

O impacto do transplante de células-tronco pluripotentes em pacientes com insuficiência cardíaca como uma alternativa aos transplantes cardíacos: uma revisão de literatura

Autores: Ana Karen de Medeiros¹, Daniel Penteado Martins Dias²

Colaboradores: Sabrina Sehn Hilgert³, Celso Aurélio Emídio Lopes⁴

^{1,2,3,4}Centro Universitário Barão de Mauá

¹akmedeiros1@gmail.com, Medicina, ²danielpenteado@gmail.com

Resumo

O estudo é uma revisão de literatura que traz uma análise de artigos que tratam da aplicação clínica do transplante de células-tronco pluripotentes para regeneração de tecido cardíaco. Fatores como a maturação celular, a organização de fatores de transcrição e as características eletrofisiológicas das células, se mostraram decisivos. Isso sugere que o transplante de células-tronco pode ser uma alternativa terapêutica, apesar de desafiadora, demonstrando sua importância clínica.

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM), a doença de Chagas, e muitas outras cardiopatias podem levar à insuficiência cardíaca, que se tornou uma grande preocupação para a comunidade científica, uma vez que, desde o começo do século, é considerada uma epidemia (VILAS-BOAS *et al.*, 2004).

Ainda que os estudos sobre essa doença tenham se intensificado desde o começo do século XX, há indícios da prevalência da insuficiência cardíaca desde civilizações antigas, como os egípcios, gregos, indianos e romanos, que, segundo registros, já faziam uso de glicosídeos cardíacos para tratamento (DAVIS *et al.*, 2000).

A princípio, não estavam bem estabelecidos os critérios diagnósticos para a insuficiência cardíaca, e isso levava a um entendimento deficiente das implicações da doença na qualidade de vida. Foi apenas em 1966, no oitavo ciclo do estudo cardíaco de Framingham, que os critérios foram estabelecidos e divididos entre maiores e menores. Os maiores compreendem parâmetros como dispneia paroxística noturna, cardiomegalia e congestão pulmonar, refluxo hepato-jugular, e outros. Os menores contemplam aspectos como edema de tornozelo, tosse noturna, hepatomegalia, taquicardia (maior que 120 bpm). O diagnóstico é fechado quando o paciente apresenta 2 critérios maiores, ou 1 maior e 2 menores, sendo a insuficiência cardíaca classificada como uma síndrome clínica (ROHDE, 2018). Entretanto, é estabelecido que o exame de

ecocardiografia é atualmente recomendado para diagnóstico como uma das maneiras mais assertivas de se conhecer a função cardíaca (DAVIS *et al.*, 2000).

Entre os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca, estão listados na literatura o infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes, doenças valvares, e o tratamento inclui a abordagem desses fatores, apesar da cura da IC não ser um objetivo palpável, diante das implicações da doença (HAJAR, 2019). Sobre o prognóstico, sabe-se que não é muito animador, visto que, além das implicações na qualidade de vida e o risco de complicações (doenças cerebrovasculares, acidente vascular encefálico, hipertensão, câncer, caquexia, depressão, angina e doença arterial coronariana), a taxa de sobrevivência após emprego de drogas como beta-bloqueadores e inibidores de ACE é de 50% em homens e 45% em mulheres (ROHDE, 2018).

Sobre os tratamentos não cirúrgicos disponíveis para a doença em questão, entre os fármacos utilizados, se encontram drogas antiarrítmicas, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores, mineralocorticóides, digoxina e outros digitálicos. Além disso, dispositivos implantáveis como o cardioversor-desfibrilador e outros aparelhos elétricos que envolvem a atividade do sistema nervoso autônomo, como a estimulação vagal (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Quando o paciente se encontra em um estágio avançado da insuficiência cardíaca, em que, por exemplo, as drogas inotrópicas não têm efeito de melhora, e o suporte ventilatório mecânico se faz necessário, além de outros fatores de mau prognóstico, o transplante cardíaco se mostra como uma terapêutica a ser considerada. Entretanto, os recursos para transplantes são escassos, o que torna a alocação de órgãos extremamente seletiva, dando prioridade para os pacientes que, após avaliação médica, demonstram maior probabilidade de sobrevida a longo prazo (ROHDE, 2018).

Diante desse cenário, alternativas para o tratamento e a recuperação do tecido cardíaco têm sido consideradas, pois a insuficiência cardíaca é o estágio final de qualquer doença cardíaca, proporcionando uma taxa muito alta de mortalidade (HAJAR, 2019). Ainda assim, o transplante cardíaco nem sempre é possível, em virtude do desequilíbrio entre o número de pessoas acometidas pela insuficiência cardíaca avançada e o número de corações disponíveis para transplante (KEPINSKA *et al.*, 2019). Entre as alternativas terapêuticas, o transplante de células tronco pluripotentes no tecido cardíaco é uma opção inovadora, que vem sendo aperfeiçoada nos últimos 10 anos. A primeira vez em que células-tronco foram utilizadas para tratar a insuficiência cardíaca foi documentada em 2002 (STRAUER *et al.*, 2002). O estudo revelou que a técnica foi bem-sucedida utilizando-se de células da medula óssea através da infusão delas nas artérias coronárias em pacientes com infarto agudo do miocárdio, melhorando a função cardíaca. Entretanto, ao longo dos anos, estudos demonstraram que essas células, apesar de melhorarem a função cardíaca, morrem em pouco tempo (MAYOURIAN *et al.*, 2018).

Objetivos

Objetivo geral

Compilar as informações disponíveis sobre o transplante de células-tronco pluripotentes no tratamento de doenças cardíacas e sua aplicabilidade como uma alternativa aos transplantes cardíacos.

Objetivos específicos

Identificar os pontos de sobreposição entre diferentes estudos realizados em modelos experimentais que demonstrem a eficácia do transplante de células-tronco pluripotentes para originar cardiomiócitos funcionais para vias de condução elétrica.

Organizar os resultados selecionador de forma a conferir a eficácia do transplante de células-tronco pluripotentes.

Apresentar, com base no compilado de informações, alternativas para que a eficácia do transplante de células-tronco pluripotentes seja majoritariamente alcançada.

Materiais e Métodos

Por meio da seleção de artigos em uma revisão de literatura de caráter exploratório e descritivo, nas bases de dados: SciELO (<https://www.scielo.org>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.br>) e PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), foram analisados estudos de caráter experimental,

observacional, descritivo e analítico. As palavras chave utilizadas foram: “cardiomiócitos derivados de células-tronco”, “eletrofisiologia cardíaca”, “regeneração de cardiomiócitos”, “transplante de células-tronco”, “células-tronco pluripotentes induzidas”, “inovação”, “tratamento de insuficiência cardíaca”, “terapia com células-tronco”, “neuregulina-1”, “fatores de transcrição”, “arritmias”, “proliferação”, “induced pluripotent stem-cells”, “innovation”, “heart failure treatment”, “stem cells therapy”, “GATA4”, “neuregulin-1”, “transcription factors”, “arrhythmias”, “proliferation”, “zebrafish”, “pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes”, “cardiac electrophysiology”, “cardiomyocytes regeneration”, “stem cells transplant”. Os critérios de inclusão e exclusão para análise dos dados foram: artigos que apresentavam resultados baseados em experimentos; artigos de revisão que compilavam informações relevantes de ensaios clínicos já realizados, sendo os artigos de revisão que datam até o ano 2000 excluídos. Foram analisados, ao todo, 112 artigos, dos quais, após aplicação dos critérios de exclusão, 40 foram utilizados para a construção do presente estudo.

Resultados e Discussão

A recuperação muscular cardíaca envolve utilização de células-tronco cardíacas endógenas (células progenitoras cardíacas), células-tronco mesenquimais, fibroblastos residentes, visando a estimulação da diferenciação, e as exógenas transplantadas, grupo em que se encontram as células-tronco pluripotentes (BERTERO; MURRY, 2018). A combinação desses tipos celulares também se mostrou possível, Konstantinos e colegas realizaram um estudo de duas fases que comprovou que as células-tronco mesenquimais estimulam as células cardíacas, através da indução do infarto do miocárdio em 31 suínos, seguida de injeção transendocárdica de células-tronco mesenquimais em 8 deles, na primeira fase. Na segunda fase, os animais foram randomizados e analisados em diferentes momentos após uma nova injeção transendocárdica. Os resultados demonstraram redução da área infartada e permitiram concluir que as células-tronco mesenquimais estimulam o ciclo celular dos cardiomiócitos (HATZISTERGOS *et al.*, 2010). Apesar do sucesso de alguns estudos, diferentes desfechos são encontrados na literatura, e isso se deve às características da população estudada, das amostras e da preparação de cada estudo. O transplante de células-tronco exógenas não tem seus mecanismos claros no que diz respeito à diferenciação das células cardíacas, porém, tem sido cada vez mais estudado (MADONNA *et al.*, 2014).

O emprego de células-tronco embrionárias e, posteriormente, de células-tronco pluripotentes foi um marco muito importante na busca de terapêuticas para IC. As células-tronco pluripotentes começaram a ser consideradas para o transplante porque, além de melhorarem a função cardíaca no que tange à contratilidade, podem regenerar novos cardiomiócitos, gerando novo músculo cardíaco (LIU *et al.* 2018).

No Brasil, há indícios da utilização de células-tronco para regeneração do tecido cardíaco desde 2001, com o estímulo à pesquisa por meio da criação do Instituto Milênio de Bioengenharia Tecidual (ZORZANELLI *et al.*, 2017). Em 2009, um estudo em que Falcão e colaboradores utilizaram as células-tronco em um transplante autólogo intracoronário em 19 pacientes com lesão isquêmica, que haviam sofrido um infarto nos últimos 90 dias. Entretanto, um dos pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III evoluiu com parada cardíaca por fibrilação ventricular e óbito. Foi concluído que pacientes com insuficiência cardíaca classe III/IV não seriam bons candidatos para a terapia com células-tronco (FALCÃO, 2009). A classificação referida é a classe funcional da insuficiência cardíaca segundo a New Yourk Heart Association (NASO *et al.*, 2011).

A doença de Chagas é uma preocupação ainda prevalente no Brasil, e um dos desfechos da evolução crônica dessa doença é a insuficiência cardíaca (VINHAES; DIAS, 2000). Diante disso, diversos ensaios clínicos feitos no território nacional realizados entre 2007 e 2012 foram analisados por Sá e colaboradores, indicando uma série significativa de resultados positivos do transplante de células-tronco em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV, apresentando recuo para as classes I e II. O estudo ainda conclui que não é possível conduzir um futuro bem sucedido na medicina regenerativa se as células-tronco pluripotentes não forem abordadas nos estudos e tratamentos (SÁ; SILVA; NUNES, 2018).

Ainda sobre o cenário do transplante de células-tronco para regeneração de tecido cardíaco no Brasil, foi realizada uma revisão sistemática que indicou 4 estudos realizados de 2007 a 2014, que permitiram concluir que os procedimentos de transplante, ainda que sem uma técnica padronizada, representaram recuo ou estabilização da classe funcional da insuficiência cardíaca, além da melhora na fração de ejeção ventricular esquerda (BARBOSA; MENEZES; EMANUELLI, 2018).

Um ponto crucial para a comunidade científica é descobrir como alcançar o sucesso do transplante de células-tronco pluripotentes em modelos pré-clínicos para saber os desfechos da aplicação clínica. Os cardiomiócitos derivados de células-

tronco pluripotentes administradas por injeção intramural têm por característica principal a imaturidade, o que pode ser benéfico para a sobrevivência dessas células, visto que o metabolismo é melhor adaptado à hipóxia, e as propriedades de consumo de ATP são menores. Entretanto, a imaturidade celular pode ter implicações eletrofisiológicas e imunológicas que dificultem a integração dos cardiomiócitos após transplante (ZIMMERMANN, 2021).

A respeito das implicações imunológicas encontradas, considera-se que, para um tratamento visando melhor qualidade de vida a longo prazo e prevenção de rejeição, é necessário um controle contínuo do sistema imunológico (ZIMMERMANN, 2021). Isso exclui da seleção para o tratamento pacientes que possuem comorbidades como insuficiência renal avançada e outras, que possam limitar o uso crônico de imunossuppressores, e que, entretanto, são fatores que incluem os pacientes na fila de transplante cardíaco.

Para os estudos realizados, três condições foram padronizadas como prioridades nos ensaios clínicos: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, e angina refratária (SHAMAGIAN *et al.*, 2021).

Os empecilhos para o caminho de maturação dos novos cardiomiócitos

Um dos grandes desafios para que as células, uma vez implantadas, obtenham sucesso na origem de cardiomiócitos é a maturação, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento das junções oclusivas, que permitem que as células trabalhem em conjunto (KARBASSI *et al.*, 2020). Diante disso, entende-se que a condução do estímulo elétrico nas células transplantadas é um ponto de interesse, uma vez que a instalação de focos arrítmicos autônomos não é favorável ao coração em recuperação (HESSE; WELZ; FLEISCHMANN, 2018).

Para que a questão da maturação dos cardiomiócitos seja resolvida, estudos demonstram que estão sendo adotados métodos de estimulação elétrica e outras técnicas que visam desenvolver o citoesqueleto das células. Está entre as técnicas empregadas o controle da maturação por meio da cultura de células-tronco pluripotentes humanas em laboratório, aplicando mudanças nanométricas na estrutura celular para se assemelharem aos cardiomiócitos adultos (KARBASSI *et al.*, 2020).

A diferenciação das células-tronco pluripotentes exige uma complexa organização de regulação de genes, e, com frequência, gera células imaturas que não acompanham as células adultas residentes, resultando em um desfecho em que a função da área lesada não é totalmente

recuperada. Isso sugere, segundo a literatura, que a combinação de fatores de transcrição ainda não foi devidamente orquestrada de forma a padronizar uma verdadeira rede de cascatas de reações que possibilitam a harmonização dos fatores de transcrição de forma satisfatória na maturação celular (FRIEDMAN *et al.*, 2018).

A maior preocupação na recuperação do coração após um infarto é a formação de cicatriz, que reduz a contratilidade do músculo e a função cardíaca. Diante disso, pesquisas foram realizadas para achar uma maneira de contornar o processo de cicatrização, e há um animal específico que foi objeto de estudo: o *zebrafish*. Essa espécie tem a capacidade de proliferar as células de seus órgãos após uma lesão, especialmente o coração. A literatura indica que uma justificativa plausível para essa capacidade que o *zebrafish* possui é a expressão em abundância do fator de transcrição GATA4 (GATA binding protein 4) (VALIMAKI; RUSKOAHO, 2020). Além disso, Hofsteen e colegas constataram que o gene ALPK2 (proteína alfa quinase 2) é importante no desenvolvimento cardíaco do *zebrafish*, agindo por meio da regulação da via de sinalização WNT β -catenina, promovendo sua inibição (HOFSTEEN *et al.*, 2018).

Estudos mais recentes demonstram a ação de muitos outros fatores que atuam por diferentes vias de ativação, um exemplo é a Neuregulin-1 (Nrg-1), que também está presente em mamíferos, incluindo humanos, e age em conjunto com fatores de regulação, porém essa interação ainda precisa ser elucidada para funcionar na regeneração dos cardiomiócitos humanos (ZUPPO; TSANG, 2020). Além disso, sabe-se que o desenvolvimento e a diferenciação dos cardiomiócitos são processos que originam da interação de alguns principais fatores de transcrição: GATA4 (GATA binding protein 4), NKX2-5 (NK2 homeobox 5), MEF2C (myocyte enhancer factor 2C), HAND2 (heart and neural crest derivatives expressed 2), SRF (serum response factor) e TBX5 (T-box 5), e a atuação de cada um deles é essencial para o ciclo celular dos cardiomiócitos durante o seu desenvolvimento natural. Suspeita-se de que quando esses fatores são combinados e injetados em tecido cardíaco lesado, podem guiar a diferenciação dos cardiomiócitos de modo sincronizado e eficaz (CUI *et al.*, 2018).

Fatores de transcrição e outros parâmetros envolvidos na maturação dos cardiomiócitos

O GATA, que é uma proteína dedo de zinco que tem sítio de ligação para DNA, atua como antiapoptótico, indutor de hipertrofia de cardiomiócitos e de regeneração cardíaca. A respeito da primeira função, estudos indicam a utilização de GATA4 para tratar insuficiência

cardíaca induzida por um cardiotoxíco utilizado em quimioterapia chamado antraciclina, que induz apoptose do cardiomiócito (AKAZAWA; KOMURO, 2003). O GATA4, associado à Sirt6 (Sirtuína 6), age diretamente sobre os genes Bcl-2 e Bcl-xL para prevenir cardiotoxicidade (PENG *et al.*, 2020). Sobre a hipertrofia causada por GATA4, um estudo que foi realizado com modelos experimentais roedores demonstrou que aqueles que apresentavam superexpressão de GATA4 tinham aumento progressivo da massa cardíaca em relação à massa corporal, além de hipertrofia celular evidenciada nos achados histológicos (LIANG *et al.*, 2001). Sustenta-se que o GATA4 é de fato um agente essencial no processo de regeneração cardíaca, utilizado, em associação com outros fatores, na cicatrização e no tratamento pós lesão cardíaca (AKAZAWA; KOMURO, 2003). Estudos mais recentes demonstram a ação de muitos outros fatores que atuam por diferentes vias de ativação, um exemplo é a Neuregulin-1 (Nrg-1), que também está presente em mamíferos, incluindo humanos, e age em conjunto com fatores de regulação, porém essa interação ainda precisa ser elucidada para funcionar na regeneração dos cardiomiócitos humanos (ZUPPO; TSANG, 2020). O que se sabe é que a Nrg-1 é um fator de crescimento que causa a volta dos cardiomiócitos ao ciclo celular, e induz a divisão celular de fibras mononucleadas (BERSELL *et al.*, 2009). Porém, foi demonstrado que a Nrg-1 ainda não possui efeito satisfatório sobre células indiferenciadas, ainda que tenha certa influência sobre a diferenciação, o que evidencia que a possível utilização desse fator em células tronco pluripotentes transplantadas não seria tão útil para a maturação, e sim para a proliferação, que é uma etapa essencial (D'UVA *et al.* 2015).

O NKX2-5 é uma proteína que atua regulando a proliferação e migração de células clonadas de tecido cardíaco embrionário de ratos (H9c2). O MEF2C ajuda no processo de reprogramação genética do cardiomiócito quando estimulado por um inibidor de miosina ATPase (THUM; BORLAK, 2001). O HAND2 é um agente consagrado para a reprogramação de fibroblastos e conversão dessas células para cardiomiócitos, porém foi demonstrado que, em uma forma associada com RNA longo não codificador e com o GATA4, é um eficaz agente controlador do ciclo celular, evidenciando que poderia estar entre as opções para associação no tratamento com células-tronco pluripotentes transplantadas (ANDERSON *et al.*, 2016). Por fim, o SRF tem papel fundamental na cardiogênese e vem sendo estudado há anos, sendo responsável pelo surgimento dos sarcômeros nas fibras e pela expressão do silenciador miRNA (NIU *et al.*, 2007).

Estudos recentes têm demonstrado que, além da sincronização correta de fatores de transcrição, a

utilização de ácidos graxos no substrato metabólico das células transplantadas ajuda em fatores como hipertrofia e aumento da quantidade de miofibrilas. Porém, a melhora não foi acompanhada por um aumento nos fatores envolvidos nas vias de transcrição proteica das miofibrilas. Ainda assim, os achados indicam que os ácidos graxos têm a capacidade de melhorar a contração cardíaca, aumentando a dinâmica do cálcio. Além disso, há evidências de que a conversão metabólica de glicose em ácidos graxos é importante na maturação de cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes (YANG *et al.*, 2019).

Diante disso, entende-se que o transplante de células tronco pluripotentes envolve a participação de muitos agentes por ser um processo complexo de tentativa de regeneração de um tecido de células permanentes. Porém, com o avanço de técnicas para a associação dos fatores acima explicados, a taxa de sucesso dos transplantes pode crescer.

Além de todo o controle necessário na fase anterior ao transplante, alguns fatores se demonstraram importantes no prognóstico após o transplante. Entre esses fatores, encontra-se a infecção por Sars-CoV-2. Foi demonstrado que os cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes expressam receptores para o vírus (ACE2) e cofatores de invasão, receptores esses que são ativados durante a diferenciação das células. Foi demonstrado que o Sars-CoV-2 leva à destruição de miofibrilas, disfunções elétricas e apoptose (MARCHIANO *et al.*, 2021).

Aplicação clínica atual do transplante de células-tronco pluripotentes

Sabe-se que o tecido cardíaco derivado de células-tronco pluripotentes tem sido testado em humanos recentemente em estudos, na China, pelo grupo de Wang Jiaxian, e um no Japão, por Yoshiki Sawa. As observações provenientes desses estudos são animadoras, e, ao mesmo tempo, intrigantes, pois não são ainda capazes de responder se o tratamento é ou não eficaz (MALLAPATY, 2020).

O ensaio clínico da China selecionou dois pacientes com insuficiência cardíaca para serem tratados com cardiomiócitos derivados de células-tronco-pluripotentes. Wang relatou que ele e seu grupo passaram quase 4 anos desenvolvendo a população celular para o transplante, que ocorreu por meio da injeção de 100 milhões de células de maneira aleatória nos arredores das áreas lesadas dos dois pacientes, durante uma cirurgia de ponte aorto-coronária. O desfecho da situação de saúde dos pacientes foi muito animador, exibindo evoluções como, por exemplo, melhora de dispneia aos esforços e dispneia paroxística noturna, que são sintomas que atrapalham a qualidade de vida do paciente com IC. Foi

encontrado que a função cardíaca melhorou significativamente, não apresentando arritmias ou desenvolvimento de tumores. Ambos os pacientes passaram por imunoterapia, confirmando o que foi tratado acima acerca da necessidade de ênfase na parte imunológica (MALLAPATY, 2020).

O sucesso do procedimento ainda não pode ser atribuído puramente ao transplante das células, visto que foi uma medida em conjunto com outra cirurgia, e que a dose celular transplantada foi baixa (MALLAPATY, 2020).

O estudo de Yoshiki Sawa apresenta uma abordagem diferente do transplante. O cirurgião implantou as células-tronco pluripotentes organizadas em folhetos de 100 milhões de células em um paciente. Os desfechos, segundo o estudo, foram favoráveis, visto que o paciente saiu da unidade de terapia intensiva em poucos dias (MALLAPATY, 2020).

Pesquisadores da Universidade de Osaka (Japão), publicaram em janeiro de 2022 resultados do seu estudo sobre como melhorar a performance dos novos cardiomiócitos pós-transplante, e os resultados demonstram que um fator de transcrição específico, o PKP2 (plakophilin-2) é essencial para a manutenção da integridade celular, e mutações nesse gene levam a defeitos na contratilidade do tecido por afetarem os desmossomos, desarranjando a organização sincrônica das células. Segundo o estudo, a prevenção dessas mutações por meio da regulação da expressão do PKP2 e a substituição dele nas células pode melhorar o desfecho pós-transplante (INOUE *et al.*, 2022).

Um ensaio clínico na China está sendo realizado desde agosto de 2021, e os resultados estão previstos para dezembro de 2022. O estudo consiste no transplante de células-tronco pluripotentes por meio da injeção de 200 milhões de células em cerca de 20 pacientes que passam pela cirurgia de ponte aorto-coronária. Os critérios de inclusão para participação dos pacientes no estudo contemplam idade (35 a 75 anos), presença de disfunção ventricular esquerda crônica, entre outros. A avaliação dos pacientes se deu em 1, 3, 6 e 12 meses pós-transplantes. Até o presente momento, sabe-se que estão sendo analisados padrões como incidência de arritmias ventriculares, tumores, performance sistólica ventricular esquerda, fatores imunológicos como anticorpos e citocinas (HELP THERAPEUTICS, 2021).

Foram relatadas algumas formas de realizar o transplante celular, de acordo com os estudos analisados. Achar um padrão para a técnica ainda é um desafio. Neste contexto, algumas observações feitas por pesquisadores, mas ainda não publicadas, sugerem aspectos interessantes da técnica. Um cirurgião cardíaco, Phillippe Menasché, por exemplo, discorda da abordagem

por injeção, e opta pela utilização das propriedades parácrinas das células para administrar proteínas, o que é sustentado pelo fato de que as células transplantadas estimulam as células residentes por meio de fatores como o fator de crescimento transformador (TGF), o fator de crescimento endotelial (VEGF) e o fator derivado de células estromais (SDF), estimulando a vascularização e diversos processos que contribuem para a regeneração do tecido (MENDES *et al.*, 2019). Já o professor e pesquisador Wolfram-Hubertus Zimmermann coloca que a construção de pequenos “remendos” de células para o transplante pode ser uma abordagem para pacientes que possuem o tecido muito lesado, sem recursos para a sobrevivência das células (MALLAPATY, 2020).

Conclusão

Após criteriosa análise dos artigos obtidos em nossa revisão de literatura, os objetivos propostos foram atingidos e dados relevantes acerca da aplicabilidade e eficácia do transplante de células-tronco no tratamento de lesões em tecidos cardíacos foram analisados. O transplante de células-tronco pluripotentes para a regeneração de tecido cardíaco é uma abordagem inovadora no tratamento da insuficiência cardíaca, e que ainda deixa muitas incógnitas sobre os mecanismos celulares envolvidos na recuperação do tecido. Porém, em vista dos anos de estudo já passados, e, com base nos ensaios clínicos verificados, a comunidade científica está cada vez mais perto do sucesso para aplicação clínica eficaz.

Referências

ANDERSON, K. M. *et al.* Transcription of the non-coding RNA upperhand controls Hand2 expression and heart development. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 433–436, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature20128>. Acesso em 21 mar 2022.

AKAZAWA, H.; KOMURO, I. **Roles of Cardiac Transcription Factors in Cardiac Hypertrophy | Circulation Research**. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.res.0000072977.86706.23>. Acesso em: 20 nov. 2021.

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**, 2018. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2108/1656>. Acesso em: 22 mar 2022.

BERSELL, K. *et al.* Neuregulin1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. **Cell**, v. 138, n. 2, p. 257–270, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632177/>. Acesso em 16 mai 2021.

BERTERO, A.; MURRY, C. E. **Hallmarks of cardiac regeneration | Nature Reviews Cardiology**. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-018-0079-8>. Acesso em: 23 mar. 2022.

CUI, M. *et al.* Genetic and epigenetic regulation of cardiomyocytes in development, regeneration and disease. **Development**, v. 145, n. 24, p. dev171983, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573475/>. Acesso em 19 nov 2021.

DAVIS, R. C.; HOBBS, F. D. R.; LIP, G. Y. H. History and epidemiology. **BMJ: British Medical Journal**, v. 320, n. 7226, p. 39–42, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC117316/>. Acesso em: 22 mar 2022.

D'UVA, G. *et al.* **ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation | Nature Cell Biology**. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncb3149>. Acesso em: 20 nov. 2021.

FALCÃO, Creso Abreu. Transplante autólogo intracoronário de células-tronco e tecido estromal da medula óssea na cardiopatia isquêmica crônica. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/tes-3330>. Acesso em: 25 mar 2022.

FRIEDMAN, C. E. *et al.* Single-Cell Transcriptomic Analysis of Cardiac Differentiation from Human PSCs Reveals HOPX-Dependent Cardiomyocyte Maturation. **Cell Stem Cell**, v. 23, n. 4, p. 586-598.e8, 2018. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(18\)30446-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590918304466%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(18)30446-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590918304466%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 26 mai 2021.

HAJAR, Rachel. Congestive Heart Failure: A History. **Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association**, v. 20, n. 3, p. 129–132, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791096/>. Acesso em: 21 mar 2022.

HATZISTERGOS, K. *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. **Circulation Research**, v. 107, n. 7, p. 913–922, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671238/>. Acesso em: 14 mar 2022.

HELP THERAPEUTICS. **Epicardial Injection of Allogeneic Human Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes to Treat Severe Chronic Heart Failure**. [s.l.]: clinicaltrials.gov, 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03763136>. Acesso em: 22 mar. 2022.

HESSE, M.; WELZ, A.; FLEISCHMANN, B. K. Heart regeneration and the cardiomyocyte cell cycle. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, v. 470, n. 2, p. 241–248, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-017-2061-4>. Acesso em: 14 mar. 2022.

HOFSTEEN, P. *et al.* ALPK2 Promotes Cardiogenesis in Zebrafish and Human Pluripotent Stem Cells. **iScience**, v. 2, p. 88–100, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5993047/#:~:text=ALPK2%20is%20highly%20expressed%20in,catenin%20signaling%20following%20cardiac%20commitment>. Acesso em: 22 mar. 2022.

INOUE, H. *et al.* Modeling reduced contractility and impaired desmosome assembly due to plakophilin-2 deficiency using isogenic iPS cell-derived cardiomyocytes. **Stem Cell Reports**, v. 17, n. 2, p. 337–351, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221367112100655X>. Acesso em: 22 mar. 2022

KARBASSI, E. *et al.* Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 6, p. 341–359, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0331-x>. Acesso em: 23 mai 2021.

KEPIŃSKA, K.; KELLER, D.; KAŁUŻNA-OLEKSY, M. Advanced heart failure - a review. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 28, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835972/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LIANG, Q. *et al.* The Transcription Factors GATA4 and GATA6 Regulate Cardiomyocyte Hypertrophy in Vitro and in Vivo *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 32, p. 30245–30253, 2001. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)89733-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)89733-6/fulltext). Acesso em: 14 mar. 2022.

LIU, Y. W. *et al.* **Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates | Nature Biotechnology**, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.4162>. Acesso em: 19 nov. 2021.

MADONNA, R. *et al.* Recent Developments in Cardiovascular Stem Cells. **Circulation Research**, v. 115, n. 12, 2014. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.114.305567>. Acesso em: 23 mar. 2022.

MALLAPATY, Smriti. 'Reprogrammed' stem cells for heart disease tested in China. **Nature**, v. 581, 2020. Disponível em: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01285-w/d41586-020-01285-w.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2022.

MARCHIANO, S. *et al.* SARS-CoV-2 Infects Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Impairing Electrical and Mechanical Function. **Stem Cell Reports**, v. 16, n. 3, p. 478–492, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657418/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

MAYOURIAN, J. *et al.* Physiologic, Pathologic, and Therapeutic Paracrine Modulation of Cardiac Excitation-Contraction Coupling. **Circulation Research**, v. 122, n. 1, p. 167–183, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301848/>. Acesso em: 19 nov. 2021

MCDONAGH, T. *et al.* **2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. Disponível em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>. Acesso em: 23 mar. 2022.

MENDES, J. V. *et al.* A utilização de células tronco no reparo do infarto do miocárdio. **Revista Saúde em Foco**, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/079_A-UTILIZA%C3%87%C3%83O-DE-C%C3%89LULAS-TRONCO-NO-REPARO-DO-INFARTO-DO-MIOC%C3%81RDIO.pdf. Acesso em: 25 mar. 2022.

NASO, F. C. D. *et al.* A classe da NYHA tem relação com a condição funcional e qualidade de vida na insuficiência cardíaca. **Fisioterapia e pesquisa**, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/RkC78sJhwzmMhXRZJnXvsps/?lang=pt#:~:text=das%20classes%20funcionais,->

,Pacientes%20com%20IC%20apresentam%20diminuição%20da%20condição%20funcional%20pulmonar%20e%20capacidade%20de%20exercício,%20espirometria%20e%20qualidade%20de%20vida. Acesso em: 22 mar. 2022

NIU, Z. *et al.* Serum Response Factor Micro-Managing Cardiogenesis. **Current opinion in cell biology**, v. 19, n. 6, p. 618–627, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023168/>. Acesso em 20 mar. 2022.

PENG, L. *et al.* Deacetylase-independent function of SIRT6 couples GATA4 transcription factor and epigenetic activation against cardiomyocyte apoptosis. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. 9, p. 4992–5005, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/48/9/4992/5815013>.

ROHDE, L. E. *et al.* **SciELO - Brasil - Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda**. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/XkVKFb4838qXrXS YbmCYM3K/?lang=pt>. Acesso em: 23 mar. 2022.

SÁ, L. M. R.; SILVA, L. M. C.; NUNES, C. P. Células-tronco e tratamento da cardiomiopatia chagásica: uma revisão sistemática. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 2, n. 02, 2018. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/faculdademedicinadeteresopolis/article/view/970>. Acesso em: 24 mar. 2022.

SHAMAGIAN, L. G. *et al.* **Insights into therapeutic products, preclinical research models, and clinical trials in cardiac regenerative and reparative medicine: where are we now and the way ahead. Current opinion paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine | Cardiovascular Research | Oxford Academic**, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cvres/article/17/6/1428/6015226>. Acesso em: 23 mar. 2022.

STRAUER, B. E. *et al.* Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in

humans. **Circulation**, v. 106, n. 15, p. 1913–1918, 2002. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.000034046.87607.1c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 17 nov. 2021

THUM, T.; BORLAK, J. REPROGRAMMING OF GENE EXPRESSION IN CULTURED CARDIOMYOCYTES AND IN EXPLANTED HEARTS BY THE MYOSIN ATPASE INHIBITOR BUTANEDIONE MONOXIME. **Transplantation**, v. 71, n. 4, p. 543–552, 2001. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2001/02270/REPROGRAMMING_OF_GENE_EXPRESSION_IN_CULTURED.10.aspx. Acesso em: 24 mar. 2022.

VALIMAKI, M. J.; RUSKOAHO, M. H. J. **Targeting GATA4 for cardiac repair - Välimäki - 2020 - IUBMB Life - Wiley Online Library**. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.2150>. Acesso em: 19 nov. 2021.

VILAS-BOAS, F. *et al.* Bone Marrow Cell Transplantation to the Myocardium of a Patient with Heart Failure Due to Chagas' Disease. **Arq Bras Cardiol**, p. 3, 2004. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/3698>. Acesso em: 23 mar. 2022.

VINHAES, M. C.; DIAS, J. C. P. Doença de Chagas no Brasil. **Cad. Saúde Pública** 16, 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/d8t7NQC65QYLSpBncf5nV7p/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 22 mar. 2022.

YANG, X. *et al.* Fatty Acids Enhance the Maturation of Cardiomyocytes Derived from Human Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports**, v. 13, n. 4, p. 657–668, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829750/>. Acesso em: 14 mar. 2022

ZIMMERMANN, Wolfram-Huberts. **Editorial commentary: Challenges to heart repair with pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes - ScienceDirect**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173820300499?via%3Dihub>. Acesso em: 23 mar. 2022.

ZORZANELLI, R. T. *et al.* Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/HpHtsFVjQLN8RTVBFWzzZMh/>. Acesso em: 25 mar 2022.

ZUPPO, D. A.; TSANG, M. Zebrafish heart regeneration: Factors that stimulate cardiomyocyte proliferation. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 100, p. 3–10, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1084952118302842>. Acesso em: 17 nov. 2021.