

Revisão / Review

Terapia celular na doença de Chagas

Cell therapy in Chagas' disease

Ricardo S. Lima¹Milena B. P. Soares²Ricardo R. Santos³

A doença de Chagas, que ocorre no México e nas Américas Central e do Sul, continua representando um grave problema de saúde pública. A prevalência global da infecção humana pelo Trypanosoma cruzi foi estimada em 16-18 milhões de casos no ano de 2005, sendo corrigida para aproximadamente 28 milhões de pessoas no ano de 2007, segundo a Organização Mundial de Saúde. A cardiopatia chagásica crônica é a forma mais comum de cardiomiopatia nas Américas Central e do Sul e a principal causa de morte por doença cardiovascular em áreas endêmicas. Até o momento não existe nenhum tratamento eficiente para esta doença a não ser o tratamento farmacológico ou o transplante cardíaco nos indivíduos que desenvolvem um quadro mais grave da doença. Trabalhos atuais têm mostrado o uso de células-tronco de várias origens em modelos animais e humanos de doenças do coração, como infarto do miocárdio, destacando uma melhora em aspectos como neovascularização, regeneração do músculo cardíaco, aumento da fração de ejeção e melhora na qualidade de vida dos indivíduos tratados. Estes dados induziram os pesquisadores a investigar os efeitos terapêuticos do transplante de células mononucleares de medula óssea em um modelo murino e em indivíduos chagásicos crônicos. Esta revisão tem por objetivo mostrar os trabalhos realizados usando a terapia celular na cardiopatia chagásica crônica. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(Supl.1):87-92.

Palavras-chave: Doença de Chagas; cardiopatia; células-tronco; medula óssea; terapia celular.

Introdução

A doença de Chagas, que ocorre em todo o México, Américas Central e Sul, continua representando uma séria ameaça para a saúde. A prevalência global da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi* foi estimada em 16-18 milhões de casos no ano de 2005, sendo corrigida para aproximadamente 28 milhões de pessoas no ano de 2007 segundo a Organização Mundial de Saúde.¹ Cerca de 120 milhões de pessoas, 25% dos habitantes da América Latina, estão em risco de contrair infecção, e em torno de 30% das pessoas infectadas

com o parasita vão avançar para a forma crônica cardíaca e/ou digestiva, com uma alta morbimortalidade.¹

A cardiomiopatia chagásica crônica pode resultar em arritmias cardíacas, aneurisma apical, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo e morte súbita cardíaca; é a forma mais comum de cardiomiopatia nas Américas Central e do Sul e a principal causa de morte por doença cardiovascular em áreas endêmicas.²

Nos países do Cone Sul existem iniciativas e programas que diminuíram drasticamente as taxas de transmissão vetorial do *T. cruzi*.³ No entanto, a transmissão não foi completamen-

¹Professor Universitário. Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia/CPqGM/Fiocruz – Salvador-BA.

²Pesquisador Titular do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia/CPqGM/Fiocruz – Salvador-BA.

Hospital São Rafael – Salvador-BA.

³Pesquisador Titular. Coordenador do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia/CPqGM/Fiocruz – Salvador-BA.

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA; Hospital São Rafael, Salvador, BA.

Correspondência: Ricardo Ribeiro dos Santos

Rua Waldemar Falcão, 121 – Candéial

40296-710 – Salvador-BA – Brasil

Tel: (55 71) 3176-2272

E-mail: ricardoribeiro@bahia.fiocruz.br

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000037

te erradicada em áreas endêmicas. Além disso, os indivíduos já infectados e que cursarão para a forma crônica da doença não têm um tratamento adequado na atualidade. Os tratamentos com benzonidazol ou nifurtimox causam uma série de efeitos colaterais, exigem longos períodos de tratamento e não têm uma eficiência claramente demonstrada na fase crônica da doença de Chagas.^{4,6} Portanto, é necessário o desenvolvimento de novas tecnologias e/ou estratégias terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas e de outras doenças, ditas negligenciadas, que acometem principalmente os países em desenvolvimento.⁷

Tendo como base este panorama e as descobertas na chamada medicina regenerativa, que usa células-tronco e terapia celular para o reparo de lesões crônico-degenerativas, investigou-se a possibilidade de intervenção nas manifestações apresentadas na cardiopatia de etiologia chagásica com o intuito de se observarem quais os possíveis efeitos que estas novas metodologias poderiam trazer para o campo da pesquisa no tratamento da doença de Chagas.⁸

A terapia celular permanece em evidência mundial pelo fato de que esta estratégia se propõe a estabelecer condições de melhora ou manutenção da qualidade de vida de indivíduos acometidos por patologias que ainda não têm uma condição de tratamento adequada, que são extremamente debilitantes e que constituem as principais causas de morbimortalidade no mundo, tais como doenças cardíacas, diabetes melito, câncer, doenças neurológicas, todas com características, em geral, degenerativas.

As cardiopatias têm sido alvo das terapias celulares desde o início das pesquisas, principalmente por se tratarem da maior causa de morte em todo o mundo.^{9,19} Sendo assim, acredita-se que esta seja a área onde as terapias celulares encontram-se mais avançadas e com uma boa possibilidade de implantação nos serviços de saúde, desde que sejam realizados estudos mais bem controlados para comprovação da eficácia do tratamento.^{10,11}

O infarto agudo do miocárdio é a causa de morte mais importante nos países desenvolvidos. No Brasil, os grandes focos nas cardiomiopatias são a cardiomiopatia chagásica e isquêmica. Elas produzem e impõem um ônus socioeconômico extremamente grande para o sistema de saúde do País.^{12,13}

Dentre outras causas, a grande prevalência das cardiopatias pode ser explicada pela pouca capacidade regenerativa dos miócitos cardíacos perdidos pelos processos patológicos que acometem o coração e pela permanência dos processos de agressão que continuam atuando no músculo cardíaco. Além disso, o reparo, com intensa deposição de fibrose, que acompanha na maioria das vezes a lesão cardíaca, tem também um papel fundamental na perda da qualidade funcional deste órgão.

Trabalhos na literatura têm demonstrado o potencial da terapia celular em cardiopatias em protocolos experimentais e em ensaios clínicos iniciais em humanos.¹⁴⁻¹⁸ Diversos trabalhos têm usado células de origens distintas para terapia

celular, como células da medula óssea (mesenquimais ou hematopoéticas), mioblastos esqueléticos, ou, ainda, células que supostamente residem no próprio miocárdio.¹⁹⁻²⁴

Experimentalmente tem sido demonstrada a melhora funcional em animais infartados e transplantados com células obtidas a partir da medula óssea.²⁵ Diminuição da área de fibrose, formação de novos cardiomiócitos e neovascularização são alguns dos achados importantes observados nos trabalhos em terapia celular na cardiologia.^{26,27} Mais recentemente, estudos clínicos também demonstraram estes benefícios associados à melhora da função cardíaca.^{28,29} A mobilização das células da medula óssea pode representar uma alternativa à coleta e injeção destas. A mobilização com fatores de crescimento como G-CSF mostrou-se eficaz na melhora funcional e na sobrevivência de animais infartados.³⁰

Este panorama tem estimulado novas perspectivas de trabalho, desenvolvimento de projetos de pesquisa e tratamento para as doenças cardíacas nos últimos anos.¹⁹ Na doença de Chagas, o primeiro trabalho que se propôs a avaliar o potencial da terapia celular começou a ser desenvolvido no ano de 2002. Neste trabalho utilizou-se o modelo murino, bastante utilizado em estudos experimentais sobre a doença de Chagas. Camundongos foram infectados com a cepa colombiana de *Trypanosoma cruzi*, que é um modelo bem estabelecido para a cardiopatia chagásica crônica. Nos animais infectados observa-se, após um tempo médio de seis a oito meses de infecção, um intenso infiltrado inflamatório, difuso e com apresentação de áreas de fibrose evidenciando um processo de cicatrização pós-inflamação e destruição de fibras cardíacas.³¹ Soares *et al.* realizaram a injeção de células mononucleares obtidas a partir da medula óssea de animais normais ou chagásicos em animais cronicamente infectados pelo *T. cruzi* para observação histológica e quantificação da inflamação e fibrose, podendo-se então avaliar o potencial da terapia celular na cardiopatia de etiologia chagásica. Os resultados mostraram que, a partir de um mês após a injeção das células, houve uma redução da inflamação e da fibrose no grupo de animais chagásicos tratados em comparação ao grupo que não recebeu células. Dois meses após a injeção esta diminuição é ainda maior e se mantém até seis meses depois do transplante celular.³¹

O trabalho mostra que houve migração de células para o tecido cardíaco dos animais chagásicos quatro dias após a injeção e com 15 dias as células se assemelham morfológicamente a fibras cardíacas e apresentam marcação específica de miosina cardíaca.³¹ Ao injetar, nos animais chagásicos, células obtidas a partir da medula óssea de animais também chagásicos, os autores observam os mesmos resultados acima descritos e discutem a importância deste experimento, pois simulam o transplante autólogo também mostrado por Stamm *et al.*, em 2003.³² O transplante autólogo foi então proposto e realizado em pacientes posteriormente. Com os resultados deste trabalho experimental, os autores propõem um estudo piloto em pacientes com o intuito de observar a

segurança da técnica e a possibilidade da realização do método em pacientes chagásicos crônicos.

A proposta foi aprovada pelo Conep (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), tendo sido realizado o primeiro transplante de células mononucleares de medula óssea em paciente e publicada como relato de caso em artigo no ano de 2004.³³ Neste trabalho, os autores descrevem o perfil do paciente, relatam sobre a sua limitação funcional grave, revelam seu esquema de tratamento farmacológico a fim de evidenciar o grau de severidade do quadro patológico, classificando-o como classe funcional III, em uma escala de valor máximo IV, no esquema de classificação internacional estabelecido pela New York Heart Association (NYHA). Foi também avaliado o escore de qualidade de vida de Minnesota, obtido através de questionário aplicado ao paciente.

Sob sedação, as células usadas foram obtidas a partir da punção da medula óssea do osso íliaco, a suspensão celular foi passada em um sistema de filtragem, para remoção de espículas ósseas e pequenos coágulos e, em seguida, foram submetidas a um gradiente de ficol para obtenção das células mononucleares. Cerca de $2,4 \times 10^8$ células foram injetadas no sistema coronariano direito e esquerdo, através de cateter de angioplastia. Foram injetados 10 mL da suspensão na artéria coronária descendente anterior, lentamente, em 10 min, 5 mL na artéria circunflexa e 5 mL na artéria coronária direita. Doença arterial coronariana foi excluída através de coronariografia.³³

O paciente não apresentou nenhuma alteração elétrica nem arritmias durante o procedimento e seus sinais vitais permaneceram estáveis durante o desenvolvimento do protocolo. Não foram observadas alterações bioquímicas nem hematológicas nem nos marcadores indicativos de necrose miocárdica, e quatro dias após o procedimento o paciente recebeu alta hospitalar, ficando sob uso das mesmas medicações usadas anteriormente.³³ Alguns achados indicaram uma melhora funcional, como a diminuição dos diâmetros ventriculares, o aumento de fração de ejeção, classe funcional da NYHA e escore de qualidade de vida de Minnesota.³³

A doença de Chagas possui alguns aspectos particulares dentre as cardiopatias. De caráter inflamatório bem evidente, onde há uma intensa produção de citocinas e fatores quimioatratantes, este ambiente pode favorecer a terapia, pois as células injetadas seriam atraídas para o órgão lesionado com maior eficiência. Não se observou nenhum efeito adverso relacionado à infusão celular. No trabalho experimental foi observado que as células injetadas migram para o coração e se diferenciam em cardiomiócitos.

Um ensaio clínico de fase I, com 28 pacientes, foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos do transplante de células mononucleares de medula óssea em pacientes chagásicos.³⁴ Vinte e cinco dias após o transplante das células, os pacientes também receberam diariamente injeções subcutâneas de G-CSF (Granulokine®) na dose de 5 g/kg durante

cinco dias, para mobilização das células-tronco da medula óssea para o sangue periférico. Neste trabalho não foram observadas complicações diretamente ligadas ao procedimento. Três pacientes evoluíram para óbito durante o segundo mês de acompanhamento, um deles por morte súbita, outro com insuficiência respiratória e hemorragia pulmonar e o terceiro com insuficiência cardíaca em estado terminal, porém nenhum dos óbitos teve associação direta com o transplante das células.³⁴

Os autores não detectaram nenhuma mudança significativa nos níveis dos marcadores de necrose miocárdica 24 horas após a injeção das células, nem mudanças eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ou infarto.³⁴ O número de batimentos ventriculares prematuros em 24 horas tendeu a aumentar, contudo, sem o aumento de episódios de taquicardia ventricular.³⁴ Houve constatação de uma melhora significativa na fração de ejeção, na classificação dos pacientes segundo os critérios da NYHA, no escore de qualidade de vida de Minnesota e no teste de distância percorrida em seis minutos quando comparados valores dos pacientes antes e após a terapia celular. Um aumento dos níveis séricos de sódio foi observado no período entre o 3º e o 14º dia após o transplante e se manteve durante o primeiro e o segundo mês de acompanhamento dos pacientes.³⁴ Os autores concluem que a realização de um ensaio clínico controlado e randomizado, bem como o acompanhamento dos pacientes por um maior período de tempo, corroborando com os achados obtidos neste trabalho, podem sugerir uma nova modalidade terapêutica para os pacientes chagásicos. Estes resultados geraram informação suficiente e contribuíram para a realização de um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com grupo placebo, que visa avaliar a eficiência do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea em quatro tipos diferentes de cardiopatias.³⁵

O ensaio clínico MiHeart Study (*Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies*) reúne quatro ensaios independentes nas patologias específicas e avaliou o efeito da injeção das células em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda e crônica, pacientes chagásicos e cardiomiopatia dilatada. Para cada patologia serão incluídos 300 pacientes, dos quais metade receberá a terapia celular e a outra metade tratamento placebo (solução salina com 5% de soro autólogo).³⁵ Os pacientes serão acompanhados por seis e doze meses após o transplante das células. O desfecho primário é a medida da fração de ejeção e a hipótese do trabalho é a de que os pacientes que receberem células mononucleares de medula óssea autólogas terão um aumento de 5% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando comparados ao grupo controle, avaliados pelo método de Simpson. Este estudo ainda está em andamento no momento.

Com base nos resultados apresentados, a grande questão que se quer discutir é como as células transplantadas

Tabela 1: Resumo dos estudos com terapia celular em doença de Chagas

Fase do estudo	Descrição	Principais resultados	Referência
Pré-clínico	Tratamento com células mononucleares de medula óssea em camundongos com cardiopatia chagásica crônica	- Redução da inflamação e da fibrose nos animais tratados - Migração das células para o tecido cardíaco dos animais tratados	Soares <i>et al.</i> 2004
Pré-clínico	Transplante autólogo de células-tronco mesenquimais cocultivadas com mioblastos esqueléticos em um modelo de doença de Chagas em ratos	- Melhora da função cardíaca - Aumento da neovascularização	Guarita-Souza <i>et al.</i> 2006
Clínico	Transplante autólogo de células mononucleares de medula óssea em paciente com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica - relato de caso	- Ausência de eventos adversos - Melhora da fração de ejeção, da classe funcional (NYHA) e do escore de qualidade de vida	Vilas-Boas <i>et al.</i> 2004
Clínico	Transplante autólogo de células mononucleares de medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica; Ensaio clínico de fase II - 28 pacientes	- Melhora da fração de ejeção, da classe funcional (NYHA) e do escore de qualidade de vida - Aumento da distância percorrida em 6 minutos no teste do corredor e aumento dos níveis séricos de sódio	Vilas-Boas <i>et al.</i> 2006
Clínico	Transplante autólogo de células mononucleares de medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica; Ensaio clínico de fase III (MiHeart Study) - 300 pacientes	Em andamento	Tura <i>et al.</i> 2007

podem atuar na melhora da função cardíaca (Tabela 1). A transdiferenciação das células-tronco tem sido questionada, embora alguns trabalhos na literatura tenham demonstrado esta capacidade das células em se diferenciar em células especializadas.^{29,30} No modelo experimental de cardiopatia chagásica, as células de medula óssea migraram para o coração e apresentaram um fenótipo de cardiomiócitos.³¹ Não se pode, no entanto, descartar a hipótese de fusão celular, pois alguns trabalhos têm demonstrado este fenômeno em terapias celulares.^{36,37} Na doença de Chagas, os processos crônicos de inflamação e fibrose presentes e persistentes que agrirem e geram as alterações funcionais e de condução elétrica deste órgão devem criar um microambiente diferente do ambiente cardíaco normal. Este é um grande foco das pesquisas com células-tronco. É a possibilidade de atuação das células através de efeitos parácrinos, onde o microambiente cardíaco, certamente alterado no indivíduo chagásico, sinaliza a região ou o órgão lesionado atraindo as células para o local da lesão. Estas células poderiam então modular a produção de fatores presentes neste ambiente, gerando um ambiente propício para a reestruturação tecidual a partir das próprias células do tecido.³⁸⁻⁴²

É possível também que células-tronco de outras origens sejam mais eficazes na regeneração das lesões cardíacas na doença de Chagas. Neste sentido, no modelo murino de cardiopatia chagásica, células-tronco obtidas a partir de polpa do dente de leite humano causaram a diminuição de

inflamação e fibrose (dados não publicados). As células humanas provavelmente não se incorporaram ao miocárdio de camundongo, fazendo conexões intercelulares e regeneraram o músculo destes animais. Porém, ao migrarem para o tecido cardíaco danificado, estas células podem ter modulado algum efeito local estimulando a regeneração e a diminuição dos parâmetros avaliados como inflamação e fibrose. Citocinas, quimiocinas, metaloproteinases e seus inibidores são algumas das moléculas alvo que devem ser investigadas, a fim de se avaliar o mecanismo de atuação das células transplantadas no animal chagásico. Com isso poderá ser gerada uma nova modalidade terapêutica mais eficiente para esta enfermidade que acomete um grande número de pessoas e é causa importante de morte dos indivíduos nos países endêmicos para esta doença.

Abstract

Chagas' disease occurs throughout Mexico, Central and South America and still represents a serious threat to public health. The overall prevalence of infection by Trypanosoma cruzi was estimated at 16-18 million cases in 2005 and updated to approximately 28 million people in 2007, according to the World Health Organization. Chronic Chagas heart disease is the most common form of cardiomyopathy in Central and South America and one of the leading causes of death from cardiovascular disease in endemic areas. So far, there is no effective treatment for this disease except for heart

transplantation in individuals who develop a more severe form of the disease. Recent works have shown that the use of stem cells from various sources tested in animal models and in human heart diseases, including myocardial infarction, have resulted in an improvement in aspects such as vascularization, regeneration of the heart muscle, in ejection fraction and in quality of life of individuals treated. These data led researchers to investigate the effects of transplantation of bone marrow mononuclear cells in murine models and chronic chagasic individuals. The present review aims to show the work carried out using cell therapy in chronic Chagas heart disease. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31 (Supl.1):87-92.

Key words: Chagas' disease; cardiomyopathy; stem cells; bone marrow; cellular therapy.

Referências Bibliográficas

- World Health Organization (2004) The World Health Organization report 2004. Changing history. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2004/en/>. Acesso em 06 de agosto de 2008.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, *et al*. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006;355(8):799-808.
- Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97(5):603-12.
- Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. Trends Parasitol. 2003; 19(11):495-501.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, *et al*. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med. 2006;144(10):724-34.
- Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, *et al*. Short report: benznidazole efficacy among Trypanosoma cruzi-infected adolescents after a six-year follow-up. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(5):594-7.
- Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gürtler RE. The challenges of Chagas Disease- grim outlook or glimmer of hope. PLoS Med. 2007;4(12):e332.
- Ribeiro dos Santos R, Soares MBP, Campos de Carvalho AC. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2004;37(6): 490-5.
- World Health Statistics (2005) Disponível em: <http://www3.who.int/statistic/>. Acesso em 06 de agosto de 2008.
- Zago MA, Covas DT (2006) Células-Tronco: A nova fronteira da medicina. São Paulo: Ed. Atheneu. Capítulo 10, 131-144.
- Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Cardiovascular regenerative medicine at the crossroads. Clinical trials of cellular therapy must now be based on reliable experimental data from animals with characteristics similar to human's. Rev Esp Cardiol. 2006; 59 (11):1175-89.
- Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. Am Heart J. 2004;147(3):412-7.
- Informações de Saúde. Indicadores e Dados Básicos, da Rede Interagencial de Informações para a Saúde-RIPSA. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 06 de agosto de 2008.
- Sunkomat JN, Gaballa MA. Stem cell therapy in ischemic heart disease. Cardiovasc. Cardiovasc Drug Rev. 2003;21(4):327-42.
- Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy for cardiac diseases. Curr Opin Hematol. 2004;11(6):399-403.
- Ebelt H, Jungblut M, Zhang Y, Kubin T, Kostin S, Technau A, *et al*. Cellular cardiomyoplasty: improvement of left ventricular function correlates with the release of cardioactive cytokines. Stem Cells. 2007;25(1):236-44.
- Fazel S, Cimini M, Chen L, Li S, Angoulvant D, Fedak P, *et al*. Cardioprotective c-kit+ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines. J Clin Invest. 2006;116(7):1865-77.
- Kalil RA, Ott D, Sant'Anna R, Dias E, Marques-Pereira JP, Delgado-Cañedo A, *et al*. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear stem cells by mini-thoracotomy in dilated cardiomyopathy: technique and early results. Sao Paulo Med J. 2008; 126(2):75-81.
- Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. Nature. 2008;451(7181):937-42.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003;114(6):763-76.
- Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, *et al*. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. Nature 433, 647-653.
- Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gausin V, Mishina Y, *et al*. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(21):12313-8.
- Anversa P, Leri A, Rota M, Hosoda T, Bearzi C, Urbanek K, *et al*. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. Stem Cells. 2007;25(3):589-601.
- Souza LC, Carvalho KA, Rebelatto C, Senegaglia A, Furuta M, Miyague N, *et al*. Combined transplantation of skeletal myoblasts and mesenchymal cells (cocultivation) in ventricular dysfunction after myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2004;83(4):294-9:288-93.
- Olivares EL, Ribeiro VP, Werneck de Castro JP, Ribeiro KC, Mattos EC, Goldenberg RC, *et al*. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):H464-70.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, *et al*. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 2001;410(6829):701-5.
- Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, *et al*. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J Clin Invest. 2001; 107 (11): 1395-402.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, *et al*. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation. 2003;107(18):2294-302.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, *et al*. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet. 2003;361(9351):45-6.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, *et al*. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(18):10344-9.
- Soares MB, Lima RS, Rocha LL, Takyia CM, Pontes-de-Carvalho L, de Carvalho AC, *et al*. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. Am J Pathol. 2004;164(2):441-7.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge

- H, *et al.* Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361(9351):45-6.
33. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho Filho JA, Almeida A, Mota A, *et al.* Transplante de células de medula óssea para o miocárdio em paciente com insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas. Relato de caso. *Arq. Bras. Cardiol*. 2004; 82: 185-187.
34. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, *et al.* Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):159-66.
35. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, *et al.* Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies - MiHeart Study. *Trials*. 2007;8:2.
36. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, *et al.* Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425 (6961):968-73.
37. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sävén P, Röhl W, Hescheler J, *et al.* Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10(5):494-501.
38. Psaltis PJ, Zannettino AC, Worthley SG, Gronthos S. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair. *Stem Cells*. 2008;26(9):2201-10.
39. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*. 2003;101(9):3722-9.
40. Rasmusson I, Ringdén O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res*. 2005;305 (1):33-41.
41. Patel SA, Sherman L, Munoz J, Rameshwar P. Immunological properties of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008;56(1):1-8.
41. Hoogduijn MJ, Crop MJ, Peeters AM, Van Osch GJ, Balk AH, Ijzermans JN, *et al.* Human heart, spleen, and perirenal fat-derived mesenchymal stem cells have immunomodulatory capacities. *Stem Cells Dev*. 2007;16(4):597-604.

Avaliação: O tema apresentado consta da pauta elaborada pelo editor, Professor Milton Artur Ruiz e coeditores deste suplemento, Professores Sergio Paulo Bydlowski e Adriana Seber.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 27/08/2008

Aceito: 13/10/2008