

ACADÊMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA – AC&T
HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

DANDARA MARQUIS SEQUEIRA DIAS

APLICAÇÃO DE CELULAS TRONCO EM PACIENTES CARDIOPATAS
CHAGASICOS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2012

DANDARA MARQUIS SEQUEIRA DIAS

APLICAÇÃO DE CELULAS TRONCO EM PACIENTES CARDIOPATAS
CHAGASICOS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2012

SÚMARIO

INTRODUÇÃO.....	4
2.0. OBJETIVO.....	6
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
3.1 – História.....	7
3.2 - Aspectos epidemiológicos.....	8
3.3 - Mecanismo de transmissão.....	9
3.3.2- Transmissão congênita.....	10
3.4 - Agente Etiológico.....	11
3.5 – Diagnostico.....	12
3.5.1 – Fase Aguda.....	12
3.5.2 – Fase Crônica.....	13
3.6– Aspectos Patológicos do coração chagásico..	14
3.6.1 – Forma Crônica Cardíaca.....	14
3.7 - Tratamento da forma cardíaca da DC.....	16
3.7.1- Tratamentos.....	16
3.7.1.1 – Medidas Gerais.....	16
3.7.1.2 – Tratamento Medicamentoso.....	16
3.7.1.3 – Tratamento cirúrgico.....	17
4.0 - Uma nova perspectiva de tratamento.....	18
5.0 – Célula – Tronco (CT).....	19
5.1 – Classificação das células – tronco.....	19
5.1.1 – Células - tronco totipotente.....	19
5.1.2 – Células– tronco pluripotentes.....	19
5.1.3 – Células – tronco oligopotente.	20
5.1.4 – Células – tronco onipotentes.	20
5.1.5 – Células – Tronco Multipotente.....	20
5.1.6 – Celulas – tronco embrionárias (CTEs).....	20
5.1.7 – Células – Tronco Adultas (CTAs).....	20
5.1.8 – Células – Tronco Hematopoéticas.....	21
5.1.9 – Célula – Tronco Mesenquimais (CTMs).....	21
6.0 – Aplicação de células – tronco em cardiopatias.....	22
7.0 – A terapia celular na Doença de Chagas.....	23
8.0 – O Procedimento.....	25
9.0 – Melhoras Sintomáticas Após Transplante.....	26
10.0 – Discussão.....	27
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos uma nova área da medicina vem tendo destaque e sendo, dia á dia explorada em busca de novas terapias exequíveis, para algumas doenças. As quais já foram esgotadas as possibilidades terapêuticas. (ANVERSA et al. 2007)

Falamos da medicina regenerativa, que está despertando a cada dia, a atenção dos pesquisadores. Esta consiste na utilização de células tronco, fatores de crescimento e diferenciação celular e biomateriais que permitem ao próprio organismo reparar tecido e órgãos lesados. (SOARES, SANTOS; 2009)

Assim com o mundo científico voltado para o estudo, pesquisa e resultados desta podem encontrar soluções para doenças como; Parkinson, Alzheimer, diabetes, osteoartrites, artrites reumáticas, doenças do coração e sanguíneas, entre muitas outras não relacionadas aqui, (BRAILE; GODOY, 2005), associando essa nova forma de terapia celular através das células tronco, com as descobertas já anunciadas e publicadas, ganhando destaque, pesquisas em pacientes com cardiopatias, assim estudando resultados apresentados, foi observado que a cardiopatia chagásica tem apresentado resultados favoráveis com a aplicação das células tronco adulto(utilizadas nesta pesquisa), e por se tratar de uma doença com altos níveis de prevalência global da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*, (GRECO, 2007).

A cardiopatia chagásica, uma doença que afeta milhões de indivíduos na América Latina, é uma

doença para a qual não há nenhum tratamento eficaz. Esta doença é caracterizada por uma resposta inflamatória que leva à destruição progressiva do miocárdio, resultando em cardiomegalia e insuficiência cardíaca congênita, levando a morte o indivíduo (Santos et al, 2004).

Paciente chagásico hoje, não tem muitas possibilidades de tratamento eficaz, as possibilidades que são oferecidas, seria o tratamento através de fármacos, o que lhe reduz as atividades físicas normais, e aos afazeres do dia a dia, ou temos ainda uma possibilidade que vai além das reais possibilidades do paciente, o transplante de órgãos traria a possibilidade de uma nova vida, já que o seu coração novo seria, sadio e sem nenhuma cardiopatia limitando os seus afazeres, (MARIN – NETO et al, 1999).

Por este motivo a terapia celular se mantém em evidência no mundo atual, pelo fato de que esta estratégia se propõe a estabelecer condições de melhora ou manutenção da qualidade de vida de indivíduos acometidos por esta patologia que ainda não tem uma condição de tratamento adequada, (EMERCKI, 2007).

2.0 - OBJETIVO

Realizar uma atualização da literatura dentro do tema Perspectivas da aplicação de células tronco da medula óssea no tratamento de cardiomiopatia chagásica, revisando e buscando novas pesquisas e atualizações da literatura.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – História.

A Doença de Chagas(DC) vem afligindo a humanidade há cerca de 4.000 anos, com evidências pela recuperação de material genético do *T. Cruzi* em cadáveres sul americano mumificado. (Marin - Neto, 1999)

Oficialmente a DC foi descoberta no Brasil através das pesquisas de Carlos Chagas, medico sanitaria e cientista, que trabalhou como pesquisador e clinico, Carlos Chagas como um profissional atuante na saúde do país, iniciou sua carreira dedicando-se ao combate da malária. Mais ganhou destaque após a descoberta do protozoário *Trypanossoma cruzi*, cujo nome foi uma homenagem ao amigo Oswaldo Cruz, assim ganhado renome por ser o único e primeiro cientista a descrever uma doença infecciosa: o patógeno, o vetor (Triatomíneo), o hospedeiro, as manifestações clínicas e a epidemiologia. (MARIN – NETO e al, 1999)

No ano de 1909, inicio do século XX, há 100 anos atrás exatamente, Carlos Chagas levou ao conhecimento da comunidade científica a DC, assim ganhando renome nacional e internacional (FIOCRUZ, 2009).

3.2 - Aspectos epidemiológicos.

Estudos epidemiológicos no Brasil avaliaram as manifestações clínicas e a mortalidade que estão associadas à cardiopatia chagásica.

As taxas de mortalidade e morbidade variam de região para região no país, devido a características relativas das cepas parasíticas, como fatores climáticos, genéticos, condições alimentares e de higiene, fatores socioeconômicos, e políticas de saúde da região, não tendo como ter uma notificação epidemiológica de inteira confiança, (DIAS, 1986). Entretanto a prevalência da doença é em populações rurais, onde podemos encontrar insetos vetores da doença.

Já a prevalência da doença no Brasil não é ignorada, índices mostram que à cerca de 2 milhões de pacientes chagásicos na fase crônica da doença no país. A fase crônica da doença constitui uma forma clínica muito avançada e tardia da infecção pelo *T. cruzi* de último estágio para o paciente. (DIAS, SILVEIRA, SCHOFIELD. 2002)

3.3 - Mecanismo de transmissão.

A transmissão da doença pode ser acometida por duas formas a transmissão vetorial e transmissão congênita.

3.3.1- Transmissão Vetorial.

Este tipo de transmissão é considerado o mecanismo primário de transmissão e difusão da doença, esta ocorre por intermédio do vetor, insetos triatomíneos, cujo nas fezes encontra – se a forma infectada pelo parasito. E através desta transmissão que dependem os outros tipos de transmissões.

A transmissão ocorre através do contato do homem com as excretas contaminadas do vetor. (DIAS, VINHAES, 2000)

A saúde pública do Brasil intensificou os seus esforços, no combate e na manutenção das formas de controle da forma infectante do triatomíneo, assim no ano de 2006, o Ministério da Saúde recebeu a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde. A certificação representa somente a eliminação da transmissão da doença especificamente pelo triatomíneo da espécie *T. infestans* e não a erradicação – que seria a interrupção definitiva da transmissão. (FIOCRUZ, 2009)

3.3.2- Transmissão congênita.

Já a transmissão congênita pode ocorrer por via oral, aleitamento materno, contaminação laboratorial ou acidental, transfusão sanguínea e transplantes de órgãos. Seguindo em evidência hoje a transmissão por via transfusional, caso não se tenha uma rigorosa vigilância e triagem nos bancos de sangue.

No Brasil, com a migração da população nordestina, para o sudeste e o sul do país em busca de uma melhoria na sua qualidade de vida, levou estes indivíduos a venderem o sangue para sobreviver. (FIOCRUZ, 2009)

3.4 - Agente Etiológico.

Os triatomíneos pertencentes à ordem Hemiptera, subfamília Triatomíneo da família Reduviidae com cerca de 130 espécies, têm hábito alimentar hematófago, sendo considerados vetores em potencial do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. (ARGOLO et al. 2008)



Fig. 1.4.1: Macho do Triatoma. (Fonte: FIOCRUZ. 2009)

3.5 – Diagnostico.

O diagnostico etiológico da DC tanto na forma aguda, como na crônica poderá ser através de exames parasitológico direto ou indireto, ou por teste sorológico, os mais utilizados são imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação (HAI) e enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Testes de maiores complexidades como o teste molecular, utilizando polymerase chain reaction (PCR) acoplado à hibridização com sondas moleculares, e o Western blot (WB) têm apresentado resultados promissores e poderão ser utilizados como teste confirmatório tanto na fase aguda como nas formas crônicas da doença. (GOMES, 2009)

3.5.1 – Fase Aguda.

Na fase aguda da doença de Chagas o diagnóstico laboratorial é baseado na observação do parasito presente no sangue dos indivíduos infectados, através de testes parasitológicos diretos como exame de sangue a fresco, esfregaço e gota espessa. (ARGOLO. 2008)

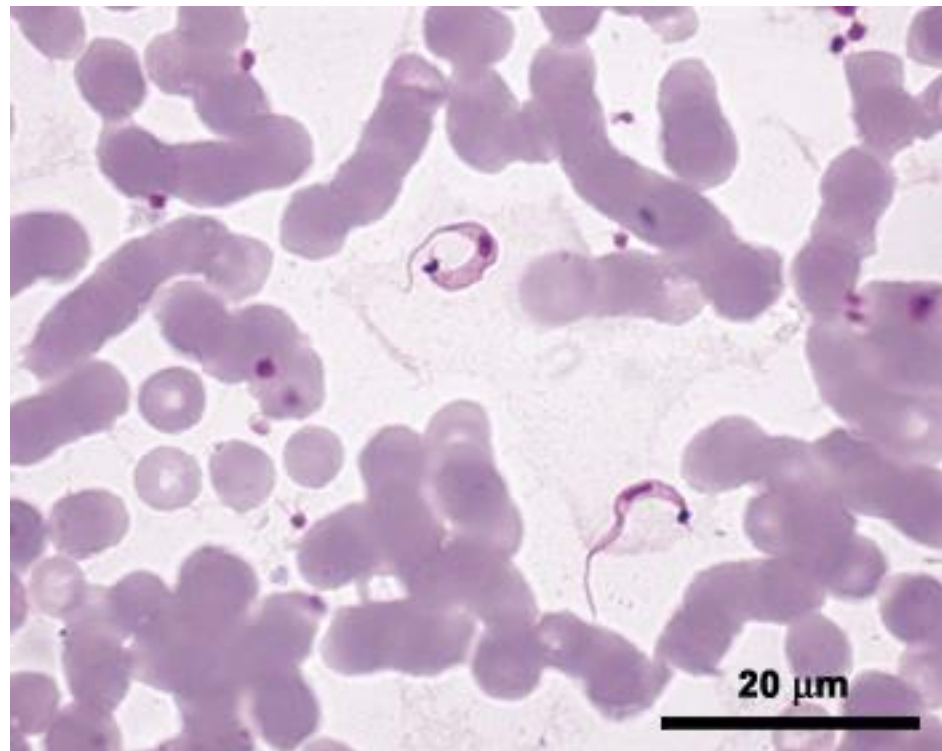


Figura 1.5.1: formas tripomastigotas sanguíneas do *Trypanosoma cruzi*. **Fonte:** Ministério da Saúde, 2005.

3.5.2 – Fase Crônica.

Na fase crônica da doença o diagnóstico parasitológico direto torna-se comprometido em virtude da ausência de parasitemia. Assim sendo essencial que se façam os exames sorológicos, este deve ser realizado utilizando-se dois testes de princípios metodológicos diferentes: um teste de elevada sensibilidade (ELISA com antígeno total ou frações semi-purificadas do parasito ou a IFI) e outro de alta especificidade (ELISA, utilizando antígenos recombinantes específicos do *T. cruzi*). (GOMES, 2009)

3.7 – Aspectos Patológicos do coração chagásico.

Os aspectos patológicos de um coração com DC, são variados, dependendo da fase em que a doença se encontra e o estagio.

Focando na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), vamos observar as mudanças provocadas na anátomo patologia do coração e patogenia, na fase crônica.

(FIOCRUZ, 2009)

3.6.1 – Forma Crônica Cardíaca.

Sendo a forma mais importante da DC, pois acomete e compromete a forma cardíaca, que leva a alteração do ritmo cardíaco, insuficiência cardíaca congênita, disfunção bi-ventricular severa, insuficiência cardíaca progressiva, distúrbios graves da condução atrioventricular e intraventricular, arritmias ventriculares complexas, fenômenos tromboembólicos e cardiomegalia com elevados índices de morbidade e mortalidade, seja por falência miocárdica ou por morte súbita. (FIOCRUZ, 2009)

Histologicamente conseguimos observar uma miocardite linfocitaria difusa, escassos ninhos de parasitas, fibrose intersticial difusa, e atrofia dos miócitos. (HOBBINS, 2000)

Com um tempo da doença, o paciente chagásico poderá apresentar sintomas de insuficiência cardíaca, alterações eletrocardiográficas e alterações de

contratilidade, de graus variáveis e com potencial evolutivo.

Observa-se que as vezes a primeira manifestação da miocardiopatia chagásica pode ser a morte súbita ou fenômenos tromboembólicos pulmonar ou sistêmico. (HOBBS, 2009)

A fibrose é uma das manifestações mais significativas da cardiopatia chagásica crônica e encontra-se associada a infiltrados inflamatórios e cardiomiócitos em degeneração. (FIOCRUZ, 2009).

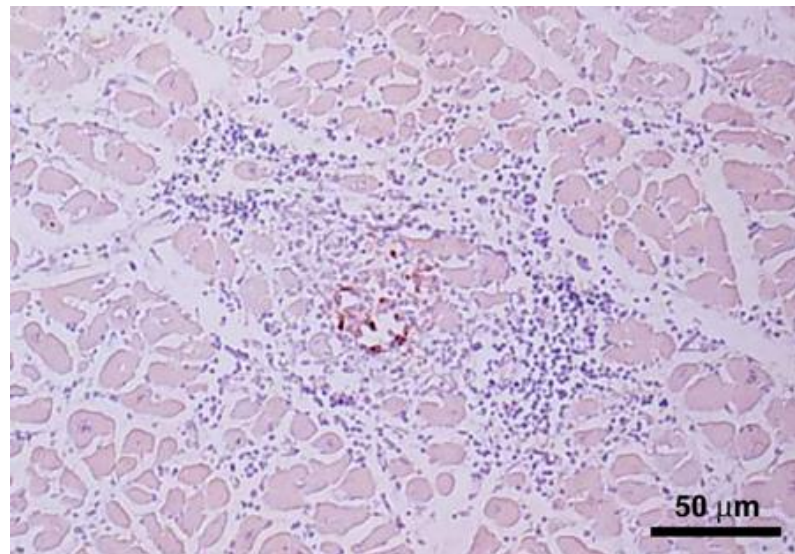


Fig. 1.6.1.: Detecção da Fibrose no coração de um camundongo, após 22º dias de infecção.

3.7 - Tratamento da forma cardíaca da DC.

O tratamento da DC, inclui vários métodos e aspectos, que serão expostos a partir de agora, evidenciando a forma de tratamento cardíaca da doença, de uma forma geral não se tem um tratamento eficaz para DC na forma cardíaca, nem como um todo.

3.7.1- Tratamentos.

3.7.1.1 – Medidas Gerais.

Algumas medidas são tomadas para retardar a evolução da doença, e em estados mais avançados, tem – se por objetivo melhorar a qualidade de vida e sobrevida do paciente.

Assim sendo é recomendado ao paciente, dieta ou manutenção do peso ideal, não ingestão de bebidas alcoólicas, vacinação contra influenza e pneumonia, evitem infecções, e eliminar qualquer fator agravante devido a idade do paciente.(DOHMANN. 2005)

3.7.1.2 – Tratamento Medicamentoso.

O tratamento medicamentoso em geral se dá através do benzonidazol, a única droga disponível para o tratamento de DC. Temos o nifurtimox que é utilizado como forma alternativa em casos de intolerância ao benzonidazol. (CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS, 2005).

3.7.1.3 – Tratamento cirúrgico.

É recomendado a pacientes de casos extremos o transplante de órgãos, onde o paciente vai receber um novo coração não chagásico, mesmo assim é indicado que o paciente receptor seja monitorado seqüencial clinico – sorológico. (CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS, 2005).

4.0 - Uma nova perspectiva de tratamento.

Não existe droga, ou medicamento capaz de impedir o progresso da DC, são tomadas medidas preventivas, sendo estas medidas preventivas nem sempre otimizadas para os pacientes.(SANTOS et al. 2004)

Nos dias atuais temos em estudo e desenvolvimento, uma nova forma de tratamento para pacientes acometidos de cardiopatia chagásica crônica, é a medicina regenerativa, que esta sendo desenvolvida em torno da célula – tronco que permite ao próprio organismo reparar tecidos e órgãos, trazendo ao paciente uma esperança de um tratamento exeqüível.(SANTOS, SOARES, CARVALHO. 2004)

Nos estudos apresentados ate o presente momento, o transplante de célula - tronco adulta autóloga, na área de cardiologia, com o objetivo de produzir regeneração cardíaca, vem ganhando força a cada dia.(GRECO. 2005)

5.0 – Célula – Tronco (CT).

Podemos definir a célula – tronco, como uma célula especial de capacidade singular, de gerar outras células tronco ou ainda gerar um tipo de célula especializada.(GOMES, GRINFELD. 2008)

A célula tronco apresenta características que a distingue das demais células do organismo; a diferenciação celular, podendo se diferenciar e constituir tecidos diferentes no organismo; em algumas situações fisiológicas ou experimentais elas podem ser induzidas a se transformar em células de função exclusiva, como é o caso das células - tronco aplicada em pacientes cardiopatas chagásico; e a capacidade de auto-replicação, gerando cópias idênticas delas mesmas.(SOUZA, ELIAS. 2005)

5.1 – Classificação das células – tronco.

5.1.1 – Células - tronco totipotente .

Encontrada nos embriões recém formados, ela é resultado a primeira divisão celular, após a fecundação.(SOUZA et al. 2003)

5.1.2 – Células– tronco pluripotentes.

Encontrada nos embriões e em poucas quantidades nos adultos, se diferencia em quase todos os tecidos humanos, menos placenta e anexos embrionários.(SOUZA, ELIAS. 2005)

5.1.3 – Células – tronco oligopotente.

Encontradas em diversos tecidos, como o trato intestinal, mas se diferenciam em poucos tecidos.(SOUZA, ELIAS. 2005)

5.1.4 – Células – tronco onipotentes.

Estas podem ser encontradas na medula óssea, elas se diferenciam em apenas um único tecido.(SOUZA, ELIAS. 2005)

5.1.5 – Células – Tronco Multipotente.

Célula presente em indivíduos adultos, diferenciadas, tem capacidade de originar, um limitado numero de tipos teciduais. (SOUZA et al. 2003)

5.1.6 – Celulas – tronco embrionárias (CTEs).

São células tronco pluripotentes dotadas de plasticidade, que possuem características essenciais, proliferação indeterminada *in vitro*, e formação dos folhetos embrionários após um tempo de cultivo.(STEM CELL BASICS3. 2008)

5.1.7 – Células – Tronco Adultas (CTAs).

Células encontradas no individuo adulto, onde fazem parte da homeostase tecidual gerando novas células, são indiferenciadas.(STEM CELL BASIC4, 2008)

5.1.8 – Células – Tronco Hematopoéticas.

São as primeiras células tronco adultas identificadas, de carácter pluripotencial e auto renovação, originadas da célula mãe, totipotente. (SILVA JUNIOR. 2009)

5.1.9 – Célula – Tronco Mesenquimais (CTMs).

São caracterizadas pela sua capacidade de formar colônias aderentes *in vitro*, que fenotipicamente, se parecem os fibroblastos (CFU-Fs). (SCHUSTER et al.2008)

As CTMs são capazes de se diferenciar em osteocitos, condrocitos, adipocitos, em outros tecidos, e na linhagem de células ectodérmicas, como células do músculo liso e cardiomiócitos, *in vitro*, e *in vivo*. (SCHUSTER et al. 2008)

6.0 – Aplicação de células – tronco em cardiopatias.

Com o desenvolvimento das terapias com células – tronco e a constatação da pluripotencialidade das células – tronco, as cardiopatias estão ganhando um novo aliado, para sua forma de tratamento. (SANTOS et al, 2004)

Estudos já foram realizados com modelos experimentais em animais, e obtiveram um grande resultado em casos de infarto do miocárdio, nesses casos a injeção de células – tronco obtidas de medula óssea nas bordas da área lesada pela isquemia induzindo o reparo do miocárdio lesado e causando uma melhora funcional. (MOREIRA. 2005)

Estes estudo, mostrou que a melhora funcional estava ligada a diminuição da área de fibrose, à formação de novos cardiomiocitos e a neovascularização. (SANTOS et al. 2004)

Tendo este estudo como base, pode ser observado que é de fácil obtenção as células – tronco, podendo ser coletadas do próprio individuo a ser tratado, e indicaram um grande potencial da utilização desta terapia em outras cardiopatias, sendo assim, a cardiopatia chagásica crônica, passou a ser visada para este tipo de terapia, já que não se tem um tratamento eficaz. (VILAS - BOAS et al. 2006)

7.0 – A terapia celular na Doença de Chagas.

Com os resultados do estudo experimental, foi iniciado um estudo piloto em pacientes, com o objetivo de observar a segurança técnica e a possibilidade da realização do método em pacientes chagásicos crônicos. (LIMA et al. 2009)

No ano de 2004 o CONEP, aprovou o transplante de células mononucleares de medula óssea em pacientes, o Ministério da Saúde lançou o primeiro Estudo Multicentrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiologia, definição de padrões de coleta, preparo, preservação, seleção, administração de CTH, dando assim o início as pesquisas e estudos.(RUIZ, 2005)

O protocolo lançado pelo Ministério da Saúde, descreveu um ensio clinico randomizado, que tem como objetivo avaliar a eficácia do implante autologo de células – tronco, e exigindo critérios os quais possibilitaram os estudos da cardiopatia chagásica.(EMRTCC, 2004)

A DC é caracterizada por uma destruição progressiva do miocárdio por uma resposta inflamatória que leva a cardiomegalia e mau funcionamento do coração, levando a morte dos indivíduos acometidos.(SOARES, SANTOS, 2008)

Algumas particularidades dentre as cardiopatias, vem despertando o interesse nos estudos, o caracter inflamatório bem evidente, havendo uma intensa

produção de citocinas e fatores quimioatratores, podendo assim favorecer a terapia, pois as células injetadas seriam atraídas para o órgão lesionado com maior eficiência.

(LIMA et al, 2009)

8.0 – O Procedimento.

Em geral o procedimento para seleção do paciente a passar pelo transplante de células – tronco com cardiopatia chagásica é da seguinte maneira, ocorre a classificação do paciente pela; idade, sexo, história clínica, diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca, diagnóstico etiológico da DC, exame físico completo, tratamento medicamentoso, ecocardiograma mostrando fração de ejeção menor que 35% e eletrocardiograma, entre muito outros. (EMRTCC. 2004)

O paciente costuma receber anestesia, peridural ou local, as células da medula óssea são obtidas através de punções da crista ilíaca, são aspirados de 50 a 100 mls de medula óssea. Logo após o aspirado de medula será submetido a centrifugação por gradiente Ficoll, para isolamento das células mononucleares. A fração de células mononucleares coletada será ressuspensa em solução salina estéril e centrifugada novamente, sendo repetido por mais duas vezes, após o qual as células serão ressuspendidas em salina a 10% do soro autólogo. Assim as populações celulares obtidas devem ser analisadas por citometria de fluxo para a sua caracterização. O mínimo de 10 á oitava células, diluídas em 20 ml de solução fisiológica será injetada lentamente no sistema coronariano, no mesmo dia do isolamento das células. (EMRTCC. 2004)

Após o procedimento o paciente fica em observação de 24 a 48hrs e é liberado, sendo necessário o acompanhamento do paciente após 15 de randomização até completar 12 meses do procedimento. (EMRTCC. 2004)

9.0 – Melhoras Sintomáticas Após Transplante

Observa-se após um período de três meses uma melhora significativa, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, melhor motilidade regional da zona de infarto, diminuição do volume sistólico final, melhora no tempo de caminhada do teste ergométrico, os níveis de sódio serico, essas são algumas melhoras notáveis, mas a eficácia deste tratamento ainda vem sendo estudado.
(VILLAS – BOAS. 2004)

10.0 – Discussão.

A terapia celular com células tronco este em evidencia nos dias atuais, e podemos analisar na revisão bibliográfica, que a cada dia ela avança em busca não de uma cura para a Doença de Chagas, mais sim um tratamento exequível e que possa oferecer ao paciente uma qualidade de vida. Esta é uma terapia onde se tenta reparar os danos causados durante de agressão ao miocárdio, tendo o paciente a oportunidade de conviver sem a sintomatologia da doença.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVERSA, P. et al. Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts. *Stem Cells* 2007; 25; pp. 589 – 601

ARGOLO, A.M. et al. Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz, Programa Integrado de Doença de Chagas. Rio de Janeiro; 2008.

BRAILE, D.M., GODOY, M.F. Terapia Celular; Uma nova perspectiva no tratamento da insuficiência cardíaca de causa isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 84(5); pp. 357 -359.

BROFMAN, P. R. et al. Transplante celular: análise funcional, imunocitoquímica e histopatológica em modelo experimental de miocardiopatia isquêmica utilizando diferentes células. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2004; 19(3): 261 – 266.

CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS: Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde. *Rev. Da Soc. Bras. De Medicina Tropical*; 38(3): 2005.

DIAS, J.C.P., SILVEIRA, A.C. , SCHOFIELD, C.J.; The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2002; 97(5): 603-12

DIAS, J.C.P. Perspectiva do controle da Doença de Chagas no Brasil. Caderno de Saúde Pública 1986; 2(1); pp.84 – 103.

DIAS, J. C.P., VINHAES, M.C. Doença de Chagas no Brasil. Cader. Saúde Pública 2000; 16(2); pp. 7 -12.

DOHMANN, H. F.R. et al. Melhoras sintomaticas e da capacidade de exercicio após o transplante autologo, transendocardico de celulas mononucleares da medula ossea em pacientes com cardiopatia isquemica grave, sustentada ate o sexto mês de evolução. Arq. Bras. De Cardiol. 2005; 84(5).

EMERCKI, M. C. et al. Novas tecnologias na genetica humana: avanços e impactos para a saude. Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2007.

FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO. Apostila sobre os aspectos gerais da Doença de Chagas. Site fiocruz. www.fiocruz.com.br/doençadechagas

GOMES, R.G. C., GRINFELD, S. Célula – Tronco um Breve estudo. Odontologia Clinica Cientifica Recife 2008; 7(1); pp. 29 – 33.

GRECO, O.T. Um novo tópico na medicina: terapia celular. Rev. Bras. Hemato. Hemot. 2005; 27(2); pp.79-82.

JACOB, J.L.B., RUIZ, M.A. et al. Transplante de Células – Tronco marcadas para o miocárdio de paciente com Doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol. 2007; 89(2).

LAGO, M.R., GRECO, O.T., ARDITO, R.V, POLONI, A.F.C, RUIZ, M.A.; Separation of Mononuclear Fraction of Bone Marrow for Cell Therapy. IMC. 2007. site: imcriopreto.com.br

LERI,A., KAJSTURA, J., ANVERSA, P.; Células da medula óssea e reparo cardíaco. Arq. Bras. Cardiol. 2006(agos); 87(2): 165-8.

LIMA, R.S., SOARES, M.B.P., SANTOS, R.R. Terapia celular na doença de Chagas. Rev. Bras. De Hemato. E Hemot.2009; 31(1); pp.87- 92.

MARIN – NETO, J.A. SIMOES, M.V., SARABANDA, A.V.L. Cardiopatia Chagasica. Arq. Bras. Cardiol. 1999; 72(3); pp.248 – 263.

MEDEI, E.H. et al. Envolvimento de Auto-Anticorpos na Fisiopatologia da Doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol. 2008; 91(4); pp.281 – 286.

MOREIRA, L. F.P. et al. Clinical Perspectives of patients with Chagas cardiomyopathy listed as high priority for heart transplantation. Braz. J. Cardiovasc. Surg. 2005; 20(3);pp. 261 – 269.

PROTOCOLO DO ESTUDO MULTICENTRICO
RANDOMIZADO DE TERAPIA CELULAR EM
CARDIOPATIAS – EMRTCC – CARDIOPATIA
CHAGASICA 2004. Site do Ministério da Saúde.

RUIZ, M. A. A era da terapia celular. Ver. Bras. Hematol. E Hemoter. 2005; 27(1): pp. 01- 04

RUIZ, M. A.; BYDLOWSKI, S. P. ; SEBER, A. Terapia celular é a medicina do futuro?. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.. 2009, vol.31, suppl.1, pp. 1-1.

SANTOS, R.R., SOARES, M.B.P., CARVALHO, A.C.C. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. Rev. Soc. Bras. Med. Tropical. 2004(nov - dez); 37(6):490 – 495.

SCHUSTER, M.D. et al,. Celulas-Tronco Mesenquimais para reparo Cardiaco. Rev. Bras. Cardiol. Invas. 2008; 16(1): pp. 95-101.

SILVA JUNIOR, F. C. da; ODONGO, F. C. A. ; DULLEY, F. L.. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.. 2009, vol.31, suppl.1, pp. 53-58.

SOARES, M.B.P, SANTOS, R.R. Células tronco: uma terapia viável na doença de Chagas? Presente e futuro. Site: fiocruz.br/chagas/cgi/. 2009(maio).

SOARES, M.B.P, LIMA, R.S, ROCHA, L.L, et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. Am J Pathology. 2004 Feb; 164(2): 441-7.

SOARES, M.B.P., PONTES DE CARVALHO, L., RIBEIRO DOS SANTOS, R. The pathogenesis of Chagas' disease:

when autoimmune and parasitespecific immune responses meet. *Ann Acad Bras Cienc.* 2001; 73: 547-59.

SOARES, M.H.L., SANTOS, R.R. Terapias com célula de medula óssea para cardiopatia chagásica e hepatopatias crônicas: de modelo animal para o paciente. *Rev. Cienc. E Saúde Coletiva* 2008; 13(1); pp.15-22.

SOUZA, M.H.L., ELIAS, D.O.; As células tronco e o seu potencial na reparação de órgãos e tecidos. *Manual de instrução programada: Princípios de Hematologia e Hemoterapia*, ed.2ª, 2005.

SOUZA, V.F. et al. Células – Tronco: uma breve revisão. *Rev. Cient. Méd. Biol.* 2003; 2(2); pp.251 – 256.

STEM CELL BASIC1. Introduction. In *Stem Cell Information*[<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1.asp>]; National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2006.

STEM CELL BASIC2. What are the unique properties of all stem cells?. In *Stem Cell Information*[<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics2.asp>]; National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2006.

STEM CELL BASIC3. What are embryonic stem cells? In *Stem Cell Information*[<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics3.asp>]; National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2008

STEM CELL BASIC5. What are the similarities and differences between embryonic and adult stem cells? In Stem Cell Information[<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics5.asp>]; National Institutes of Heart, U.S. Department of Heart and Human Services, 2006.

STEM CELL BASIC4. What are adult stem cells?. In Stem Cell Information[<http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics4.asp>]; National Institutes of Heart, U.S. Department of Heart and Human Services, 2008.

VILLAS -BOAS, F. 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: 87: 159-66.

VILLAS-BOAS, F., FEITOSA, G.S., SOARES, M.B.P., PINHO - FILHO, J.A., MOTA, A., ALMEIDA, A. J. G. Bone Marrow Cell Transplantation to the Myocardium of a Patient with Heart Failure Due to Chagas' Disease. Arq Bras Cardiol. 2004;82: 185-7.