

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 18

AVANÇOS EM CARDIOLOGIA REGENERATIVA: TERAPIA CELULAR E ENGENHARIA TECIDUAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
ALEX GABRIEL TENÓRIO GONÇALVES¹
ANDRÉ MARAFON ÁVILA³
BARBARA HELENA RIBAS DE ANDRADE³
CAMILA MARQUES CORBETA¹
CARINA FERREIRA DE BAIROS⁴
EVELY ALBUQUERQUE LIMA¹
GABRIELLA MENDONÇA ANGELINO⁵
HELI RIBEIRO DO NASCIMENTO⁶
ISADORA DE LIMA SCHWAIKARTT²
JÚLIA TEZZON PROENÇA⁷
KAMILIA MATOS ROSA⁸
MARIA EDUARDA MARTINS CARDOSO¹
VITORIA DA SILVA FILHO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Universidade do Oeste de Santa Catarina.
3. Discente – Centro universitário de Pinhais – FAPI.
4. Discente – ATITUS Educação de Passo Fundo.
5. Discente - Universidade Santo Amaro- UNISA.
6. Discente - Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.
7. Discente - Faculdade de Medicina de Jundiaí.
8. Discente - Universidade do Oeste Paulista.

Palavras-chave: Cardiologia; Terapia Celular; Cardiologia Regenerativa.

DOI

10.59290/6206609102

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) se destaca entre as principais causas de morbimortalidade cardiovascular em escala global, representando importante desafio para os sistemas de saúde. Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, intervencionista e no suporte por dispositivos, que atuam predominantemente na estabilização hemodinâmica e no controle da remodelação ventricular, não promovendo restauração do tecido miocárdico perdido. Nesse contexto, a necessidade de protocolos substitutivos, impulsionou o desenvolvimento de tratamentos voltados à regeneração cardíaca.

A cardiologia regenerativa surgiu com o objetivo de recuperar estrutura e função miocárdica. Entre as abordagens mais investigadas, destaca-se a terapia celular, com uso de células-tronco adultas, células pluripotentes induzidas (iPSCs) e cardiomiócitos derivados de células pluripotentes humanas. Evidências experimentais demonstram que os benefícios observados podem decorrer não apenas da integração celular direta ao tecido cardíaco, mas também de mecanismos parácrinos, imunomoduladores e de estímulo à regeneração endógena. Entretanto, problemas relacionados à retenção celular, maturação funcional, imunogenicidade, formação de tecido ectópico e risco de arritmias ainda limitam sua ampla aplicação clínica.

Paralelamente, a engenharia tecidual cardíaca tem ampliado as possibilidades terapêuticas ao integrar células regenerativas com biomateriais avançados, *scaffolds* tridimensionais, hidrogéis injetáveis, matrizes extracelulares descelularizadas e técnicas de biofabricação. Essas tecnologias buscam reproduzir características estruturais e biomecânicas do tecido cardíaco nativo, favorecendo a sobrevivência celular, vascularização e integração eletromecânica após o transplante. O avanço de modelos bioen-

genheirados e plataformas tridimensionais representa um passo relevante para superar limitações históricas das terapias celulares isoladas e aproximar essas estratégias da aplicação clínica em pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

Dessa forma, os recentes avanços em terapia celular e engenharia tecidual consolidam a cardiologia regenerativa como uma área de intensa inovação científica e potencial impacto clínico. Embora persistam barreiras relacionadas à padronização, segurança, escalabilidade e validação em estudos clínicos de longo prazo, essas abordagens configuram perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias capazes de modificar o curso natural da insuficiência cardíaca e ampliar as possibilidades de tratamento além das estratégias convencionais.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, predominantemente realizada nas bases de dados *PubMed*, *Medline*, *Web Of Science* e *Scopus*, com o objetivo de analisar os avanços da cardiologia regenerativa, com ênfase na terapia celular e na engenharia tecidual aplicadas ao tratamento da insuficiência cardíaca.

Foram utilizadas as palavras chaves em inglês “*Heart Failure*”, “*Regenerative Cardiology*”, “*Cardiac Regeneration*”, “*Cell Therapy*”, “*Stem Cells*”, “*Cardiac Tissue Engineering*”, “*Biomaterials*” e “*Myocardial Regeneration*”, combinadas por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, para melhor direcionamento das buscas.

Dentre os artigos utilizados, compreendem-se revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos clínicos observacionais, em sua maioria, publicados entre 2020-2025, nos idiomas português e inglês, com disponibilidade de acesso gratuito.

Foram incluídos artigos que abordaram terapias regenerativas celulares focados em regeneração tecidual cardíaca, no contexto da Insuficiência Cardíaca, bem como textos explicativos sobre a fisiopatologia da doença e os métodos terapêuticos atualmente utilizados.

Após a seleção inicial, os estudos foram submetidos à avaliação crítica, e sendo assim, foram excluídas publicações duplicadas, estudos com elevado risco de viés, trabalhos sem acesso gratuito ao texto completo e aqueles que não apresentavam relação direta com a temática proposta.

Por fim, o presente estudo analisou as principais lacunas identificadas na literatura, os fundamentos da engenharia tecidual envolvidos nessas novas propostas terapêuticas, suas evidências científicas, aspectos relacionados à segurança dos pacientes e as perspectivas futuras da cardiologia regenerativa, incluindo o potencial da Inteligência Artificial (IA) como ferramenta para otimização e avanço dessas estratégias de tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Texto introdutório dos resultados

A IC estabelece-se como um dos principais desafios clínicos e de saúde pública global, caracterizando-se por elevada morbimortalidade e um expressivo impacto socioeconômico que afeta mais de 64 milhões de pessoas no mundo. No contexto brasileiro, a síndrome representa uma das maiores causas de hospitalização por doenças cardiovasculares, exercendo pressão significativa sobre o Sistema Único de Saúde (SUS) e gerando custos elevados com tratamentos e perdas por incapacidade funcional. Embora os avanços nas terapias farmacológicas e intervencionistas tenham melhorado a estabilização hemodinâmica e o controle da remodelação ventricular, tais abordagens falham em pro-

mover a restauração efetiva do tecido miocárdico perdido, o que impulsiona a necessidade de protocolos voltados à regeneração cardíaca. Essa demanda justifica-se por uma limitação biológica fundamental, uma vez que o coração humano adulto apresenta uma capacidade de renovação de cardiomiócitos de apenas 0,5% ao ano, índice que sofre reduções ainda mais drásticas em quadros de insuficiência cardíaca avançada.

A cardiologia regenerativa surge, portanto, como um campo dedicado a restaurar a estrutura e a função do miocárdio lesado, fundamentando-se em quatro frentes terapêuticas principais: a terapia celular, a engenharia tecidual com biomateriais, as terapias livres de células e as abordagens combinadas voltadas à vascularização e integração elétrica. Do ponto de vista fisiopatológico, essas estratégias buscam intervir no processo dinâmico de remodelação miocárdica, que é sustentado por mecanismos neuro-hormonais, inflamatórios e fibróticos que perpetuam o dano cardíaco. Atualmente, a compreensão predominante é de que os benefícios das intervenções regenerativas, como a terapia celular, decorrem menos da diferenciação direta das células transplantadas em novos cardiomiócitos e mais de mecanismos parácrinos, que envolvem a liberação de citocinas, fatores de crescimento e vesículas extracelulares para modular a inflamação e estimular o reparo endógeno. Apesar dos avanços experimentais consistentes, os ensaios clínicos de fase I e II têm demonstrado um perfil de segurança satisfatório, mas com uma eficácia ainda modesta e heterogênea. Barreiras como a baixa retenção e sobrevivência das células no ambiente hostil do miocárdio lesionado, além da falta de padronização metodológica entre os estudos, permanecem como obstáculos significativos para a aplicação clínica em larga escala. Diante dessas limitações, novas perspectivas emergem com o uso de iPSCs, bioimpressão tridimensional e

edição gênica via CRISPR-Cas9, visando superar desafios de imunogenicidade e integração funcional. Adicionalmente, a incorporação da inteligência artificial (IA) e de réplicas digitais (*digital twins*) promete otimizar a seleção de pacientes e a precisão das intervenções, consolidando a medicina regenerativa como uma via promissora para modificar o curso natural da insuficiência cardíaca e restaurar a capacidade funcional do miocárdio de forma definitiva.

Fisiopatologia da remodelação miocárdica na insuficiência cardíaca

A remodelação miocárdica corresponde a um conjunto de alterações moleculares, celulares e estruturais desencadeadas em resposta a diferentes formas de lesão cardíaca, como infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatias e valvopatias. Inicialmente, essas adaptações apresentam caráter compensatório, visando preservar o débito cardíaco e manter a perfusão tecidual. Entretanto, a persistência da agressão miocárdica promove modificações progressivamente deletérias, culminando em alterações da geometria ventricular, comprometimento funcional do coração e progressão da insuficiência cardíaca. Atualmente, a remodelação miocárdica é compreendida como um processo dinâmico e contínuo, sustentado pela interação entre mecanismos neuro-hormonais, inflamatórios e fibróticos que perpetuam o dano cardíaco mesmo após a remoção do insulto inicial (RAVASSA *et al.*, 2023; BOULET *et al.*, 2024).

Um dos eventos centrais desse processo é a perda de cardiomiócitos por necrose, apoptose e necroptose. Como o coração adulto apresenta capacidade proliferativa extremamente limitada, a reposição dessas células ocorre de forma insuficiente, favorecendo a perda progressiva de tecido funcional. Em resposta à redução da contratilidade miocárdica, ocorre ativação per-

sistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático. Embora inicialmente contribuam para a manutenção do débito cardíaco e da perfusão sistêmica, a ativação crônica desses mecanismos resulta em vasoconstrição, retenção hidrossalina, aumento da pós-carga ventricular e maior demanda metabólica do miocárdio, intensificando a progressão da lesão cardíaca e da insuficiência cardíaca (BELLO *et al.*, 2020).

Paralelamente, desenvolve-se um estado inflamatório crônico caracterizado pela produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Esses mediadores contribuem para a manutenção de um microambiente inflamatório persistente, favorecendo disfunção celular, recrutamento de células inflamatórias e morte adicional de cardiomiócitos. Além disso, a ativação dessas vias promove aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em estresse oxidativo e danos a proteínas, lipídios e material genético celular. Esse cenário compromete os mecanismos fisiológicos de reparo tecidual e contribui diretamente para a perpetuação da remodelação ventricular patológica (BOULET *et al.*, 2024; PAPAMICHAIL *et al.*, 2023).

A inflamação persistente e o estresse oxidativo estimulam a ativação de fibroblastos cardíacos e a deposição excessiva de componentes da matriz extracelular, levando ao desenvolvimento de fibrose miocárdica. A substituição progressiva do tecido muscular funcional por tecido fibrótico reduz a complacência ventricular, compromete a contratilidade cardíaca e favorece alterações na condução elétrica do miocárdio. Como consequência, surgem hipertrofia, dilatação ventricular e mudanças na arquitetura cardíaca, fenômenos que caracterizam a remodelação ventricular patológica e estão diretamente associados à piora da função sistólica e diastólica, ao aumento do risco de arritmias e

à progressão da insuficiência cardíaca (RAVASSA *et al.*, 2023).

Além da perda de cardiomiócitos, a remodelação patológica promove profundas alterações no microambiente cardíaco, incluindo desorganização da matriz extracelular, comprometimento da vascularização adequada e persistência de sinais inflamatórios e fibróticos. Esses fatores limitam ainda mais a capacidade intrínseca de reparo do coração adulto, cuja regeneração celular é naturalmente restrita. Dessa forma, embora as terapias convencionais sejam capazes de reduzir sintomas e retardar a progressão da doença, elas não restauram efetivamente o tecido miocárdico perdido. Nesse contexto, estratégias da cardiologia regenerativa têm emergido como alternativas promissoras, buscando modular a resposta inflamatória, reduzir a fibrose e favorecer a recuperação estrutural e funcional do tecido cardíaco. Entre essas abordagens destacam-se a terapia celular e a engenharia tecidual, que representam perspectivas inovadoras para o tratamento da insuficiência cardíaca e serão discutidas nos tópicos seguintes.

Terapia celular na regeneração miocárdica

A terapia celular constitui uma das principais estratégias investigadas no âmbito da medicina regenerativa cardiovascular para o tratamento das lesões miocárdicas decorrentes da doença arterial coronariana e da insuficiência cardíaca. O avanço do conhecimento sobre a limitada capacidade regenerativa do miocárdio adulto impulsionou o desenvolvimento de estudos voltados à utilização de diferentes populações celulares com potencial de favorecer o reparo tecidual e preservar a função cardíaca. Embora as primeiras pesquisas tenham sido conduzidas com a expectativa de substituir diretamente os cardiomiócitos perdidos, as evidências atualmente disponíveis sugerem que os

possíveis benefícios da terapia celular estão relacionados, predominantemente, à modulação do microambiente cardíaco por mecanismos parácrinos, mais do que à regeneração estrutural do tecido lesado (BOLLI & TANG, 2022; SELVAKUMAR *et al.*, 2020). Nesse contexto, diferentes tipos celulares vêm sendo investigados em modelos experimentais e ensaios clínicos, apresentando características biológicas, potenciais terapêuticos e limitações específicas.

As células-tronco embrionárias (*embryonic stem cells – ESCs*) caracterizam-se pela elevada capacidade proliferativa e pelo potencial de diferenciação em cardiomiócitos funcionais, constituindo importante ferramenta para pesquisas em engenharia de tecidos e medicina regenerativa. Entretanto, aspectos relacionados à imunogenicidade, ao risco de formação de teratomas e às questões éticas envolvendo sua obtenção ainda restringem sua aplicação clínica, permanecendo seu emprego predominantemente no campo experimental (SELVAKUMAR *et al.*, 2022).

Entre as estratégias com maior experiência clínica destacam-se as células-tronco adultas, especialmente as células-tronco mesenquimais e as células mononucleares derivadas da medula óssea. Essas células apresentam perfil de segurança favorável, relativa facilidade de obtenção e propriedades imunomoduladoras reconhecidas, razão pela qual foram amplamente investigadas em estudos envolvendo pacientes com cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca. Embora alguns ensaios tenham demonstrado benefícios em determinados parâmetros funcionais e clínicos, revisões recentes evidenciam que os resultados permanecem heterogêneos, refletindo diferenças relacionadas ao tipo celular empregado, à via de administração, ao momento da intervenção e às características da população estudada. Dessa forma, sua utiliza-

ção ainda permanece em investigação e não integra a prática clínica de rotina (BOLLI & TANG, 2022; SELVAKUMAR *et al.*, 2020).

As iPSCs representam uma das plataformas mais promissoras da medicina regenerativa contemporânea. Obtidas pela reprogramação genética de células somáticas adultas, apresentam capacidade de diferenciação semelhante à das células embrionárias, possibilitando a obtenção de cardiomiócitos específicos do próprio paciente. Além de seu potencial terapêutico, essas células vêm sendo amplamente utilizadas na modelagem de doenças cardiovasculares, na avaliação de fármacos e em estratégias de medicina personalizada. Apesar dessas perspectivas, desafios relacionados à estabilidade genômica, à maturação incompleta dos cardiomiócitos derivados e à segurança em longo prazo ainda limitam sua aplicação clínica, permanecendo como importante foco de pesquisa translacional (SELVAKUMAR *et al.*, 2022; FAN *et al.*, 2020).

Em conjunto, essas diferentes plataformas celulares constituem a base das estratégias atualmente investigadas para a regeneração miocárdica. Entretanto, independentemente da fonte celular utilizada, as pesquisas recentes têm direcionado maior atenção à compreensão dos mecanismos biológicos responsáveis pelos efeitos observados após o transplante celular, especialmente aqueles relacionados à sinalização parácrina e à modulação do microambiente cardíaco, aspectos considerados fundamentais para o desenvolvimento de terapias regenerativas mais eficazes e reprodutíveis (RURALI *et al.*, 2020).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos observados após a terapia celular têm sido amplamente investigados nas últimas décadas. Inicialmente, acreditava-se que as células transplantadas poderiam diferenciar-se em novos cardiomiócitos e integrar-se funcionalmente ao tecido cardíaco lesionado. Entretanto, estudos

experimentais e clínicos demonstraram que essa diferenciação ocorre de forma limitada, direcionando o foco das pesquisas para outros mecanismos capazes de explicar os efeitos terapêuticos observados. Atualmente, as evidências sugerem que a principal ação da terapia celular está relacionada aos efeitos parácrinos, caracterizados pela liberação de moléculas bioativas que modulam o microambiente cardíaco e favorecem processos envolvidos no reparo tecidual (BOLLI & TANG, 2022; SELVAKUMAR *et al.*, 2020).

Entre os principais mediadores parácrinos encontram-se citocinas, fatores de crescimento, quimiocinas, microRNAs e vesículas extracelulares, capazes de influenciar diferentes populações celulares presentes no miocárdio. Esses mediadores participam da modulação da resposta inflamatória, da sobrevivência dos cardiomiócitos remanescentes, da formação de novos vasos sanguíneos e do remodelamento da matriz extracelular, contribuindo para a criação de um ambiente mais favorável ao reparo cardíaco (RURALI *et al.*, 2020).

Dentre as vesículas extracelulares, os exossomos têm recebido destaque por sua capacidade de transportar proteínas, lipídios e material genético para células-alvo, participando da comunicação intercelular. Estudos pré-clínicos sugerem que essas estruturas podem reproduzir parte dos efeitos biológicos atribuídos às células-tronco, especialmente na modulação da inflamação, da apoptose e da angiogênese. Apesar do potencial demonstrado em modelos experimentais, sua aplicação terapêutica ainda requer validação em estudos clínicos que definam aspectos relacionados à eficácia, segurança e padronização dos métodos de obtenção e administração (JAYARAMAN *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2023).

Outro mecanismo amplamente estudado refere-se à capacidade imunomoduladora, particularmente das células-tronco mesenquimais.

Essas células podem influenciar a atividade de diferentes componentes do sistema imunológico, contribuindo para a atenuação da resposta inflamatória desencadeada após a lesão miocárdica. Paralelamente, a secreção de fatores pró-angiogênicos parece favorecer a formação de novos vasos sanguíneos e a melhora da perfusão das áreas isquêmicas, fatores que podem colaborar para a preservação do tecido cardíaco remanescente (GIUGNI *et al.*, 2024; RURALI *et al.*, 2020).

Além desses efeitos, evidências experimentais indicam que a terapia celular pode exercer influência sobre o remodelamento da matriz extracelular por meio da modulação da atividade de fibroblastos e de enzimas envolvidas na deposição e degradação do colágeno. Embora esses mecanismos ainda estejam sendo investigados, acredita-se que possam contribuir para limitar a progressão da fibrose e favorecer a preservação da arquitetura miocárdica após a lesão (RURALI *et al.*, 2020).

Em conjunto, os conhecimentos atualmente disponíveis indicam que os potenciais benefícios da terapia celular decorrem da interação entre diferentes mecanismos biológicos, mais do que da substituição direta de cardiomiócitos. A compreensão desses processos tem contribuído para o refinamento das estratégias regenerativas e fornece base para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas ao reparo do tecido cardíaco (BOLLI & TANG, 2022; SELVAKUMAR *et al.*, 2020).

Engenharia tecidual e biomateriais aplicados ao tecido cardíaco

As doenças cardiovasculares permanecem entre as principais causas de morbimortalidade no mundo, sendo a insuficiência cardíaca uma de suas manifestações mais graves. A limitada capacidade regenerativa do miocárdio adulto representa um importante obstáculo ao reparo cardíaco após lesões isquêmicas. Conforme

Scafa Udriște *et al.* (2023), “a incapacidade do coração adulto de se regenerar leva à deterioração progressiva da função, resultando em insuficiência cardíaca”. Nesse contexto, a engenharia tecidual cardíaca tem emergido como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias regenerativas capazes de restaurar a estrutura e a função do coração.

Segundo Scafa Udriște *et al.* (2023), a engenharia tecidual cardíaca fundamenta-se na “combinação de biomateriais, células e moléculas bioativas para reparar e restaurar o tecido cardíaco”. O sucesso dessas abordagens depende das propriedades dos biomateriais, que devem reproduzir características da matriz extracelular cardíaca e fornecer um microambiente favorável à sobrevivência celular. Entre os materiais mais utilizados destacam-se hidrogéis à base de colágeno, fibrina, alginato, ácido hialurônico e gelatina metacrilada (GelMA), além de polímeros sintéticos biodegradáveis, como a policaprolactona (PCL) e o ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA). Além do suporte estrutural, esses materiais podem atuar como plataformas de entrega de células e moléculas bioativas, potencializando a regeneração tecidual.

Ademais, outro aspecto essencial é a condução elétrica. De acordo com Pan *et al.* (2026), “andaimes eletrocondutores incorporando polímeros ou partículas condutoras mostraram promessa na replicação das propriedades elétricas do tecido miocárdico”. Dessa forma, os *scaffolds* condutores favorecem a sincronização das contrações dos cardiomiócitos e a integração funcional do enxerto ao tecido hospedeiro. Além disso, a vascularização permanece como um dos maiores desafios da engenharia tecidual cardíaca. Segundo Liu *et al.* (2026), “a reconstrução de uma vasculatura funcional e perfundível em tecidos miocárdicos engenheirados continua sendo um desafio central ainda não resolvido”. Como o tecido cardíaco apresenta elevada demanda metabólica, a formação de redes

vasculares adequadas é indispensável para garantir o fornecimento de oxigênio e nutrientes e evitar hipóxia e necrose dos enxertos.

Nesse cenário, a bioimpressão tridimensional (3D) destaca-se por permitir a construção de estruturas complexas e personalizadas. Conforme relatam Pan *et al.* (2026), “as tecnologias de impressão 3D expandiram a aplicação dos biomateriais sintéticos ao possibilitar a fabricação de *scaffolds* complexos e específicos para cada paciente”. Por fim, apesar dos avanços obtidos, a aplicação clínica dessas estratégias ainda enfrenta desafios importantes. Conforme ressaltam Vasu *et al.* (2021), “a entrega permanece um dos principais desafios que impedem que tais terapias tenham impacto clínico significativo”. Assim, a integração entre biomateriais, bioimpressão e sistemas de entrega controlada representa uma das perspectivas mais promissoras para o tratamento da insuficiência cardíaca e para o avanço da medicina regenerativa cardiovascular.

Evidências clínicas e limitações das terapias regenerativas

As terapias regenerativas vêm sendo amplamente investigadas como uma estratégia inovadora para o tratamento da insuficiência cardíaca, sobretudo em pacientes com disfunção ventricular decorrente de cardiopatia isquêmica. Estudos clínicos que utilizaram células-tronco mesenquimais, células mononucleares da medula óssea e células pluripotentes induzidas relataram resultados favoráveis em aspectos como capacidade funcional, qualidade de vida e remodelamento ventricular. No entanto, os benefícios observados não são consistentes entre os estudos, o que evidencia tanto a complexidade dos mecanismos regenerativos quanto as diferenças existentes entre os protocolos empregados (BOLLI & TANG, 2022; OLATUNJI *et al.*, 2024).

Entre os principais achados descritos na literatura está a melhora da função ventricular esquerda após a terapia celular. Revisões sistemáticas recentes apontam aumento da fração de ejeção e redução do remodelamento cardíaco em parte dos pacientes avaliados. Além disso, alguns estudos observaram melhora da tolerância ao exercício e redução das hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca, resultados que reforçam o potencial clínico dessas intervenções (HOSSEINPOUR *et al.*, 2024; OLATUNJI *et al.*, 2024).

Apesar desses resultados promissores, ainda não há consenso sobre a real magnitude dos benefícios obtidos. Ensaios clínicos randomizados frequentemente apresentam resultados divergentes, especialmente quando analisados desfechos como mortalidade cardiovascular e sobrevida global. Diferenças relacionadas ao tipo celular utilizado, à via de administração, ao momento da intervenção e ao perfil dos pacientes podem contribuir para essa variabilidade dos resultados (ZHANG *et al.*, 2021; BOLLI & TANG, 2022).

Outro aspecto que merece destaque refere-se ao mecanismo de ação dessas terapias. Embora inicialmente se acreditasse que as células transplantadas fossem capazes de substituir diretamente os cardiomiócitos perdidos, evidências mais recentes sugerem que os efeitos terapêuticos ocorrem principalmente por mecanismos parácrinos. Nesse contexto, a liberação de citocinas, fatores de crescimento, microRNAs e vesículas extracelulares parece desempenhar papel fundamental na modulação da inflamação, na formação de novos vasos sanguíneos e no estímulo aos processos endógenos de reparo tecidual (CARVALHO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021).

Entre as limitações mais frequentemente relatadas está a baixa retenção celular após o transplante. O ambiente do miocárdio lesionado, marcado por hipóxia, estresse oxidativo,

inflamação persistente e fibrose, reduz significativamente a sobrevivência das células administradas. Como consequência, apenas uma pequena parcela permanece viável por tempo suficiente para exercer seus efeitos biológicos, comprometendo a eficiência terapêutica (SETH *et al.*, 2024; OLATUNJI *et al.*, 2024).

Além disso, a ausência de padronização metodológica continua sendo um desafio importante para a consolidação dessas terapias. Os estudos diferem quanto à origem das células, quantidade administrada, métodos de processamento e vias de aplicação, dificultando a comparação dos resultados e a elaboração de recomendações clínicas consistentes. Somam-se a isso o número limitado de participantes e o curto período de acompanhamento presentes em muitas pesquisas (SETH *et al.*, 2024; OLATUNJI *et al.*, 2024).

A segurança também permanece como um tema de interesse nas pesquisas atuais. Embora os dados disponíveis indiquem um perfil de segurança geralmente satisfatório, ainda existem preocupações relacionadas ao desenvolvimento de arritmias, respostas imunológicas indesejadas e diferenciação celular inadequada, especialmente em abordagens que utilizam células pluripotentes induzidas (ZHANG *et al.*, 2021; OLATUNJI *et al.*, 2024).

De modo geral, os estudos disponíveis sugerem que as terapias regenerativas cardiovasculares apresentam potencial para contribuir no manejo da insuficiência cardíaca, principalmente por favorecer mecanismos de reparo e modulação do microambiente cardíaco. Entretanto, questões relacionadas à eficácia consistente, retenção celular, segurança e padronização dos protocolos ainda limitam sua aplicação rotineira. Dessa forma, o avanço da área dependerá da realização de estudos multicêntricos mais robustos e do contínuo aperfeiçoamento

das estratégias de regeneração miocárdica e engenharia tecidual (BOLLI & TANG, 2022; MENASCHÉ, 2018).

Perspectivas futuras e inovações em medicina regenerativa cardiovascular

Por décadas, tratar a insuficiência cardíaca significou, essencialmente, administrar o declínio — controlar sintomas, retardar a progressão, otimizar o tratamento farmacológico com os quatro pilares da IC, lançar mão de dispositivos como ressincronizadores e cardiodesfibriladores e, nos casos mais graves, aguardar na fila por um coração doado. Esse cenário, ainda frequente na prática clínica, começa a ser questionado por um conjunto de tecnologias que compartilham uma expectativa comum: não apenas compensar o miocárdio lesado, mas regenerá-lo (SOMA *et al.*, 2021).

Células-tronco pluripotentes induzidas

Nesse preâmbulo, uma das apostas mais fundamentadas nesse campo vem das iPSCs. A ideia é elegante: reprogramar células comuns do próprio paciente, como fibroblastos da pele, em cardiomiócitos funcionais, contornando a barreira imunológica que historicamente limitou as terapias celulares alogênicas (SOMA *et al.*, 2021). Nesse sentido, é válido destacar que os resultados pré-clínicos são animadores: uma meta-análise reunindo 25 estudos com 553 animais demonstrou que a terapia com iPSCs melhorou significativamente a fração de ejeção e o encurtamento fracionário, sem elevar o risco de arritmias; um achado importante, dado que a instabilidade elétrica pós-implante era uma das principais preocupações da especialidade (FARAHZADI *et al.*, 2024). No entanto, o que ainda falta avançar é a maturidade dessas células: isso porque, os cardiomiócitos gerados em laboratório continuam se comportando como células fetais, com contratilidade inferior à do

miocárdio adulto. Em contrapartida, os protocolos de evolução metabólica e elétrica estão sendo intensamente aprimorados, e a produção em larga escala para uso clínico já deixou de ser ficção científica (SCAFA UDRIȘTE *et al.*, 2024).

Bioimpressão Tridimensional

Outra estratégia que vem ganhando espaço é a bioimpressão tridimensional (3D), que permite, literalmente, construir pedaços de coração. Isso porque a tecnologia permite depositar, camada a camada, células e biomateriais em padrões predefinidos, reproduzindo a composição celular do miocárdio, bem como sua arquitetura tridimensional, a orientação de fibras e até as vias de condução elétrica (WANG *et al.*, 2021). Além disso, estudos demonstram que biomodelos miocárdicos, também chamados de construtos cardíacos bioimpressos com hiPSCs já demonstraram contratilidade espontânea e resposta a fármacos coerente com o comportamento do miocárdio em modelos experimentais (KHANNA *et al.*, 2022). Não há dúvidas que o caminho até o leito clínico ainda exige resolver desafios como a vascularização interna dos tecidos e a integração mecânica com o miocárdio do paciente, mas o primeiro ensaio clínico de fase I com tecido muscular cardíaco construído a partir de hiPSCs já está em andamento, um marco histórico para a cardiologia e para o campo (SCAFA UDRIȘTE *et al.*, 2024).

Vesículas extracelulares e exossomos

Por outro lado, uma das apostas mais promissoras da cardiologia regenerativa não envolve implantar células, mas sim seus mensageiros. Os exossomos, nanovesículas liberadas por praticamente todos os tipos celulares, carregam proteínas, lipídios, microRNAs, fatores de crescimento e metabólitos bioativos que modulam o comportamento das células vizinhas,

exercendo efeitos anti-inflamatórios, pró angiogênicos, antifibróticos e antioxidantes no tecido cardíaco lesado (FARAHZADI *et al.*, 2024). Assim sendo, a vantagem em relação à terapia celular convencional é expressiva: os exossomos contornam problemas como baixa retenção celular no miocárdio, risco de formação tumoral, dificuldades logísticas de produção e armazenamento, risco de rejeição imunológica e instabilidade elétrica pós-implante (MCMULLAN *et al.*, 2025). Mais ainda, é possível construir essas vesículas para carregar microRNAs específicas que servem como veículos terapêuticos direcionados. Ademais, ensaios clínicos de fase inicial já indicam que produtos baseados em vesículas extracelulares são seguros e possíveis, ainda que sejam necessários estudos com maior número de pacientes para confirmar sua eficácia clínica (MCMULLAN *et al.*, 2025).

Terapia Gênica com CRISPR- Cas9

Em outro quadro, para as cardiomiopatias de origem genética, nenhuma abordagem parece tão direta quanto corrigir a mutação causadora. É exatamente o que o CRISPR-Cas9 propõe. Isso porque, em modelos pré-clínicos de cardiomiopatia hipertrófica e dilatada, a edição de variantes patogênicas nos genes MYH7, LMNA e TTN resultou em melhora nítida da função cardíaca e redução da fibrose e também da hipertrofia miocárdicas (MORADI *et al.*, 2025). Além disso, o sistema também desperta interesse no combate à aterosclerose por meio da inativação de genes como PCSK9 e ANGPTL3, cujo silenciamento reduz de forma duradoura os níveis de LDL (KAUR *et al.*, 2025). Ademais, as versões mais recentes da tecnologia, como a edição de base e a edição primária, avançam na busca por intervenções ainda mais seguras e com menor risco de cortes indesejados no DNA. O principal desafio ainda é conseguir levar os componentes do CRISPR até o coração de forma precisa que não lesione outros

órgãos. Para isso, os pesquisadores têm utilizado dois sistemas de entrega: os vetores virais adeno-associados e as nanopartículas lipídicas, que funcionam como "embalagens" que conduzem o sistema de edição até as células cardíacas (MORADI *et al.*, 2025).

Inteligência artificial e medicina de precisão cardiovascular

Por fim, seria ingênuo imaginar que toda essa complexidade pudesse ser gerenciada sem o apoio dos atuais recursos tecnológicos. Por isso, a inteligência artificial (IA) entra nesse cenário não como substituta do médico, mas como potencializadora de sua capacidade de tomar decisões mais precisas e mais cautelosamente analisadas. Atualmente, os algoritmos de aprendizado já superam especialistas humanos em tarefas como análise de imagens cardíacas e predição de eventos adversos, e começam a ser incorporados ao fluxo da cardiologia regenerativa para identificar quais pacientes respondem melhor à terapia celular, estratificar riscos pós-implante, selecionar perfis genômicos candidatos à edição gênica, prever desfechos clínicos a longo prazo, otimizar protocolos de bioimpressão e monitorar remotamente a função cardíaca em tempo real (MOHSEN *et al.*, 2023).

Dito isso, é válido destacar os chamados *digital twins*: réplicas digitais individualizadas do coração de cada paciente, alimentadas em tempo real por dados clínicos e moleculares, que prometem simular respostas a diferentes intervenções antes mesmo de aplicá-las, tornando a medicina regenerativa não apenas mais eficaz, mas infinitamente mais segura (SHEHATA *et al.*, 2024).

Por fim, o que une todas essas frentes é uma mudança de perspectiva fundamental: a de que o coração, ao contrário do que se acreditou por muito tempo, pode sim ser reparado (SOMA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca constitui um dos mais graves problemas de saúde pública da atualidade, afetando mais de 64 milhões de pessoas em todo o mundo e impondo carga clínica, econômica e psicossocial progressivamente crescente (ROGER, 2021; EMMONS-BELL *et al.*, 2022). A despeito dos avanços farmacológicos e intervencionistas das últimas décadas, as terapias convencionais permanecem incapazes de restaurar o tecido miocárdico perdido, uma vez que o coração adulto humano apresenta taxa de renovação de cardiomiócitos estimada em apenas 0,5% ao ano, valor que se reduz ainda mais drasticamente em contextos de insuficiência cardíaca avançada (DERKS *et al.*, 2024). Essa limitação biológica intrínseca fundamenta a existência e a urgência da cardiologia regenerativa como campo científico e clínico.

Os tópicos desenvolvidos neste capítulo demonstram, de forma convergente, que a remodelação ventricular patológica, sustentada pela ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, pela inflamação mediada por citocinas pró-inflamatórias e pelo depósito progressivo de tecido fibrótico, cria um microambiente cardíaco hostil que inviabiliza o reparo espontâneo e limita, simultaneamente, a eficácia das terapias regenerativas (BOULET *et al.*, 2024; RAVASSA *et al.*, 2023). Nesse cenário, tanto a terapia celular quanto a engenharia tecidual emergem não como soluções isoladas, mas como estratégias complementares e interdependentes.

A compreensão dos mecanismos de ação da terapia celular evoluiu significativamente: os efeitos terapêuticos observados decorrem predominantemente de mecanismos parácrinos, liberação de fatores de crescimento, microRNAs e vesículas extracelulares com ações anti-inflamatórias, pró-angiogênicas e antifibróticas, e não da substituição direta de cardiomiócitos

perdidos (GYÖNGYÖSI *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2021). Esse reconhecimento mecanístico abriu caminho para o desenvolvimento de abordagens livres de células, como os exossomos, que preservam os benefícios parácrinos contornando limitações logísticas e de segurança da terapia celular convencional (MCMULLAN *et al.*, 2025). Paralelamente, a engenharia tecidual cardíaca, ao integrar biomateriais bioativos, *scaffolds* eletrocondutores e bioimpressão tridimensional, oferece suporte estrutural capaz de ampliar a retenção e a integração funcional das células no miocárdio lesado (WANG *et al.*, 2021; SCAFA UDRIȘTE *et al.*, 2024).

As evidências clínicas disponíveis revelam resultados favoráveis em parâmetros como fração de ejeção e tolerância ao exercício em subgrupos específicos de pacientes, porém sem consistência suficiente para sustentar recomendações clínicas amplas (BOLLI & TANG, 2022; OLATUNJI *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2025). A heterogeneidade metodológica dos estudos, com diferenças no tipo celular, via de administração, dose e perfil dos pacientes, somada à baixa retenção celular no microambiente isquêmico e às preocupações persistentes com segurança, impõe a necessidade de ensaios

clínicos multicêntricos com maior poder estatístico e seguimento prolongado.

As perspectivas futuras apontam para uma medicina regenerativa cardiovascular integrada e de precisão: o refinamento das iPSCs, a edição gênica por CRISPR-Cas9 para cardiomiopatias hereditárias e a incorporação da inteligência artificial, incluindo os *digital twins*, na seleção de candidatos, estratificação de risco e simulação de desfechos representam convergências tecnológicas de alto potencial transformador (MORADI *et al.*, 2025; LE *et al.*, 2024; MOHSEN *et al.*, 2023; SHEHATA *et al.*, 2024).

Em síntese, a cardiologia regenerativa avança de uma fase exploratória para uma fase de maturação científica, sustentada por evidências pré-clínicas robustas e por ensaios clínicos em expansão. Superar as barreiras remanescentes, vascularização dos construtos, padronização de protocolos, escalabilidade e segurança em longo prazo, determinará o ritmo com que essas terapias transitarão do laboratório para a prática clínica, com potencial real de modificar o curso natural da insuficiência cardíaca avançada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLO, M.V.O. *et al.* Heart failure – pathophysiology and current therapeutic concepts. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 33, n. 6, p. 680-689, 2020. DOI: 10.36660/ijcs.20200056.
- BOLLI, R. & TANG, X.L. Clinical trials of cell therapy for heart failure: recent results warrant continued research. *Current Opinion in Cardiology*, Philadelphia, v. 37, n. 3, p. 193-200, 2022. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000956.
- BOULET, J. *et al.* Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Inflammation Research*, v. 73, p. 505-523, 2024. DOI: 10.1007/s00011-023-01845-6.
- CARVALHO, A.C.C. *et al.* Cell-based therapies for heart failure. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.641116.
- EMMONS-BELL, S. *et al.* Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*, v. 108, n. 17, p. 1351–1360, 2022. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320131.
- FAN, C. *et al.* Utilization of human induced pluripotent stem cells for cardiac repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, Lausanne, v. 8, p. 36, 2020.
- FARAHZADI, R. *et al.* Stem cells-derived exosomes as cardiac regenerative agents. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculature*, v. 52, p. 101399, 2024. DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101399.
- GIUGNI, F.R. *et al.* Segurança e eficácia da terapia com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo para cardiopatia isquêmica: revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 121, n. 9, p. e20230830, 2024. DOI: 10.36660/abc.20230830.
- HOSSEINPOUR, A. *et al.* Comparative effectiveness of mesenchymal stem cell versus bone-marrow mononuclear cell transplantation in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 15, p. 202, 2024. DOI: 10.1186/s13287-024-03829-7.
- JAYARAMAN, S. *et al.* Stem cell-derived exosomes a potential therapeutic roles in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 21, p. 11542, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.723236.
- KAUR, P. *et al.* CRISPR-Cas9 in cardiovascular medicine: unlocking new potential for treatment. *Cells*, v. 14, n. 2, p. 131, 2025. DOI: 10.3390/cells14020131.
- KHANNA, A. *et al.* Advances in three-dimensional bioprinted stem cell-based tissue engineering for cardiovascular regeneration. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 169, p. 13-27, 2022. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.04.017.
- LE, D.C.P. *et al.* Induced pluripotent stem cell therapies in heart failure treatment: a meta-analysis and systematic review. *Regenerative Medicine*; v. 19, n. 9-10, p. 497-509, 2024. DOI: 10.1080/17460751.2024.2393558.
- MCMULLAN, E. *et al.* Unpacking exosomes: a therapeutic frontier for cardiac repair. *Current Cardiology Reports*, 2025. DOI:10.1007/s11886-025-02225-8.
- MENASCHÉ, P. Cell therapy trials for heart regeneration - lessons learned and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 11, p. 659-671, 2018. DOI: 10.1038/s41569-018-0013-0.
- MOHSEN, F. *et al.* Artificial intelligence-based methods for precision cardiovascular medicine. *Journal of Personalized Medicine*, v. 13, n. 8, p. 1268, 2023. DOI: 10.3390/jpm13081268.
- MORADI, A. *et al.* The future of CRISPR-Cas9 gene therapy in cardiomyopathies: a review of its therapeutic potential and emerging applications. *Cureus*, v. 17, n. 2, e 79372, 2025. DOI:10.7759/cureus.79372.

OLATUNJI, G. *et al.* Stem cell-based therapies for heart failure management: a narrative review of current evidence and future perspectives. *Heart Failure Reviews*, v. 29, n. 3, p. 573–598, 2024. DOI: 10.1007/s10741-023-10351-0.

PAPAMICHAIL, A. *et al.* Targeting key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 1, p. 510, 2024. DOI: 10.3390/ijms25010510.

RAVASSA, S. *et al.* Cardiac fibrosis in heart failure: focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 93, p. 101194, 2023. DOI: 10.1016/j.mam.2023.101194.

ROGER, V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circulation Research*, v. 128, n. 10, p. 1421–1434, 2021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.

RURALI, E. *et al.* New strategies to enhance myocardial regeneration: expectations and challenges from preclinical evidence. *Current Stem Cell Research & Therapy, Sharjah*, v. 15, n. 5, p. 401–414, 2020. DOI: 10.2174/1574888X15666200225124451.

SCAFA UDRIȘTE, A. *et al.* Current advances and future directions of pluripotent stem cells-derived engineered heart tissue for treatment of cardiovascular diseases. *Cells*, v. 13, n. 24, p. 2098, 2024. DOI: 10.3390/cells13242098.

SELVAKUMAR, D. *et al.* Robust cardiac regeneration: fulfilling the promise of cardiac cell therapy. *Clinical Therapeutics*, New York, v. 42, n. 10, p. 1857–1879, 2020. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.08.008

SELVAKUMAR, D. *et al.* Cardiac cell therapy with pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: what has been done and what remains to do. *Current Cardiology Reports, Philadelphia*, v. 24, n. 5, p. 445–461, 2022. DOI: 10.1007/s11886-022-01666-9.

SETH, J. *et al.* The Use of Hematopoietic Stem Cells for Heart Failure: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 12, p. 6634, 2024. DOI: 10.3390/ijms25126634.

SHEHATA, N. *et al.* Harnessing artificial intelligence in cardiology. *Heart Views*, v. 25, n. 4, p. 241–248, 2024. DOI: 10.4103/heart views.heart views_103_24.

SOMA, Y. *et al.* The present state and future perspectives of cardiac regenerative therapy using human pluripotent stem cells. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, p. 774389, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.774389.

WANG, Z. *et al.* Advances in 3D bioprinting technology for cardiac tissue engineering and regeneration. *Bioactive Materials*, v. 8, p. 315–339, 2021. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.06.025.

ZHANG, J. *et al.* Basic and Translational Research in Cardiac Repair and Regeneration: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 78, n. 21, p. 2092–2105, 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.019.

ZHANG, S. *et al.* Unraveling the intricate roles of exosomes in cardiovascular diseases: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences, Basel*, v. 24, n. 4, p. 3505, 2023. DOI: 10.3390/ijms242115677.