

CÉLULAS-TRONCO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Stem cells and treatment of chagasic cardiomyopathy: A systematic review

Lis M. R. de Sá¹; Silvia L. M. Cal²; Carlos P. Nunes³

¹ Graduanda do curso de medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos

².Psicóloga clínica, Doutora e Mestre em saúde humana, EBMSP Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

³.Professor do curso de medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A doença de chagas é um problema de saúde importante, com incidência prevalente em áreas tropicais, onde o paciente pode desenvolver uma cardiopatia chagásica, levando a uma piora da qualidade de vida. A doença, que já demandou muitos estudos, tem, agora, nas pesquisas com células-tronco, uma alternativa promissora diante dos tratamentos convencionais. A doença cardíaca resulta em alta morbimortalidade, justificando a relevância deste estudo. **Objetivos:** Conhecer a efetividade e os benefícios encontrados no tratamento com células-tronco na cardiomiopatia chagásica. **Métodos:** Realizou-se pesquisa em bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs. Foram incluídos artigos em inglês e português, publicados nos últimos quinze anos, todas as faixas etárias e excluídas revisões sistemáticas e experiências em animais, bem como artigos de outras línguas que não o inglês e o português. **Resultados:** Foram selecionados quatro para compor os resultados que preencheram os critérios. Um constatou melhora dos critérios avaliados nos pacientes estudados, outro também constatou melhora, mas de forma equivalente ao grupo controle, um terceiro mostrou a ação das células nas áreas de lesão cardíaca e o quarto artigo demonstrou hipocaptção em áreas isquêmicas. **Conclusões:** Os resultados apresentados nos artigos mostram boas respostas e recuperação dos pacientes, o que indica o importante papel que as células-tronco podem desempenhar no tratamento. O número reduzido de artigos consistentes encontrados, porém, revela que ainda há carência de estudos e maior aprofundamento.

Descritores: doença de chagas; cardiomiopatia chagásica; células-tronco.

ABSTRACT

Background: Chagas disease is an important health problem, especially in tropical areas where the patient may develop Chagas' heart disease, leading to a decrease on the quality of life. Stem cells appear as a promising alternative to the current treatments. Heart disease still is a high morbidity and mortality disease, justifying the relevance of this study. **Aims:** To make a systematic review, to know the effectiveness and the benefits found in the treatment with stem cells in Chagas cardiomyopathy and to collaborate with the understanding on the role of the use of the stem cells in the treatment of cardiac diseases like the chronic Chagas' heart disease. **Methods:** Conducted research in databases PubMed, SciELO, Lilacs. Were included English or Portuguese articles, published in the last fifteen years, all age groups, that developed the descriptor subjects. Were excluded articles from languages other than English and Portuguese,

systematic reviews and animal experiments. **Results:** Four articles were selected to compose the results that fulfilled the criteria. One found improvement in the criteria evaluated in the studied patients, one also found improvement, but in an equivalent way to the control group, one demonstrated the action of the cells in the areas of cardiac lesion and one demonstrated hypocaptation in ischemic areas. **Conclusion:** The results presented in the articles show good responses and patient recovery, indicating the important role that stem cells can play in the treatment. The reduced number of consistent articles found, however, reveals that there is still a lack of studies and deepening.

Keywords: chagas disease; chagas cardiomyopathy; stem cells.

1. INTRODUÇÃO

A doença de chagas (DC) é uma doença tropical causada pelo protozoário flagelado *trypanosoma cruzi* (1). Descoberta em 1909, ainda é um problema de saúde importante na América Latina, e atualmente tem afetado também áreas não endêmicas como Europa e EUA. Estima-se que em torno de 8 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente e 50 mil novas infecções ocorram por ano(2).

A transmissão se dá pelo vetor triatomíneo (barbeiro) e também de forma congênita, pela transfusão sanguínea, transplante de órgãos, acidentes de laboratório e ingestão alimentar(1).

As células-tronco são células de linhagens indiferenciadas, precursoras, com capacidade ilimitada de diferenciação em diversos tipos celulares com funcionalidade normal e autorrenovação, ou seja, se multiplicam mantendo a característica indiferenciada (3–5). Essas capacidades levam a pensar que essas células tenham capacidade de regenerar o tecido onde se encontram quando há lesão (4), quando aplicado à cardiomiopatia chagásica pode ser uma possibilidade de tratamento. As células mononucleares derivadas de medula óssea (CMMO) tem alto nível de plasticidade e quando injetadas podem liberar peptídeos no miocárdio e células progenitoras cardíacas, ajudando na regeneração desse miocárdio, a migração dessas células ainda não é bem compreendida (6).

A realização deste trabalho se justifica levando em consideração a alta morbimortalidade devido às doenças cardíacas, ainda hoje, em todo o mundo e o fato de que a cardiomiopatia chagásica tratada de maneira convencional, como as outras insuficiências cardíacas – com o uso de diuréticos, betabloqueadores, IECA e espirolactona (7), leva a uma maior qualidade de vida e melhora o prognóstico do doente, impedindo a progressão do dano, mas não cura (8). Em

muitos casos é necessário o transplante cardíaco, o que não é uma realidade para todos, devido a pouca quantidade de doadores, alto custo cirúrgico e supressão do sistema imune.

2.OBJETIVOS

Primário: Fazer uma revisão sistemática sobre o tratamento com células-tronco na cardiomiopatia chagásica e

Secundários:

1. Colaborar com o entendimento público sobre o papel desempenhado pelo uso das células-tronco no tratamento de doenças cardíacas como a DCCC.
2. Conhecer a efetividade e os benefícios encontrados neste tipo de tratamento da doença.

3.MÉTODOS

Este artigo trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs como fontes de pesquisa, no período de janeiro à março de 2017, utilizando os descritores: “células-tronco na cardiomiopatia chagásica” (stem cells in chagas cardiomyopathy), “doença de chagas” (chagas disease), “cardiomiopatia chagásica” (chagas cardiomyopathy), “células-tronco” (stem cells). Foram encontrados cinquenta e seis artigos e destes, vinte e cinco foram selecionados para melhor análise. Aplicando os critérios de exclusão foram selecionados dezessete artigos para compor o embasamento teórico do trabalho e, destes, oito foram excluídos por se tratarem de estudos com animais e cinco por se tratarem de revisões. Os quatro restantes foram selecionados para os resultados por se tratarem de estudos em seres humanos e se enquadrarem nos critérios estabelecidos. Os critérios de inclusão foram: 1) Línguas inglesa ou portuguesa, 2) publicados nos últimos 15 anos (2002-2017), 3) todas as faixas etárias, 4) desenvolvimento dos assuntos dos descritores. Foram excluídos artigos: 1) fora do tema, 2) outras línguas que não o inglês e o português, 3) revisões sistemáticas, 4) experiências em animais. Realizou-se também, consulta nas listas de referências dos artigos selecionados. As conclusões finais deste estudo se deram por meio de análise crítica dos artigos selecionados. Devido ao modelo de estudo, não se faz necessária à abordagem de aspectos éticos.

4.RESULTADOS

Conforme citado no tópico acima, a pesquisa nas bases de dados, levaram a cinquenta e seis artigos, sendo trinta e quatro do PubMed, dez do SciElo e doze do Lilacs. Aplicando os critérios estabelecidos chegamos a dezessete artigos para embasamento teórico e quatro artigos para compor os resultados (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma para seleção dos estudos das referências e dos resultados.

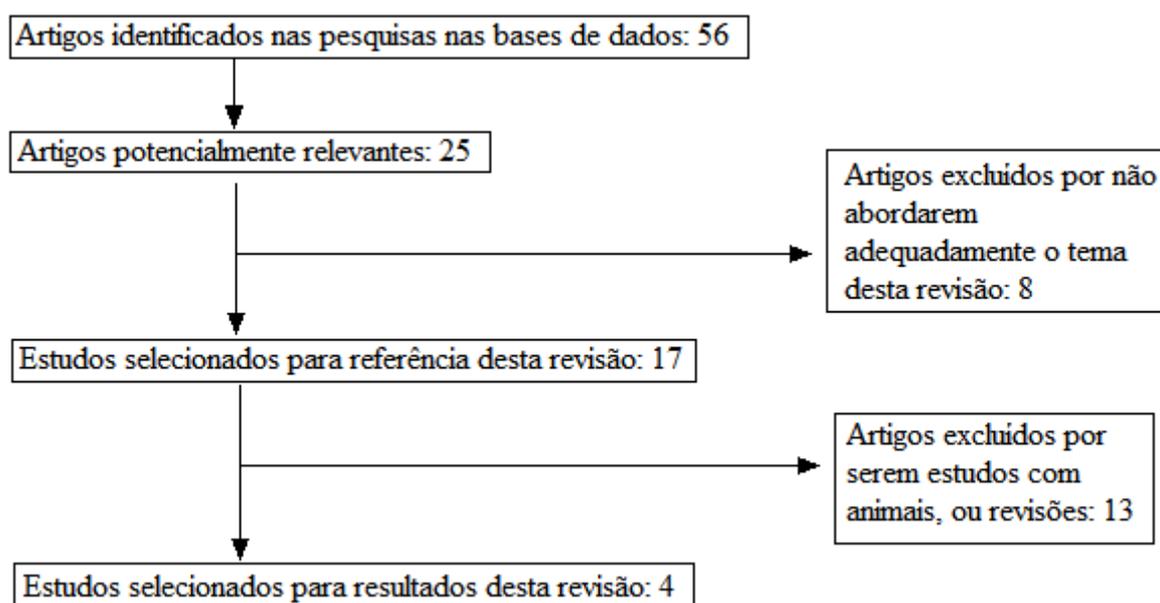


Tabela 1. Resultados da revisão de literatura em cardiomiopatia chagásica.

Autor	Desenho	População	Resultados
Jacob et al. (2007) (9)	Relato de caso	N: 1 Id: 50 Sexo: Masculino	O estudo demonstra a significativa captação de células-tronco pelas áreas fibróticas cardíacas antes não captantes.
Vilas-Boas et al. (2011) (10)	Ensaio Clínico (não randomizado)	N: 28 pacientes Id: 52,2 ± 9,9 (20-70) Sexo: 24 masculinos NYHA: III e IV EQV: 50,9 ± 11,7 FEVE (%): 20,1 ± 6,8 TC 6 min: 355 ± 136	NYHA: ±II EQV: ± 23 em seis meses FEVE: aumento relativo de ± 20% TC 6 min: ±450 m em seis meses Óbitos: quatro (4) em seis meses
L.M. Barbosa da Fonseca et al. (2011) (11)	Estudo transversal	N: 6 Id: 49-62 Sexo: 5 masculino, 1 feminino NYHA: III FEVE (%): ±27,16	As imagens cintilográficas revelaram uma absorção de 2,3% ± 0,6 do total infundido radioatividade no coração após 24 horas. A infusão restante foi distribuída principalmente para o fígado e o baço. Dos 102 segmentos analisados, a fixação ocorreu em 36%. Segmentos com perfusão tinham maior fixação (58,6%). Não havia correlação entre o número de células injetadas e o número de segmentos com fixação de células marcadas para cada paciente.

<p>Ribeiro dos Santos et al (2012) (12).</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>N: 183 (90 no grupo de transplante, 93 no grupo placebo). Id: ± 52,4 (18-75) Sexo: 126 masculino NYHA: II-IV EQV: ± 44.5 grupo placebo, ±46,3 grupo de transplante. FEVE: 26,1 TC 6 min: 370.2 m no grupo placebo, 363.5 no grupo transplante.</p>	<p>NYHA: I-IV, houve uma diminuição dos pacientes em III e IV, aumento em I e II. EQV: grupo placebo ±21.2 em seis meses, 22.6 em 12 meses, grupo transplante ±25.3 em seis meses, 22.3 em 12 meses. FEVE: grupo placebo 29.65% em seis meses, 31.1% em 12 meses, grupo transplante 29.3% em seis meses, 30.2% em 12 meses. TC 6 min: grupo placebo 416.6 em seis meses, 416.0 em 12 meses, grupo transplante 422.7 em seis meses, 427.8 em 12 meses. Óbitos: 35</p>
--	-----------------------------------	---	--

N = número, Id = idade, NYHA = classe funcional segundo a New York Heart Association, EQV = escore de qualidade de vida, FEVE = fração de ejeção no ventrículo esquerdo, TC 6 min = teste de caminhada de 6 min em corredor.

5.DISSCUSSÃO

O ciclo do trypanossoma se inicia quando o triatomíneo suga o sangue do hospedeiro que contém a forma tripomastigota do protozoário, quando passa pelo intestino do vetor é transformado em epimastigota, eles se dividem e depois de três a quatro semanas já estão na forma infecciosa, flagelada e não divisível, tripomastigota, sendo liberada nas fezes do vetor e contaminarão o hospedeiro a partir de mucosas ou descontinuidade de pele. Uma vez no hospedeiro o parasita entra na célula e se transforma no amastigota (forma intracelular, arredondada e não flagelada (13)) e se divide no citoplasma por divisão binária até o rompimento celular quando já está novamente na forma tripomastigota flagelado que se espalha pela corrente sanguínea e linfa infectando outras células. Aparentemente, células reticuloendoteliais (células fagocitárias), do

sistema nervoso e muscular, incluindo o músculo cardíaco, são as células infectadas preferencialmente. O tripomastigota do sangue pode ser sugado por outro triatomíneo e infectar um novo hospedeiro fechando o ciclo (1).

A doença tem duas fases: aguda e crônica. A aguda costuma ser assintomática ou manifesta sintomas autolimitados, já a doença crônica costuma levar a problemas cardíacos e gastrointestinais que trazem os sintomas típicos da doença. O coração é o órgão mais afetado em pessoas com a infecção crônica (1,2).

Na forma aguda da doença, após um período de incubação, o hospedeiro pode desenvolver alguns sinais e sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, febre, conjuntivite, calafrios, irritação meníngea além de linfadenopatia e hepatoesplenomegalia e pode também apresentar o sinal de *Romaña* que consiste em edema periorbitário unilateral no local de entrada do parasita. Na análise laboratorial pode haver anemia, trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas e cardíacas (1).

Miocardite, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) podem se desenvolver na fase aguda de alguns pacientes. Arritmias, bloqueio cardíaco ou ICC são indicativos de mau prognóstico.

Frequentemente, crianças morrem de miocardite ou meningoencefalite da DC aguda, no entanto muitas pessoas desenvolvem uma resposta imune celular e humoral específica que diminui a parasitemia e os sinais e sintomas somem completamente entrando na fase indeterminada da doença em dois a quatro meses. Essa fase pode durar meses ou persistir de forma estável sem outras manifestações clínicas (1).

O diagnóstico primário na fase aguda é parasitológico, enquanto o sorológico geralmente está negativo.

A doença cardíaca chagásica crônica (DCCC) pode se apresentar de maneira insidiosa como ICC ou de forma abrupta como arritmia ou evento tromboembólico. A cardiomiopatia dilatada é um evento importante que pode ocorrer anos após a infecção. Aneurisma apical do ventrículo esquerdo é uma marca registrada da DCCC. Podemos encontrar hipertrofia miocelular e fibrose que substitui tecido danificado, é uma cardiomiopatia inflamatória caracterizada por uma miocardite fibrosante crônica. Ocorre destruição de tecido de condução levando a distúrbios de condução do nódulo AV e intraventricular, levando a um

comprometimento progressivo da função contrátil do miocárdio. Ainda não se sabe porque alguns pacientes da fase indeterminada desenvolvem ou não a DCCC, mas tem crescido a idéia de que a persistência do parasita e a resposta imune parasitária tem um grande papel (1,2).

As células-tronco podem ser encontradas no embrião, no adulto e são divididas em totipotentes, pluripotentes e multipotentes. As totipotentes podem se transformar em qualquer tipo celular podendo gerar organismos completos e funcionais, a exemplo das células embrionárias, mas desaparecem rapidamente após fecundação. As pluripotentes geram qualquer tipo de tecido, mas não organismos inteiros, a parte interna dos blastocistos é um exemplo. Quando provenientes da medula óssea podem gerar células da pele, ossos, cartilagem, músculos, tecido conjuntivo e sangue. As células multipotentes estão presentes em adultos e são mais diferenciadas. Encontradas em certo tecido, originam apenas aquele tipo tecidual, fazendo reparos. A existência desse tipo é, em certa medida, contestada (5).

No adulto, o local mais estudado é a medula, nela encontramos células-tronco do tipo hematopoético e mesenquimal (ou esquelético) (4,5). Além disso no adulto encontramos células-tronco neurais em diferentes regiões cerebrais, células-tronco do tecido muscular derivada dos músculos, todas com características multipotentes (4).

Acredita-se que as células mesenquimais possam sofrer diferenciações distintas, dependendo do tipo de estímulo que recebe, no meio em que se encontra., como por exemplo, o TGF- β (fator de transformação do crescimento beta) e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina. A célula mesenquimal estimulada, se divide assimetricamente gerando uma célula multipotente idêntica à célula-mãe e outra mais bem diferenciada (4).

O estudo das células-tronco na cardiomiopatia chagásica em humanos parece ainda ser inicial, isso se evidencia pelo número de artigos encontrados. Dos quatro artigos selecionados, um é um relato de caso e dois são ensaios clínicos (sendo apenas um randomizado) e um é estudo transversal.

Os mecanismos que permitem a melhora do paciente ainda não são bem compreendidos, e embora pareça haver fatores motivacionais, a rápida e efetiva resposta dos pacientes encontrada nos estudos sugere também efeitos clínicos, acredita-se que as células sofram transdiferenciação, fusão celular e efeitos

parácrinos (14), sua ação ocorre no tecido danificado como comprovado no estudo de Jacob e colaboradores (2007).

O estudo de Jacob e colaboradores (2007) perfundiu o miocárdio de um paciente chagásico e com cardiomiopatia, com ^{99m}Tc (Tecnécio sestamibi) o que permitiu a percepção de áreas de hipocaptação, em seguida foi submetido ao transplante de células-tronco obtidas por punção da crista ilíaca onde parte dessas células foram marcadas com ^{99m}Tc e se observou que grande quantidade delas se dirigiu às áreas não captantes. Esse estudo se faz importante pois, embora não tenha como objetivo verificar a eficácia do procedimento e seu desfecho, além de ser realizado com apenas um paciente, mostra que realmente há uma predileção das células-tronco pelas áreas cardíacas fibróticas – o que indica sua ação em tais tecidos -, aumentando a probabilidade de sua relação com uma possível melhora dos pacientes.

O artigo de Vilas-Boas e colaboradores trata de um ensaio clínico em um *follow up* de seis meses (2010) onde, assim como no estudo de Jacob e colaboradores, foram aspiradas células da medula óssea a partir de punções da crista ilíaca do próprio paciente, foi feita a filtragem de resíduos até sobraem células mononucleares que foram diluídas em solução salina e foram injetadas nos sistemas coronarianos direito e esquerdo. O procedimento descrito não demonstrou indução de isquemia ou arritmias, mostrando ser um processo seguro e, por se tratar de células do próprio paciente, não houve rejeição. No estudo é possível identificar uma melhora significativa dos pacientes com o transplante de células-tronco da medula óssea, que se mantém durante o acompanhamento. A FEVE teve um aumento relativo de $\pm 20\%$, a qualidade de vida medida pelo Questionário de Minnesota passou de ± 50.9 para ± 23 , a capacidade funcional medida pela distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos aumentou um pouco (± 100 m) e o NYHA que se encontrava entre III e IV, passou para II em 6 meses. Há, entretanto, uma falha nesse estudo, pela falta de um grupo controle para melhor avaliação e comparação dos resultados.

O estudo de Barbosa da Fonseca e colaboradores (2011) seleciona seis pacientes. Células foram aspiradas através de punções da crista ilíaca e marcadas com ^{99m}Tc e ^{201}Tl (Cloreto de Tálíio radioativo), permitindo, assim – como no estudo de Jacob e colaboradores -, a percepção das áreas de captação e fixação dessas células-tronco. A cintilografia revelou absorção de $5.4\% \pm 1.7$,

de $4.3\% \pm 1.5$ e de $2.3\% \pm 0,6$ da radioatividade no coração, respectivamente, após uma hora, três horas e 24 horas e o restante distribuiu-se em fígado, rins, bexiga e baço principalmente. Observou-se que nas áreas cardíacas de hipoperfusão, houve hipocaptção do ^{99m}Tc e nas áreas de hipocinesia percebidas no ecocardiograma, houve hipocaptção do ^{201}Tl . Embora o ^{99m}Tc tenha sido detectado no coração por 24 horas demonstrando sua captação pelo tecido cardíaco, concluiu-se que sua fixação foi heterogênea e limitada. Nos locais com defeitos de perfusão o marcador, quando encontrado, foi em pequena quantidade, indicando que pacientes com esses defeitos podem ter um resultado limitado do tratamento, enquanto pacientes não isquêmicos podem ter bom aproveitamento.

No estudo de Ribeiro dos Santos e colaboradores (2012), temos um grupo controle e maior número de participantes na pesquisa, o que faz do trabalho melhor fonte para avaliação. Foram randomizados 183 pacientes, separando 90 para o grupo de tratamento com as células-tronco e 93 para o grupo placebo. Nele também encontramos melhora dos pacientes, a FEVE aumentou 4.1% em 12 meses no grupo das células-tronco, enquanto o grupo controle aumentou 5.1% no mesmo tempo, o teste de caminhada de 6 minutos do grupo placebo aumentou 45.8 metros, enquanto o grupo de transplante aumentou 64.3, já o NYHA houve um recuo semelhante em ambos os grupos para a classificação I e II. Os resultados entre grupo placebo e grupo transplante não se diferenciaram muito, o que poderia significar que não há vantagens entre esse tipo de tratamento e os já utilizados. O autor, entretanto, afirma que isso pode ocorrer devido à base patológica complexa da doença de chagas ou que talvez essas células não induzam a cardiomiogênese e sim apenas uma angiogênese que melhoraria o quadro do paciente. O procedimento realizado para obtenção das células-tronco foi o mesmo utilizado por Jacob e colaboradores e Vilas-Boas e colaboradores e também não tiveram efeitos adversos sérios ou arritmias o que comprova sua segurança.

Os estudos avaliados levam a crer que a retirada de células-tronco e seu transplante para área cardíaca são procedimentos seguros e que podem trazer melhora ao paciente. Outras opções de tratamento celular com potencial de segurança ainda maior têm sido cogitadas para o futuro.

As células-tronco pluripotentes, previamente diferenciadas em células cardíacas, são uma boa possibilidade futura, evitam problemas como rejeição pelo sistema imune do paciente e não apresentaram potencial carcinogênico. Mas diferenciação em um tipo específico celular ainda não é bem dominada pelos pesquisadores. Apesar disso, é impossível falar de futuro da medicina regenerativa com potencial curativo da cardiomiopatia chagásica, sem falar das células pluripotentes (15). Essa é uma forma de assegurar que novas células cardíacas estão sendo formadas para substituir as danificadas, e não apenas esperar que essa diferenciação ocorra sozinha.

Na revisão realizada por Campos de Carvalho também se chega à conclusão de que não há evidências de regeneração cardíaca, mas a transfusão de células melhora a função cardíaca. Esse achado é atribuído aos efeitos parácrinos, podendo ser uma terapia importante nas fases finais da cardiopatia chagásica (16). Muratori sugere que este tratamento abre novas portas para os pacientes em fase final, que teriam como última opção o transplante cardíaco, cujas limitações já foram mencionadas (7).

6. CONCLUSÃO

Percebe-se, com esta revisão e a análise dos estudos citados, que a utilização das células-tronco pode desempenhar decisivo papel no tratamento das doenças cardíacas chagásicas, já que as células agem no tecido danificado e não apresentam grandes riscos aos pacientes. Os trabalhos obtiveram resultados positivos (apesar de pouca diferença com grupo placebo) e recuperação dos pacientes envolvidos nos estudos, principalmente em pacientes sem hipoperfusão e hipocinesia, indicando a certa efetividade de tal tratamento. Embora os achados pareçam promissores, ainda não se tem estudos suficientes em seres humanos, e há claramente uma escassez de trabalhos, principalmente estrangeiros, mais recentes e de maior significância, talvez pela maior incidência da doença em países da América Latina.

Faz-se necessário o desenvolvimento de novas terapias para a reversão das lesões e o tratamento com células-tronco vem sendo muito investigado como uma boa opção (17), apesar de ainda não haver comprovação quanto à regeneração cardíaca.

É inegável a vantagem de ser um procedimento não medicamentoso, fisiológico e sem rejeição (14), que traz grandes benefícios para os doentes, porém, ainda são necessários mais estudos que comprovem, validem e consolidem este tipo de tratamento, para que assuma um papel definitivo na terapêutica das cardiomiopatias chagásicas.

7.REFERÊNCIAS

1. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, Shirani J, Carvalho ACC, Spray DC, et al. Perspectives on Trypanosoma cruzi-Induced Heart Disease (Chagas Disease). *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 May; 51(6):524–39.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul; 104(suppl 1):152–8.
3. Santos RR dos, Soares MBP, Carvalho ACC de. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004 Dec; 37(6):490–5.
4. Bydlowski SP, Debes AA, Maselli LMF, Janz FL. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009 May; 31:25–35.
5. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. *R Ci méd biol, Salvador*. 2003; 2(2):251–6.
6. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Células da medula óssea e reparo cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Aug 1; 87(2):71–2.
7. Muratore CA, Baranchuk A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Aug 9; 6(1):593–601.
8. Silva D, Souza BF, Azevedo C, Vasconcelos J, Carvalho R, Soares MB, et al. Intramyocardial transplantation of cardiac mesenchymal stem cells reduces myocarditis in a model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(4):81.
9. Jacob JLB, Salis FV, Ruiz MA, Greco OT. Transplante de Células-tronco marcadas para o miocárdio de paciente com doença de chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Aug; 89(2):e10–1.
10. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota ACA, Almeida AJG, et al. Transplante de células da medula óssea na insuficiência cardíaca chagásica: relato da primeira experiência humana. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Apr; 96(4):325–31.
11. Fonseca LMB, Xavier SS, Castro PHR, Lima RSL, Gutfilen B, Goldenberg RCS, et al. Biodistribution of bone marrow mononuclear cells in chronic chagasic cardiomyopathy after intracoronary injection. *Int J Cardiol*. 2011 Jun; 149(3):310–4.
12. Santos RR, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi A, Cunha AB, et al. Cell

Therapy in Chagas Cardiomyopathy (Chagas Arm of the Multicenter Randomized Trial of Cell Therapy in Cardiopathies Study): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2012 May 22; 125(20):2454–61.

13. Abbas AK, Nelson F, Vinay K, Aster J. Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 8 Ed. Elsevier; 2010.

14. Vilas-Boas F, Feitos GS, Soares MBP, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJG, et al. Resultados iniciais do transplante de células de medula óssea para o miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Aug; 87(2):159–66.

15. Carvalho AB, Carvalho ACC. Heart regeneration: Past, present and future. *World J Cardiol*. 2010; 2(5):107.

16. Carvalho ACC, Goldenberg RCS, Jelicks LA, Soares MBP, Santos RR, Spray DC, et al. Cell Therapy in Chagas Disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009; p.1–6.

17. Corso CD, Carvalho ACC. Cell therapy in dilated cardiomyopathy: from animal models to clinical trials. *Brazilian J Med Biol Res*. 2011 May; 44(5):388–93.