



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Bioengenharia de corações bioartificiais e o futuro da substituição cardíaca: da descellularização à medicina regenerativa

Jorge Ebersson de Oliveira Santana¹, Anna Júlia Gomes de Araújo¹, Beatriz Padilha Pereira¹, Cícero Paulo Ferreira Feitosa¹, Fabiana Fernandes Ferro¹, Fabrisia Krys Cordeiro de Araújo¹, Ítalo Goësbriand Hugens Bordeaux Voisin¹, Lucas Kauã de Araújo Ferreira¹, Natália Bastos Vieira dos Santos Negreiros¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p299-311>

Artigo recebido em 8 de Junho e publicado em 8 de Julho de 2026

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

A insuficiência cardíaca avançada permanece como uma fronteira crítica da medicina cardiovascular, pois o transplante cardíaco, embora seja a terapia de referência para pacientes selecionados, é estruturalmente limitado pela escassez de enxertos, pela necessidade de imunossupressão crônica e pela progressiva complexidade clínica dos candidatos. Nesse cenário, a bioengenharia de corações bioartificiais emerge como eixo translacional de alto impacto ao integrar descellularização por perfusão, preservação da matriz extracelular, recellularização com células derivadas de pluripotência induzida, bioimpressão tridimensional, biorreatores eletromecânicos e estratégias de imunomodulação. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar os fundamentos, avanços e limites da substituição cardíaca regenerativa, com ênfase na construção de scaffolds cardíacos, maturação funcional do miocárdio bioengenheirado, vascularização, segurança biológica e exigências regulatórias. Foram consultadas bases como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar e documentos institucionais de sociedades científicas e agências regulatórias, priorizando publicações de elevada relevância entre 2008 e 2026. A literatura demonstra que a matriz extracelular descellularizada preserva arquitetura, microambiente biomecânico e leito vascular, mas a geração de um coração completo, funcional, eletricamente sincronizado, perfusível e clinicamente seguro ainda depende de superar gargalos de escala celular, endotélio antitrombótico, maturação contrátil, controle imunológico e padronização de manufatura. Conclui-se que os corações bioartificiais ainda não constituem alternativa clínica imediata ao transplante, mas representam uma plataforma estratégica para transformar a substituição cardíaca em direção a enxertos personalizados, biologicamente integrados e potencialmente menos dependentes da doação convencional.

Palavras-chave: Bioengenharia; Coração bioartificial; Descelularização; Medicina regenerativa; Transplante cardíaco.

Bioengineering of Bioartificial Hearts and the Future of Cardiac Replacement: From Decellularization to Regenerative Medicine

ABSTRACT

Advanced heart failure remains a critical frontier in cardiovascular medicine because heart transplantation, despite being the reference therapy for selected patients, is structurally limited by graft scarcity, chronic immunosuppression, and the increasing clinical complexity of candidates. In this context, bioengineering of bioartificial hearts emerges as a high-impact translational axis integrating perfusion decellularization, extracellular matrix preservation, recellularization with induced pluripotent stem cell-derived lineages, three-dimensional bioprinting, electromechanical bioreactors, and immunomodulatory strategies. This narrative review aimed to analyze the foundations, advances, and limitations of regenerative cardiac replacement, emphasizing cardiac scaffolds, functional maturation of bioengineered myocardium, vascularization, biological safety, and regulatory requirements. PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and institutional documents from scientific societies and regulatory agencies were consulted, prioritizing high-relevance publications from 2008 to 2026. The literature indicates that decellularized extracellular matrix preserves architecture, biomechanical microenvironment, and vascular beds; however, the generation of a complete, functional, electrically synchronized, perfusable, and clinically safe heart still requires overcoming bottlenecks related to cellular scale, antithrombotic endothelium, contractile maturation, immune control, and manufacturing standardization. Bioartificial hearts are not yet an immediate clinical alternative to transplantation, but they represent a strategic platform capable of redirecting cardiac replacement toward personalized, biologically integrated grafts that may become less dependent on conventional organ donation.

Keywords: Bioengineering; Bioartificial heart; Decellularization; Regenerative medicine; Heart transplantation.

Instituição afiliada – Faculdade Paraíso – Araripina, Pernambuco, Brasil.
Autor correspondente: Jorge Eberson de Oliveira Santana, jorgesantana@alunomed.fapce.edu.br

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca avançada concentra uma das maiores lacunas terapêuticas da cardiologia contemporânea: embora a terapia farmacológica, os dispositivos de assistência ventricular e o transplante cardíaco tenham ampliado a sobrevivência, a substituição definitiva do órgão permanece restrita por disponibilidade de doadores, incompatibilidade imunológica, injúria de preservação, morbidade da imunossupressão e desigualdade no acesso. Diretrizes internacionais recentes continuam posicionando o transplante como intervenção central para candidatos selecionados, mas reconhecem que a demanda por órgãos supera de forma persistente a oferta disponível, o que justifica a busca por alternativas biológicas capazes de reconstruir, reparar ou substituir o miocárdio falente. (Peled et al., 2024).

A noção de coração bioartificial desloca o paradigma clássico do “órgão substituído” para o de “órgão reconstruído”, no qual a matriz extracelular nativa, células humanas funcionais, circuitos vasculares perfusíveis e estímulos biomecânicos são combinados para produzir um enxerto vivo. O marco conceitual da área foi a demonstração de que corações cadavéricos poderiam ser descelularizados por perfusão coronariana, preservando geometria de câmaras, arquitetura valvar e rede vascular, e posteriormente recelularizados em biorreatores capazes de induzir contração macroscópica e função de bomba rudimentar. (Ott et al., 2008).

A matriz extracelular cardíaca descelularizada não é apenas um suporte passivo: ela preserva colágenos, elastina, proteoglicanos, glicoproteínas, topografia anisotrópica e sinais mecanoquímicos que regulam adesão, polaridade, diferenciação e acoplamento celular. Por isso, a descelularização de órgãos inteiros tornou-se uma plataforma de engenharia reversa da natureza, capaz de manter a complexidade tridimensional que biomateriais sintéticos ainda reproduzem de modo incompleto. (Badylak; Taylor; Uygun, 2011).

Apesar do avanço experimental, o campo permanece em fase translacional intermediária: há evidências robustas de viabilidade para scaffolds, patches, organoides e tecidos cardíacos bioengenheirados, mas a construção de um coração completo exige integração simultânea de bilhões de cardiomiócitos, endotélio antitrombótico contínuo, condução elétrica sincronizada, maturação metabólica adulta, resistência mecânica e controle de imunogenicidade. A literatura recente reforça que a distância entre prova de conceito e aplicação clínica reside menos na ideia de descelularizar um coração e mais na capacidade de reconstituir função organotípica em escala humana. (Akbarzadeh et al., 2023).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, delineada para integrar evidências experimentais, translacionais, regulatórias e clínicas relacionadas à bioengenharia de corações bioartificiais. Foram considerados estudos indexados em PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Google Scholar, além de diretrizes e documentos de referência da

International Society for Heart and Lung Transplantation, International Society for Stem Cell Research, U.S. Food and Drug Administration e normas técnicas reconhecidas para produtos de medicina regenerativa. A busca priorizou publicações entre 2008 e 2026, com inclusão de trabalhos seminais anteriores quando indispensáveis à fundamentação histórica do campo. (ISSCR, 2025; FDA, 2026).

Os descritores utilizados incluíram “bioartificial heart”, “whole-heart tissue engineering”, “cardiac decellularization”, “decellularized extracellular matrix”, “recellularization”, “induced pluripotent stem cells”, “cardiac bioprinting”, “engineered heart tissue”, “regenerative medicine” e “heart transplantation”. Foram excluídos artigos sem relação direta com engenharia cardíaca, relatos sem descrição metodológica suficiente, opiniões não fundamentadas e estudos redundantes. Por se tratar de revisão narrativa, não se realizou metanálise; os elementos gráficos apresentados correspondem a sínteses conceituais e semi-quantitativas dos eixos translacionais extraídos da literatura selecionada. (Snyder et al., 2019).

REVISÃO DE LITERATURA

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA E A NECESSIDADE DE SUBSTITUTOS BIOLÓGICOS

A pressão epidemiológica da insuficiência cardíaca cria um cenário no qual a inovação em substituição cardíaca deixa de ser especulação tecnológica e passa a constituir necessidade sanitária. Estimativas globais recentes indicam crescimento expressivo da prevalência de insuficiência cardíaca entre 1990 e 2021, acompanhada por maior carga de anos vividos com incapacidade; em paralelo, a oferta de órgãos permanece incapaz de acompanhar a expansão do contingente de pacientes elegíveis para terapias avançadas. Essa assimetria entre necessidade clínica e disponibilidade de enxertos sustenta o racional de plataformas regenerativas capazes de reduzir a dependência exclusiva da doação convencional. (Yan et al., 2025).

As diretrizes contemporâneas de transplante enfatizam seleção criteriosa, otimização de comorbidades, estratificação de risco, suporte circulatório mecânico e manejo multidisciplinar durante a espera por órgão. No entanto, mesmo quando a indicação é tecnicamente adequada, a efetivação do transplante depende de variáveis extrínsecas ao receptor, como compatibilidade, distância logística, qualidade do doador, tempo de isquemia e disponibilidade regional. A bioengenharia cardíaca, nesse contexto, busca produzir substitutos ou componentes funcionais que possam complementar o transplante, reparar tecido lesado ou, em longo prazo, viabilizar órgãos personalizados. (Peled et al., 2024).

DESCELULARIZAÇÃO POR PERFUSÃO E PRESERVAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR CARDÍACA

A descelularização por perfusão baseia-se na remoção controlada de componentes celulares por circulação de detergentes, enzimas ou soluções osmóticas através do leito vascular, preservando em maior grau a arquitetura tridimensional do órgão quando comparada à imersão simples. Em corações, a via coronariana permite distribuição homogênea do agente descelularizante e manutenção de vasos, câmaras e válvulas, criando um scaffold anatômico que conserva pontos de ancoragem para cardiomiócitos, fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas. (Ott et al., 2008).

O equilíbrio técnico da descelularização é crítico: protocolos agressivos reduzem DNA residual e antígenos celulares, mas podem degradar colágeno, elastina, laminina, fibronectina e glicosaminoglicanos; protocolos brandos preservam melhor a matriz, porém elevam o risco imunogênico por remanescentes celulares. Assim, a qualidade do scaffold deve ser avaliada por histologia, quantificação de DNA, microscopia, testes biomecânicos, perfusibilidade, citotoxicidade, esterilidade e análise de composição matricial, em linha com padrões de caracterização aplicáveis a biomateriais e produtos de engenharia tecidual. (Barbulescu et al., 2022).

A passagem da escala roedor para a escala humana demonstrou que corações humanos não transplantáveis podem ser descelularizados preservando arquitetura tridimensional, integridade vascular e propriedades estruturais relevantes para recelularização. Esse avanço foi decisivo porque deslocou o campo de modelos pequenos para órgãos com dimensões e complexidade clínica, mas também expôs obstáculos de difusão celular, trombogenicidade, heterogeneidade regional da matriz e necessidade de recelularização vascular completa antes de qualquer aplicação in vivo. (Sánchez et al., 2015).

Tabela 1. Parâmetros críticos na avaliação de scaffolds cardíacos descelularizados.

Domínio	O que deve ser preservado/controlado	Risco principal	Ensaio recomendado
Matriz extracelular	Colágeno, elastina, laminina, fibronectina, GAGs e anisotropia	Perda de bioatividade ou rigidez inadequada	Histologia, proteômica, FTIR, teste biomecânico
Remoção celular	DNA residual baixo e ausência de núcleos	Imunogenicidade e inflamação	DAPI/H&E, quantificação de DNA, imunomarcação
Vascularização	Leito vascular perfusível e íntegro	Trombose, extravasamento e necrose	Angiografia, micro-CT, perfusão com corantes, teste de pressão
Esterilidade	Ausência de microrganismos, endotoxinas e citotoxicidade	Infecção ou falha do constructo	Cultura microbiológica, endotoxina, citotoxicidade ISO 10993
Função mecânica	Complacência, resistência e geometria	Falência hemodinâmica	Curvas pressão-volume, tração,

	de câmaras/válvulas		fadiga, elastografia
--	---------------------	--	----------------------

Fonte: síntese dos autores baseada em Ott et al. (2008), Sánchez et al. (2015), Barbulescu et al. (2022) e FDA (2025).

Pipeline conceitual da bioengenharia de coração bioartificial



MEC: matriz extracelular. Cada etapa exige critérios independentes de esterilidade, biomecânica, endotélio funcional, maturação contrátil e segurança regulatória.

Figura 1. Fluxograma conceitual do pipeline de produção de um coração bioartificial por descelularização, recelularização e maturação em biorreator.

RECELULARIZAÇÃO, PLURIPOTÊNCIA INDUZIDA E RECONSTRUÇÃO FUNCIONAL DO MIOCÁRDIO

A recelularização cardíaca exige repovoar o scaffold com múltiplas linhagens em proporções e posições fisiologicamente coerentes: cardiomiócitos contráteis no miocárdio, endotélio contínuo na rede vascular, células musculares lisas e pericitos nos vasos, fibroblastos e células do sistema de condução em nichos específicos. As células-tronco pluripotentes induzidas oferecem fonte teoricamente escalável e personalizada, mas sua utilidade depende de diferenciação robusta, pureza celular, estabilidade genômica, maturação eletromecânica e ausência de células pluripotentes residuais com potencial tumorigênico. (Lu et al., 2013).

A bioengenharia de miocárdio humano sobre matriz extracelular nativa demonstrou que scaffolds cardíacos podem suportar cardiomiócitos derivados de pluripotência, promover organização tecidual e gerar contração sob condições de perfusão e estimulação. Ainda assim, a força gerada por tecidos bioengenheirados permanece inferior à do coração adulto, refletindo imaturidade sarcomérica, metabolismo predominantemente glicolítico, acoplamento elétrico incompleto e dificuldade de alinhar fibras em escala organotípica. (Guyette et al., 2016).

Modelos de maturação avançada mostram que o condicionamento físico progressivo, especialmente quando combina estímulos elétricos e mecânicos, melhora expressão gênica, organização sarcomérica, metabolismo oxidativo, condução e força contrátil de tecidos cardíacos derivados de células pluripotentes. Esse princípio sustenta o desenvolvimento de biorreatores que não apenas mantêm viabilidade, mas “treinam” o tecido em direção a fenótipos mais adultos e clinicamente relevantes. (Ronaldson-Bouchard et al., 2018).

BIOIMPRESSÃO 3D, ORGANOIDES CARDÍACOS E INTEGRAÇÃO VASCULAR

A bioimpressão tridimensional introduziu a possibilidade de fabricar geometrias personalizadas com células, hidrogéis e matriz extracelular derivada do próprio paciente, aproximando a engenharia cardíaca de uma lógica anatômica e imunológica individualizada. A impressão de patches cardíacos espessos, vascularizados e perfusíveis, bem como de estruturas cardíacas em pequena escala, representou prova de conceito relevante para a construção de tecidos mais espessos, embora a resolução, a densidade celular, a vascularização funcional e a integração elétrica continuem como limites centrais. (Noor et al., 2019).

Organoides e tecidos cardíacos engenheirados não substituem, isoladamente, um coração completo, mas são plataformas cruciais para modelagem de desenvolvimento, toxicologia, doença genética, arritmogênese e maturação multicelular. Ao permitir controle de microambiente, composição celular e estímulos biofísicos, esses modelos funcionam como intermediários entre cultura bidimensional e órgão bioartificial, reduzindo incertezas antes de avançar para sistemas de maior escala. (Kim et al., 2022).

A vascularização é o gargalo biológico mais decisivo para a substituição cardíaca regenerativa: sem endotélio contínuo, não trombogênico e responsivo ao fluxo, o scaffold torna-se vulnerável a coagulação, edema intersticial, necrose e falência mecânica. Estratégias de re-endotelização combinando vias arteriais e venosas, células endoteliais derivadas de pluripotência, perfusão pulsátil e sinalização angiogênica buscam restaurar a interface hemocompatível necessária para circulação sistêmica. (Robertson et al., 2014).

Distribuição temática da síntese narrativa

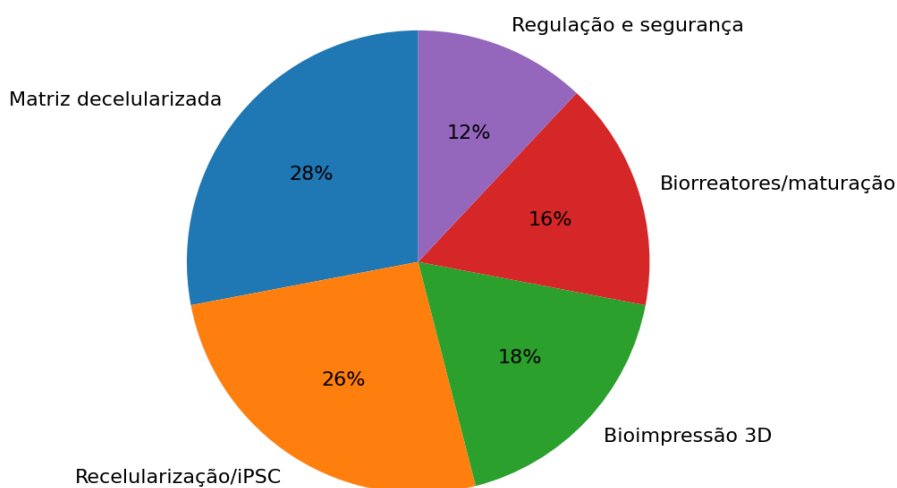


Figura 2. Distribuição temática dos principais eixos abordados na síntese narrativa da revisão.

SEGURANÇA BIOLÓGICA, IMUNOGENICIDADE E REGULAÇÃO TRANSLACIONAL

A segurança de corações bioartificiais deve ser avaliada em múltiplas camadas: esterilidade, endotoxinas, citotoxicidade, DNA residual, antigenicidade, trombogenicidade, estabilidade elétrica, risco arritmico, tumorigenicidade, biodistribuição celular, integridade vascular e durabilidade mecânica. A translação clínica exige uma mudança de linguagem: não basta demonstrar contração in vitro; é necessário estabelecer atributos críticos de qualidade e ensaios de potência compatíveis com manufatura reprodutível. (FDA, 2026).

As diretrizes da ISSCR reforçam que terapias baseadas em células-tronco devem progredir sob rigor científico, supervisão ética, transparência, consentimento adequado, justificativa pré-clínica robusta e comunicação responsável, especialmente quando envolvem promessas de alto apelo público. Para corações bioartificiais, esses princípios são centrais porque a fronteira entre inovação legítima e extrapolação prematura pode ser estreita diante da gravidade da insuficiência cardíaca terminal. (ISSCR, 2025).

A padronização técnica é igualmente determinante. A FDA reconhece normas relacionadas a caracterização de scaffolds, materiais de partida para produtos de engenharia tecidual, contagem celular, autenticação de linhagens, materiais auxiliares, bioinks e avaliação biológica de dispositivos médicos. Essas referências aproximam a bioengenharia cardíaca de um arcabouço de qualidade compatível com produtos de medicina regenerativa, nos quais variabilidade de lote, rastreabilidade e validação de processo são tão relevantes quanto a performance experimental. (FDA, 2025).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 2. Comparação translacional das principais plataformas de bioengenharia cardíaca.

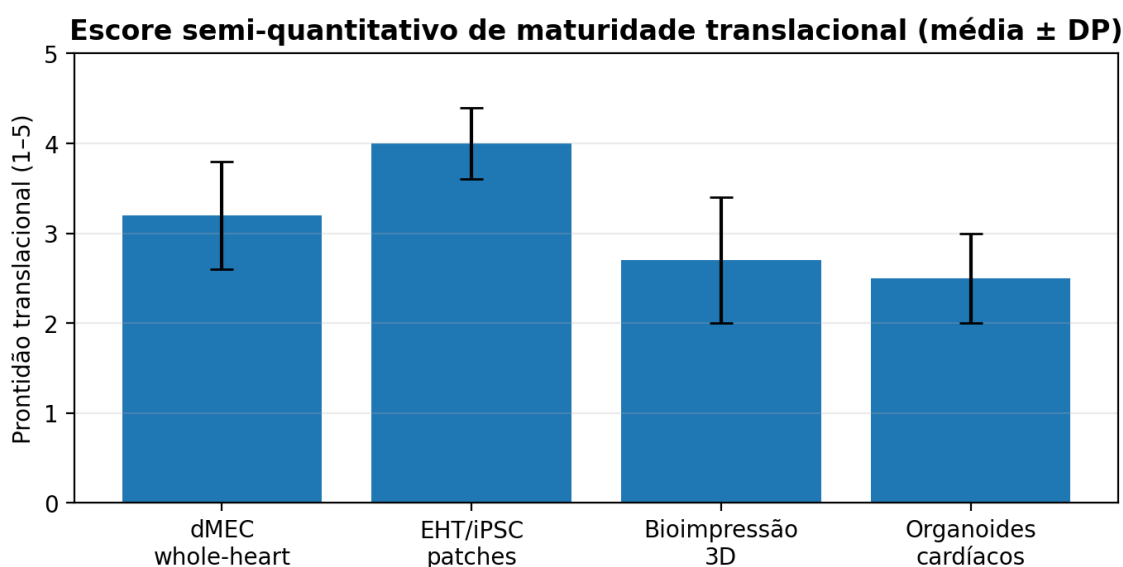
Plataforma	Força científica	Gargalo dominante	Maturidade clínica	Potencial de impacto
Scaffold de coração descelularizado	Arquitetura anatômica e vascular nativa	Recelularização total e endotélio antitrombótico	Pré-clínica	Substituição integral futura
Músculo cardíaco engenheirado/EHT	Evidência em modelos grandes e início translacional	Retenção, arritmia e integração mecânica	Pré-clínica avançada/primeiros humanos	Reparo miocárdico incremental
Bioimpressão 3D cardíaca	Personalização geométrica e biológica	Escala, vascularização e força	Experimental	Patches, modelos e geometrias complexas
Organoides cardíacos	Modelagem humana multicelular	Ausência de função de bomba adulta	Pesquisa translacional	Doença, toxicologia e triagem farmacológica

Biohíbridos/dispositivos vivos	Integração engenharia-dispositivo	Durabilidade e controle funcional	Experimental	Assistência biológica complementar
--------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	--------------	------------------------------------

Fonte: síntese dos autores baseada em Akbarzadeh et al. (2023), Noor et al. (2019), Vaquero et al. (2025) e Jebran et al. (2025).

A síntese da literatura indica que nenhuma tecnologia isolada resolve o problema da substituição cardíaca: scaffolds descelularizados oferecem arquitetura nativa, mas dependem de recelularização massiva; tecidos derivados de iPSC alcançam maior controle celular, mas sofrem com imaturidade e escala; bioimpressão permite geometrias personalizadas, mas ainda enfrenta limitações de resolução, vascularização e resistência mecânica; organoides são excelentes modelos pré-clínicos, mas permanecem distantes da função de bomba adulta. A convergência tecnológica, mais do que a superioridade de uma plataforma, parece ser o eixo mais plausível para o desenvolvimento de corações bioartificiais. (Vaquero et al., 2025).

A evidência mais próxima da clínica contemporânea não está no coração completo, mas em tecidos cardíacos implantáveis. Em 2025, enxertos de músculo cardíaco engenheirado derivados de iPSC demonstraram retenção prolongada, vascularização funcional, ausência de tumor e arritmia nos modelos avaliados, além de fornecerem base para estudo em humanos, reforçando que a remuscularização por tecidos biofabricados pode preceder a substituição total do órgão. Essa trajetória sugere que o futuro do coração bioartificial provavelmente passará por estágios incrementais, do patch terapêutico ao órgão integral. (Jebran et al., 2025).



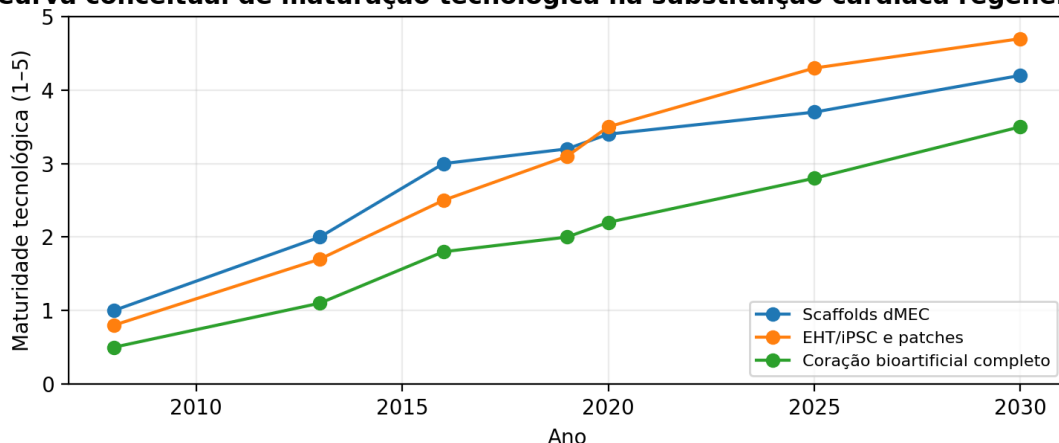
Escala qualitativa dos autores baseada na revisão narrativa; não representa metanálise nem medida de eficácia clínica.

Figura 3. Prontidão translacional relativa das plataformas de bioengenharia cardíaca, expressa por escore qualitativo médio ± desvio-padrão.

Do ponto de vista translacional, a principal tensão do campo está entre complexidade biológica e controle regulatório. Quanto mais o constructo se aproxima de um coração funcional, maior a dificuldade de padronizar composição celular, matriz, vascularização, condução elétrica, resposta imune e potência do produto final. Por isso, os próximos avanços devem depender de ensaios integrados de qualidade, imagem funcional, eletrofisiologia, perfusão, biomecânica e ômicas, capazes de transformar protótipos biologicamente plausíveis em produtos clinicamente auditáveis. (van Hengel et al., 2025).

A análise semi-quantitativa apresentada na Figura 3 sugere maior prontidão relativa dos patches de músculo cardíaco engenheirado quando comparados ao coração bioartificial completo, especialmente por já existirem formulações compatíveis com boas práticas de fabricação e evidências em primatas e humanos. Contudo, essa vantagem não elimina o potencial dos scaffolds descelularizados de órgão inteiro: sua superioridade anatômica pode ser decisiva quando a barreira da recelularização vascular, da maturação contrátil e da integração eletrofisiológica for tecnicamente superada. (Jebran et al., 2025; Sánchez et al., 2015).

Curva conceitual de maturação tecnológica na substituição cardíaca regenerativa



Projeção conceitual derivada da síntese narrativa; indica direção tecnológica, não previsão clínica validada.

Figura 4. Curva conceitual da maturação tecnológica na substituição cardíaca regenerativa entre 2008 e 2030.

Em termos de impacto científico, a bioengenharia de corações bioartificiais inaugura uma agenda que ultrapassa a criação de um substituto anatômico. A área também redefine ensaios de fármacos, modelos de cardiotoxicidade, estudo de doenças hereditárias, preservação de órgãos marginais, xenotransplante modificado e fabricação de componentes cardíacos personalizados. Assim, mesmo antes de substituir integralmente o transplante, a tecnologia já remodela a pesquisa cardiovascular ao aproximar medicina regenerativa, biofabricação, imunologia, cirurgia cardíaca e ciência regulatória. (Noor et al., 2019; Kim et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bioengenharia de corações bioartificiais representa uma das fronteiras mais ambiciosas da medicina cardiovascular, pois propõe transformar a substituição cardíaca de um procedimento dependente de doadores para uma estratégia progressivamente personalizada, regenerativa e biologicamente integrada. A descellularização por perfusão preserva uma arquitetura que a biofabricação ainda não reproduz plenamente, enquanto iPSC, bioimpressão, organoides e biorreatores ampliam a possibilidade de reconstruir tecidos vivos com função controlável. (Ott et al., 2008; Jebran et al., 2025).

Entretanto, a aplicação clínica de um coração bioartificial completo ainda exige superar barreiras críticas de escala celular, endotélio antitrombótico, maturação eletromecânica, segurança imunológica, padronização GMP, testes de potência e validação em modelos grandes. A conclusão mais consistente da literatura é que a substituição cardíaca regenerativa não deve ser tratada como promessa imediata, mas como programa científico de longo prazo, cuja evolução incremental poderá gerar primeiro patches, tecidos funcionais e plataformas de reparo antes de alcançar o órgão integral transplantável. (ISSCR, 2025; FDA, 2026).

REFERÊNCIAS

AKBARZADEH, Ali et al. Whole-heart tissue engineering and cardiac patches. *Bioengineering*, Basel, v. 10, n. 1, p. 106, 2023. DOI: 10.3390/bioengineering10010106.

BADYLAK, Stephen F.; TAYLOR, David; UYGUN, Korkut. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annual Review of Biomedical Engineering*, Palo Alto, v. 13, p. 27-53, 2011. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071910-124743.

BARBULESCU, Gabriela I. et al. Decellularized extracellular matrix scaffolds for cardiovascular tissue engineering: current techniques and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 23, n. 21, p. 13040, 2022. DOI: 10.3390/ijms232113040.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Cellular & Gene Therapy Guidances. Silver Spring: FDA, 2026. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>. Acesso em: 6 jul. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Standards Development for Regenerative Medicine Therapies. Silver Spring: FDA, 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/standards-development-regenerative-medicine-therapies>. Acesso em: 6 jul. 2026.

GUYETTE, Jacques P. et al. Bioengineering human myocardium on native extracellular matrix. *Circulation Research*, Baltimore, v. 118, n. 1, p. 56-72, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306874.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH (ISSCR). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. Skokie: ISSCR, 2025. Disponível em: <https://www.isscr.org/guidelines>. Acesso em: 6 jul. 2026.

JEHRAN, Ahmad F. et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature*, London, v. 639, p. 503-511, 2025. DOI: 10.1038/s41586-024-08463-0.

KIM, Hyun et al. Progress in multicellular human cardiac organoids for clinical applications. *Cell Stem Cell*, Cambridge, v. 29, n. 4, p. 503-514, 2022. DOI: 10.1016/j.stem.2022.03.012.

LU, Tsung-Yi et al. Repopulation of decellularized mouse heart with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular progenitor cells. *Nature Communications*, London, v. 4, p. 2307, 2013. DOI: 10.1038/ncomms3307.

NOOR, Nadav et al. 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. *Advanced Science*, Weinheim, v. 6, n. 11, p. 1900344, 2019. DOI: 10.1002/advs.201900344.

OTT, Harald C. et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nature Medicine*, New York, v. 14, n. 2, p. 213-221, 2008. DOI: 10.1038/nm1684.

PELED, Yair et al. International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the evaluation and care of cardiac transplant candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, New York, 2024. DOI: 10.1016/j.healun.2024.05.014.

ROBERTSON, Melissa J. et al. Optimizing recellularization of whole decellularized heart extracellular matrix. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 9, n. 2, e90406, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0090406.

RONALDSON-BOUCHARD, Kacey et al. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*, London, v. 556, n. 7700, p. 239-243, 2018. DOI: 10.1038/s41586-018-0016-3.

SNYDER, Hannah. Literature review as a research methodology: an overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Amsterdam, v. 104, p. 333-339, 2019. DOI: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.

SÁNCHEZ, Pedro L. et al. Acellular human heart matrix: a critical step toward whole heart grafts. *Biomaterials*, Amsterdam, v. 61, p. 279-289, 2015. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.056.

VAN HENGEL, Eva V. A. et al. Towards safety and regulation criteria for clinical translation of decellularized scaffolds. *Bioengineering*, Basel, v. 12, n. 2, p. 136, 2025. DOI: 10.3390/bioengineering12020136.

VAQUERO, Pablo C. et al. Bioartificial hearts, assist devices, and myocardium: new developments. *Bioengineering*, Basel, v. 12, n. 10, 2025.

YAN, Shanshan et al. Global, regional, and national burden of heart failure and its underlying causes, 1990–2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Cardiovascular Disorders*, London, v. 25, 2025. DOI: 10.1186/s12872-025-04592-8.