

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE

Evandro Suzano da Silva Filho

A INFLUÊNCIA DAS CÉLULAS-TRONCO ADULTAS NO TRATAMENTO DE LESÕES  
PROVOCADAS POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Rio de Janeiro

2011

Evandro Suzano da Silva Filho

A INFLUÊNCIA DAS CÉLULAS-TRONCO ADULTAS NO TRATAMENTO DE LESÕES  
PROVOCADAS POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas

Orientador: Daniel Santos Souza

Rio de Janeiro

2011

Evandro Suzano da Silva Filho

A INFLUÊNCIA DAS CÉLULAS-TRONCO ADULTAS NO TRATAMENTO DE LESÕES  
PROVOCADAS POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas

Aprovado em 15/12/2011

BANCA EXAMINADORA

---

(Ms. Daniel Santos Souza – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

---

(Ms. Flávio Henrique Marcolino da Paixão – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

---

(Ms. Leandro Medrado – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

*Dedico este trabalho  
aos meus pais Evandro e Márcia;  
ao meu irmão Gianluca.*

*A educação é o descobrimento  
progressivo da nossa ignorância.  
(William James Durant)*

## RESUMO

As doenças cardiovasculares atingiram um nível de prevalência elevado em escala global. Tal fenômeno é diretamente associado ao modo de vida da população atual, que vive pressionada, estressada, e não cultiva hábitos saudáveis, como exercícios físicos regulares e uma alimentação regrada. Com isso, altos índices de isquemias e infartos agudos do miocárdio têm sido observados na população em geral. As terapias associadas a essas enfermidades são muito dispendiosas e pouco eficazes, como os transplantes. O advento das pesquisas com terapia celular envolvendo células-tronco traz à tona a possibilidade do desenvolvimento de novas formas de terapia relativa à regeneração tecidual, o que permite inferências quanto ao potencial destas células serem uma possível terapêutica às doenças citadas, entre outras. Analisando os resultados, podemos perceber que as células-tronco aparecem com efeitos promissores em tratamentos de lesões necróticas. No entanto, ainda é uma prática experimental, e é preciso descobrir muitas outras coisas sobre seu comportamento antes de imaginá-las como terapêutica disponível à população.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio. Células-tronco. Terapia celular. Coração.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Interações celulares no ateroma .....	13
Figura 2	Formação do trombo que bloqueia o fluxo sanguíneo do vaso.....	14
Figura 3	Condição econômica e infarto agudo do miocárdio .....	16
Figura 4	Nível de instrução e infarto agudo do miocárdio .....	17
Figura 5	Nível de colesterol total e infarto agudo do miocárdio .....	17
Figura 6	Embrião em estágio de blástula .....	21
Figura 7	Testes com células-tronco adultas em andamento no Brasil .....	26

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Grupos de risco para o infarto agudo do miocárdio .....	15
----------	---	----

## LISTA DE SIGLAS

CK-MB – Creatinofosfoquinase

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CT – Célula-tronco

CTA – Célula-tronco adulta

CTC – Centro de Tecnologia Celular

CTE – Célula-tronco embrionária

IAM – Infarto agudo do miocárdio

MS – Ministério da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 DA DOENÇA: O QUE É O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?</b> .....	11
<b>3 TERAPIA CELULAR: COMO FUNCIONAM AS CÉLULAS-TRONCO</b> .....	19
.....	19
3.1 CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS – CTE .....	20
3.2 CÉLULAS-TRONCO ADULTAS – CTA .....	23
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	25
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças que acometem o sistema cardiovascular dos indivíduos constituem-se atualmente de uma realidade global. Os hábitos cotidianos do modelo de sociedade existente levam ao sedentarismo e à má alimentação, que contribuem massivamente para tornar tais enfermidades prevalentes e endêmicas na população mundial de modo geral.

A terapêutica das doenças cardiovasculares sofreu grandes avanços nas últimas duas décadas. Com o avanço nas pesquisas e a modificação na forma de ver e analisar o órgão coração, surgem como alternativas de potenciais tratamentos a esse tipo de doença a terapia gênica e o transplante de células-tronco, por exemplo (BOCCHI; FERREIRA, 2005).

As células-tronco (CT) podem ser definidas como células capazes de diferenciar-se em múltiplas linhagens, apresentando ainda a capacidade de auto-renovação (ANGELI; OLIVEIRA, 2007). Elas podem ser divididas em dois grandes grupos: as células-tronco embrionárias (CTE) e as células-tronco adultas (CTA).

As CTE, pesquisadas em humanos pela primeira vez por Thomson e Gearhart em 1998, são retiradas da cavidade dos blastocistos<sup>1</sup> de embriões, tratando-se assim de células indiferenciadas, denominadas pluripotentes, tendo em vista a sua capacidade de originar qualquer tecido do organismo humano.

Já as CTA são células indiferenciadas que podem se renovar e reproduzir indefinidamente e, sob certos estímulos, se transformar em células especializadas de diferentes tecidos ou órgãos, sendo encontradas em determinados tecidos do próprio indivíduo. (ARAÚJO *et al*, 2005).

À luz da ética e da religião, a pesquisa com CTE sofre com muitos empecilhos. Sendo assim, há relativo avanço das pesquisas com CTA em relação àquelas, e é nessas últimas que este trabalho terá o seu grande enfoque.

O trabalho desenvolvido terá como foco principal o infarto agudo do miocárdio (IAM), e a viabilidade da utilização das CTA provenientes da medula óssea como proposta terapêutica à lesão necrótica advinda desta enfermidade, sendo realizado a partir de análises bibliográficas de livros e artigos científicos que tratem do tema posto acima.

---

<sup>1</sup> Nome dado ao embrião em estágio de blástula, que é uma fase inicial do desenvolvimento embrionário, onde as células ainda não se diferenciaram nos três diferentes tipos de folhetos embrionários. Apresentam uma cavidade interna denominada blastocela.

Os objetos de estudo deste trabalho de pesquisa foram: infarto do miocárdio, células-tronco e a aplicação das CT como terapêutica de lesões teciduais causadas pelo infarto do miocárdio.

Este trabalho tem como objetivo central buscar compreender o IAM, suas causas e conseqüências, e pesquisar a possibilidade do surgimento de novas práticas terapêuticas baseadas no uso de CTA e a influência disso na evolução da qualidade de vida da população afetada por essa doença.

Além disso, a monografia tenta pesquisar sobre os resultados das aplicações das CTA no tratamento de necrose proveniente de infarto do miocárdio; compreender se a aplicação das CTA é efetivamente possível na reconstituição de lesões isquêmicas por infarto, sob diversos aspectos e; tentar visualizar esse fato no momento atual da realidade da população brasileira.

Segundo pesquisas científicas, as doenças do aparelho cardiovascular são condições prevalentes e endêmicas na população mundial, tanto nos países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos (BOCCHI; FERREIRA, 2005). Disso sabendo, é válido o estudo de novas possibilidades de tratamento de pessoas que sofram com os prejuízos na sua qualidade de vida por conta do IAM.

Além disso, a motivação em desenvolver o trabalho passa também pelo interesse em apurar a validade da questão das células-tronco. Elas são noticiadas muitas vezes como a “grande descoberta recente da ciência”, ou então como algo que irá “revolucionar a medicina”, colocando-as num patamar concreto de terapêutica. Entretanto, a forma como essas notícias são transmitidas à população faz parecer que os dados expostos não passam de simples apelo midiático, não transmitindo a real situação das CT na pesquisa científica.

Nessas condições, o trabalho de construção da monografia baseado neste tema surge como uma boa ocasião para a pesquisa e maior compreensão sobre as questões acima descritas.

A metodologia do trabalho se baseou na análise e revisão bibliográfica de publicações científicas, especialmente textos e artigos científicos, e de textos de fundo didático, bem como no uso de bancos de dados de fontes aceitas no meio científico (Bireme, Scielo, etc.). Posteriormente, tal processo teve continuidade por meio de fichamentos e análises referentes ao material bibliográfico de interesse, culminando na organização e sistematização dos resultados obtidos com a construção da monografia.

## 2 DA DOENÇA: O QUE É O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?

O infarto agudo do miocárdio consiste em uma cardiopatia decorrente de uma deficiência perfusional<sup>2</sup> do tecido muscular cardíaco, resultando em necrose e morte de parte desse tecido. Essa necrose subsequente ao infarto causa uma interferência na transmissão do impulso cardíaco, o que pode levar a problemas como a arritmia cardíaca. Além disso, a perda de função de parte do tecido cardíaco leva a uma redução da pressão. Com o tempo isso leva ao aumento de tamanho do órgão (congestão cardíaca).

Alguns fatores apontados como causadores do IAM são hereditariedade, estresse e sedentarismo. Isso associado a problemas como hipertensão, dislipidemia (altas taxas de lipídios no sangue) e problemas vasculares, por exemplo, compõe as características dos indivíduos que fazem parte do chamado grupo de risco dessa doença (SILVA; SOUSA; SCHARGODSKY, 1998).

O sintoma clínico estabelecido por Conti *et al* (2002) como critério para se supor um IAM foi relato de dor, com localização torácica anterior, peso ou queimação por período superior a vinte minutos. A esse sintoma, devem ser relacionados fenômenos como alterações eletrocardiográficas e alterações enzimáticas, como aumento da enzima CK-MB<sup>3</sup>, por exemplo.

Tal fenômeno pode se dar por inúmeras etiologias, entre as quais destaca-se a aterosclerose coronariana (bloqueio das artérias coronárias, que nutrem o tecido cardíaco, por placas de origem lipídica), a vasculite coronária, entre outras.

Nesse sentido, Zornoff *et al* (2001) afirma que o IAM “*é precipitado por um trombo oclusivo sobre uma placa aterosclerótica*”, de modo que uma alteração no estado desta placa irá causar um fenômeno coronário agudo, uma vez que seria a “*perda de integridade da placa o evento fisiopatológico primário das síndromes coronarianas agudas*”. A partir disso, caracterizam-se duas formas de perda de integridade do ateroma: erosão e ruptura da placa.

Na erosão, haveria uma perda superficial da integridade do endotélio de revestimento interno do vaso, expondo o tecido subendotelial. Com isso, o colágeno exposto ativa a agregação plaquetária na região, levando à formação de um trombo aderente à superfície do ateroma. Nesse ponto de aderência, estudos comprovaram a intensa atividade de macrófagos,

<sup>2</sup> Problemas na irrigação do tecido, impedindo a chegada de nutrientes às células.

<sup>3</sup> Creatinofosfoquinase. A alteração na fração miocárdica dessa enzima indica morte de células do miocárdio. Seus níveis normais no sangue giram em torno de 10UI. Taxas superiores a 20 UI são indicativos de IAM (CONTI, *et al*, 2002).

liberando proteases e estimulando a apoptose de mais células endoteliais, levando à degradação endotelial (ZORNOFF *et al*, 2001).

O outro caso é a ruptura da capa fibrosa da placa aterosclerótica. Pesquisas histológicas têm revelado a maior predisposição de certas placas a sofrerem rupturas (DAVIES, 2000). Em geral, placas mais vulneráveis apresentam um núcleo lipídico que ocupa mais de 50% do seu volume total, com grande quantidade de células pró-inflamatórias e presença de colágeno desorganizado. Nessas circunstâncias, as células inflamatórias produzem citocinas que levam ao aumento na degradação de colágeno (figura 1). Além disso, essas substâncias estimulam a apoptose das células musculares responsáveis pela produção do colágeno presente no ateroma, o que enfraquece a capa fibrosa da placa. (DAVIES, 2000 apud ZORNOFF *et al*, 2001).

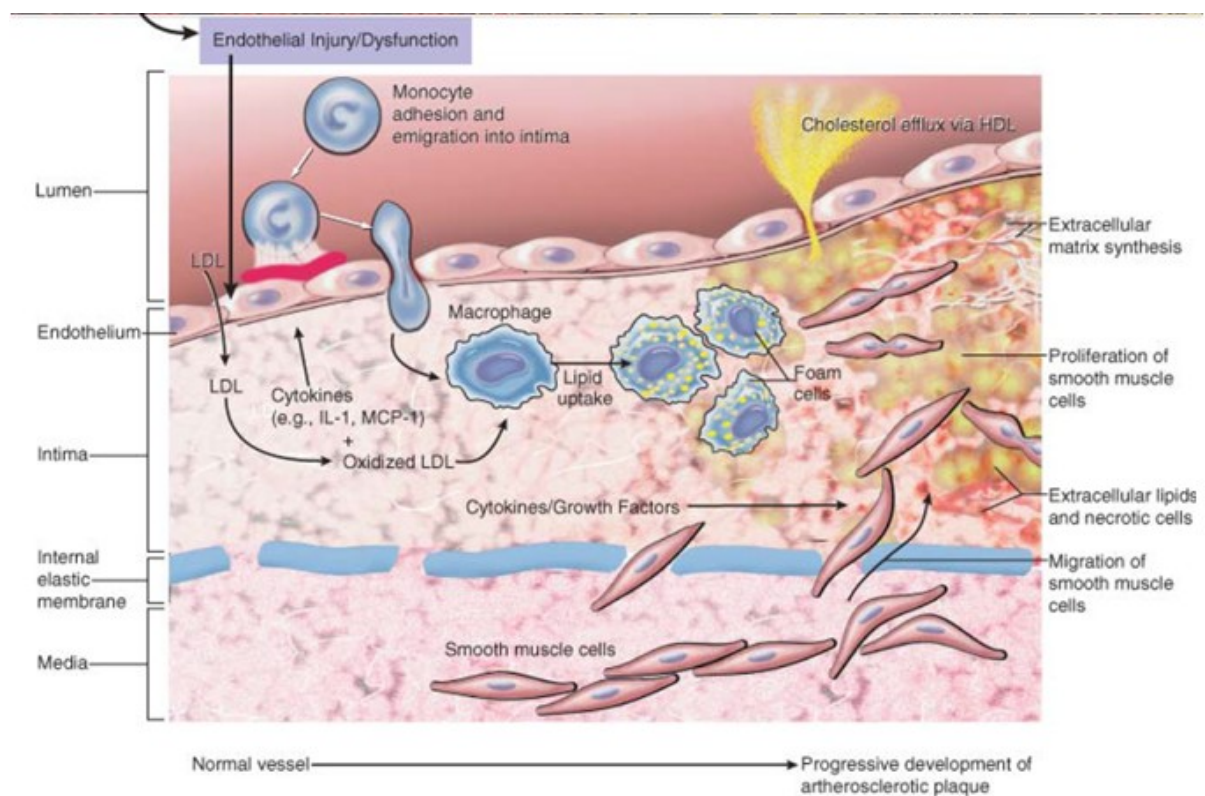


Figura 1. Interações celulares no ateroma.

(users.med.up.pt/cc04-10/biopatseminario/3\_Aterosclerose.pdf, acesso em 05 dez. 2011)

A ruptura da placa leva ao acúmulo de trombócitos na área rompida, o que gera um coágulo. Esse coágulo pode levar a um bloqueio do fluxo sanguíneo do vaso, causando uma deficiência perfusional no tecido nutrido por esse vaso (figura 2). No caso do coração, isso levaria a um IAM.

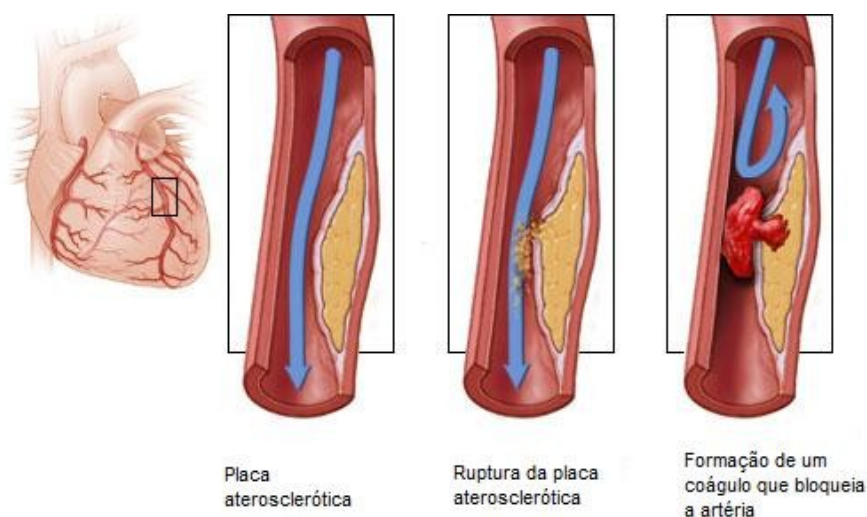


Figura 2. Formação do trombo que bloqueia o fluxo sanguíneo no vaso.

([www.sistemacardiovascular.com/wp-content/uploads/2010/10/h9991270\\_001.jpg](http://www.sistemacardiovascular.com/wp-content/uploads/2010/10/h9991270_001.jpg), acesso em 05 dez. 2011)

Apesar de realizar a diferenciação desses fenômenos, Zornoff *et al* (2001) admite que tal feito carece de importância clínica, provavelmente por não interferir diretamente na escolha do tratamento dado ao doente. Também expõe que, em muitos casos, o processo descrito é silencioso e não evolui para eventos mais graves, não chegando assim ao IAM. Porém, eles contribuem para a evolução da doença clínica coronariana nos indivíduos, que associada a outros fatores, como a velocidade de oclusão das artérias coronárias, levariam a um agravamento do quadro do indivíduo. Além disso, o indivíduo que sofre o IAM está exposto a diferentes complicações, como arritmia cardíaca (ventricular e supraventricular), bloqueio átrio-ventricular e pericardite (inflamação do pericárdio, a membrana que envolve o coração).

Dessa forma, o IAM é uma doença de alto risco, e hoje já pode ser considerado uma questão de saúde pública. Isso por conta do grande grupo de indivíduos afetados por doenças relacionadas ao sistema cardiovascular no Brasil há pelo menos 30 anos. Silva *et al* (1998) afirmou que já em 1988, as doenças cardiovasculares representaram 50% dos óbitos femininos e 40% dos óbitos masculinos de pessoas acima de 30 anos de idade no país.

Essa prevalência mostra-se diretamente relacionada à rotina e aos hábitos levados pelos indivíduos no mundo atual (tabela 1). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), indivíduos que sofram com tabagismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemias, obesidade e sedentarismo compõem um grupo de risco para doenças cardiovasculares, como o IAM (AVEZUM *et al*, 2006; PIEGAS *et al*, 2009).

Variável	Brasil	Mundo
Número de pacientes	1.027	12.985
Idade mediana	61 anos	65 anos
Sexo feminino	301 (29%)	3.801 (29%)
Angina	46%	44%
Infarto agudo do miocárdio	15%	20%
ICR/RM	12%	7%
Tabagismo	62%	62%
Diabetes	22%	21%
Hipertensão	58%	52%
Dislipidemia	31%	37%

Tabela 1. Grupos de risco para o IAM (AVEZUM, *et al*, 2006).

Atualmente, pode-se inferir que a maior parte dos indivíduos pertence à pelo menos um dos grupos acima, tendo em vista a realidade da sociedade. A rotina acelerada e estressante faz com que as pessoas não tenham tempo para dedicar-se a hábitos de vida saudáveis, o que leva à má alimentação, como troca de refeições por lanches das redes de *fast-food*, bem como à falta de exercícios físicos. Além disso, a promoção de costumes prejudiciais à saúde, como o consumo de bebidas alcoólicas e cigarros, podem caracterizar situações de elevado risco para os indivíduos que os praticam.

Esse estilo de vida ascendeu juntamente com a implementação da lógica de produção capitalista e do *American way of life*<sup>4</sup>, coincidindo assim com a idéia do aumento da prevalência das doenças cardiovasculares já há algumas décadas.

Com isso, há na população brasileira um imenso contingente populacional que apresenta problemas relacionados ao coração. As doenças cardiovasculares consistem na principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo (AVEZUM *et al*, 2006), o que corrobora com a idéia da necessidade da pesquisa em relação à profilaxia, tratamento e políticas de

<sup>4</sup> Modo de vida americano. A expressão se refere aos hábitos característicos do povo americano, e que têm se difundido por todo o mundo em decorrência da dominação político-econômica exercida por este país.

saúde destinadas a reduzir a incidência desse tipo de enfermidade, buscando a evolução na qualidade de vida da população

Existem dados interessantes relacionando a classe econômica e o nível de escolaridade dos indivíduos com a ocorrência do IAM. Silva, Sousa e Schargodsky (1998) colocam em evidência a relação expressa acima, entre o modo de vida capitalista e a doença descrita, numa pesquisa realizada com 591 indivíduos, divididos em dois grupos: infartados e não-portadores de doenças cardiovasculares (figuras 3 e 4).

Analisando os gráficos, é possível obter dados sobre a distribuição do IAM pela população. Na figura 3, podemos perceber a direta relação entre a situação financeira dos indivíduos e a ocorrência do IAM. O gráfico mostra que os indivíduos infartados apresentam mais recursos financeiros (casa e carro próprios), o que reforça a idéia de que esse tipo de doença possui relação, direta ou indiretamente, com essa variável.

Já em uma análise da figura 4, não é possível visualizar um grupo com dado grau de instrução que apresente uma maior incidência de IAM, pois tanto o grupo controle como o grupo dos infartados apresentam relativamente a mesma distribuição quanto à instrução, não apresentando discrepâncias significativas, o que induz a uma idéia de que não há relação clara ou direta entre o IAM e o nível de escolaridade dos indivíduos.

No entanto, pode-se inferir que o nível de escolaridade interfere de forma direta nos hábitos dos indivíduos, como a alimentação, por exemplo. Evidentemente, indivíduos com maior nível de escolaridade possuem um maior discernimento quanto aos males e benefícios de determinados alimentos. Apesar disso, esse fenômeno não é observado no gráfico.

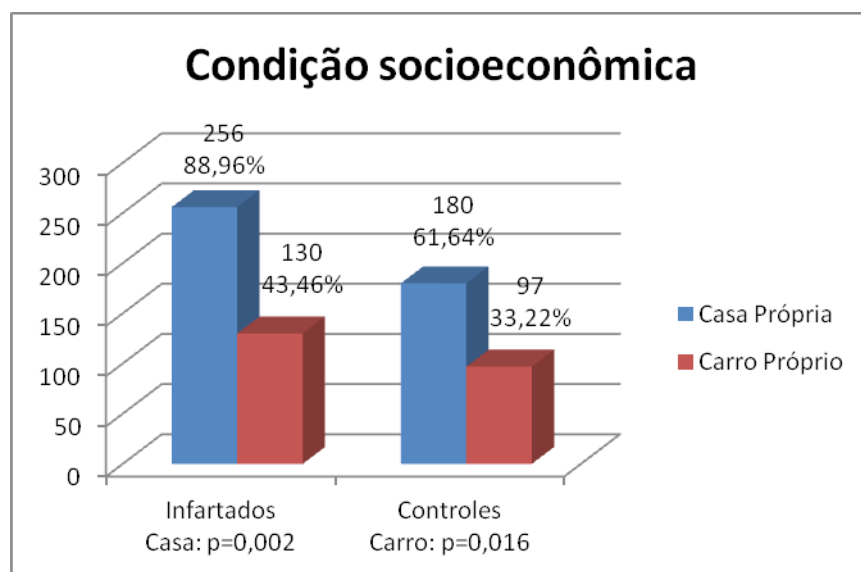


Figura 3: Condição econômica e IAM. Adaptado de Silva, Sousa e Schargodsky (1998).

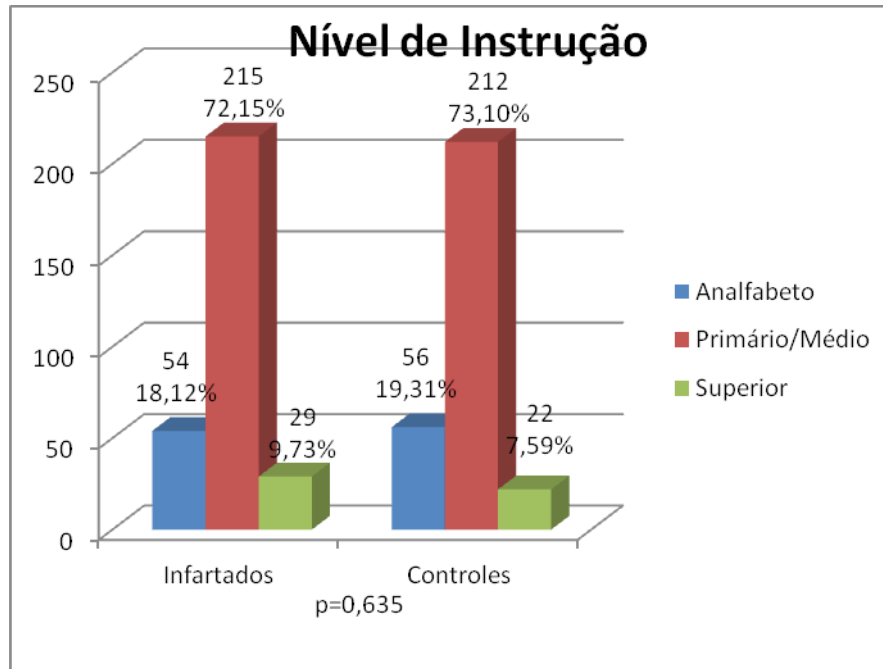


Figura 4: Nível de instrução e IAM. Adaptado de Silva, Sousa e Schargodsky (1998).

Outro gráfico, exposto a seguir, analisa a relação entre o IAM e os níveis de colesterol total dos indivíduos (figura 5).

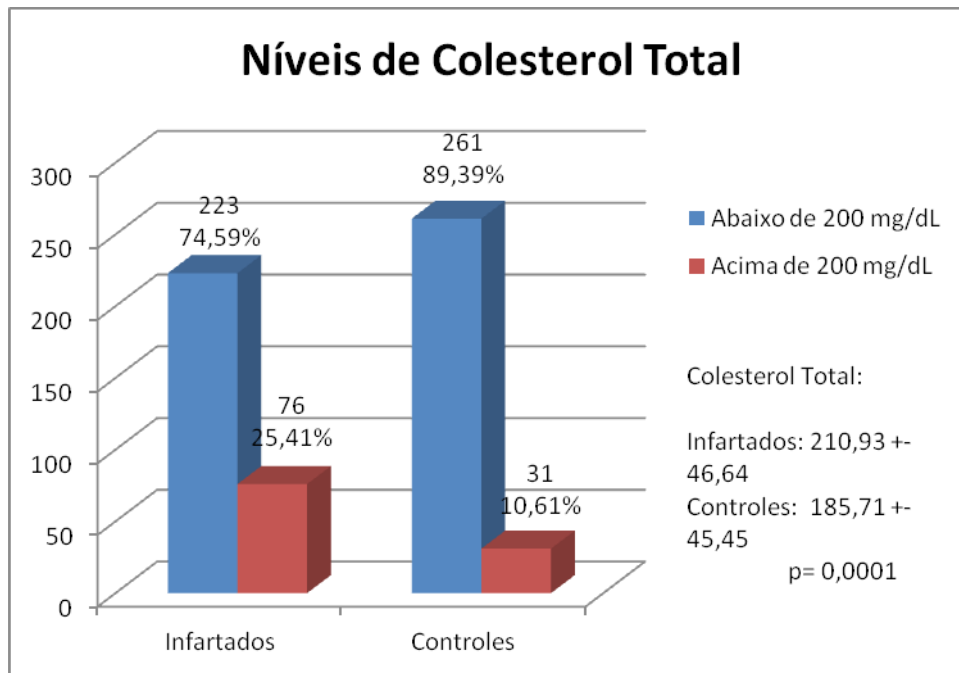


Figura 5: Níveis de Colesterol Total e IAM. Adaptado de Silva, Sousa e Schargodsky (1998).

Observando o gráfico, é perceptível que há uma maior quantidade de indivíduos com dislipidemia entre os infartados. Além disso, a média dos níveis de colesterol do grupo dos infartados é bem superior à do grupo controle (210,93 mg/dL > 185,71 mg/dL), o que reforça a idéia de que altas taxas de colesterol aumentam os riscos de IAM.

Como exposto, há muitos fatores envolvidos nas causas do IAM, o que o torna uma doença de grande importância médica. Por conta disso, é válida uma busca por métodos eficientes de terapia e prevenção para esse tipo de doença, bem como a pesquisa sobre mecanismos que diminuam os problemas individuais decorrentes de prejuízos gerados pelo IAM.

Conforme já fora comentado anteriormente, as pesquisas nos últimos 20 anos abriram novos caminhos para a terapêutica de doenças cardiovasculares, e estudos aprofundados sobre o coração e seu comportamento diante de dadas situações modificaram as perspectivas científicas em relação a esse órgão (BOCCHI; FERREIRA, 2005).

Classicamente, o miócito cardíaco, unidade mínima do tecido cardíaco, era considerado uma célula pós-mitótica terminal, altamente especializada, e que não era capaz de se regenerar, ou seja, não realizaria divisão celular. Tal fato torna extremamente séria qualquer lesão ocorrida no tecido muscular cardíaco. Isso porque dessa lesão viria uma perda de função tissular que não seria recuperada, tornando-se assim um problema crônico do indivíduo.

Entretanto, pesquisas encontraram resultados que contrariavam essa definição. Pesquisadores descobriram que os cardiomiócitos são capazes de realizar mitose, num índice de 0,015% (KAJSTURA *et al*, 1998). Tal achado seria posteriormente confirmado por outros experimentos, que determinariam atividade mitótica na periferia de necroses presentes em indivíduos que sofreram IAM (BELTRAMI *et al*, 2001). Disso sabendo, é sensato pensar que deveria existir algum nível de recuperação das funções do tecido lesado proveniente da divisão dos miócitos.

Porém, o grande experimento que leva à mudança de perspectiva do tecido cardíaco é a descoberta de migração de células da medula óssea para a área do coração de pacientes que sofreram transplante cardíaco, repovoando essa região e causando um quadro de quimerismo<sup>5</sup>. Esse resultado traz à tona a possibilidade de migração de células pluripotentes para o tecido cardíaco, sendo capazes de promover algum processo regenerativo. (QUAINI *et al*, 2002).

---

<sup>5</sup> Nesse caso, é a presença de populações de células geneticamente distintas no tecido cardíaco do indivíduo.

É a partir daí que há a mudança na forma de ver o coração: de um órgão estático, terminal e incapaz de se regenerar, a ciência começa a construir um novo modelo, de órgão capaz de se regenerar e de receber células migratórias da medula para fazê-lo. E nesse ponto, abriam-se novos horizontes na terapêutica dessas enfermidades, sobretudo no infarto do miocárdio, onde se incluem as células-tronco (CT), sobretudo as advindas da medula óssea do próprio indivíduo (pluripotentes). (BOCCHI; FERREIRA, 2005).

A partir desse ponto, se faz necessário um estudo mais aprofundado sobre essa questão. Em teoria, as CT seriam a chave para melhorar a qualidade de vida de todos os indivíduos que já tenham sofrido um IAM. Entretanto, há outras questões envolvidas, das mais diferentes ordens, que vão desde o ponto de vista ético até a capacidade desse tipo de tecnologia ser disponibilizada à população em geral.

Além disso, é preciso desenvolver mais a problemática das CT, seus diferentes tipos, os mecanismos de obtenção delas, como elas reagem na prática no contexto em questão, e qual seria o custo-benefício – a quem caberia o ônus e o bônus - dessa tecnologia.

### 3 TERAPIA CELULAR: COMO FUNCIONAM AS CÉLULAS-TRONCO?

As células-tronco podem ser definidas por três características básicas:

- I- Capacidade de auto-renovação por toda a vida de um organismo;
- II- Capacidade de se diferenciar em várias linhagens;
- III- Capacidade de originar células funcionais de tecidos advindos da mesma linhagem.

Dessa forma, conclui-se que as células-tronco são células indiferenciadas capazes de formar linhagens de células progenitoras, e então, células efectoras altamente especializadas (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005). Elas podem ser classificadas quanto à sua potencialidade em totipotentes, pluripotentes e multipotentes.

As células-tronco totipotentes são capazes de originar qualquer tipo celular embrionário e extra-embriônico, como o zigoto, por exemplo. Já as pluripotentes são capazes de originar todas as células componentes de um embrião. Um exemplo são as CTE, extraídas da blastocela do embrião. Por fim, as células-tronco multipotentes têm a capacidade de produzir um subgrupo de linhagens celulares, ou seja, são um pouco mais especializadas que as anteriores. Como exemplo dessas células, há as CTA da medula óssea (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005).

Apesar disso, há estudos que indicam que células multipotentes relacionadas a determinado tecido sejam capazes de produzir células especializadas de outros tecidos não-relacionados. Um dos mecanismos propostos para esse fenômeno é o da transdiferenciação. Essa proposta sugere que a conversão de uma linhagem celular em outra ocorreria diretamente, a partir da ativação de um grupo de genes relacionados à alteração da especificidade celular (BJORNSEN *et al.* apud SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005). Outro processo cogitado é a dediferenciação, onde uma célula especializada regressaria a um estágio mais primitivo, para então se diferenciar em outro tipo celular.

Porém, alguns estudos indicam que a diferenciação de células-tronco em células funcionais não é o principal responsável pela melhora funcional observada no tecido receptor (SVENDSON; LANGSTON apud SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005). No caso de pesquisas com cardiomiócitos, a principal causa imaginada poderia ser a formação de sincícios<sup>6</sup>, o que é reforçado pela presença de junções *gap* observadas. Outra possibilidade seria que as células-tronco transplantadas no tecido receptor apresentem função parácrina<sup>7</sup>,

---

<sup>6</sup> Massa multinucleada de citoplasma, sem separação em células.

<sup>7</sup> Liberação de sinalizadores na matriz intersticial, atuando nas células próximas a ela.

produzindo fatores de crescimento, que recrutariam células residentes locais, levando à proliferação de cardiomiócitos (BOCCHI; FERREIRA, 2005).

Outro tipo de classificação das células-tronco se relaciona com a sua origem, dividindo-as em embrionárias (CTE) e adultas (CTA).

### 3.1 CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS – CTE

As CTE são retiradas do interior do blastocisto (figura 6), e são capazes de originar os três folhetos germinativos – ectoderma, mesoderma e endoderma. Elas mantêm suas propriedades, mesmo após longo período em meios de cultura.



Figura 6: Imagem de embrião em estágio de blástula. Massa celular interna (\*), ao centro (PEREIRA, 2008).

Porém, os grandes empecilhos à sua utilização provêm da alçada ética. Isso porque a sua utilização pressupõe a destruição de um embrião no 5º dia pós-fecundação<sup>8</sup> (CATANA; SOUZA, 2006). E tal fato entra diretamente em confronto com dados pontos de vista ético-religiosos. Isso porque diferentes visões religiosas implicariam em diferentes posicionamentos em relação a essa questão.

Para os judeus, a vida se forma na fixação do embrião no útero (nidação); para os católicos, a vida se origina no momento da fecundação. Dessa forma, a utilização do embrião para tais fins acarretaria o sacrifício de um ser humano de acordo com essa concepção.

---

<sup>8</sup> O 5º dia após a fecundação é o momento ideal para extrair as CTE, pois elas continuam indiferenciadas, podendo assim originar todos os tipos de tecidos do organismo humano. Após o 5º dia, as células do embrião já iniciam o processo de diferenciação entre os folhetos germinativos, perdendo assim a sua totipotência.

Correntes da Igreja católica e algumas facções de cunho protestante associam a destruição do embrião a um procedimento semelhante ao aborto, já que seria inerente a ele o encerramento de uma vida em potencial.

Há, entretanto, que se destacar uma questão. Embriões congelados em clínicas de reprodução assistida, que são remanescentes de tratamentos já realizados, não serão mais aproveitados para gerar um novo indivíduo. Na grande maioria, esses embriões são descartados. Segundo Catana e Souza (2006), há 30.000 embriões congelados, sem função, em clínicas de fertilização no Brasil.

Dessa forma, a sua utilização na pesquisa de células-tronco não seria assim uma transgressão da ética, mas sim um meio de pesquisar novas possibilidades de tratamento a inúmeras doenças de alta importância clínica, além de aproveitar para o desenvolvimento da ciência uma matéria-prima que seria inutilizada (CATANA; SOUZA, 2006).

As pesquisas com CTE não devem ser encaradas como destruidoras de vidas em potencial, mas sim como um campo da ciência que pode se desenvolver a ponto de salvar vidas. Para o avanço científico, é essencial que a sociedade abra mão de certos estereótipos para ver as questões sob uma perspectiva mais concreta do potencial de determinados conhecimentos, como o caso das CTE.

Uma restrição ao uso desse tipo de CTE decorre do fato de haver a necessidade de compatibilidade entre as células do indivíduo receptor e das células-tronco, para que não ocorra uma rejeição do organismo que recebe a infusão de células.

Outra via de obtenção das CTE (mas não menos controversa) é por meio da chamada clonagem terapêutica, ou seja, a implantação de um núcleo de célula somática de um indivíduo em um óvulo anucleado – o mesmo procedimento para a clonagem de um indivíduo, com a distinção de que, na clonagem terapêutica, o desenvolvimento seria interrompido no 5º dia de formação do embrião.

O problema desse método reside justamente no fato de relacionar a obtenção das CTE ao procedimento de clonagem, outro tema controverso e delicado na comunidade científica.

Em Biologia, a palavra “clonagem” é utilizada para definir um método de reprodução assexuada, onde as células-filhas sejam geneticamente idênticas à célula-mãe (CATANA; SOUZA, 2006). Com isso, pode-se diferenciar dois tipos de clonagem: natural ou induzida.

A clonagem natural é o processo de divisão binária visto na natureza em bactérias, protozoários e outros seres unicelulares. Já a clonagem artificial se dá pelo processo descrito anteriormente para obtenção de CTE, por exemplo.

É fato que a ética científica não vê razões plausíveis para praticar a clonagem artificial com finalidade reprodutiva, pelo fato de esse procedimento não oferecer qualquer argumento racional a seu favor. No entanto, o uso da clonagem artificial com propósito terapêutico deve ser levado em consideração, pois permitiria a obtenção de CTE (com altíssima versatilidade e plasticidade), sem o problema da possibilidade de rejeição do receptor. Mesmo assim, ainda há questões éticas que se opõem a seu uso em alguns países – a clonagem terapêutica só é permitida na Grã-Bretanha (CATANA; SOUZA, 2006).

Todos esses problemas éticos, associados, dificultam a pesquisa e utilização dessas células. Entretanto, em 2005, foi aprovada pelo Congresso Nacional a Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/2005), que permite a utilização de embriões humanos para fins de pesquisa, tentando diminuir o impasse que envolve essa questão.

Mas a lei foi questionada judicialmente, um procurador da República decidiu em favor da inconstitucionalidade da Lei, baseado no direito de todo indivíduo a vida, atendendo a reivindicações de correntes contra a pesquisa com embriões.

O impasse permaneceu, até que em 2008 o Supremo Tribunal Federal indicou a continuação das pesquisas sem restrições, mediante a argumentação de que a Constituição brasileira em nenhum momento dá conta de embriões não-fixados no útero de uma mulher. Dessa forma, não há como algo não citado na Legislação ser inconstitucional (CATANA; SOUZA, 2006).

Assim, o Brasil, ao aprovar definitivamente a Lei nº 11.105/2005, se inseriu nesse nível de pesquisa, estando em patamar de igualdade a legislações de outros países em relação às pesquisas com CT, abrindo caminho para a produção de novos conhecimentos sobre esse tema, apesar de toda a problemática que esse processo envolve (e certamente ainda envolverá).

### 3.2 CÉLULAS-TRONCO ADULTAS – CTA

As CTA são células multipotentes, que diferentemente das CTE, não conseguem manter suas propriedades por longos períodos de tempo em cultura. A fonte de CTA mais utilizada em experimentos é a medula óssea, sob a forma de células mononucleares de medula não-selecionadas, obtidas por punção medular ou por aférese<sup>9</sup> pós-mobilização (BOCCHI; FERREIRA, 2005 – SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005). Também existem CT no cordão umbilical (células-tronco mesenquimais – um tipo de CTA), de modo que já há inúmeros bancos de armazenamento de células do cordão umbilical espalhados pelo país, tanto públicos como privados.

Como desvantagem em relação às CTE, há a limitação de diferenciação em inúmeras linhagens. Entretanto, não há todos os problemas ético-religiosos das CTE, já que elas podem ser obtidas a partir do próprio indivíduo que necessita da regeneração tecidual.

Também pelo fato de serem células do próprio receptor, as CTA trazem consigo a vantagem de não haver possibilidade de rejeição, que existia nas CTE obtidas de embriões não-clonados.

Mediante tais circunstâncias, as CTA avançaram consideravelmente nas pesquisas científicas em relação às CTE, de modo que já existam até mesmo experimentos em humanos com a sua utilização (MURAD-NETTO *et al.*, 2004).

Dadas as características das CTA, pesquisas foram realizadas ao longo dos anos, com a intenção de testar o seu potencial terapêutico na prática. Em 1996, por exemplo, Kuhn *et al.* isolou CTA do sistema nervoso de roedores. Posteriormente, foram observados processos de neurogênese advinda destas células em roedores, primatas e adultos (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005).

Além disso, Schwindt, Barnabé e Mello (2005) afirmam que células-tronco adultas retiradas do sistema nervoso possuem um grande potencial terapêutico para doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer e o mal de Parkinson, bem como no tratamento de lesões na medula espinhal.

Isso é uma demonstração de como as CTA prometem ser uma importante terapêutica para doenças crônicas, que não são curáveis, mas possuem apenas medidas paliativas (grupo no qual se insere o IAM), para prolongar a vida e atenuar os efeitos da doença nos indivíduos que sofrem com sua presença.

---

<sup>9</sup> Coleta seletiva do componente de interesse.

Propriamente em relação ao tratamento do IAM com as células-tronco, muitos experimentos têm sido feitos. O primeiro ponto de discussão foi em relação ao período ótimo para administração das células-tronco pós-IAM. Após estudos, os resultados sugerem que um período compreendido entre o terceiro e o sétimo dia após o evento seja o mais adequado para a sua aplicação (ANGELI; OLIVEIRA, 2007).

A partir disso, inúmeros estudos foram realizados. Um estudo desenvolvido com células-tronco medulares adultas mostrou que não houve reações adversas a curto e longo prazo, comprovando a segurança do método. Porém, em relação à melhora da função ventricular dos indivíduos infartados foi a mesma observada em indivíduos do grupo controle num tempo de 18 meses (TURA *et al*, 2007 apud ANGELI; OLIVEIRA, 2007). Assim, algumas hipóteses foram levantadas em relação à terapia celular:

- I. Seu efeito é transitório e não está associado à reconstrução estrutural;
- II. Ela exerce efeito no processo regenerativo endógeno;
- III. A posologia é inapropriada para os objetivos desejados.

Outro estudo demonstrou que a injeção de células-tronco adultas do tipo mesenquimais está relacionada ao aumento da função ventricular de indivíduos infartados. No entanto, a utilização desse tipo de células-tronco apresenta limitações, impostas pela necessidade de cultivo para obtenção de volume adequado para administração terapêutica (CHEN *et al*, 2004 apud ANGELI; OLIVEIRA, 2007).

Demais estudos, como o de Barbash *et al* (2003), tentaram administrar as células-tronco em indivíduos por meio de fatores de atração quimiotática, contando com a capacidade de mobilização periférica dessas células ao foco de dano tecidual. Entretanto, os resultados clínicos não foram satisfatórios (ANGELI; OLIVEIRA, 2007).

Ainda há muito a ser descoberto e estudado. Mas, segundo Angeli *et al.*, a terapia celular já pode ser vista como uma realidade, de modo que “tudo leva a crer que a mesma contribuirá direta ou indiretamente no tratamento de pacientes com doença cardíaca aguda (IAM)”. Além disso, as pesquisas com células-tronco ajudam na compreensão dos fenômenos de diferenciação celular, desenvolvimento embrionário, câncer e na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (ANGELI; OLIVEIRA, 2007).

## 4 CONCLUSÃO

Tendo em vista todos os fatos expostos, é hora de analisar o fator prático da questão: é viável imaginar as células-tronco realmente como terapêutica disponível à população em massa? Como esse processo se encaminha no Brasil?

Atualmente, a utilização das CT para tratamento de enfermidades ainda está em fase experimental, e as pesquisas devem ser acompanhadas com cautela. O Ministério da Saúde vem financiando pesquisas nesse sentido nos últimos anos, desde 2005, quando fomentou um edital juntamente ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) para a formação de estudos inovadores relacionados às células-tronco (MS, 2010).

Os experimentos financiados na ocasião tiveram seus resultados avaliados em 2007, e resultaram na criação da primeira linhagem de CTE humanas do Brasil. Além disso, em 2008 o Ministério da Saúde lançou uma chamada pública com a intenção de criar os ditos Centros de Tecnologia Celular – CTC, que seriam instituições que produzissem uma variedade de células-tronco humanas, buscando fixar no país a infra-estrutura necessária para um futuro onde a terapia celular fosse uma realidade, evitando assim a dependência de tecnologia do exterior. (MS, 2010).

Além disso, já existem testes clínicos com CT em andamento em várias instituições do país (PEREIRA, 2008), como podemos visualizar na figura 7:

**Figura 1. Testes clínicos com CTs adultas em andamento no Brasil.** Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz); UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro); INCOR (Instituto do Coração); FM-USP (Faculdade de Medicina da USP, São Paulo); FM-USP-RP (Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto); FAMERP (Faculdade de Medicina de Rio Preto, São José de Rio Preto); UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).



Figura 7: Testes com CT's adultas em andamento no Brasil (PEREIRA, 2008).

Dessa forma, podemos perceber uma relativa mobilização do país em dominar a tecnologia da terapia celular o mais rapidamente possível, com o investimento em pesquisa e na especialização de instituições na produção de células e desenvolvimento de tecnologia. Porém, isso não indica que todo esse desenvolvimento estará à disposição da população em massa.

Isso porque os métodos que envolvem as células-tronco ainda são muito custosos para que se imagine a disponibilidade desses serviços a todos que deles necessitem. Para comprovar esse fenômeno, basta analisarmos o novo mercado que se forma baseado na perspectiva das terapias celulares – os bancos de células-tronco privados.

Por exemplo, o custo para armazenamento de células-tronco do cordão umbilical em bancos particulares pode chegar a R\$ 4.000,00, além dos custos anuais para manutenção das mesmas.

Além disso, a terapêutica envolvendo células-tronco ainda não faz parte do arsenal de tratamento de doenças em geral, sendo apenas experimental (MS, 2010). E assim, sendo comprovados e validados os efeitos benéficos das CT em indivíduos com lesões tissulares, não só cardíacas como em outros órgãos, ainda seria preciso um tempo considerável para que os custos do procedimento fossem baixos o suficiente para atender à demanda da população, independentemente da classe social. A esperança reside no fato de que as novas terapias viriam substituir as atuais (e relativamente ineficientes), como um transplante de órgão.

Com efeito, mediante os dados expostos, é possível imaginarmos que, daqui a alguns anos, as células-tronco comecem a ser inseridas como alternativa terapêutica a lesões cardíacas causadas por IAM, bem como em outros órgãos, com o avanço das pesquisas e da engenharia de tecidos (ANGELI; OLIVEIRA, 2007 - PEREIRA, 2008). Sabemos também que, mesmo após toda a caminhada científica para a validação desse novo tratamento, o maior desafio ainda estará por vir: disponibilizá-lo igualmente a toda a população, impedindo assim que ocorra com ele algo tão frequente em nossa sociedade – sua restrição nas mãos de poucos, que têm condições de pagar (e muito) por ele. Só assim os avanços advindos das células-tronco poderão ser revertidos em melhora na qualidade de vida de toda a população, e não de uma ínfima parcela dela.

## REFERÊNCIAS

ANGELI, Franca Stedile; OLIVEIRA, Edie Melo de. **Terapia celular no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio**. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, v.15, n.2, p. 145-150, 2007. Disponível em <<http://www.rbc.org.br/imagebank/pdf/15-02-07%28franca%29.pdf>>. Acesso em 19 mai. 2011.

ARAÚJO, José Dalmo de, *et al.* **A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores**. Jornal Vascular Brasileiro, v.4, n.4, p. 357-364, 2005. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v4n4/v4n4a11.pdf>>. Acesso em 27 ago. 2011.

BELTRAMI, Antonio, *et al.* **Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction**. New England Journal of Medicine, v. 344, n. 23, p. 1750-7, 2001. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200106073442303>>. Acesso em 02 dez. 2011.

BOCCHI, Edimar Alcides; FERREIRA, Silvia Moreira Ayub. **Células-tronco no tratamento das doenças cardiovasculares**. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, ano XIII, n.4, p. 1-9, 2005. Disponível em <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2005/04/artigo02.pdf>>. Acesso em 23 abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil**. Revista Saúde Pública; v. 44, n. 4, p. 763-766, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n4/22.pdf>>. Acesso em 24 set. 2011.

CATANA, Luciana Laura Tereza Oliveira; SOUZA, Vinicius Roberto Prioli de. **Células-tronco embrionárias e a clonagem terapêutica**. Encontro de iniciação científica, v. 2, n. 2, 2006. Disponível em <<http://intertemas.unitoledo.br/revista/index.php/ETIC/article/view/1158/1110>>. Acesso em 30 nov. 2011.

CONTI, Ricardo Augusto Slaibi, *et al.* **Comparação entre Homens e Mulheres Jovens com Infarto Agudo do Miocárdio.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 79, n. 5, p. 510-7, 2002. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v79n5/12998.PDF>>. Acesso em 29 out. 2011.

DAVIES, Michael. **The pathophysiology of acute coronary syndromes.** Education in Heart, v. 83, p. 361–366, 2000. Disponível em <<http://heart.bmj.com/content/83/3/361.full.pdf>>. Acesso em 04. set. 2011.

GALLIAN, Dante. **Por detrás do último ato da ciência-espetáculo: as células-tronco embrionárias.** Estudos avançados, v. 19, n. 55, p. 253-260, 2005. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v19n55/17.pdf>>. Acesso em 24 set. 2011.

KAJSTURA, Jan, *et al.* **Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, v. 95, p. 8801-8805, 1998. Disponível em <<http://www.pnas.org/content/95/15/8801.full.pdf+html>>. Acesso em 17. out. 2011.

MURAD-NETTO, Stans, *et al.* **Terapia de Células-tronco no Infarto Agudo do Miocárdio, através de Perfusão Coronariana Retrógrada. Uma Nova Técnica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 83, n. 4, p. 349-351, 2004. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v83n4/a10v83n4.pdf>>. Acesso em 29 ago. 2011.

PEREIRA, Lygia da Veiga. **A importância do uso das células tronco para a saúde pública.** Ciência & Saúde Coletiva, v. 13, n. 1, p. 7-14, 2008. Disponível em <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v13n1/01.pdf>>. Acesso em 14 jul. 2011.

PIEGAS, Leopoldo Soares, *et al.* **IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia. v. 93, n.6, supl.2, p. 179-264, 2009. Disponível em <<http://www.arquivosonline.com.br/2009/9306/pdf/diretriz-iam.pdf>>. Acesso em 19 mai. 2011.

QUAINI, Federico, *et al.* **Chimerism of the transplanted heart.** New England Journal of Medicine, v. 346, n.1, p. 5-15, 2002. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa012081>>. Acesso em 30 jul. 2011.

SCHWINDT TT; BARNABÉ GF; MELLO LEAM. **Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco.** Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005. Disponível em <[http://www.vet.ufg.br/uploads/files/65/celulas\\_tronco\\_revisao.pdf](http://www.vet.ufg.br/uploads/files/65/celulas_tronco_revisao.pdf)>. Acesso 22 out. 2011.

SILVA, Marco Aurélio Dias da; SOUSA, Amanda; SCHARGODSKY, Hernan. **Fatores de Risco para Infarto do Miocárdio no Brasil: Estudo FRICAS.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 71, n. 5, p. 667-675, 1998. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v71n5/a05v71n5.pdf>>. Acesso em 13 ago. 2011.

ZORNOFF, Leonardo Antonio Mamede, *et al.* **Infarto agudo do miocárdio: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.** Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica, v. 27, n. 6, p. 235-240, 2001. Disponível em <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=1784](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1784)>. Acesso em 22 out. 2011.