

## A UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS TRONCO NO REPARO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

João Vitor Mendes<sup>1</sup>, Andressa Aparecida Nascimento<sup>1</sup>, Bryam Lucas Silva Gama<sup>1</sup>, Clauden José Chaib Zanolli Junior<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando(a)s do curso de Biomedicina da Faculdade de São Lourenço – UNISEPE

<sup>2</sup> Biotecnólogo, mestre em biotecnologia, Professor da Faculdade de São Lourenço – UNISEPE, Rua Madame Schimidt, 90 - Federal, São Lourenço/ MG  
[clauden.zanolli@gmail.com](mailto:clauden.zanolli@gmail.com)

### RESUMO

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade no mundo e o infarto agudo do miocárdio, a mais comum doença do coração. As principais opções de tratamento, clínicas e cirúrgicas, tratam das consequências, e não a causa, que consiste na perda de cardiomiócitos. Nas últimas décadas, vários estudos pré-clínicos e clínicos sugeriram que o coração poderia ser reparado com a terapia de células-tronco. Esta revisão narrativa busca analisar os efeitos da função cardíaca e regeneração do miocárdio a partir da administração de células-tronco.

**PALAVRAS CHAVE:** células-tronco, infarto agudo do miocárdio, regeneração cardíaca.

### 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) a mais frequente doença isquêmica do coração (COSMO et al., 2012). A causa mais comum de infarto do miocárdio é a ruptura da placa aterosclerótica coronariana, ocasionando na formação de trombos. Os fatores de risco são: sexo, idade, dieta inadequada, sedentarismo, hipertensão, fatores genéticos, etc (KRISHNA et al., 2011). As principais opções terapêuticas atuais, clínicas e cirúrgicas, têm como objetivo tratar as consequências do IAM, e não a causa, que consiste na perda da célula contrátil, conhecida como cardiomiócito (CMC) (GUARITA-SOUZA et al., 2005).

Grande parte dos cardiomiócitos não têm capacidade de regeneração após o IAM e quando ocorre, existe uma deterioração da atividade contrátil e quando a área é extensa, há a possibilidade de ocorrer o remodelamento ventricular (COSMO et al., 2012). Nas últimas décadas, a medicina cardiovascular passou por uma extraordinária revolução: vários estudos pré-clínicos e clínicos sugerem a hipótese de que o tecido cardíaco lesado pode ser reparado com a administração de células progenitoras ou células-tronco (CT), gerando novos vasos e cardiomiócitos (ANGELI e DE OLIVEIRA, 2007).

As células-tronco são células indiferenciadas, com capacidade ilimitada de diferenciação em diversos tipos celulares, caracterizada pela auto-renovação, se multiplicando e mantendo a característica indiferenciada (DE SÁ et al., 2018). As CT são divididas de acordo com a sua potência: (1) totipotentes, que originam qualquer tipo celular do conceito; (2) pluripotentes, que são as células derivadas do blastocisto (massa celular interna), dando origem a três folhetos embrionários; e (3) multipotentes, encontradas em pequena quantidade no corpo humano adulto, originando um número limitado de células especializadas (BARBOSA et al., 2018).

A justificativa para a realização deste trabalho é que as doenças cardiovasculares estão aumentando em todo mundo e que o transplante de coração é bem menos ofertado do que a demanda, necessitando novos tipos de tratamento para a regeneração do miocárdio infartado. Neste breve artigo, o objetivo foi fazer uma revisão sistemática sobre a terapia celular no infarto do miocárdio, abordando estudos pré-clínicos e clínicos, analisando a função cardíaca, bem como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e se houve regeneração dos cardiomiócitos.

## 2 METODOLOGIA

Foi utilizada a pesquisa bibliográfica mediante a busca eletrônica de artigos indexados em bases de dados como MedLine, Scielo e Google Acadêmico. As palavras-chave referidas na busca foram a regeneração cardíaca, infarto do miocárdio, coração, células-tronco, células-tronco da medula óssea, células-tronco mesenquimais, células-tronco pluripotentes induzidas, isquemia e reperfusão, sendo a maioria das buscas realizadas intercepções das descritas. Os artigos científicos abordaram o período de 1996 a 2019.

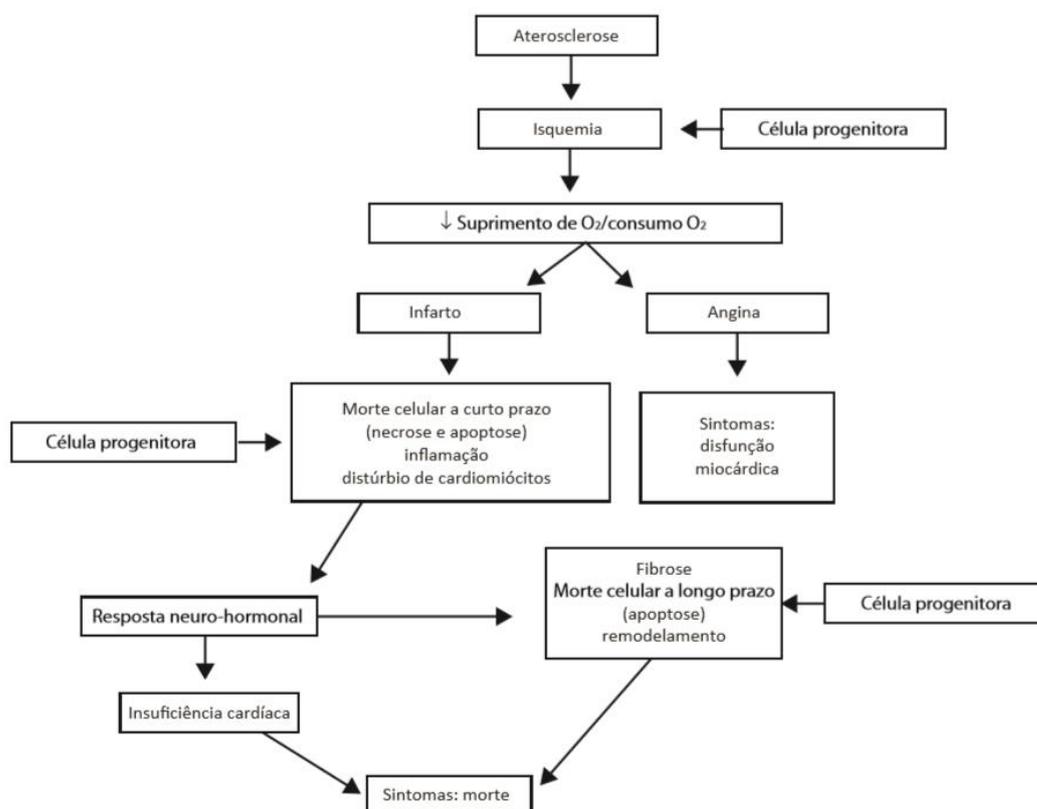
Foram selecionados artigos escritos na língua portuguesa e inglesa. Estão incluídos os estudos experimentais (ensaios clínicos, randomizados ou não), realizados em humanos e animais (camundongos e suínos), associados a atividade física ou não.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Aspectos Básicos da Lesão de Isquemia-Reperfusão

A lesão de reperfusão é o termo utilizado para descrever as alterações, funcionais e estruturais, que são aparentes durante o restabelecimento do fluxo sanguíneo após o período de uma isquemia (EVORA et al., 1996). Isquemia significa que há uma interrupção no fornecimento de sangue em um tecido, ocasionando morte celular (SANTOS et al., 2006). Na tentativa de reverter a isquemia, a reparação do fluxo sanguíneo pode resultar em alguns efeitos deletérios: necrose de células irreversivelmente lesadas, edema celular (*cell swelling*) e restauração não uniforme do fluxo para as devidas porções do tecido (EVORA et al., 1996). As consequências da isquemia, em diferentes tecidos, dependem do seu tempo de duração e muitas das vezes, as lesões são estendidas durante o período de reoxigenação decorrente da reperfusão tecidual (SILVA JUNIOR et al., 2002; SANTOS et al., 2006). Durante a isquemia, ocorre o metabolismo anaeróbico, com o aumento de lactato e fosfato inorgânico e diminuição do pH, do trifosfato adenosina (ATP) e da creatina (FRANCISCHETTI et al., 2010). O mecanismo responsável pelo agravamento das lesões durante a reperfusão tecidual

seria a geração de radicais livres, que são moléculas instáveis, sem um par de elétrons nas suas órbitas exteriores, alterando as estruturas das células e causando morte celular (NETO et al., 2005). A produção de radicais livres promove a infiltração de leucócitos inflamatórios, contribuindo para um microambiente inflamatório no segmento do coração infartado, formando uma lesão prejudicial (MARDANPOUR et al., 2019).



**Figura 1:** Panorama esquemático dos eventos após IAM e alvos experimentais para terapia com células-tronco. Fonte: OLIVEIRA e CAMPOS, 2009.

### 3.2 Células-Tronco Embrionárias

Em 1981, Evans e Kaufman conseguiram imortalizar células derivadas da massa celular interna de blastocistos de embriões diretamente de camundongos, que são atualmente conhecidas como células-tronco embrionárias (CTEs) (SOARES e SANTOS, 2002; OKANO e SHIBA, 2019). Uma vantagem principal do uso de CTEs é a capacidade dos cardiomiócitos

derivados de CTE (CTE-CMCs) se unirem eletricamente ao músculo cardíaco, que em um modelo de suíno de um bloqueio atrioventricular, os CTE-CMCs humanos transplantados indicaram um acoplamento elétrico e uma reversão do bloqueio (DIXIT e KATAR, 2015). Confere-se vantagem no uso de células-tronco embrionárias, devido a sua pluripotencialidade, enquanto as células-tronco multipotentes somáticas possuem capacidade de diferenciação mais limitada.

Um desafio inicial encarado na pesquisa com CTEs foi a obtenção de alta pureza de populações de células heterogêneas (MADIGAN e ATOUI, 2018). Estratégias como a modificação genética, métodos de cultura especializados e o tratamento com fatores químicos e biológicos têm sido utilizados para enriquecer, purificar e selecionar populações homogêneas e funcionalmente íntegras de CTE-CMCs, gerados a partir de CTE heterogêneas (DIXIT e KATAR, 2015; MADIGAN e ATOUI, 2018). Segundo Dixit e Katar (2015), um grupo de pesquisadores conseguiu gerar cardiomiócitos de CTE em larga escala, que foram capazes de enxertar e reparar com sucesso o miocárdio lesado em um modelo de infarto do miocárdio de primata.

O primeiro ensaio clínico em pacientes cardíacos aconteceu em 2015. O estudo de fase I, ESCORT, NCT02057900, utilizou células progenitoras cardíacas derivadas de CTEs que foram aplicadas a pacientes com insuficiência cardíaca grave (MULLER, LEMCKLE e DAVID, 2018). Foi constatado, em 2015, que o primeiro paciente não teve problemas como arritmias e tumor, enquanto a FEVE aumentou em 10% em relação aos valores basais aos 3 meses de seguimento (MADIGAN e ATOUI, 2018; MULLER, LEMCKLE e DAVID, 2018). Recentemente, seis pacientes com disfunção ventricular esquerda isquêmica grave receberam uma dose de 8 milhões de progenitores cardiovasculares derivados de CTEs humanos com adesivo de fibrina durante um procedimento de revascularização do miocárdio e houve uma melhora da sístole e nenhum tumor e arritmia foram encontrados (RIKHTEGAR et al., 2019). Entretanto, ensaios clínicos têm sido embaraçados por questões éticas, variabilidade genética, risco de rejeição do sistema imune e possível geração de tumor (DIXIT e KATAR, 2015; RIKHTEGAR et al., 2019).

### **3.3 Células-Tronco Pluripotentes Induzidas**

Como forma de contornar tais limitações éticas, em 2006, Takahashi e Yamanaka introduziram quatro fatores (Oct3 / 4, Sox2, c-Myc e Klf4) em fibroblastos de camundongos por infecção retroviral, que reprogramaram com êxito diretamente células somáticas adultas diferenciadas para o estágio embrionário, e foram designadas como células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) (KRISHNA et al., 2011; OKANO e SHIBA, 2019). As características das iPSCs são quase semelhantes às CTE na capacidade de diferenciação e auto-renovação, e tornou possível o uso de células específicas para pacientes para terapia, eliminando as preocupações como rejeição imunológica (PARK e YOON, 2018). Os primeiros estudos no Brasil foram produzidos por pesquisadores da UFRJ e os resultados apresentados em 2008, tornando-o o quinto país do mundo a produzir tecnologia para a criação de iPSCs (DEL CARLO et al., 2009).

Apesar da intervenção cirúrgica e farmacológica em DCV, o transplante cardíaco continua sendo a única opção de tratamento no estágio final para insuficiência cardíaca. A nova estratégia terapêutica que pode revolucionar a medicina cardiovascular é a diferenciação de iPSCs em CMCs (ABOU-SALEH et al., 2018). Duas abordagens básicas são amplamente utilizadas na diferenciação de iPSCs de CMCs: a cultura tridimensional mediada por corpos embrionários (EB) e a cultura bidimensional de matriz extracelular (PARK e YOON, 2018). Após a diferenciação, vários métodos de purificação como isolamento de marcadores de superfície, enriquecimento manual ou centrifugação por gradiente de densidade, foram estabelecidos para assegurar que células indiferenciadas ou cancerígenas, não sejam transplantadas coletivamente com o produto final das células (LEMCKLE et al., 2018). Para melhorar a pureza dos CMCs derivados de iPSCs, vários métodos têm sido utilizados para imitar o ambiente embrionário de desenvolvimento cardíaco (OKANO e SHIBA, 2019). Esses métodos usam proteínas associadas ao desenvolvimento cardíaco para aumentar a eficácia da cardiogênese induzida por iPSCs, estimulando ou suprimindo transduções de sinal nodal/ativina, proteína morfológica óssea (BMP), TGF-beta e sinalização Wnt/ beta-catenina (GAPSKA e KURPISZ, 2017; OKANO e SHIBA, 2019).

Em um modelo de camundongos com lesão cardíaca, houve a implantação de CMCs derivados de iPSCs e os pesquisadores observaram longo prazo de sobrevivência das células e uma melhora significativa na função cardíaca dos animais após o implante (MARDANPOUR et al., 2019). Em um modelo de infarto do miocárdio de porco, foram transplantados CMCs derivados de iPSCs, acompanhado por células musculares lisas e endoteliais, com o adesivo

de Fator de Crescimento da Insulina 1 (IGF-1) por via intramiocárdica e foi observado a melhora da função ventricular esquerda (VE), diminuição do tamanho do infarto, melhora do metabolismo cardíaco e não houve arritmias no modelo suíno (RIKHTEGAR et al., 2019). Construções cardíacas tridimensionais humanas consistindo de CMCs derivados de iPSCs e células endoteliais foram utilizadas para reparação de grandes defeitos cardíacos, melhorando a função cardíaca, proliferação de miócitos, acoplamento elétrico e vascularização do coração (ABOU-SALEH et al., 2018).

### 3.4 Células-Tronco Mesenquimais

Inicialmente, acreditava-se que as células-tronco somáticas (CTS) haviam seu potencial de diferenciação restrito somente às células do tecido no qual se encontravam, mas nos últimos anos, várias pesquisas têm demonstrado que algumas linhagens de CTS são capazes de originar tecidos diferentes de sua formação embrionária (DEL CARLO et al., 2009). A presença de células-tronco não hematopoéticas na medula óssea foi primeiramente expressa pelo patologista alemão Julius Clonheim, em 1867 e o seu trabalho trouxe a possibilidade de que a medula óssea pudesse ser a fonte de fibroblastos que depositam fibras colágenas como parte do processo normal de reparo (BYDLOWSKI et al., 2009). As células-tronco mesenquimais (CTMs), foram caracterizadas por sua capacidade de desenvolver colônias aderentes *in vitro*, que, fenotipicamente, se aparentam a fibroblastos (unidades formadoras de colônias de fibroblasto - CFU-Fs) e que na medula óssea adulta, a frequência de CFU-Fs clonogênicas varia de  $1-20 \times 10^5$  células mononucleares e são heterogêneas em tamanho, morfologia, proliferação e capacidade de diferenciação (SCHUSTER, MARTENS e ITESCU, 2008).

Dentre todas as linhagens de CTS estudadas até o presente momento, as CTMs expressam maior plasticidade, promovendo tecidos mesodermis e não mesodermis, podendo ser transplantadas para os sítios lesionais logo após a ocorrência da lesão tecidual e podem ser aplicadas na forma indiferenciada, ganhando o estímulo do meio para posterior diferenciação, ou sofrer diferenciação em cultura antes mesmo da implantação (DEL CARLO et al., 2009). As células estromais da medula óssea são raras e heterogêneas, sendo uma combinação de progenitores em diferentes estágios de comprometimento com a linhagem

mesodérmica; apenas uma pequena quantidade tem capacidade multipotencial e de autorrenovação (BYDLOWSKI et al., 2009). As CTMs são células multipotentes, ou seja, células que podem se diferenciar em vários tipos de células como adipócitos, osteoblastos, condrócitos e linhagem miogênica, tornando-se um agente terapêutico sedutor (SINGH et al., 2016).

As CTMs encontram-se principalmente na medula óssea, mas também podem ser localizadas em outros tecidos, como tecido adiposo, polpa dentária, pele e, em menor grau, nas extremidades encapsuladas dos nervos (SCHUSTER, MARTENS e ITESCU, 2008). As CTMs tornaram-se centro de atenção terapêutica, motivo de seu potencial imunomodulatório, embora os mecanismos de imunossupressão sobre a resposta inflamatória e sobre os meios de rejeição ao transplante não estejam totalmente elucidados (MONTEIRO, NETO e DEL CARLO, 2009).

Na Coreia, foi realizado um estudo que comprovou que as CTMs são seguras e eficientes na melhoria da FEVE para o tratamento de infarto agudo do miocárdio (SINGH et al., 2016). Em um estudo de escalonamento de dose de CTMs alogênicas em pacientes com intervenção coronária percutânea (ICP) para infarto agudo do miocárdio, observaram a melhora da FEVE aos 3, 6 e 12 meses no grupo de CTMs comparado ao grupo placebo (WARD, ABADEH e CONNELLY, 2018). Um estudo demonstrou que as células mesenquimais do tecido adiposo têm a capacidade de dar origem a células funcionais semelhantes a cardiomiócitos (KRISHNA et al., 2011).

### **3.5 Caracterização das Células-Tronco Mesenquimais**

A expansão da utilização das células-tronco mesenquimais e a posterior comparação dos resultados obtidos em diferentes grupos são afetadas pela falta de especificidade e padronização dos marcadores moleculares dessas células (SOUZA et al., 2010). A fim de sanar tal problema, a Sociedade Internacional de Terapia Celular (*International Society for Cellular Therapy*) propôs três fundamentos básicos para que se possa determinar uma célula como célula-tronco mesenquimal: (1) plástica-aderentes caso mantidas em condições fundamentais de cultura; (2) positivas para CD105, CD73 e CD90 e negativas para CD45, CD34, CD14 e CD11b; e (3) capazes de se diferenciar em fibroblastos, osteoblastos,

adipócitos e condroblastos quando expostas *in vitro* às linhagens condizentes (SOUZA et al., 2010; SINGH et al., 2016).

Um grande problema na caracterização das CTMs é que não há um marcador positivo estabelecido e determinante para elas e há uma gama ampla de marcadores positivos descritos, mas cada grupo de pesquisadores utiliza diferentes marcadores, nenhum deles específico ou exclusivo (BYDLOWSKI et al., 2009). Talvez as diferenças entre os estudos possam ser destinadas a variações nos procedimentos de cultura ou ao estágio de diferenciação das células e sem marcadores definidos, os estudos *in vivo* das linhagens celulares tornam-se muito difíceis (BYDLOWSKI et al., 2009).

### **3.6 Mioblastos Esqueléticos**

Os mioblastos esqueléticos, também conhecidas como células satélites, foram o primeiro tipo celular conhecido com potencial para aplicação no tratamento de DCV em animais e humanos, abundantes no corpo humano, possuem propriedades miogênicas, são aptas de proliferação / expansão *in vitro*, dispõem capacidade contrátil e têm capacidade de resistir a insultos isquêmicos (ATOUI e MADIGAN, 2018; RIKHTEGAR et al., 2019).

Estudos proporcionaram evidências para a criação de miotubos por transplante de mioblastos contendo células satélites em um modelo de infarto de miocárdio, reduzindo a fibrose miocárdica, atenuar o remodelamento ventricular e aprimorar o desempenho miocárdico (SINGH et al., 2016; MULLER, LEMCKLE e DAVID, 2018). Assim, bastantes estudos pequenos não randomizados revelaram melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e classe funcional da Associação de Coração de Nova Iorque (NYHA), bem como aumento do movimento regional da parede após o transplante de mioblastos esqueléticos, porém, na maior parte desses estudos, foi detectada uma alta incidência de arritmias ventriculares em pacientes tratados com células (MULLER, LEMCKLE e DAVID, 2018). Logo após o processo de diferenciação, os miótubos esqueléticos perdem a capacidade de formar junções comunicantes por causa da deficiência em expressar as proteínas da junção hiato, o que resulta na falta de integração elétrica, aumentando as chances de arritmia ventricular (RIKHTEGAR et al., 2019). É importante ressaltar que essas células mostraram

melhora na FEVE de ratos com infarto agudo do miocárdio, mas não se transformaram em cardiomiócitos (SINGH et al., 2016).

### **3.7 Efeito Parácrino**

As células transplantadas, podem secretar fatores parácrinos para ativar as células-tronco residentes para promover o crescimento vascular, dando origem a um novo reparo cardíaco, em vez de criar novos cardiomiócitos (ZHONG et al., 2017). Moléculas como o fator de crescimento transformador (TGF), o fator de crescimento endotelial (VEGF) e o fator derivado de células estromais (SDF), podem ser secretadas, promovendo processos regenerativos, neovascularização, apoptose reduzida de cardiomiócitos endógenos, ativação de células progenitoras intrínsecas ou recrutamento de células benéficas para o reparo tecidual (MULLER, LEMCKLE e DAVID, 2018). Segundo Lemckle e colaboradores (2018), o pré-tratamento de células com agentes farmacológicos como o SDF, é uma abordagem simples e econômica, visando a melhora terapêutica com a liberação de fatores parácrinos, além de ser capaz de melhorar a diferenciação miogênica. Muitas tentativas foram feitas para proteger o coração contra a isquemia através de pré-condicionamento, aumentando os níveis de VEGF e interleucina 8, juntamente com o recrutamento e migração de CTMs para a região lesionada (SINGH et al., 2016).

Os exossomos são vesículas extracelulares, envoltos por uma membrana bicamada lipídica e são conhecidos por terem um potencial efeito parácrino (DAVIDSON e YELLON, 2018). Vários estudos pré-clínicos demonstraram os benefícios da administração de exossomos, reduzindo a área de infarto em 50% quando injetados em corações de ratos, promovendo a neoangiogênese em até 40% e diminuindo a infiltração de células inflamatórias no tecido lesionado (LEMCKLE et al., 2018). Dentro dos exossomos, foram encontrados micro-RNAs (miRNA), como miR221 e miR-19, que estão relacionados com a supressão da apoptose ou estimulação de Akt (um potente mediador de sobrevivência) em muitas células, como os cardiomiócitos (WARD, ABADEH e CONNELLY, 2018). Os miRNAs também atuam como efetores de sinalização intracelular e são considerados importantes reguladores da diferenciação, desenvolvimento celular e metabolismo nos organismos multicelulares (WERNLY et al., 2019).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante das células-tronco surgiu como um novo tratamento para a restauração do tecido miocárdico danificado. Com a estimulação de estudos pré-clínicos que relataram a melhora da função cardíaca mediada por células-tronco, novos estudos clínicos puderam ser feitos em humanos. Infelizmente, muitos estudos são contraditórios, mostrando pouca ou nenhuma diferença na terapia com CT, além de algumas terapias com determinadas células causarem arritmias, tumores, problemas de imunogenicidade e questões éticas.

Os estudos futuros devem ter hipóteses mais precisas como o tipo de células (alógeno x autógeno), pré-condicionamento das células, métodos de entrega e o tempo, características do paciente (idade, sexo, estado de saúde) etc. As futuras metodologias devem ter o desenvolvimento de técnicas padronizadas, afim de os resultados poderem ser comparados. O profissional biomédico pode atuar na administração de células-tronco no futuro, quando a terapia se tornar uma realidade nas clínicas médicas.

#### 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELI F.S., de Oliveira E.M. Terapia celular no tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 15, n. 2, p. 145-150, 2007.

BARBOSA J.H.S., Menezes R.A., Emanuelli I.P. Uso de terapia celular com células-tronco nas especialidades médicas no Brasil: revisão sistemática. **Revista UNINGÁ**, v. 55, n. 1, p. 85-100, 2018.

BYDLOWSKI S.P., Debes A.A., Maselli L.M.F., Janz F.L. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** [online], v. 31, suppl. 1, p. 25-35, 2009.

COSMO S., Francisco J.C., da Cunha R.C., de Macedo R.M., Faria-Neto J.R., Simeoni R., de Carvalho K.A.T., Olandoski M., Miyague N.I., do Amaral V.F., Guarita-Souza L.C. Efeito do exercício associado ao transplante de células-tronco sobre a função ventricular de ratos pós-infarto agudo do miocárdio. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 27, n. 4, p. 542-551, 2012.

DADIDSON S.M., Yellon D.M. Exosomes and cardioprotection – A critical analysis. **Mol Aspects Med**, n. 60, p. 104-114, 2018.

DEL CARLO R.J., Monteiro B.S., Neto N.M.A. Avanços no estudo de células-tronco no Brasil e suas implicações. **Ceres**, v. 56, n. 4, p. 446-450, 2009.

de SÁ L.M.R., Cal F.L.M., Nunes C.P. Células-tronco e tratamento da cardiomiopatia chagásica: uma revisão sistemática. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 2, n. 2, 2018.

de SOUZA C.F., de Napoli P., Han S.W., de Lima V.C., Carvalho A.C.C. Células-tronco mesenquimais: células ideais para a regeneração cardíaca?. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva** [online], v. 18, n. 3, p. 344-353, 2010.

DIXIT P, Katare R. Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy. **Stem Cell Res Ther**, v. 6, n. 1, p. 1, 2015.

dos SANTOS C.H.M., Pontes J.C.D.V., Gomes O.M. Terapêutica medicamentosa na isquemia e reperfusão mesentérica: revisão da literatura. **Rev bras. colo-proctol**, v. 26, n. 1, p. 28-33, 2006.

EVORA P.R.B., Pearson P.J., Seccombe J.F., Schaf H.V. Lesão de Isquemia-Reperusão. Aspectos Fisiopatológicos e a importância da função endotelial. **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 4, p. 239-245, 1996.

FRANCISCHETTI I., Moreno J.B., Scholz M., YOSHIDA W.B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperusão. **Rev Bras Cir Cardiovasc** [online], v. 25, n. 4, p. 575-584, 2010.

GAPSKA P., Kurpisz M. Perspective of optimization of stem cell therapies for heart regeneration. **Postepy Hiq Med Dosw**, v. 71, p. 975-987, 2017.

GUARITA-SOUZA L.C., de Carvalho K.A.T., Rebelatto C., Senegaglia A., Hansen P., Furuta M., Miyague N., Francisco J.C., Olandoski M., Woitowicz V., Simeoni R., Faria-Neto J.R., Brofman P. A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 20, n. 3, p. 270-8, 2005.

KRISHNA K A., Krishna K.S., Berrocal R., Rao K.S., \_Rao K.R.S.S. Myocardial infarction and stem cells. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 3, n. 2, p. 182-188, 2011.

LEMCKLE H., Voronina N., Steinhoff G., David R. Recent Progress in Stem Cell Modification for Cardiac Regeneration. **Stem Cells Int**, v. 2018, 2018.

MADIGAN M., Atoui R. Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction. **Bioengineering (Basel)**, v. 5, n. 2, p. 28, 2018.

MARDANPOUR P., Nayernia K., Khodayari S., Khodayari H., Molcanyi M., Hescheler J. Application of Stem Cell Technologies to Regenerate Injured Myocardium and Improve Cardiac Function. **Cellular Physiology & Biochemistry**, v. 53, n. 1, p. 101-120, 2019.

MONTEIRO B.S., Neto N.M.A., Del Carlo R.J. Células-tronco mesenquimais. **Cienc. Rural, Santa Maria**, v. 40, n. 1, p. 238-245, 2010.

MÜLLER P., Lemcke H., David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases – Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. **Cell Physiol Biochem**, v. 48, n. 6, p. 2607–2655, 2018.

NETO A.F., Silva J.C.C.B., Fagunde D.J., Percário S., Novo N.F., Juliano Y., Neto A.A.M. Estudo das alterações oxidativas, da capacidade antioxidante total e do óxido nítrico, em ratos submetidos à isquemia e reperfusão de membros posteriores. **Acta Cir. Bras.** [online], v. 20, n. 2, p. 134-139, 2005.

OKANO S., Shiba Y. Therapeutic Potential of Pluripotent Stem Cells for Cardiac Repair after Myocardial Infarction. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 4, p. 524-530, 2019.

OLIVEIRA D.M., Campos A.H. Uso terapêutico de células-tronco em Cardiologia. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**, v. 7, n. 2, p. 229-36, 2009.

PARK M., Yoon Y.S. Cardiac Regeneration with Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. **Korean Circ J**, v. 48, n. 11, p. 974-988, 2018.

RIKHTEGAR R., Pezeshkian M., Dolati S., Safaie N., Rad A.A., Mahdipour M., Nouri M., Jodati A.R., Yousefi M. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 304-313, 2019.

SALEH H.A., Zouein F.A., Yazbi A.E., Sanoudou D., Raynaud C., Rao C., Pintus G., Dehaini H., Eid A.H. The march of pluripotent stem cells in cardiovascular regenerative medicine. **Stem Cell Res Ther**, v. 9, n. 1, p. 201, 2018.

SCHUSTER M.D., Martens T.P., Itescu S. Células-tronco mesenquimais para reparo cardíaco. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva** [online]. v. 16, n. 1, p. 95-101, 2008.

SILVA JR. O. de C., Centurion S., Pacheco E.G., Brisotti J.L., Oliveira A.F., Sasso K.D. Aspectos básicos da lesão de isquemia e reperfusão e do pré-condicionamento isquêmico. **Acta Cir. Bras.** [online], v. 17, suppl. 3, p. 96-10, 2002.

SINGH A., Singh A., Sen D. Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010-2015). **Stem Cells Res Ther**, v. 7, n. 1, p. 82, 2016.

SOARES M.B.P, dos Santos R.R. Terapia com células-tronco: a medicina do futuro. **Parcerias Estratégicas**, v. 7, n. 16, p. 153-161, 2002.

WARD M.R., Abadeh A., Connelly K.A. Concise Review: Rational Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Heart Disease. **Stem Cells Transl Med**, v. 7, n. 7, p. 543-550, 2018.

WERNLY B., Mirna M., Rezar R., Prodinger C., Jung C., Podesser B.K., Kiss A., Hoppe U.C., Lichtenauer M. Regenerative Cardiovascular Therapies: Stem Cells and Beyond. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 6, p. 1420, 2019.

ZHONG J., Wang S., Shen W.B., Kaushal S., Yang P. The current status and future of cardiac stem/progenitor cell therapy for congenital heart defects from diabetic pregnancy. **Pediatr Res**, v. 83, n. 1-2, p. 275-282, 2018.