

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES - UNIT
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHAREL EM BIOMEDICINA

DYOGO DE MORAIS SIMÕES
LUIZ CRISTIANO ALVES DE ARAÚJO BEZERRA
VICTOR SILVA DE OLIVEIRA

REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO POR MEIO DE CÉLULAS
TRONCO MESENQUIMAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MACEIÓ – AL
2017.2

DYOGO DE MORAIS SIMÕES
LUIZ CRISTIANO ALVES DE ARAÚJO BEZERRA
VICTOR SILVA DE OLIVEIRA

**REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO POR MEIO DE CÉLULAS
TRONCO MESENQUIMAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso, submetido ao Centro Universitário Tiradentes – UNIT como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel no curso em Biomedicina.

Orientador: Prof. MSc. Wbiratan de Lima Souza.

MACEIÓ – AL
2017.2

DYOGO DE MORAIS SIMÕES
LUIZ CRISTIANO ALVES DE ARAÚJO BEZERRA
VICTOR SILVA DE OLIVEIRA

**REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO POR MEIO DE CÉLULAS
TRONCO MESENQUIMAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Data da defesa: 30/11/2017.

Data da aprovação: ____/11/2017.

BANCA EXAMINADORA:

Profº. Dr. Rafael Vital dos Santos
Avaliador

Profª. Esp. Renata de Almeida Rocha Maria
Avaliadora

MACEIÓ – AL
2017.2

REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO POR MEIO DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

REGENERATION OF HEART MUSCLE TISSUE THROUGH MESENCHINEAL TRUNK CELLS: A LITERATURE REVIEW

Dyogo de Moraes Simões¹ | Luiz Cristiano Alves de Araújo Bezerra¹ | Victor Silva de Oliveira¹ | Wbiratan de Lima Souza².

RESUMO

As doenças cardiovasculares são as maiores causadoras de mortes em mulheres e homens no mundo, sendo as principais o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Doença de Chagas, Doença Isquêmica Crônica do Coração e Cardiomiopatia Dilatada, inclusive no país. O IAM por ser uma das doenças com maior incidência, tem sido alvo de muitas pesquisas, nas quais uma das alternativas usadas é a regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais. Por isso, este estudo tem como objetivo descrever o conhecimento publicado sobre regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais. Esta pesquisa, trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório com abordagem qualitativa. Para esta revisão foram utilizados como meios de consultas, artigos científicos da base de dados virtuais: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), publicados entre 2007 e 2016 de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo a busca resultou em 16 artigos selecionados. Evidenciou-se que grande parte dos trabalhos clínicos aplicados à avaliação da terapia com células tronco de fato é direcionada ao tratamento do IAM, que é uma das doenças cardiovasculares com maior poder de letalidade mundialmente. Portanto, esta técnica é considerada como uma alternativa terapêutica promissora, tendo em vista que a diferenciação dessas células em tecidos mesodermis e não mesodermis amplia as possibilidades de utilização clínica, tanto em humanos, quanto em animais. Além disso, as recentes descobertas sobre o comportamento imunológico das Células Tronco Mesenquimais aumentaram as perspectivas terapêuticas com o uso dessas células pela possibilidade de tratamento alógeno.

DESCRIPTORES: Cardiopatias. Células-tronco. Transplante.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading causes of deaths in women and men in the world, being the main the acute myocardial infarction (AMI), Chagas disease, chronic Ischemic Heart Disease and dilated cardiomyopathy, including in the country. The IAM one of the diseases with high incidence, have been the subject of much research, where one of the alternatives used is cardiac muscle tissue regeneration by means of mesenchymal stem cells. Therefore, this study aims to describe the knowledge published on cardiac muscle tissue regeneration by means of mesenchymal stem cells. This research this is a literature review of exploratory character with a qualitative approach. For this review were used as a means of consultation, scientific articles of the virtual database: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American literature and the Caribbean Health Sciences), via the portal VHL (Virtual Health Library), published between 2007 and 2016 according to the criteria for inclusion and exclusion of the study the search resulted in 16 selected articles. Was that a large part of the work aimed at the assessment of clinical stem cell therapy is directed to the treatment of the IAM, which is one of the cardiovascular diseases with greater lethality. Therefore, this technique is regarded as a promising therapeutic alternative, since the differentiation of these cells in tissues mesodermais and mesodermais not extends the possibilities of clinical use, both in humans and in animals. In addition, the recent discoveries about the immune behavior of Mesenchymal stem cell therapeutic prospects increased with the use of these cells by possibility of Allogenic treatment.

DESCRIPTORS: Cardiac disorders. Stem cells. Transplant.

¹Concluintes do Curso de Graduação Bacharel em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes – UNIT, Maceió – AL, E-mail: dyogomorais@hotmail.com; luizcristiano01@hotmail.com; victoroliveira_7@hotmail.com.

²Enfermeiro graduado pelo CESMAC - CAMPUS SERTÃO, Mestre em Enfermagem - MPEA/UFF, Doutorando em Enfermagem – UFF, Especialista em Emergência Geral (Modalidade Residência - UNCISAL), Especialista em Obstetrícia – FIP, Especialista em Dermatologia – FIP, Especialista em Neonatologia e Pediatria – FIP, Especialista em Enfermagem do Trabalho – IBPEX, Especialista em Saúde Pública – CEAP, Professor Assistente I dos cursos de graduação e pós-graduação do UNIT – Maceió, Professor substituto da UFAL – Maceió, Tutor Adjunto da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência LAUE – UNCISAL, Enfermeiro Assistencial da Unidade de Emergência Dr. Daniel Houly – Arapiraca, Proprietário e Enfermeiro Assistencial da Clínica Integrada de Tratamento de Feridas - ENFIMED/Arapiraca, E-mail: wbiratansouza@yahoo.com.br.

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, as pesquisas com células-tronco estão avançando cada vez mais. Essas células têm a capacidade de se transformar em outros tipos celulares incluindo as do cérebro, coração, ossos, músculos e pele. Tais células são capazes de se renovar por meio da divisão celular, podendo se replicar várias vezes.

Cientistas e pesquisadores vislumbram o poder das células tronco em regenerar tecidos. Grande parte dos trabalhos clínicos voltados à avaliação da terapia com células tronco foi direcionada ao tratamento de doenças cardiovasculares, principalmente o infarto agudo do miocárdio (ANGELI, 2007).

A fonte mais bem caracterizada de células tronco adultas ainda é a medula óssea adulta, que contém uma população heterogênea de células. Além desses tipos de células, a medula óssea também contém um conjunto de células tronco não hematopoiéticas com potencial para múltiplas linhagens. Essas células tronco são chamadas de células tronco mesenquimais. As células tronco mesenquimais são células primitivas que se originam da camada germinativa mesodérmica, classicamente, foram descritas como capazes de gerar tecidos conjuntivos, células de músculo esquelético, e células do sistema vascular (CAVALHEIRO, 2011).

Além disso, as células tronco mesenquimais possuem características imunomoduladoras e imunossupressoras que ampliam as possibilidades de utilização terapêutica. As células tronco mesenquimais secretam uma grande variedade de citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores de crescimento e, por meio dessas moléculas bioativas, proporcionam a modulação da resposta inflamatória, o restabelecimento do suprimento vascular e a reparação adequada do tecido, contribuindo para a homeostasia tissular e imunológica sob condições fisiológicas. Também podem induzir as demais células presentes no nicho tecidual a secretarem outros fatores solúveis que estimulam a diferenciação dessas células indiferenciadas, favorecendo o processo de reparação (NAPOLEÃO, 2009).

Segundo o referido autor, o tratamento com células tronco mesenquimais é uma alternativa terapêutica promissora, porém a compreensão da biologia dessas células ainda é uma ciência em formação. Sabe-se que as células tronco detêm um poder de regenerar qualquer tecido, para que o mesmo volte a exercer sua função. Diante disso, com aumento do número de mortes devido às doenças cardiovasculares, essa tem sido uma alternativa relevante a ser considerada como estratégia de tratamento e prevenção de sequelas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) revela que cerca de 17,5 milhões de pessoas no mundo morrem todos os anos vítimas de doenças cardiovasculares (como: infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) – causa número um de morte em todo o planeta. Os dados mostram ainda que mais de 75% das mortes provocadas por doenças cardiovasculares são registradas em países de

baixa e média renda, sendo que 80% dos óbitos são causados especificamente por ataques cardíacos e derrames (LABOISSIÈRE, 2016).

Conforme os dados epidemiológicos do DATASUS 2007-2016, notou-se uma constante elevação em mortes provenientes por doenças cardiovasculares no Brasil, onde observamos que no ano de 2007 houveram 308.466 mortes por fins cardíacos registrados no país, em 2008 ocorreram 317.797 mortes, 2009 ocorreram 320.074 mortes, 2010 ocorreram 326.371 mortes, 2011 ocorreu um significativo aumento para 335.231 mortes, 2012 houve um pequeno declínio para 333.295 mortes, 2013 voltou a subir o índice com 339.672 mortes, no ano de 2014 foi registrado 340.284 mortes, 2015 foram registrados 345.111 mortes e por fim 2016 com 349.938 mortes. Para realizar os cálculos das mortes por doenças cardiovasculares foram coletados os dados dos óbitos por doenças do aparelho circulatório, capítulo IX da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID10), no site do DATASUS do Ministério da Saúde (MS), para os anos de 2007 a 2016 (DATASUS, 2016).

No estado de Alagoas no ano de 2013, foram encontrados os seguintes dados: Doenças cardiovasculares são o segundo maior fator de mortes em indivíduos masculinos, registrando 703 óbitos, perdendo apenas para acidentes de trânsito e violência, com 2237 mortes (DATASUS, 2013).

Assim, esse estudo justifica-se pela necessidade de integração de conhecimento sobre esta temática, visando reunir evidências científicas que facilitem a compreensão e disseminação dessas informações para a comunidade científica em geral, como também o acompanhamento multiprofissional, sobretudo a importância do biomédico na fase do diagnóstico e acompanhamento dos exames laboratoriais submetidos a esta terapia.

Diante dos pressupostos, o uso de células tronco para regenerar tecidos cardíacos seria uma estratégia de grande impacto mundialmente, sendo de interesse da saúde pública. Portanto, este estudo teve como objetivo descrever o conhecimento publicado sobre regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais.

Para responder o objetivo desse estudo, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: O que está sendo produzido e publicado sobre regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células-tronco mesenquimais?

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório com abordagem qualitativa. A revisão de literatura objetiva demonstrar o que foi escrito sobre o tema. Consiste na análise e síntese das informações, visando definir as linhas de ação para abordar o assunto ou problema e gerar ideias novas e úteis (BOAVENTURA, 2011).

Segundo Malhotra (2001) a pesquisa exploratória é usada em casos nos quais é necessário definir o problema com maior precisão. Para Aaker, Kumar & Day (2004), a pesquisa exploratória costuma envolver uma abordagem qualitativa, tal como o uso de grupos de discussão: geralmente, caracteriza-se pela ausência de hipóteses, ou hipóteses pouco definidas.

Para esta revisão foram utilizados como meios de consultas, artigos científicos da base de dados virtuais: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), bem como revistas científicas e consultas complementares ao acervo da biblioteca central do Centro Universitário Tiradentes (UNIT-AL).

Utilizaram-se como descritores os termos: “cardiopatias”, “Células-tronco” e “transplante”. Os descritores foram cruzados da seguinte forma: “Cardiopatias” AND “Células-tronco”, “Células-tronco” AND “transplante”.

Adotou-se como critério de inclusão artigos na Língua Portuguesa, publicados entre 2007 e 2016, excluindo-se artigos incompletos com títulos que não estavam diretamente relacionados ao tema da pesquisa e/ou que não contemplavam informações relevantes relacionados ao objeto de estudo.

No LILACS, a busca resultou em 7 referências, sendo todas em Língua Portuguesa e 1 artigo com título que não estava relacionado ao tema deste estudo.

No SCIELO, a busca resultou em 133 referências, sendo selecionados 15. Os demais artigos não tratavam sobre o tema proposto.

O resultado da busca pelos artigos está representado no quadro 1, descrito abaixo:

Quadro 1: Pesquisa das bases de dados

BASE DE DADOS	DESCRITORES	TOTAL DE REFERÊNCIAS	ARTIGOS EXCLUÍDOS	ARTIGOS SELECIONADOS
LILACS	“CARDIOPATIAS” AND “CELULAS- TRONCO”	3	2	1
	“TRANSPLANTE” AND “CELULAS- TRONCO”	4	4	-
SCIELO	“CARDIOPATIAS” AND “CELULAS- TRONCO”	9	4	5
	“TRANSPLANTE” AND “CELULAS- TRONCO”	124	114	10
TOTAL		140	124	16

Assim sendo, foram encontrados 140 artigos, sendo excluído 124 artigos, totalizando a amostra de 16 artigos, 01 selecionado na base de dados LILACS e 15 na SCIELO.

Mediante esta leitura da amostra do estudo, realizou-se uma análise de, interpretação e contextualização sobre os seguintes títulos e subtítulos: células tronco: conceito e classificação, doenças cardiovasculares, riscos e benefícios do uso de células tronco para o organismo e desenvolvimento e regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais.

Esses pressupostos foram descritos na fundamentação teórica, buscando-se responder à pergunta norteadora e o objetivo do estudo, descrevendo o que está sendo produzido e publicado sobre regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais.

A pesquisa não foi submetida ao CEP – Comitê de Ética e Pesquisa via Plataforma Brasil, pois se trata de dados secundários de domínio público.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CÉLULAS TRONCO: Conceito e Classificação

Células tronco são células que tem a capacidade de se dividir e transformar em outro tipo de célula especializada no corpo, obtendo qualquer função. O surgimento dessas células ocorre da seguinte maneira: o espermatozoide fecunda o óvulo, dando origem ao que chamamos de zigoto. O zigoto sofre mitoses dando origem a uma “bola de células”, que se diferenciam originando os folhetos germinativos, que em seguida se diferenciam em tecidos e órgãos do organismo. Essas células originadas da mitose do zigoto são chamadas de células tronco (ALBERTO 2011).

No ser humano, a medula óssea é a fonte mais conhecida de células tronco mesenquimais, mas também já foram isoladas de outros órgãos, tais como tecido muscular esquelético, derme, tecido adiposo, membrana sinovial, endotélio da veia umbilical e da veia safena, rim, sangue de cordão umbilical e placentário, cartilagem articular, ligamento periodontal e pulmão (AMORIM, 2012).

As células tronco podem ser classificadas em totipotentes, quando conseguem se diferenciar em todos os tecidos do corpo humano, e pluripotentes, quando são capazes de se transformar em quase todos os tecidos, exceto placenta e anexos embrionários. A diferença entre as células tronco somáticas e embrionárias é que as embrionárias existem apenas nos primeiros dias de formação do embrião, sendo capazes de originar todos os tecidos e órgãos humanos por não apresentarem qualquer especialização. Este tipo de célula tronco apresenta grandes vantagens em relação às células tronco adultas, por possuir um maior potencial de “plasticidade”, respondendo melhor aos processos de diferenciação induzida para a produção de linhagens, além de possibilitar a superação das limitações genéticas que, no caso de terapia de doenças congênitas, apresentariam as células tronco adultas (ALBERTO, 2011).

Durante a fase inicial do desenvolvimento embrionário, especificamente nos primeiros oito dias após a fertilização, existe uma esfera cheia de líquido, cujas

paredes são compostas por uma única camada de células circundando a cavidade. O período de blástula contém, aproximadamente, 200 a 250 células tronco embrionárias pluripotentes, que formam os blocos de construção para toda a futura diferenciação e especialização dos tecidos (SCHUSTER, 2008). A capacidade dessas células de se multiplicar em cultura sem perder a pluripotência, assim como a possibilidade de induzir sua diferenciação em tipos celulares específicos, tornou as células tronco embrionárias uma ferramenta poderosa de pesquisa e uma fonte de tecidos para transplante. As células tronco mesenquimais são consideradas uma linhagem de células tronco somáticas e estão presentes em regiões perivasculares de todos os tecidos adultos, em pequenas quantidades, incluindo a medula óssea, o tecido adiposo, o periósteo, o tecido muscular e os órgãos parenquimatosos (MEIRELLES et al., 2008; MAMBELLI et al., ZUCCONI et al., 2009).

As Células Tronco Mesenquimais são caracterizadas por conter uma população de células multipotentes, capazes de se diferenciar e produzir qualquer tipo celular necessário em um processo de regeneração. Elas compartilham algumas características fenotípicas com as células tronco embrionárias, mas carecem da preocupação ética ou da segurança associadas a tais células indiferenciadas. O potencial de renovação e proliferação dos cardiomiócitos, in vivo, é pequeno, e por isso, o músculo apresenta limitada capacidade de repor as células perdidas mediante as lesões hipóxico-isquêmicas e por lesões que acometem o sistema de condução do coração (MICHAEL, 2008).

Dependendo da extensão destas lesões, os cardiomiócitos necróticos são progressivamente substituídos por tecido fibroblástico, resultando em disfunção contrátil e falência congestiva cardíaca. Na tentativa de minimizar estes danos cardíacos e como alternativa ao transplante de coração, as terapias celulares têm sido propostas como método reparador de áreas de infarto e restaurador do sistema de condução do impulso. Dentre as células candidatas, as células tronco mesenquimais, oriundas de diversas fontes, vem sendo utilizadas devido sua disponibilidade, viabilidade, plasticidade e, recentemente, por serem capazes de expressar fenótipos similares aos cardiomiócitos, em meios específicos de diferenciação (CARVALHO, 2012). Tais características de plasticidade sugerem que esse tipo celular é o responsável pela manutenção de todos os tecidos do organismo (CAPLAN, 2008).

3.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (MANSUR e FAVARATO, 2011). No mundo é a principal causa de mortes desde meados da última década e com projeções até 2030 (SCHETTERT, et al., 2008).

Dentre essas doenças, podemos citar as principais, sendo as que mais acometem homens e mulheres: ataque cardíaco, angina, aneurisma da aorta, arritmia, doença cardíaca congênita, endocardite, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), miocardite, tumores no coração, doença de chagas e doença vascular periférica (BAFFA, 2016).

Essas doenças afetam o coração e as artérias, tendo como a sua principal característica a aterosclerose, acúmulo de placas de gordura nas artérias, impedindo a passagem de sangue para o funcionamento do corpo, para isso é preciso de oxigênio. O sangue sai do coração para todos os órgãos por meio das artérias e volta para o coração para reabastecer de oxigênio. Com a aterosclerose, ocorre um infarto na região que não recebeu oxigênio (GOMES, 2011).

3.3 RISCOS E BENEFÍCIOS PARA O ORGANISMO DO USO DE CÉLULAS TRONCO

Apesar das variações quanto ao número de células injetadas, a via de administração e o período pós infarto agudo em que as células foram inseridas, resultados recentes sugerem que possíveis diferenças no método de isolamento das células poderiam alterar propriedades funcionais destas e, portanto, a qualidade do material inoculado, o que levaria às diferenças observadas no resultado final. Pesquisadores demonstraram que diferenças na forma de armazenamento, na solução de coleta e mesmo no gradiente de densidade podem alterar a purificação e função de células derivadas de aspirados da medula óssea (HEMOTER. 2009).

Novas pesquisas com células tronco afirmam que após o infarto agudo no miocárdio, as células tronco do sangue viajam da medula espinhal até o baço, onde produzem mais células inflamatórias. Essas células do baço viajam depois à placa de ateroma, que obstrui a circulação do sangue, e contribuem para seu crescimento e inflamação, o que explicaria por que a repetição do infarto é tão comum (SAÚDE, 2009).

Mais ainda, da mesma forma que pacientes reagem de forma diferente a medicamentos, esta terapia pode ser útil para certo número de indivíduos, enquanto para outros pode não ter efeito nenhum. Sendo assim, muitos estudos ainda devem ser realizados (BYDLOWSKI, 2009).

3.4 DESENVOLVIMENTO E REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO POR MEIO DE CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

Após infarto do miocárdio, embora tente compensar, o coração não consegue atender às necessidades do pré-infarto e dos cardiomiócitos hipertrofiados, resultando em apoptose e expansão da área infartada inicial (SCHUSTER. et al. 2008).

Enquanto o coração tem, até certo ponto, a capacidade de regenerar cardiomiócitos, seja por causa da mobilização das células progenitoras vindas da medula óssea, migrando para o coração, seja por efeitos indiretos da angiogênese induzida pela citocina pós infarto, os resultados são insuficientes para alterar o processo de remodelamento. Portanto, foi proposto que a administração exógena de células tronco progenitoras pode ser capaz de ultrapassar esse limiar e, junto com a resposta endógena pós infarto, reparar os cardiomiócitos danificados e despertar o miocárdio hibernado (SCHUSTER, 2008).

Segundo o mesmo autor, nem todas as células progenitoras, porém, induzem o efeito desejado. Não pareamento dos tecidos pode levar a diferenças fundamentais na condução elétrica, resultando na maior incidência de arritmia cardíaca observada em estudos humanos. Em contraste, há crescente evidência sugerindo que as células tronco mesenquimais são capazes de melhorar a função cardíaca em modelos animais, de porte tanto pequeno como grande, após infarto do miocárdio.

A habilidade de purificar, cultivar e manipular células tronco somáticas multipotentes fornece aos pesquisadores células de valor inestimável, que podem servir para o estudo e o desenvolvimento do reparo tissular com o objetivo de corrigir lesões provocadas por doenças congênitas ou degenerativas. Esse processo conhecido por terapia celular visa principalmente substituir as células doentes ou disfuncionais por células saudáveis. Como exemplo disso a terapia com células tronco que é considerada um ramo da terapia celular. As células tronco mesenquimais, devido ao seu fácil isolamento e cultivo, potencial de diferenciação e produção de fatores de crescimento e citocinas, tem se tornado as candidatas ideais para os protocolos da medicina regenerativa (AMORIM, 2012).

O implante de células para o tratamento de doenças cardiovasculares encontra-se sob investigação em vários centros no mundo. Percebe-se que a terapia celular, em um primeiro momento, foi pensada como alternativa terapêutica nas cardiopatias com o objetivo de repovoar o coração através da transdiferenciação de células tronco da medula óssea em células do tecido receptor seja por transplante ou mobilização induzida por citocinas (CARVALHO, 2009)

As células tronco mesenquimais representam uma rara subpopulação das células tronco da medula óssea ($< 0,01\%$ das células mononucleares da medula óssea) com capacidade de expansão mitótica *in vitro*. A observação de que as células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea poderiam ser ativadas com o objetivo de secretar citocinas e fatores de crescimento, colabora a ideia de que a principal função das células tronco mesenquimais seria atuar na reposição de diferentes partes para o tecido mesenquimal (NAPOLI, 2010).

Segundo o mesmo autor, as células tronco mesenquimais podem ser facilmente isoladas e rapidamente expandidas. Sua atuação na restauração de tecido miocárdico defeituoso ocorre por meio de diversos mecanismos. No principal deles, desencadeado após o transplante, essas células iniciam a produção de fatores de crescimento reparadores, objetivando a produção, localmente, de fatores de crescimento e citocinas. Além disso, elas podem suprimir a inflamação local e repor células danificadas. Por fim, essas células são capazes de contribuir para a criação de um ambiente favorável ao reparo de tecido cardíaco endógeno. Por esses motivos, as células tronco mesenquimais foram identificadas como células promissoras no tratamento de diversas afecções cardiovasculares que tenham como denominador comum o prejuízo ao tecido cardíaco.

Além das características próprias das células tronco mesenquimais, deve-se ressaltar o impacto de diversas variáveis nos resultados de estudos pré clínicos e clínicos, tais como o momento da injeção das células, o número de células injetadas e o sítio de injeção. Demonstra-se que grande número de células injetadas precocemente após um evento isquêmico resulta em melhores índices de fixação. As células tronco mesenquimais demonstraram se fixar melhor ao miocárdio quando injetadas no primeiro dia após o infarto agudo do miocárdio, comparativamente à injeção no 14º dia, sugerindo que essas células agem especificamente em resposta à isquemia. Embora possamos esperar que um maior número de células infundidas acarrete melhores taxas de fixação e, conseqüentemente, melhores resultados, existe um limite após o qual maior número de células não resulta em qualquer benefício (LIMA, 2010).

O meio de administração das células tronco mesenquimais também pode influenciar o caminho que essas células percorrem até atingir o órgão alvo. A administração pode ser intravenosa, intraperitoneal, intra-arterial ou intracardíaca. A via intravenosa é, certamente, a menos invasiva, porém a via intra-arterial e intracardíaca proporcionaram melhores índices de fixação em certos modelos de infarto agudo do miocárdio. As injeções intra-arterial e intracardíaca também podem resultar em menor acúmulo de células tronco mesenquimais no interior dos órgãos que atuam como filtros, tais como pulmão, fígado e baço (fato geralmente observado após a infusão venosa), resultando em maior disponibilidade de células para os sítios de isquemia. Existem três mecanismos já estabelecidos através dos quais as células tronco mesenquimais atuam no reparo miocárdico: regeneração dos cardiomiócitos, vasculogênese e efeito parácrino (WON HAN, 2010).

Constatou-se que diversos estudos chegaram a demonstrar esse fenômeno, tanto in vitro como in vivo. Entretanto, estudos mais recentes, provaram que, na realidade, a diferenciação das células tronco mesenquimais injetadas é um evento raro, ocorrendo em pequena proporção (apenas 0,07% das células tronco mesenquimais gera cardiomiócitos in vitro). Essa constatação indica que as células tronco mesenquimais não são capazes de gerar cardiomiócitos em quantidade suficiente para reparar o miocárdio lesado apenas por meio desse mecanismo. Além da citoproteção e da neovascularização, os fatores parácrinos liberados pelas células tronco mesenquimais podem alterar a matriz extracelular, resultando em efeitos favoráveis no remodelamento pós-infarto (NAPOLI, 2010).

Tem sido proposto que as células tronco mesenquimais, quando injetadas no miocárdio isquêmico, apresentam a propriedade de se proliferar e transdiferenciar em cardiomiócitos ou então fundir-se com os cardiomiócitos nativos a fim de regenerar o miocárdio perdido. A partir desse conceito, surgiu a hipótese de que o transplante de células tronco mesenquimais exógenas poderia ativar as células tronco cardíacas e/ou estimular a replicação dos cardiomiócitos por meio de efeitos parácrinos, permitindo assim a regeneração cardíaca endógena. A aplicação clínica das células tronco teve início em 2002, época em que diversos trabalhos foram realizados com o objetivo de testar a segurança e a eficácia das células mononucleares autólogas da medula óssea no tratamento do infarto agudo do miocárdio (LIMA, 2010).

Células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana, são um grupo de células clonogênicas, presentes no estroma da medula óssea, capazes de diferenciação em várias linhagens de células do tipo mesodérmico e, possivelmente, mas ainda parte de assunto controverso, em outros tipos celulares não mesodérmicos, como células neurais ou hepatócitos. Estas células, quando submetidas a diferentes estímulos, foram descritas como capazes de diferenciações como a osteogênica, condrogênica, adipogênica, neurogênica e cardiogênica. As células tronco mesenquimais podem ser encontradas não somente na medula óssea, mas também nos tecidos mesenquimais presentes em todos os órgãos do corpo; fornecem suporte estrutural, além de regular a passagem de células através dos tecidos (BYDLOWSKI, 2009).

As células tronco mesenquimais podem ser isoladas por vários métodos, sendo o mais frequente o gradiente de densidade para obtenção de células mononucleares. As células mononucleares isoladas são cultivadas com meio contendo soro fetal, sendo que as células tronco mesenquimais aderem ao plástico. Algumas células da linhagem hematopoética também podem aderir, mas, com o tempo, com as várias trocas do meio de cultura, são removidas. Portanto, enquanto este procedimento elimina a maior parte das células contaminantes, a heterogeneidade remanescente da cultura diminui progressivamente com as diversas passagens e, após determinado número delas, a cultura torna-se enriquecida pela fração que se auto renova. As células tronco mesenquimais são fibroblastoides, com formato fusiforme (BYDLOWSKI, 2009).

A injeção intracoronariana tem sido a técnica mais amplamente utilizada no tratamento destes pacientes e caracteriza-se por ser uma técnica facilmente executável, não requerendo investimento adicional em equipamento ou tecnologia de imagem. As desvantagens dessa técnica estão associadas à necessidade de patência da árvore coronariana, sendo que a efetividade da administração e distribuição das células no tecido lesado depende da preservação do fluxo na microcirculação coronariana, nem sempre presente neste cenário. Paralelamente, o próprio produto a ser administrado pode ser causa de tromboembolismo, potencialmente gerando uma segunda lesão isquêmica em um miocárdio infartado. Relatos envolvendo a administração de células de maior diâmetro, como as progenitoras mesenquimais (ANGELI, 2007).

Além disso, as células tronco mesenquimais expressam algumas moléculas envolvidas na biogênese da matriz extracelular, tais como: colagenases, metaloproteinases, serina-proteases e inibidores da serina-protease; sugerindo que as células tronco mesenquimais transplantadas podem inibir a fibrose por meio de efeitos parácrinos (OHNISHI et.al., 2007).

Diversas evidências indicam que as células-tronco mesenquimais são capazes de estabilizar a formação de vasos sanguíneos e aumentar a angiogênese, após a ocorrência da injúria cardíaca (BALL et al., 2007; AU et al., 2008).

Essa proximidade física entre as células tronco mesenquimais e o sítio perivascular possui papel crítico na renovação e reparação de órgãos. Uma vez sofrida injúria, essas células seriam ativadas a partir do sítio perivascular, proliferariam e secretariam fatores tróficos que atuariam no reparo tecidual. Os pericítos (células indiferenciadas presentes na parede vascular) são células do tipo mesenquimal que surgem como possível fonte in vivo de células tronco mesenquimais terapêuticas (SOUZA et al., 2010).

4 DISCUSSÃO

Evidenciou-se nesses estudos que as doenças cardiovasculares permanecem vitimando de forma letal, diversas pessoas no país e no mundo. Dentre as doenças cardiovasculares, as que mais acometem homens e mulheres, principalmente em indivíduos acima de 30 anos são: Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Tumores no Coração, Arritmia e Aneurisma da Aorta.

Grande parte dos trabalhos clínicos voltados para avaliação da terapia com células tronco de fato é direcionada ao tratamento do IAM, que é uma das doenças cardiovasculares com maior poder de letalidade mundialmente.

Entretanto, vale ressaltar que diante das pesquisas, observa-se que na África, as doenças cardiovasculares não são uma das grandes causas de mortes, ocupando a quinta colocação segundo os dados epidemiológicos das estatísticas elaboradas pela organização “Africa Check” no ano de 2017, evidenciou-se que as principais causas de mortes neste continente são: Infecções do trato respiratório, infecções pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV/SIDA e infecções do trato digestivo, ou seja, questões sociais interferem diretamente para que neste país sejam outras causas de maior letalidade.

Por isso, nesta pesquisa constatou-se que os homens são acometidos cerca de três a quatro vezes mais por doenças cardiovasculares, sobretudo de Infarto Agudo do Miocárdio, em relação as mulheres, principalmente decorrentes de fatores de hábitos alimentares e estilo de vida. Entretanto, as mulheres quando acometidas por doenças cardiovasculares, têm maiores riscos de irem a óbito em relação aos homens, nas quais as maiores causas desses índices no sexo feminino são também o estilo de vida moderno relacionado aos hábitos e comportamento de risco, dessa forma a mulher se torna mais vulnerável que o homem.

Esse estilo de vida moderno se baseia em um ritmo acelerado que expõe ao estresse e favorecem hábitos pouco saudáveis, como sedentarismo, má alimentação, tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas, que levam ao sobrepeso e a obesidade.

Devido a esses altos dados de pacientes acometidos pelas doenças cardiovasculares, bem como altos índices de letalidade, tornando um problema de saúde pública, levaram estudiosos ao grande interesse mundial do desenvolvimento de estudos e pesquisas das células tronco na regeneração do músculo cardíaco, sendo possível constatar que em todo o mundo há uma intensa busca por informações e novas possibilidades com este tipo de tratamento.

Sabe-se que estudos vêm sendo desenvolvidos e com resultados bastante eficazes e, a cada dia que se passa aumentam as esperanças da ampliação da utilização da técnica por profissionais que atuam nessa área da biologia regenerativa, uma vez que é uma alternativa relativamente nova e com grandes avanços no tratamento de cardiopatias.

Os tratamentos dessas doenças por células tronco são realizados em grandes centros, principalmente em Institutos do Coração espalhados mundialmente, com bons resultados, descrevendo que aplicações diretas de células tronco em pacientes com insuficiência cardíaca, causada por doença de Chagas, hipertensão ou de origem desconhecida têm demonstrado recuperação satisfatória. Duas técnicas diferentes foram utilizadas: a aplicação de células tronco isoladas da medula e a utilização de um hormônio que estimula a liberação das células tronco da medula óssea para a circulação sanguínea.

Corroborando com essa informação, estudos foram realizados pela equipe do Dr. Radovan Borojevic da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em parceria com o Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro, onde foram realizados transplantes de células tronco medulares em 20 pacientes que aguardavam o transplante cardíaco. Do total de transplantados, 16 pacientes foram estudados por um longo prazo, demonstrando que a terapia celular trouxe consideráveis melhoras clínicas, evidenciando que os transplantes de células tronco podem oferecer grande chances e promessas de ampliação de uso no tratamento ou cura para muitas doenças e condições, especialmente nas cardiovasculares (BOROJEVIC, 2004).

Outro estudo foi realizado por pesquisadores da Universidade de Louisville e do Brigham and Women's Hospital, da Universidade de Harvard, sobre a orientação do Dr. Roberto Bolli – chefe da divisão principal de cardiologia, no ano de 2012, com pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca seguida de infarto do miocárdio e volume de sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo de 40% ou menos, enquanto o valor normal considerado é acima de 50% (BOLI, 2012).

Segundo o mesmo autor, esses pacientes tiveram suas próprias células tronco cardíacas coletadas durante a cirurgia de ponte de safena. Posteriormente, essas células tronco foram cultivadas em laboratório até atingir uma quantidade de cerca de um milhão para cada um e então foram reinseridas na região do coração do paciente danificada pelo ataque cardíaco. O procedimento foi realizado em 20 pacientes. Após quatro meses, o volume de sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo aumentou de 29% para 36%, enquanto o grupo que não recebeu as células não apresentou melhoras. Assim, mais um estudo evidencia o grande efeito benéfico das células tronco cardíacas, no qual mostrou progressiva melhora no quadro clínico, principalmente um ano após o tratamento, o aumento foi de 8,1% e

após dois anos, o aumento foi de 12,9%, comprovando assim, mais uma vez a eficácia da técnica.

Evidenciou-se também através de ressonância magnética a grande evolução com o uso das células troncos mesenquimais, onde um estudo desenvolvido com nove pacientes demonstrou uma redução no tecido cardíaco infartado de 33,9 gramas antes do tratamento para 18,2 gramas após dois anos, já o tecido saudável aumentou de 146,3 para 164,2 gramas, e os demais participantes do estudo não puderam se submeter à ressonância magnética por terem implantado anteriormente aparelhos (por exemplo: pinos, marca passo, placas, articulações artificiais, próteses metálicas) que interferiam no procedimento (BOLI, 2012).

Então percebeu-se através dos estudos que a regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais, mostra-se em aspectos clínicos e de imagens favoráveis, sendo considerada uma técnica alternativa no tratamento e cura dos pacientes acometidos por doenças cardiovasculares.

Contudo, mesmo diante de todas as evidências os pesquisadores apontam que pretendem continuar com estudos por mais dois anos e planejam expandi-lo. Segundo Bolli (2012) enfatiza que “se estudos maiores continuarem confirmando nossas descobertas, nós teremos uma cura potencial para insuficiência cardíaca, porque teremos algo que, pela primeira vez, realmente pode regenerar tecido cardíaco”.

Vale ressaltar que os mecanismos que direcionam o uso das Células Tronco Mesenquimais para uma determinada linhagem são em grande parte desconhecidos. Esta situação faz com que as aplicações clínicas e terapêuticas de células tronco ainda sejam incertas, a não ser que conhecimentos críticos venham a ser obtidos, relativos a vários aspectos, como os sinais que controlam sobrevivência, proliferação e diferenciação, que irão expandir as aplicações terapêuticas potenciais destas células.

O sucesso dessa técnica após os transplantes permitem evidenciar uma ampla possibilidade de regeneração do miocárdio através das células tronco mesenquimais, foi observado que na grande maioria dos casos há uma elevada melhoria no tecido muscular cardíaco e há casos de melhorias extraordinárias, onde essa regeneração varia de acordo com o indivíduo e alguns fatores podem contribuir para o grau de eficácia do tratamento, tais como: sexo, idade, o quão está avançado

o grau da cardiopatia, a diferenciação celular e outros fatores individuais e constitucionais de aceitação de cada organismo.

Os estudos discutem que o nível de mortalidade é considerado baixo após o transplante, acontecendo apenas em casos em que o paciente se encontra bastante debilitado e suas chances são mínimas, mesmo com a terapia com células tronco mesenquimais.

Assim, para diminuir a possibilidade de complicações e até mortalidade, é necessário de um acompanhamento multiprofissional competente, isto é, com conhecimento, habilidade e atitude baseada em evidências, formado por médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e de biomédicos.

Diante da regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais, evidenciou-se a grande relevância da colaboração do profissional biomédico na fase do diagnóstico e no acompanhamento dos exames laboratoriais do paciente submetido a esta terapia, visto que esse profissional pode atuar principalmente nas fases pré-transplante e pós-transplante, avaliando que nesta técnica não é necessário o profissional biomédico no transcorrer do transplante, pois é um procedimento não evasivo, sem ser necessário o acompanhamento do profissional biomédico especialista em perfusão extracorpórea, por exemplo.

Os exames são de suma importância, que devem ser realizados ante e após o procedimento: exames laboratoriais bioquímicos de marcadores cardíacos como CK, CK-MB, mioglobina e troponina, peptídeos natriuréticos (BNP e NT-próBNP); gasometria arterial; hemograma; eletrólitos; exames de imagem: eletrocardiograma, ecocardiograma, ressonância magnética, radiografia do tórax, tomografia computadorizada, cintilografia cardíaca, angiografia coronariana; EAS (elementos anormais e sedimentos da urina).

Em síntese, a promessa da medicina regenerativa e curativa baseada em células tronco e, particularmente, nas Células Tronco Mesenquimais, depende criticamente da identificação de mecanismos e de moléculas que controlam e mediam a diferenciação de uma determinada linhagem específica, o estabelecimento destas células em determinado tecido de interesse, e as cascatas de sinalização que controlam a sobrevivência e proliferação celulares.

Portanto, o tratamento com regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de células tronco mesenquimais tem sido pensada como uma das alternativas

terapêuticas nas doenças cardiovasculares, principalmente no Infarto Agudo do Miocárdio - IAM, com o objetivo de repovoar o coração através da transdiferenciação de células tronco da medula óssea em células tronco do tecido receptor, nas quais as células tronco mesenquimais são facilmente isoladas, e sua restauração no tecido muscular cardíaco ocorre pela produção de fatores de crescimento reparadores, fazendo assim com que ocorra uma contribuição para a criação de um ambiente favorável para o reparo do tecido. Essas células também tem a propriedade de se proliferar e transdiferenciar em cardiomiócitos, afim de regenerar o tecido.

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos pesquisados e analisados, pode-se perceber que as células tronco têm estado constantemente presente não só no meio acadêmico, mas também nos meios de comunicação e na sociedade em geral. De fato, este é um tema instigante, que traz muitas perspectivas para os campos da medicina regenerativa, biologia celular e biologia do desenvolvimento.

Com isso, o crescente avanço no tratamento com aplicações clínicas utilizando células tronco mesenquimais, tem sido cada vez maior no país e no mundo. Essas células têm a capacidade de se renovar por meio de divisão celular, podendo se replicar várias vezes. A fonte mais presente de células tronco continua sendo na medula óssea, no qual existe uma população heterogênea de células.

Portanto, a regeneração do tecido muscular cardíaco por meio de Células Tronco Mesenquimais é uma alternativa terapêutica promissora, pois a diferenciação dessas células em tecidos mesodermis e não mesodermis amplia as possibilidades de utilização clínica, tanto em humanos, quanto em animais. Além disso, as recentes descobertas sobre o comportamento imunológico das Células Tronco Mesenquimais aumentaram as perspectivas terapêuticas com o uso dessas células pela possibilidade de tratamento alógeno.

Contudo, essa possibilidade deve ser considerada com entusiasmo e cautela, visto que os mecanismos moleculares imunomodulatórios utilizados pelas Células Tronco Mesenquimais ainda não são totalmente compreendidos, e a biologia das Células Tronco Mesenquimais ainda é uma ciência em formação, necessitando e instigando novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

AAKER, D. A.; KUMAR, V.; DAY, G. S. **Pesquisa de marketing**. São Paulo: Atlas, 2004. Disponível em: <https://adm.catalao.ufg.br/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-_Prof_Maxwell.pdf>. Acesso em 21 de agosto de 2017.

NAHRENDORF, Matthias. **Células-tronco elevam risco de 2º infarto**. 2012. Disponível em: <<https://www.terra.com.br/noticias/ciencia/pesquisa/celulas-tronco-elevam-risco-de-2-infarto-diz-estudo,09095b6db16da310VgnCLD200000bbcceb0aRCRD.html>>. Acesso em 01 de novembro de 2017.

ALBERTO, Galdino da Silva Junior. **Células-Troncos Embrionárias**. 2011. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/1941431/icb---celulas-tronco-embrionarias>>. Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas - CCB. Departamento de Micologia. Acesso em 30 de julho de 2017.

ANGELI, Franca Stedile e OLIVEIRA, Edie Mello. **Terapia Celular no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio**. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbci/v15n2/v15n2a10.pdf>>. REV BRAS CARDIOL INVAS. Acesso em 12 de setembro de 2017.

AMORIM Bruna Amorin, VALIM, Vanessa de Souza, LEMOS, Natália Emerim, MORAES, Lauro Júnior, PEZZI, Annelise Martins da Silva, LIMA, Maria Aparecida da Silva, SILLA, Lucia. **Celulas tronco mesenquimais – caracterização, cultivo, propriedades imunológicas e aplicações clínicas**. 2012. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/24364>>. Acesso 12 de setembro de 2017.

BAFFA, Jeanne Marie and SIDNEY Kimmel and THOMAS Jefferson. **Overview of Congenital Cardiovascular Anomalies**, 2016. Disponível em: <<http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/overview-of-congenital-cardiovascular-anomalies>>, Acesso em 13 de setembro de 2017.

BALL SG, SHUTTLEWORTH CA, KIELTY CM. **Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors**. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979880>> J Cell Mol Med. Acesso em 13 de setembro de 2017.

BOAVENTURA, Edivaldo M. **Metodologia da pesquisa: monografia, dissertação, tese. 1 ed. São Paulo.** Atlas, 2011.

BOCCHI, Edimar. **Pesquisas brasileiras em CT já apresentam resultados.** Com Ciência, 2003. Disponível em: <http://www.oei.es/historico/divulgacioncientifica/reportajes_226.htm> Acesso: 18 de setembro de 2017.

BOROJEVIC, Radovan. **Células tronco: Pesquisas brasileiras com Celulas Tronto já apresentam resultados.** 2004. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/celulas/02.shtml>>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

CAPLAN, Arnold.I. **All MSCs are pericytes? Cell Stem Cell.** 2008. Disponível em: <[http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909\(08\)00406-2](http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909(08)00406-2)> v.3, p.229-230. Acesso em 14 de setembro de 2017.

CARVALHO, Antonio Carlos C.; GOLDENBERG, Regina Coeli S.; TUCHE, Fábio Antonio. and DOHMANN, Hans Fernando. **Cell therapy in cardiology**, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-84842009000700012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.

BYDLOWSKI, Sergio P; DEBES, Adriana A.; MASELLI, Luciana M. F.; JANZ, Felipe L. **Características biológicas das células tronco mesenquimais**, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700006>. Acesso em 12 de setembro de 2017.

CAVALHEIRO, Luciana Marti; RIBEIRO, Andreza Alice Feitosa; HAMERSCHLAK, Nelson. **Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cell**, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082011000200224>. Acesso em 12 de setembro de 2017.

CAVALHEIRO, Luciana Marti. **Isolation and characterization of mesenchymal stem cells obtained from reusable and disposable bone marrow collection filters.** 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000300007>. Acesso em 22 de outubro de 2017.

DATASUS, **Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS**, 2016. 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 15 de novembro de 2017.

DATASUS, Doenças cardiovasculares são as que mais matam em alagoas.

2015. Disponível em: <<http://idc-al.com.br/index.php/quem-somos/item/456-doencas-cardiovasculares-sao-as-que-mais-matam-em-alagoas-segundo-diz-sesau>>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

DEL CARLO, Ricardo Junqueira Pablo Herthel Carvalho; DAIBERT, Ana Paula Falci; MONTEIRO, Betânia Souza; OKANO, Bárbara Silva; CARVALHO, Juliana Lott; CUNHA, Daise Nunes Queiroz; FAVARATO, Lukiya Silva Campos; PEREIRA, Vanessa Guedes; FRANKLIN, Luis Eugênio Augusto. **Differentiation of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Into Cardiomyocytes**, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000100013>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

GOMES, Radílson Carlos. **Doenças cardiovasculares causam 30% das mortes no país**. Ministério da Saúde. 2011. Disponível em:

<<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares>> acesso: 15 de novembro de 2017.

LABOISSIÈRE, Paula. **OMS: 17,5 milhões de pessoas morrem todos os anos de doenças cardiovasculares**. 2016. Disponível em:

<<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-09/oms-175-milhoes-de-pessoas-morrem-todos-os-anos-de-doencas-cardiovasculares>>. Acesso 29 setembro 2017.

MALHOTRA, N. **METODOLOGIA CIENTÍFICA: um manual para a realização de pesquisas em administração**. 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 2001

<https://adm.catalao.ufg.br/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-_Prof_Maxwell.pdf>. 2001. Acesso em 20 de novembro de 2017.

MANSUR, Antônio de Pádua; FAVARATO, Desidério. **Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo**. 2011.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001100010>. Acesso em 16 de outubro de 2017.

MEIRELLES, L. Silva. **In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells**. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566331>>.

Acesso em: 12 de novembro de 2017.

MICHAEL D. SCHUSTER, TIMOTHY P. MARTENS, SILVIU I. **Células-Tronco Mesenquimais para Reparo Cardíaco**. 2008. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2179-83972008000100018&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

NAPOLEÃO, Martins Argolo Neto; DEL CARLO, Ricardo Junqueira; MONTEIRO, Betânia Souza. **Mesenchymal stem cell**. 2009. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100040>. Acesso em 20 de outubro de 2017.

OHNISHI S, YASUDA T, KITAMURA S, NAGAYA N. **Effect of hypoxia on gene expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and mononuclear cells**. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289933>>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

ROSSI, Maria Isabel; BOROJEVIC, Radovan. **Terapias celulares do miocárdio com células da medula óssea: critérios de qualidade e perspectivas** - REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 2009. <Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842009000700013&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em 19 de outubro de 2017.

SCHETTERT, I. et al. **Ensaios clínicos no Brasil para doenças cardíacas utilizando células tronco**. Ciência & saúde coletiva, vol 13, num 1, janeiro-fevereiro, 2008, pp. 15-17, Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva no Brasil. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000100003>. Acesso em 15 de novembro de 2017.

SOUZA, Cristiano Freitas; NAPOLI, Priscila; WON HAN, San; LIMA, Valter Correia; CARVALHO, Antonio Carlos de Camargo. **Células-Tronco Mesenquimais: Células Ideais para a Regeneração Cardíaca?** Vol 18, num 3, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2179-83972010000300019>. Acesso em 16 de novembro de 2017.

ZUCCONI, E. VIEIRA NM, BUENO DF, SECCO M, JAZEDJE T, AMBROSIO CE, PASSOS Bueno MR, MIGLINO MA, ZATZ M. **Mesenchymal stem cells derived from canine umbilical cord vein – a novel source for cell therapy studies**. Stem Cells and Development, in proof, p.1-33, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19290805>>. Acesso em 12 de novembro de 2017.

BOLLI, Roberto. **Tratamento com células-tronco recupera tecido cardíaco após infarto**. 2012.

Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/saude/tratamento-com-celulas-tronco-recupera-tecido-cardiaco-apos-infarto/#>> Acesso em: 7 de novembro de 2017