danificados ou destruídos por trauma, degenerescência, processos patológicos ou infecciosos. Ela tem como objetivo mais detalhado, o direcionamento e ampliação do processo de reparo e a substituição de tecidos lesados. Esta potenciação do reparo pode ser realizada pelo fornecimento de elementos celulares requeridos, dos fatores de proliferação e diferenciação celular que podem garantir a geração de quantidade suficiente de células novas, e das estruturas supramoleculares que providenciam a organização espacial plenamente funcional de novos tecidos gerados e sua integração sistêmica. Ambas as situações exigem terapias que possam preservar, melhorar, e/ou restaurar as funções teciduais. Contrastando com a produção de fármacos, antibióticos ou vacinas que podem ser usados indistintamente por muitos habitantes, a medicina regenerativa é individual, dirigida especificamente a cada um dos casos atendidos, no seu contexto particular. (PINTO, 2020)

A terapia regenerativa procura controlar e ampliar a capacidade natural de regeneração de tecidos lesados. A regeneração natural mantém a homeostasia tecidual, substituindo continuamente as células mortas do organismo. Neste processo, os tecidos altamente expostos ao estresse externo são intensamente regenerados, como o epitélio intestinal ou cutâneo, assim como os tecidos caracterizados pela alta taxa de renovação contínua, como as células sanguíneas. Por outro lado, pode ocorrer eventualmente o reparo de tecidos lesados por trauma, doença ou senescência. (SOARES, DOS SANTOS, 2002)

- Devido a potencialidade da Terapia Regenerativa, médicos, cientistas e pesquisadores das áreas da saúde e das áreas biológicas têm investido esforços em estudos a respeito das células-tronco, que detêm o poder de especializar-se, diferenciar-se, em qualquer novo tecido, desde que estimulada para sofrer tal alteração. Entretanto, esse conhecimento possui custos elevadíssimos, não somente financeiros, mas sobretudo sociais. Afinal, entram nesse campo os princípios que norteiam a vida em diversas sociedades, tais como a ética e a moral. (LEVIN, BELCHIOR, *et al*, 2019)

2.3.2 Aplicabilidade da Terapia Regenerativa na Cardiologia

O tratamento com células-tronco é demonstrado como uma nova abordagem terapêutica destinada a promover a regeneração cardíaca por meio da diferenciação ou aumento da proliferação de cardiomiócitos em pacientes com insuficiência cardíaca, com doença cardíaca isquêmica crônica e infarto agudo do miocárdio, e outras degenerações cardíacas. (JACOB, 2018)

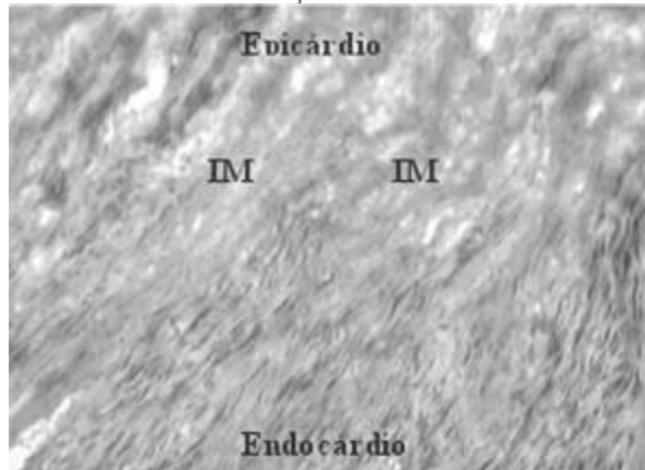
O estudo pioneiro utilizando MSCs foi aplicado por Chen *et al.* na China em 2004. A pesquisa contou com a infusão de células-tronco mesenquimais autólogas ou soro fisiológico por meio da via intracoronária em sessenta e nove pessoas que foram sujeitas a angioplastia primária no decorrer de doze horas depois de sofrerem o infarto agudo do miocárdio. Após oito dias da intervenção os pacientes foram submetidos a uma solução composta de $8-10 \times 10^9$ células/ml. Ao longo do estudo, pode-se perceber que as pessoas tratadas com MSCs apresentaram uma redução na porcentagem de segmentos de hipocinesia, discinesia ou acinesia, além de melhorias na fração de ejeção. (Chen, Fang, Ye, Liu, Qian, Shan, *et al*, 2004)

Em um estudo de modelo animal utilizando quarente ratos os quais foram submetidos à indução de infarto da parede anterolateral do ventrículo esquerdo (IM

– infarto do miocárdio) conforme figura 1, através da pesquisa de Guarita-Souza LC *et al.* (2005). Treze destes animais receberam transplante de células-tronco mesenquimais, oito receberam transplante de células-tronco mononucleares e houve grupo controle composto por vinte e um animais que receberam meio de cultura na região do infarto. Após um mês da realização dos transplantes os animais que receberam células-tronco mononucleares e demonstraram regeneração vascular e de células epiteliais na área de fibrose conforme figura 2, enquanto os que receberam células-tronco mesenquimais, além de regeneração vascular e de células endoteliais, demonstraram formação de células musculares lisas conforme figura 3 e

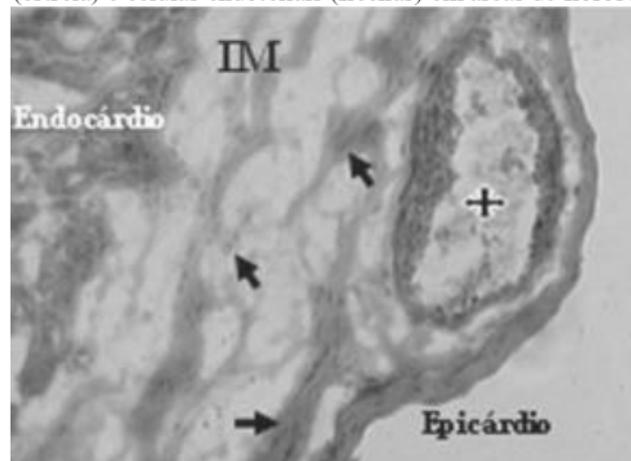
4. Já o grupo controle, por sua vez, demonstrou grande área de fibrose sem regeneração tecidual.

Figura 1- Análise histológica do grupo controle com presença de fibrose maciça sem evidência de qualquer outra formação de tecido.



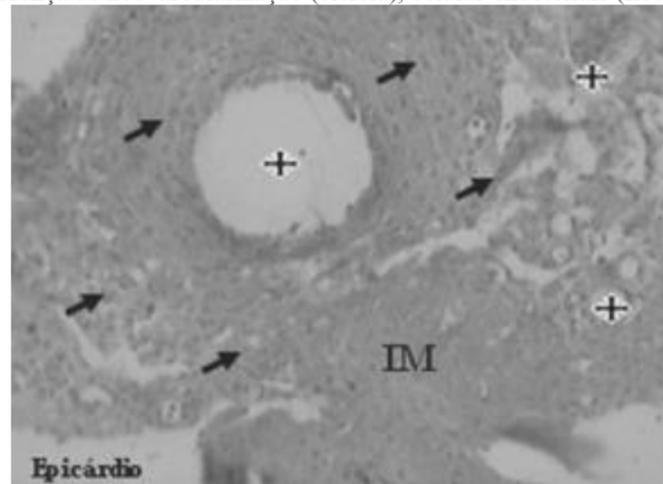
Fonte: Guarita-Souza LC *et al.* (2005)

Figura 2- Análise histológica dos grupos mononucleares onde foi identificado a presença de neovascularização (estrela) e células endoteliais (flechas) em áreas de fibrose.



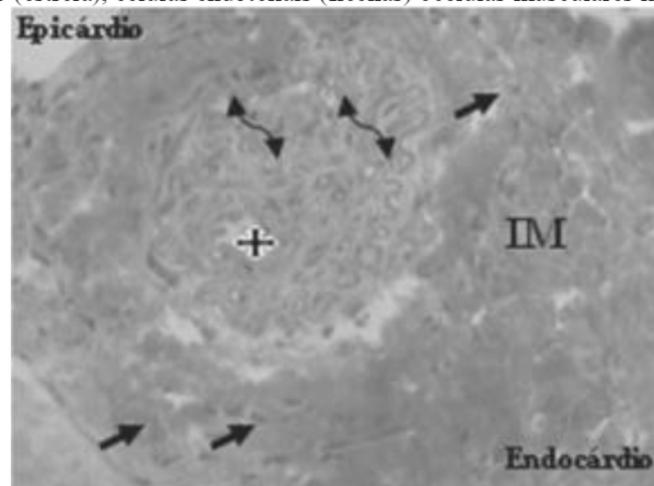
Fonte: Guarita-Souza LC *et al.* (2005)

Figura 3 - Análise histológica do grupo que recebeu células-tronco mesenquimais o qual foi identificado a presença de neovascularização (estrela), células endoteliais (flechas).



Fonte: Guarita-Souza LC *et al.* (2005)

Figura 4 - Análise histológica do grupo que recebeu células mesenquimais o qual foi identificado a presença de neovascularização (estrela), células endoteliais (flechas) e células musculares lisas (flechas duplas).



Fonte: Guarita-Souza LC *et al.* (2005)

Ainda segundo Guarita-Souza LC *et al.* (2005), os elementos identificados no estudo mostraram que tanto o grupo que recebeu células-tronco mononucleares quanto o grupo que recebeu células-tronco mesenquimais apresentaram estabilização uniforme da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e revascularização, porém, não houve resistência ao remodelamento ventricular quando transplantados em efeito de infarto do miocárdio.

Vilas-Boas, *et al.* (2006) realizou sua pesquisa em 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.

Em 2015, Menasché *et al.* realizaram o estudo onde foram utilizadas células progenitoras cardíacas derivadas de células-tronco embrionárias em pacientes com insuficiência cardíaca grave. Após o procedimento foi observado que o primeiro paciente não apresentou tumor, arritmia, e outros problemas além da FEVE ter aumentado 10% em comparação com o valor basal durante os três meses de acompanhamento. (MENASCHE *et al*, 2015) (MADIGAN, ATOUI, 2018) Recentemente, seis pacientes com disfunção ventricular esquerda isquêmica grave receberam oito milhões de células progenitoras cardiovasculares derivadas de células-tronco embrionárias com adesivo de fibrina durante a revascularização miocárdica com isso, a sístole melhorou e não foram observados tumores e arritmias. No entanto, testes clínicos são prejudicados por questões éticas, risco de rejeição pelo sistema imunológico, variabilidade genética e possível desenvolvimento de tumores. (RIKHTEGAR, *et al*, 2019)

2.3.3 Legislações que Regem a Medicina Regenerativa no Brasil

Dentro do Brasil, existem regulamentações específicas para o uso médico de células-tronco. O uso experimental é permitido sob certas circunstâncias e é adequado para uma variedade de tratamentos. Estas células são utilizadas para regenerar tecidos e estruturas envelhecidas condenadas pela irreversibilidade de doenças, traumas, danos vasculares e degenerativos. Isto abre a possibilidade de beneficiar muitas pessoas através desta terapia. (FREIRE, *et al*, 2021)

No Brasil, desde 2005, o Ministério da Saúde tem enfatizado a importância das políticas de inovação tecnológica no setor saúde. Isso foi formalizado pela portaria nº 2.510, de 19 de dezembro de 2005, que instituiu o Comitê Técnico de Elaboração de Políticas de Gestão no Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com o artigo 3º do Regulamento, a responsabilidade do comitê é formular propostas de políticas de gestão tecnológica do SUS.

Em 2011, a ANVISA através da Resolução Nº 9, de 14 de março de 2011, dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências, alertando para as considerações, cuidados e protocolos exigidos. Nesta Resolução Nº. 9 de 2011 da ANVISA, considera-se dentro das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a Garantia e Gestão de Qualidade, Gestão Ambiental, Biossegurança, Qualificação de

Equipamentos, Validação, Rastreabilidade de todos os materiais e reagentes, Rastreabilidade dos produtos, considerando-se os Procedimentos Operacionais Padrão para todos os procedimentos, incluindo coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento, controle de qualidade, liberação para uso, transporte e descarte.

3 METODOLOGIA

Segundo Marconi e Lakatos (2022), os métodos de pesquisa orientaram a coleta de dados, as abordagens e técnicas, o planejamento e guiaram o pesquisador na execução do projeto como um todo. A metodologia seguida nesta monografia foi a revisão literária.

A revisão de literatura, tradicionalmente conhecida como (RN) apresenta um caráter descritivo-discursivo, caracterizando-se pela ampla apresentação e discussão de temas de interesse científico. Ao leitor, a RN permite adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica. Para tanto, para a pesquisa dos artigos em bases de dados, unitermos foram definidos, ou seja, um conjunto de termos de palavras utilizados para a captação das pesquisas nos bancos de dados. Recomendado a utilização de mais de uma base de dados para realização do levantamento de estudos. (MUÑOZ *et al*, 2002)

Os critérios de seleção das publicações foram levados em consideração a reputação e confiabilidade da fonte de informações, assim como robustez e completude delas, o detalhamento do conteúdo técnico referente ao processo e suas variáveis, além do período (ano) o qual cada estudo foi publicado.

Foi feita uma análise extensiva do banco de artigos que foram pesquisados, os temas e informações foram categorizados por itens, e em alguns casos, subitens, visando trazer uma robusta revisão acerca da utilização de células-tronco como uma alternativa terapêutica para o tratamento em pacientes pós infarto agudo do miocárdio, sobretudo, apontando os atuais obstáculos para a implementação e eficácia desta técnica.

Foram considerados descritores como “Infarto do Miocárdio”, “Células-Tronco” e “Regeneração” baseados no DECS. Os termos foram utilizados em português e em inglês a fim de obter maior abrangência dos resultados da pesquisa. Ademais, foram utilizadas bases de dados para publicações científicas como: *Scientific Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), além de repositórios de dissertações e teses de universidades públicas brasileiras e do Google Acadêmico. Deste modo, foram analisados mais de quarenta artigos e livros publicados nos moldes supracitados.

REFERÊNCIAS

AMIT, M. *et al.* Feeder layer- and serum-free culture of human embryonic stem cells. National Library of Medicine, v. 70, n. 3, p. 837 – 845, março de 2004.

AMOL, P. K. *et al.* An Overview on Stem Cell. Pharmacologyonline Newsletter, v.3, n. 1, p. 1155 – 1170, abril de 2011.

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, v. 84, n. 3, p. 206 – 213, março de 2005.

BIRBRAIR, A; FRENETTE, P. Niche heterogeneity in the bone marrow. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1370, n. 1, p. 82 – 96, abril de 2016.

BJORNSON, C. R. *et al.* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science – NYSCI, v. 283, n. 5401, p. 534 – 537, janeiro de 1999.

BRAUNWALD, E; ZIPES, D. P; LIBBY, P. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6ª edição, v. 2. W. B. Saunders: Philadelphia, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/kKY84ZFgn3Jjx8Dv9dMsh8p/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 16 de Mar. 2023.

CAPLAN, A, I. Why are MSCs therapeutic? New data: New Insight. The Journal of Pathology, v. 217, n. 2, p. 318 – 324, janeiro de 2009. Disponível em: http://www.ugr.es/~inmuno/Novidades/parolini/Caplan,_2009.pdf. Acesso em: 12 mar. 2023. doi: 10.1002/path.2469.

CHEN, S. *et al.* Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology, v. 94, n. 1, p. 92 – 95, julho de 2004.

CLARKE, D, L. *et al.* Generalized potential of adult neural stem cells. Science – NYSCI, v. 288, n. 5471, p. 1600 – 1603, junho de 2000.

DAVIES, M. J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart – British Cardiac Society, v. 83, n. 3, p. 361 – 366, março de 2000.

EJTEHADIFAR, M. *et al.* The Effect of Hypoxia on Mesenchymal Stem Cell Biology.

National Library of Medicine, v. 5, n. 2, p. 141 – 149, junho de 2015.

FATHI, E; FARAHZADI, R. Isolation, Culturing, Characterization and Aging of Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells: A Brief Overview. Human&Animal Health – Brazilian Archives of Biology and Technology – An International Journal, v. 59, n. 1, p. 1 – 10, dezembro de 2016.

FREIRE, A. N. M. *et al.* Uso de células tronco mesenquimais na Medicina Regenerativa e Rejuvenescimento. Revista Científica – Hospital Santa Izabel, v. 5, n. 2, p. 73 – 84, setembro de 2021.

GALLACHER, L. *et al.* Identification of novel circulating human embryonic blood stemcells. Blood – American Society of Hematology, v. 96, n. 5, p. 1740 – 1747, setembro de 2000.

GOODELL, M. A. *et al.* Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. The Journal of Experimental Medicine, v. 183, n. 4, p. 1797 – 1806, abril de 1996.

GRIFFIN, B. P; TOPOL, E. J. Manual of Cardiovascular Medicine, 3^a edição, v. 1. Lippincot Williams&Wilkins: Philadelphia, 2008.

GUARITA-SOUZA, L. C. *et al.* A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 20, n. 3, p. 270 – 278, agosto de 2005.

JACOB, J. L. B. *et al.* Transplante de Células-tronco Marcadas para o Miocárdio de Paciente com Doença de Chagas. Revista Online Uningá, v. 55, n. 1, p. 85 – 100, agosto de 2007.

KALRA, K; TOMAR, P. C. Stem Cell: Basics, Classification and Applications. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics, v. 2, n. 7, p. 919 – 930, julho de 2014.

KELLER, G, M. In vitro differentiation of embryonic stem cells. National Library of Medicine, v. 7, n. 6, p. 862 – 869, dezembro de 1995.

KRAUSE, D, S. *et al.* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell Journal, v. 105, n. 3, p. 369 – 377, maio de 2001.

LEVENBERG, S. *et al.* Differentiation of human embryonic stem cells on three- dimensional polymer scaffolds. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), v. 100, n. 22, p. 12741 – 12746, outubro de 2003.

LEVIN, G. *et al.* Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos. Genética na Escola – Sociedade Brasileira de Genética, v. 14, n. 1, p. 26 – 33, abril de 2019.

LOPEZ-SENDON, J. *et al.* Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. Journal of the American College of Cardiology, v. 19, n. 6, p. 1145 – 1153, setembro de 1992.

MAHLA, R. S. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. International Journal of Cell Biology, v. 2, n. 1, p. 1 – 8, julho de 2016.

MANASCHE, P. *et al.* Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. European Heart Journal, v. 36, n. 30, p. 2011 – 2017, agosto de 2015.

MARCONI, M. A; LAKATOS. Metodologia Científica. 8ª edição. 392 p. Atlas: São Paulo, 2022.

Ministério da Saúde (Brasil) – ANVISA. Resolução nº. 9, de 14 de março de 2011. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Nº. 2.510, de 19 de dezembro de 2005.

MUÑOZ, S. I. S. et al. Revisão sistemática de literatura e metanálise: Noções básicas sobre seu desenho, interpretação e aplicação na área da saúde.

Proceedings of the Brazilian Nursing Communication Symposium, v. 8, n. 2. São Paulo, 2002.

NICOLAU, J. C. *et al.* Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, n. 1, p. 181 – 264, julho de 2021.

PESARO, A. E; JÚNIOR, C. V. S; NICOLAU, J. C. Infarto Agudo do Miocárdio – Síndrome Coronariana Aguda com Supradensível do Segmento ST. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 50, n. 2, p. 214 – 220, fevereiro de 2004.

PINTO, P. M. M. Medicina Regenerativa: Potencial das células-tronco pulpares na regeneração de tecidos. 2020. 41 p. Monografia de Mestrado Integrado em Medicina Dentária – Universidade do Porto, Porto, 2020.

PITTENGER, M. F. *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science – NYSCI, v. 284, n. 5411, p. 143 – 147, abril de 1999. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/284/5411/143>>. Acesso em: 12 mar. 2023. doi: 10.1126/science.284.5411.143.

POLLAK, H. *et al.* Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. European Heart Journal, v. 14, n. 5, p. 640 – 648, maio de 1993.

RIPPON, H. J; BISHOP, A. E. Embryonic stem cells. National Library of Medicine, v. 37, n. 1, p. 23 – 34, fevereiro de 2004.

SANTOS, I, S; BITTENCOURT, M. S. Insuficiência Cardíaca. Revista de Medicina – São Paulo, v. 87, n. 4, p. 224 – 231, dezembro de 2008.

SEITA, J; WEISSMAN, I. L. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, v. 2, n. 6, p. 640 – 653, novembro de 2010.

SILVEIRA, P. A. Hematopoiese: Alguns Aspectos. Brazilian Journal of Nephrology, v. 22, n. 1, p. 5 – 6, dezembro de 2000.

SOARES, M. B. P; DOS SANTOS, R. R. Terapia com células-tronco: a medicina do futuro. ARCA – Repositório Institucional da Fiocruz, v. 1, n. 16, p. 153 – 161, outubro de 2002.

TAKAHASHI, K. *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. National Library of Medicine, v. 131, n. 5, p. 861 – 872, novembro de 2007.

TOPOL, E, J; YADAV, J. S. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation Research*, v. 101, n. 5, p. 570 – 580, fevereiro de 2000.

TRIGG, M. E. Hematopoietic stem cells. *Pediatrics – Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, v. 113, n. 4, p. 1051 – 1057, abril de 2004.

TUNSTALL-PEDOE, H. *et al.* Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHOMONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Journal The Lancet*, v. 353, n. 9164, p. 1547 – 1557, maio de 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/kKY84ZFgn3Jjx8Dv9dMsh8p/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 16 de Mar. 2023.

VILAS-BOAS, F. *et al.* Resultados iniciais do transplante de células de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 87, n. 2, p. 117 – 126, agosto de 2006.

WERF, F. V. *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, v. 24, n. 1, p. 28 – 66, janeiro de 2003.

ZAKRZEWSKI, W. *et al.* Stem cells: past, present, and future. *National Library of Medicine*, v. 10, n. 1, p. 1 – 68, fevereiro de 2019.