



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES CURSO DE BIOMEDICINA

O USO DE CÉLULAS TRONCO NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA

Daniela Pereira da Silva

Thályta Christina Monteiro de Carvalho

Orientador: Prof. Mestre Pamella Fernanda Moreira

Trindade – GO

2016

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES CURSO DE BIOMEDICINA

O USO DE CÉLULAS TRONCO NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA

Daniela Pereira da Silva

Thályta Christina Monteiro de Carvalho

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Mestre Pamella Fernanda Moreira

Trindade - GO

2016

Daniela Pereira da Silva

Thályta Christina Monteiro de Carvalho

O USO DE CÉLULAS TRONCO NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Professora Mestre Pamella Fernanda Moreira

Faculdade União de Goyazes

Professor Mestre Leonardo Izidório C. Filho

Faculdade União de Goyazes

Professor Mestre Roberpaulo Anacleto Neves

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Trindade – GO

16/06/2016

O USO DE CÉLULAS TRONCO NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA

Daniela Pereira da Silva

Thályta C. M. de Carvalho

Pamella Fernanda Moreira

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o uso das células tronco como fonte terapêutica ou curativa para as cardiopatias dilatadas, chagásica crônica, coronariana aguda e crônica.

MÉTODOS: Nesta revisão, buscaram-se artigos indexados em bases de dados MedLine, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO Brasil), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Na busca realizada foram encontrados 63 artigos e feita a leitura completa de 30, mas somente 23 foram utilizados para esta revisão. **CONCLUSÃO:** Os estudos realizados acusam que as células tronco são uma boa alternativa de tratamento. Porém, ainda é muito cedo para dizer que este procedimento clínico é eficaz, mas se deve dar continuidade com as pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: Células tronco, cardiopatias, transplante celular, tratamento.

STEM CELLS USE IN THE TREATMENT OF HEART DISEASE

DanielaPereira da Silva

Thályta C. M. de Carvalho

Pamella Fernanda Moreira

ABSTRACT

OBJETIVE: Evaluate the use of stem cells as a therapeutic source or healing for dilated heart disease, chronic Chagas disease, acute and chronic coronary.

METHODS: In this review, we sought articles indexed in MedLine, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO Brazil), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS). **RESULTS AND DISCUSSION:** In the search performed were found 63 articles and completely read 30 of them but only 23 were used for this review.

CONCLUSION: Studies accuse that stem cells are a good alternative treatment. However, it is still too early to say that this medical procedure is effective but we should continue with the research.

KEYWORDS: stem cells, heart disease, cells transplantation, treatment.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	6
2 - OBJETIVO GERAL	12
3 – METODOLOGIA.....	13
4 – RESULTADO	14
5 – DISCUSSÃO	15
6 - CONCLUSÃO	18
7 - REFERÊNCIAS.....	19

1 – INTRODUÇÃO

O coração humano é um órgão vital constituído por tecido muscular estriado cardíaco. Está situado dentro da caixa torácica entre o osso esterno e a coluna vertebral. Sua função é bombear sangue arterial (oxigenado) vindo dos pulmões para todo o corpo e levar sangue venoso (não oxigenado) aos pulmões enriquecendo o mesmo com oxigênio. O tecido do coração está estruturado em 3 (três) camadas. A camada mais externa é chamada de epicárdio e possui os vasos coronários que irrigam o coração. A camada medial denominada miocárdio é responsável pela contração involuntária. E a camada mais interna denominada endocárdio possui total contato com o sangue. É através das veias e artérias que ele transporta sangue oxigenado para as demais partes de corpo incluindo células (GUYTON et al. 2002).

1.1 - ASPECTOS MORFOLÓGICOS:

O coração possui quatro cavidades:

Átrio direito: recebe sangue venoso da veia cava superior e veia cava inferior, nele encontra-se o nó sinusal e o nodo atrioventricular (AV) (GUYTON et al. 2002).

Ventrículo direito: possui comunicação com o átrio direito recebendo sangue venoso e é responsável por desembocar sangue para o tronco da artéria pulmonar (GUYTON et al. 2002).

Átrio esquerdo: recebe sangue arterial já vindo oxigenado dos pulmões (GUYTON et al. 2002).

Ventrículo esquerdo: possui comunicação com o átrio esquerdo e propõe sangue para a artéria aorta que realiza distribuição para o organismo (GUYTON et al. 2002).

O sangue não rico em oxigênio sai dos pulmões em direção aos tecidos do organismo, o mesmo possui total separação do sangue não pobre em oxigênio, ou seja, eles não se misturam. A figura 1 apresenta o sentido e a direção da circulação do sangue no coração, sendo: átrio direito → ventrículo direito → artéria pulmonar → pulmões → veias pulmonares → átrio esquerdo → ventrículo esquerdo → artéria

aorta → tecidos → veias cavas cranial e caudal → átrio direito (GUYTON et al. 2002).

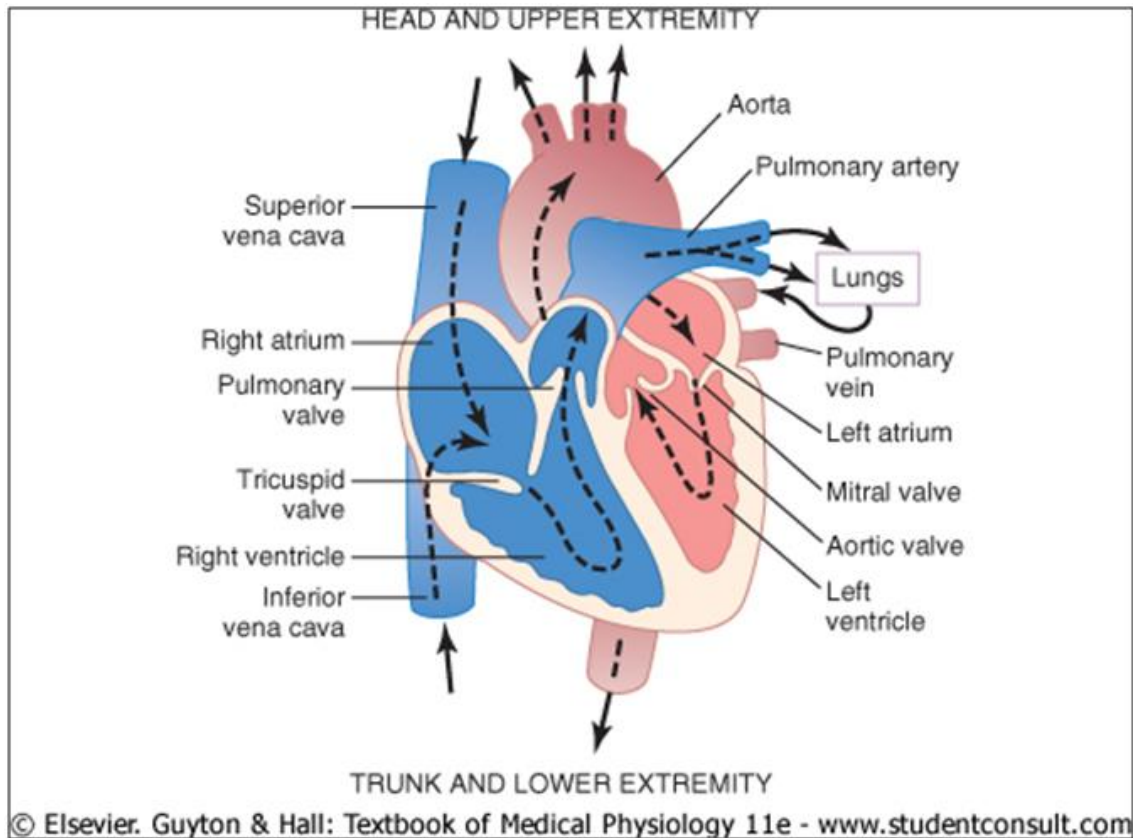


Figura 1: O esquema do coração mostra suas cavidades e o sentido da circulação do sangue. Observa-se que não há mistura do sangue do lado direito com o do lado esquerdo dentro do órgão. Fonte: GUYTON et al. 2002.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) 2010; 17,3 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com problemas cardiovasculares, e em cerca de 90% dos casos são submetidos a transplante de coração, sendo esse um fator de alta mortalidade devido a demora na fila de espera para a cirurgia. As doenças cardiovasculares representam a causa mais frequente de morte nos países desenvolvidos, respondendo por cerca de um milhão de mortes anualmente nos EUA, em 1990 foi a causa mais comum de morte no mundo.

No Brasil, a elevada taxa de óbitos por essa condição é também elevada, comparando à países com alta mortalidade, como a Finlândia e a Hungria. Em São

Paulo, as doenças do coração foram responsáveis por 403,1 óbitos masculinos e 171,9 óbitos femininos por 100 mil habitantes, na faixa etária de 45 a 64 anos (CARVALHO, 2009).

Segundo a OMS, em 2010, as cardiopatias é um sério problema de saúde pública. A cardiopatia é considerada qualquer alteração fisiológica do coração. Há alguns fatores de risco que estão associados com o desenvolvimento das cardiopatias que provocam e ou levam à piora de pessoas que já possuem por hereditariedade, fatores esses relacionados a costumes e hábitos como:

- Tabagismo sendo duas ou quatro vezes maiores a chance de um Infarto Agudo do Miocárdio (IAM);
- Alimentação rica em gorduras saturadas e sal que leva ao aumento da pressão arterial e colesterol;
- Sedentarismo que leva ao desenvolvimento da obesidade;
- Diabetes mellitus que provoca complicações cardíacas;
- Medicamentos como corticoides e anti-inflamatórios;
- Álcool em excesso.

O termo cardiopatia engloba tanto doenças cardíacas crônicas como agudas, sendo assim, são consideradas cardiopatias graves:

- Cardiopatia Aguda (CA): caracteriza-se pela perda da capacidade fisiológica do coração, habitualmente progride para uma cardiopatia crônica (STRAUER et al. 2001);
- Cardiopatia Crônica (CC): perda progressiva da capacidade funcional do coração tornando necessário o tratamento clínico e ou cirúrgico (HAMANO et al. 2002);
- Cardiopatia Terminal (CT): forma grave de cardiopatia em que julga o indivíduo a ter uma expectativa de vida reduzida e devido à severidade do quadro clínico associadas ao mesmo não se candidata a tratamentos cirúrgicos e nem a transplantes (CARVALHO et al. 2009);
- Cardiomiopatia Chagásica (CMC) sendo uma doença infecciosa aguda que ocorre devido a contaminações pelo agente *Trypanosoma cruzi* instalado no miocárdio a partir das fezes contaminadas do inseto conhecido popularmente como “barbeiro” introduzindo na pele o parasita ao picar e/ou por transfusional, entre outras formas, fazendo com que entre na corrente

sanguínea. Possui uma maior prevalência nas áreas endêmicas. Podendo ser classificada em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda pode ser devido à infecção primária. A fase crônica pode evoluir quatro quadros sendo a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente) (BACAL *et al.* 2011);

- Cardiomiopatia Dilatada (CMD) é uma doença miocárdica primária progressiva, de causa desconhecida e que se caracteriza por diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos. O principal achado morfológico na CMD é a dilatação de ambos os ventrículos, e na maioria das vezes, dos átrios também. Frequentemente encontram-se trombos murais na parede do ventrículo esquerdo ou no átrio esquerdo e, os anéis das válvulas atrioventriculares são costumeiramente dilatados, com insuficiência valvular severa (ALFREDO, 2000);
- Cardiopatia diabética é uma doença do músculo cardíaco causada pelo Diabetes *Mellitus* e não relacionada às patologias vascular e valvular ou à hipertensão arterial sistêmica. Acredita-se que a cardiopatia diabética seja decorrente de anormalidades metabólicas como hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, e de alterações do metabolismo cardíaco. Tais alterações podem causar aumento do estresse oxidativo, fibrose intersticial, perda celular e comprometimento do trânsito intracelular de íons e da homeostase do cálcio (OKOSHI *et al.* 2007);
- Cardiopatia congênita ocorre anormalidades na estrutura e função do coração do recém-nascido. Ainda dentro da barriga da mãe quando se forma o coração do feto nas 8 (oito) primeiras semanas essa anormalidade é visível podendo observar alterações na estrutura do coração. (AURELIO, 1995);

Existem várias outras formas isoladas de cardiopatias que são pouco estudadas e apresentadas pela OMS devido à baixa prevalência. Sendo essas associadas a síndromes metabólicas, sífilis, problemas pulmonares as quais foram encontradas artigos que pouco falava do assunto. (OKOSHI *et al.* 2007)

Uma vez que a taxa de crescimento é alarmante, cientistas de todo o mundo desenvolvem pesquisas relacionadas ao tratamento de doenças cardíacas com a utilização de células tronco, dado que sua utilização reduz consideravelmente os riscos de rejeição, pois é retirada do próprio paciente (OLIVEIRA *et al.* 2013).

O departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (CTMS) informou que as pesquisas com células tronco deram início no Brasil no ano de 2002 através da criação do Instituto Milênio. Esse instituto é um programa virtual que fomenta as pesquisas de excelência em áreas estratégicas para que houvesse o crescimento do país (DECIT,2010).

No mesmo ano criou-se o Instituto Milênio de Bioengenharia Tecidual (IMBT), que capacitou o Brasil tecnologicamente e cientificamente para a introdução da medicina regenerativa e suas abordagens terapêuticas através do uso de células tronco como terapia celular para reparo de lesões teciduais e de órgãos (DECIT,2010).

Segundo FREITAS e colaboradores as células – tronco são células indiferenciadas caracterizadas pela capacidade de autorrenovação tecidual, diferenciação em diversos tipos celulares e reconstituição funcional de determinados tecidos lesionados. Essas células são divididas em dois grupos: embrionária e adulta.

As células – tronco são classificadas em totipotentes ou embrionárias (células-tronco precursoras) que conseguem se diferenciar em todas as células existentes nos diferentes tecidos que formam o corpo humano. Pluripotentes ou multipotentes são aquelas que conseguem se diferenciar em quase todos os tecidos humanos (menos a placenta e anexos embrionários). Oligopotentes são as células que conseguem diferenciar-se em poucos tecidos. E as unipotentes, as que se diferenciam em um único tecido (JUNQUEIRA, 2005).

As células – tronco embrionárias são derivadas da massa interna dos blastócitos, essas células são conhecidas pela sigla ES do inglês Embryonic Stem Cells (células tronco embrionárias) e são denominadas pluripotentes pois podem proliferar indefinidamente in vitro sem se diferenciar mas também podem se diferenciar se ocorrer modificações nas condições de cultivo (CARLOS, 2001).

As células – tronco adultas estão presentes em praticamente todos os tipos de tecidos, no entanto, sua proporção em relação aos outros tipos celulares é baixa, o que torna estas células difíceis de identificar, isolar e purificar. As células – tronco adultas podem ser divididas em dois tipos principais: As células – tronco medula óssea. Ambas podem ser encontradas na medula óssea, mas a última também pode ser encontrada em outros tecidos (CARMO et al. 2011).

O provável é que as células – tronco mesênquimais possuem uma predisposição em diferenciação a fim de formar células específicas de determinado tecido. Essas células podem ser facilmente isoladas e rapidamente expandidas. Essa linhagem foi escolhida para tal estudo pois atua na restauração do tecido miocárdico defeituoso iniciando então a produção de fatores de crescimento reparadores, objetivando a produção de fatores de crescimento e citosinas. Com isso elas podem suprimir a inflamação local e fazer reposição celular (SOUZA et al. 2010).

Segundo SOUZA et al. 2010 essas células possuem capacidade de se acumularem ao redor do local lesionado, seja por processo inflamatório ou tumoral, quando são administradas *in vivo*. Por esse motivo, podem ser utilizadas de forma terapêutica regenerativa, para tratamento de doenças cardiopatas adquirido por hospedeiros ou de forma gênica.

Os artigos presentes nesta revisão apontam que o implante de células tronco foi capaz de melhorar a função miocárdica em pacientes e modelos animais que apresentaram infarto agudo do miocárdio, isquemia crônica, CMC e dilatada.

Há varias doenças que são beneficiadas com o uso das células tronco, neste trabalho por meio de uma revisão de literatura iremos abordar o uso delas e ou tratamento das cardiopatas, expor aspectos relevantes que possam auxiliar na identificação dos fatores responsáveis pelo uso das células tronco que estão presentes no critério de inclusão.

2 - OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso das células – tronco como fonte terapêutica ou cura para as cardiopatias dilatadas, chagásica crônica, coronariana aguda e crônica.

3 – METODOLOGIA

Nesta revisão, buscaram-se artigos indexados em bases de dados MedLine, PubMed, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO Brasil), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) publicados em língua portuguesa e inglesa, entre os anos 2000 a 2014.

Os descritores utilizados foram: células – tronco; terapia celular; transplante de células; medula óssea; cardiopatias com respectivos vocábulos em inglês. A pesquisa foi realizada combinando esses termos ou utilizando-os de forma isolada.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra que avaliaram transplantes de células tronco em pacientes cardiopatas.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não se adequavam aos critérios de inclusão.

Além disso, foram analisados documentários de Órgãos governamentais abordando o tema “cardiopatia” tais como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Ministério da Saúde. Também foram utilizados capítulos de livros que falassem sobre o assunto podendo nos auxiliar na discussão do tema abordado.

4 – RESULTADO

Na busca realizada no MedLine e Pubmed encontrou-se um total de 63 artigos. Destes, 14 foram selecionados a partir dos títulos, concordando com os critérios de inclusão citados. Foi feito também um levantamento no SciELO-Brasil onde encontramos 10 artigos selecionando-se 8. No Lilacs foi encontrado 01 artigo que se refere ao tema. Realizou-se leitura completa de 30 artigos, sendo para esta revisão foram utilizados 23.

5 – DISCUSSÃO

A tentativa de se encontrar drogas que possam “curar” o problema cardíaco é um alvo perseguido por todos os pesquisadores que têm se dedicado ao estudo dessa moléstia. Tal fato tem encontrado desanimadora sucessão de fracassos, tendo em vista o pouco conhecimento que ainda se tem dessa enfermidade. (AURELIO, 1995)

O que incentiva o estudo para a implantação de células tronco autólogas (transplante de células do próprio indivíduo para cardiopatas) é que não há efeitos adversos. (PEREIRA et al.2016). Como foi informado por SANZ, Ricardo e colaboradores (2007), houve crescente evidência experimental de que os transplantes de células poderiam ser uma abordagem nova e eficiente para a recuperação de miocárdio lesado, como mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Estudos Pré-clínicos de tratamento com células tronco.

Autor, Ano	Amostragem	Modelo de experimento	Cardiopatia	Desfecho
Satrauer et al.2001	1	Humano	IAM	Bem sucedido
Hamano et al.2002	48	Cão	IAM	Bem sucedido
Martino et al.2006	Não informado	Rato e camundongo	CMD	Bem sucedido
				20 Bem sucedidos
Martino et al.2006	30	Humano	CMD	4 Óbitos
				6 Não informado
Souza et al.2010	Não informado	Ratos	IAM	Bem sucedido

O uso de células tronco mesênquimais para tratamento de cardiopatias se baseou:

- Evidenciar enxerto de células bem sucedido que se deve pela nutrição do tecido;
- Analisar presença de células transplantadas;
- Mostrar que o miocárdio com sua circulação coronária epicárdica normal pode prover um meio melhor para a sobrevivência das células transplantadas. (SANZ, 2007)

Para a realização de tratamento dos modelos animais, camundongos, com cardiopatias submeteu-se a um tratamento com células tronco mesenquimais, as células migraram preferencialmente para o tecido que apresentava isquemia. Sugeriu então que tecido lesionado passa a expressar receptores ou ligantes específicos para facilitar a localidade da lesão tratando a mesma. Entretanto, é importante ressaltar que para auxiliar na localização da lesão as células devem ser infundidas logo que foi feito o diagnóstico de isquemia cardíaca (SOUZA, 2010).

As doenças arteriais coronarianas agudas, segundo os arquivos brasileiros de Cardiologia de São Paulo 2009, são as que se tem a maior causa de morte no Brasil e nos demais países. Essa síndrome se tem quando a parede do miocárdio se torna isquêmico ocorrendo alteração de funcionamento por mudanças no movimento e espessamento da parede ventricular. Estas alterações são proporcionais à gravidade da doença e da duração da isquemia.

A injeção intracoronariana de células – tronco tem sido implantada por ser uma técnica mais fácil de ser executada, apresentando baixo custo. A desvantagem dessa técnica está na capacidade dessas células não chegarem ao seu destino, pois exige do órgão lesado um bom fluxo na microcirculação. Existem relatos que essa técnica pode provocar outra isquemia no órgão em que foram injetadas e também tromboembolismo (ANGELI, 2007).

A aplicação dessas células via sistêmica também tem sido uma forma de resultados favorável, pois, o tecido injuriado expressa quimiotático para atrair as células tronco. Mas por ser um método pouco encorajador, ele tem sido usado somente como método alternativo (ANGELI, 2007).

Segundo RIBEIRO, as doenças arteriais coronarianas crônicas, estão ligadas a angina por ser um processo crônico. Elas ocorrem quando o miocárdio não recebe quantidade de sangue e oxigênio necessário para a realização dos batimentos cardíacos. Não havendo esse suporte o indivíduo passa a sentir fortes dores no peito que são as anginas. Foram realizados estudos em 5 (cinco) pacientes, que eram portadores de cardiopatia isquêmica grave com indicações cirúrgicas de revascularização miocárdica incompleta. Durante o processo cirúrgico foi feita uma injeção de células tronco mesênquimais, mas somente três pacientes obtiveram melhora na perfusão miocárdica nos locais injetados. Demonstraram a segurança dessa técnica submetendo 10 (dez) pacientes a uma injeção de células CD34+

(molécula presente na superfície d determinadas células do organismo humano) na região epicárdica, obtendo uma melhora de função sistólica do ventrículo esquerdo no segmento de 6 (seis) meses (CARVALHO, 2009).

Sobre as CMD não obtiveram muitos relatos sobre experimentos realizados em modelos animais e em humanos. Mas os estudos que citaram informaram que os camundongos utilizados já apresentavam CMD ou foram induzidos por doxorubicina, medicamento utilizado para tratamento de câncer. Os modelos animais submetidos a tal experimento obtiveram melhora em sua função cardíaca após a injeção de células medulares (MARTINO *et al.* 2006).

Como foi citado por SOUZA *et al.* 2010 modelos animais que apresentavam a CMD causadas por doença de Chagas, foram submetidos à infusão de células tronco para mesênquimais autólogas, obtendo após 4 semanas melhora na ejeção do ventrículo esquerdo e diminuição do diâmetro sistólico e diastólico.

O CMC apresenta intensa inflamação que causa miocitólise e deposição de fibrose. Após o transplante de células-tronco ocorre a migração destas para o miocárdio inflamado e causam redução do número de células inflamatórias por indução de apoptose (através de mecanismos ainda desconhecidos) e diminuição da fibrose presentes na cardiopatia chagásica crônica (RIBEIRO *et al.* 2004).

O reparo do tecido lesado pode resultar da transformação de células tronco em novos cardiomiócitos e ou estimulação da proliferação de cardiomiócitos já existentes. A redução da inflamação previne ou diminui a ocorrência de novos eventos de miocitólise e a diminuição da produção de mediadores inflamatórios, que podem contribuir para a disfunção cardíaca e para a deposição de fibrose (SILVA *et al.* 2011).

6 - CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os estudos realizados acusam que as células tronco são uma boa alternativa de tratamento, seja conciliada ou não, para recuperação de função cardíaca. Porém, para tal prática existem algumas exceções.

As aplicações de células – tronco no miocárdio lesionado após o infarto, tem obtido bons resultados havendo uma revascularização do tecido lesionado e crescimento de cardiomiócitos, isso em um curto intervalo de tempo entre diagnóstico de isquemia e autorização para o experimento.

Houve relatos de que a infusão por via venosa tem obtido ótimos resultados, além de ser um via a qual não é tão invasiva. Mas para a realização por essa via depende como está a lesão causada pela cardiopatia, pois tem que haver uma boa oxigenação do tecido lesionado.

Porém os autores informaram que o uso de células – tronco para tratamento das Cardiopatias é uma perspectiva futura. Ainda é muito cedo para estar realizando tal procedimento clínico, mas se deve continuar com as pesquisas para mostrar sua eficácia ou não.

7 - REFERÊNCIAS

PINHEIRO, Jadelson El al. **I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica**. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Rio de Janeiro, 2011.

FERNANDO, Luiz et al. **Avaliação do Tratamento Cirúrgico da Cardiopatia Congênita em Pacientes com Idade Superior a 16 Anos**, Instituto do Coração - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP – Brasil, 2012.

D.D.D, Carmo et al. **Aplicação Clínica de Células-Tronco Adultas**, Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Santo André, SP-Brasil, 2010.

MARCONI, José et al. **Cardiopatia isquêmica**. Rev. Bras. Hipertens. vol 8(3): julho/setembro de 2001.

ANTONIO, Jose et al. **Cardiopatia Chagásica**. Ribeirão Preto, 2000.

ITIRO, Nelson et al. **Estudo Epidemiológico de Cardiopatias Congênitas na Infância e Adolescência. Análise em 4.538 Casos**, Hospital Infantil Pequeno Príncipe e Associação de Proteção à Infância Dr. Raul Carneiro – Curitiba, 2001.

RIBEIRO, Ricardo et al. **Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37(6):490-495, nov-dez, 2004.

RODRIGUES, Dirceu. **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS**, Divisão de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP-E, 2004

CARLOS, Antonio. **Células tronco a medicina do futuro**, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2001

JUNQUEIRA, Ricardo. **Células-tronco: Células da esperança**, Univesidade Federal de Viçosa (UFV), MG, 2005

OKOSHI, Katashi et al. **Miocardiopatia diabética**. Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, SP; Scielo Arq. Bras. Endoc. Metab. vol. 51 no. 2 São Paulo. 2007

AFIUNE, Abrahão et al. **II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave**. Arq. Bras. Cardiol. vol.87 no.2 São Paulo Aug. 2006

ALFREDO, Luiz. **Conduta em pacientes com cardiomiopatia dilatada**, cap. 48, Porto Alegre, 2000

MAYRA, Larissa et al. **Tratamento de doenças cardiovasculares com a utilização de células tronco**, Instituto de dados de telecomunicações-Inatel. Santa Rita do Sapucaí-MG, 2013

STEDILE, Franca et al. **Terapia Celular no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio**, Department of Medicine, Cardiology Division - University of California San Francisco; Instituto do Coração da Serra Gaúcha – Caxias do Sul, Brasil, 2007

Martino HF, Oliveira PS, Assunção E, Villela R, Gaze M, Costa PCS, et al. **Terapia Celular na Cardiomiopatia Dilatada**. Arq. Bras. Cardiol 2006.

Hamano K, Li TS, Kobayashi T, Hirata K, Yano M, Kohno M, et al. **Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation**. Ann Thorac Surg. 2002.

Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, et al. **Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction**. Dtsch Med Wochenschr. 2001.

Souza CF, et al. **Células-Tronco Mesenquimais: Células Ideais para a Regeneração Cardíaca?** Rev. Bras. Cardiol. Invasiva. 2010.

Sanz R, Jiménez-Quevedo P. **Terapia com Células-Tronco em Cardiomiopatia Não-Isquêmica**. Rev. Bras. Cardiol. Invasiva. 2007.

Pereira, Lygia da Veiga. Georges, Juliana Andréa de Oliveira. **Reprodução Humana Assistida**, Edição 1, Ed. Atheneu. 2011.

Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. **Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil**. 2010.

ANGELI, Franca Stedile. OLIVEIRA, Edie Mello. **Terapia Celular no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio**. Rev. Bras. Cardiol. Invasiva. 2007.