

HIDROGEL COMO VEÍCULO TERAPÊUTICO NA REGENERAÇÃO DE CARDIOMIÓCITOS PÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

HYDROGEL AS A THERAPEUTIC VEHICLE IN CARDIOMYOCYTE REGENERATION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: AN INTEGRATIVE REVIEW

Gabriela dos Anjos¹
Águida Vita de Souza Diogo²
José Ignácio Aiquel Bellolio³
Fernando Tureck⁴

RESUMO

Introdução: O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de óbito no mundo com impacto oneroso para o sistema de saúde. Embora existam diversas estratégias terapêuticas atualmente disponíveis, a cura completa ainda é um desafio, principalmente pela regeneração limitada dos cardiomiócitos. O hidrogel surge como um biomaterial promissor para a regeneração cardíaca. **Objetivo:** Analisar o papel do hidrogel como veículo terapêutico na regeneração cardíaca. **Metodologia:** A pesquisa consistiu em uma revisão integrativa da literatura, a metodologia incluiu a elaboração de uma pergunta norteadora, a busca e amostragem na literatura por meio das bases de dados PubMed e LILACS, a coleta de dados, a análise crítica dos estudos incluídos, a discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa. Foram utilizados descritores específicos para a busca, seguindo as etapas recomendadas para a elaboração de uma revisão integrativa. **Conclusão:** Os resultados obtidos destacam a promissora eficácia terapêutica dos hidrogéis na regeneração cardíaca, diversos estudos demonstraram que este biomaterial pode simular o ambiente celular cardíaco, servir como veículo de entrega de outras terapias, além da possibilidade de modificar sua estrutura e agregar maiores benefícios em sua forma híbrida, contribuindo para a terapêutica da regeneração pós-isquemia.

Palavras-Chave: biomateriais; isquemia miocárdica; medicina regenerativa; regeneração cardíaca.

¹Graduanda do Curso de Medicina, Universidade do Contestado. Santa Catarina. Brasil. E-mail: gabriela.anjos@aluno.unc.br. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-1203-0813>

²Mestranda no Programa de Mestrado Profissional em Administração da Universidade do Contestado. Médica Pediatra na Maternidade Dona Catarina Kuss e no Hospital São Vicente de Paulo. Docente do curso de Medicina da Universidade do Contestado, campus Mafra. Santa Catarina. Brasil. E-mail: aguidavita@gmail.com. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-9590-9557>

³Graduando do Curso de Medicina, Universidade do Contestado. Santa Catarina. Brasil. E-mail: jose.bellolio@aluno.unc.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6767-753X>

⁴Mestre em Ciência da Saúde - Saúde Coletiva pela Universidade Federal de São Paulo. Professor do Curso de Medicina da Universidade do Contestado. Santa Catarina. Brasil. E-mail: fernandotureck@professor.unc.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5583-1088>

ABSTRACT

Introduction: Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of death in the world with a costly impact on the healthcare system. Although there are several therapeutic strategies currently available, complete cure is still a challenge, due to the limited regeneration of cardiomyocytes. Hydrogel appears as a promising biomaterial for cardiac regeneration. **Objective:** To analyze the role of hydrogel as a therapeutic vehicle in cardiac regeneration. **Methodology:** The research consisted of an integrative review of the literature, the method included the elaboration of a guiding question, the search and sampling in the literature through the PubMed and LILACS databases, data collection, critical analysis of the included studies, the discussion of the results and the presentation of the integrative review. Specific descriptors were used for the search, following the recommended steps for preparing an integrative review. **Conclusion:** The results obtained highlight the promising therapeutic efficacy of hydrogels in cardiac regeneration. Several studies have shown that this biomaterial can simulate the cardiac cellular environment, serve as a delivery vehicle for other therapies, in addition to the possibility of changing its structure and adding greater benefits in its hybrid form, contributing to the therapy of post-ischemia regeneration.

Keywords: biomaterials; myocardial ischemia; regenerative medicine; cardiac regeneration.

Artigo recebido em: 19/02/2025

Artigo aceito em: 08/07/2025

Artigo publicado em: 08/08/2025

Doi: <https://doi.org/10.24302/rmedunc.v4.5835>

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte em todo o mundo e contribuem substancialmente para a perda de saúde e para os custos excessivos do sistema de saúde^[1]. Mais de quatro em cada cinco mortes por DCV são consequência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidentes vasculares cerebrais, e um terço destas mortes ocorre prematuramente em pessoas com menos de 70 anos de idade^[2].

O IAM é a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Em 2017, segundo o DATASUS, 7,06% (92.657 pacientes) do total de óbitos foram causados por IAM. O IAM representou 10,2% das internações no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo mais prevalente em pacientes com idade superior a 50 anos, em que representou 25% das internações^[3].

Um infarto é uma área de necrose isquêmica causada por oclusão do suprimento vascular para o tecido afetado^[4]. IAM, em particular, refere-se a uma condição em que ocorre isquemia grave e hipóxia no tecido cardíaco devido à redução ou bloqueio do fluxo sanguíneo

nas artérias coronárias^[5]. A necrose do miocárdio, a formação de cicatrizes e a perda de cardiomiócitos resultam do suprimento sanguíneo insuficiente, posteriormente, o reparo tecidual local é ativado^[6]. Esse tecido novo eventualmente compromete o funcionamento do órgão remanescente, resultam em redução da função ventricular, insuficiência cardíaca ou em casos graves até a morte^[7].

Após o IAM, o miocárdio é substituído por depósitos de colágeno não contráteis que afetam a integridade estrutural e o débito cardíaco. Os tratamentos modernos concentram-se em minimizar as chances de ataques repetidos, principalmente por meio de intervenções farmacológicas, como a administração de anticoagulantes, anti-hipertensivos e medicamentos trombolíticos. Além disso, os pacientes são submetidos a intervenções cirúrgicas como angioplastia, revascularização do miocárdio e implantes eletrônicos. Infelizmente, um método clinicamente bem sucedido para regeneração e remodelação miocárdica após lesão por IAM não está disponível atualmente. Em casos graves em que a função cardíaca foi gravemente prejudicada, os pacientes devem ser submetidos a transplantes cardíacos^[8].

Estas estratégias podem melhorar a qualidade e expectativa de vida dos pacientes, porém não conseguem restaurar totalmente o tecido do órgão afetado, tornando-se um desafio persistente devido a capacidade limitada de regeneração dos cardiomiócitos [9]. Portanto, é importante desenvolver novas terapêuticas com maior eficácia e mais econômicas, permitindo maiores benefícios em longo prazo^[10].

Recentemente, destacam-se os hidrogéis como candidatos promissores para a regeneração do tecido cardíaco, devido à sua pouca rejeição e a facilidade de aplicação, oferecendo uma nova esperança no tratamento de infartos^[11]. Os hidrogéis apresentam boa biocompatibilidade, biodegradabilidade, transformabilidade, baixa toxicidade, alta estabilidade, com mecânica moderada e elasticidade adequada, tornando os hidrogéis biomateriais promissores no tratamento do IAM^[12].

Estes biomateriais são polímeros que não se dissolvem em água. Podem ser originários de fontes naturais ou sintetizadas^[13]. Além desses aspectos, se assemelham a ambiente de matriz extracelular, proporcionando um ambiente propício para a proliferação e sobrevivência celular^[14]. Devido a versatilidade das propriedades dos hidrogéis, como adesão celular, resposta molecular, integridade estrutural, biodegradabilidade, biocompatibilidade e transporte de solutos, estas podem ser ajustadas para atender às necessidades específicas de construções na área de medicina regenerativa^[15].

Esta pesquisa não apenas analisou o papel do hidrogel na regeneração de cardiomiócitos após o IAM de forma isolada sem associação de material biológico, mas também contribui para

o conhecimento e compreensão dos hidrogéis. Nesta pesquisa foram descritos os princípios básicos do hidrogel e suas propriedades relevantes para a regeneração cardiovascular, e avaliados os desafios associados à implementação do hidrogel como terapia cardiovascular. Além disso, foi investigada a eficácia do hidrogel em modelos pré-clínicos e clínicos de IAM e foram discutidas as perspectivas futuras e potenciais aplicações do biomaterial nesse contexto.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa consistiu em uma revisão integrativa da literatura e teve como objetivo responder à pergunta norteadora de “Qual o papel do hidrogel na regeneração de cardiomiócitos no pós- IAM?”.

A revisão integrativa é um método de pesquisa que estabelece estudos relevantes para aprimorar a prática clínica. A revisão visa aprimorar o conhecimento sobre um tema específico e identificar lacunas que precisam de novas investigações. Através da análise de estudos, a revisão facilita a formulação de conclusões sobre uma área de estudo específica^[16].

A revisão Integrativa de Pesquisa ou Pesquisa Integrativa é um método que tem a finalidade de sistematizar resultados obtidos em pesquisas sobre uma determinada questão bem definida. Apresenta as vantagens do método para a área da assistência e do ensino tendo em vista o crescimento rápido do conhecimento e o fácil acesso à informação. Finalmente, descreve os procedimentos principais para a sua elaboração respeitando as diferentes etapas do processo metodológico^[17].

A revisão integrativa tem seis fases: 1- elaboração da pergunta norteadora (problema); 2- busca ou amostragem na literatura; 3- coleta de dados; 4- análise crítica dos estudos incluídos; 5- discussão dos resultados e 6- apresentação da revisão integrativa^[18].

A pesquisa foi conduzida por meio da consulta às bases de dados PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Dessa forma, foi realizado o cruzamento dos descritores apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Descritores da pesquisa

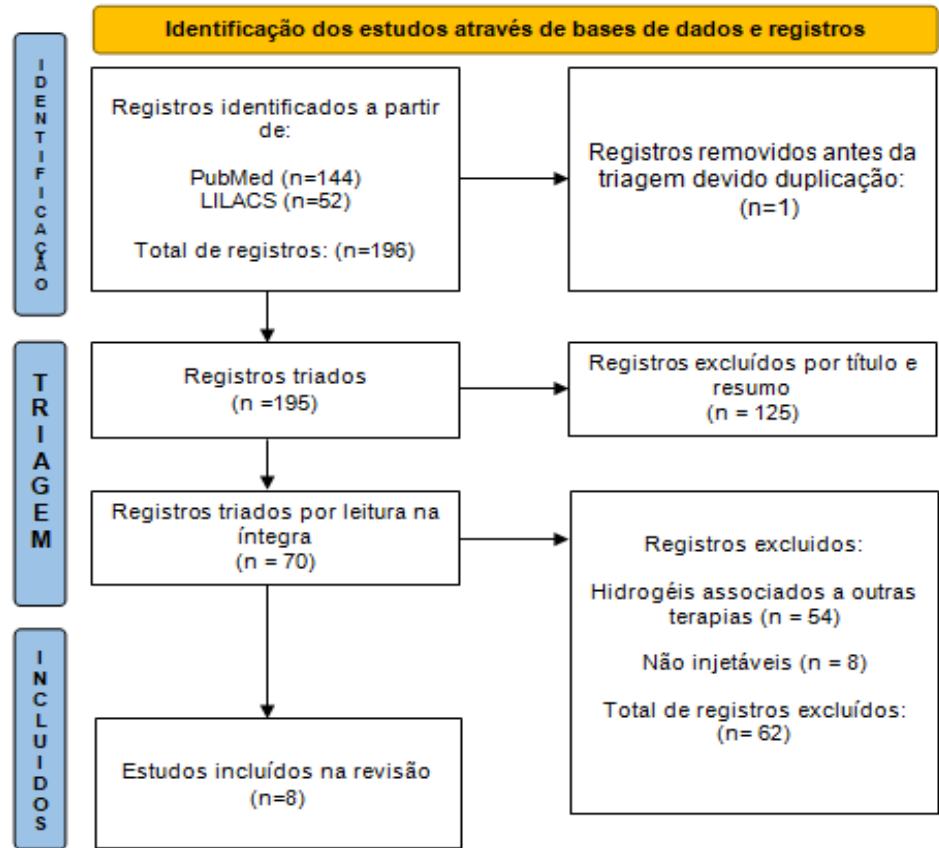
PubMed	Hydrogel and ("regeneration" or "cardiac regeneration") and ("myocardial infarction" or "myocardial ischemia" or cardiomyocytes).
LILACS	Hidrogel AND (regeneração cardíaca) OR (regeneração tecidual) OR (Células musculares) OR (cardiomiócitos) OR (infarto agudo do miocárdio) OR (Isquemia miocárdica).

Os artigos identificados nas bases de dados foram analisados individualmente por título e resumo, após a primeira triagem foi realizada a leitura dos artigos restantes na íntegra, assim resultando na amostra da pesquisa. Foram incluídos apenas artigos que discutam o uso de hidrogel na regeneração cardíaca após um infarto do miocárdio (IAM). Foram considerados para inclusão somente artigos que estavam disponíveis em português ou inglês, publicados nos últimos cinco anos (de 2019 a 2024). Foram removidos artigos duplicados, artigos com terapias conjuntas ao hidrogel, sem aplicação injetável, bem como aqueles que não abordaram a questão de pesquisa proposta. Adicionalmente, excluídos os estudos que se restringiram apenas ao ponto de vista de uma revisão, assim como cartas ao editor, comentários, editoriais e revisões que não estejam alinhados com os critérios de inclusão estabelecidos.

3 RESULTADOS/DISCUSSÃO

Foram encontrados no total 196 registros nas duas bases de dados da pesquisa, sendo 144 artigos encontrados na plataforma PUBMED e 52 artigos na LILACS. Apenas 1 artigo teve sua exclusão, por estar duplicado nas bases de dados. Por conseguinte, 195 artigos foram triados através do título e leitura do resumo, dentre os quais 134 artigos foram excluídos. Deste modo, foram selecionados 62 artigos selecionados para uma análise minuciosa de leitura integral, resultando em 8 artigos que foram incluídos na revisão.

Figura 1 – Fluxograma conforme a diretriz PRISMA (2020).



Em relação aos 8 artigos incluídos nessa revisão, metade das publicações foram nos últimos dois anos 2022/2023 (n=4), pelo fato dessa terapia ser emergente. Os principais locais de desenvolvimento dos artigos foram os Estados Unidos (EUA), com 5 artigos, China, com 2 artigos e em terceiro Canadá com 1 artigo cada um. Todos os estudos estavam disponíveis em inglês e nenhum artigo em português e nenhum publicado no Brasil. Os principais resultados de cada estudo estão tabulados detalhadamente no quadro 2.

Quadro 2 – Resultados dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Ano	Local do estudo	Características do Hidrogel	Função do Hidrogel	Principais resultados
Henry ^[19]	2019	EUA	Hidrogel de matriz de membrana amniótica humana (hAM) injetável	Melhorar a regeneração cardíaca e reduzir a fibrose após infarto do miocárdio	Aumento significativo da contratilidade cardíaca, medido pela fração de ejeção (FE), e redução da fibrose cardíaca.
He ^[20]	2020	Canadá	Hidrogel injetável de polipirrol-quitosana (PPY – CHI)	Atóxico, biocompatível e condutor	O PPY-CH reduziu a resistência e da cicatriz fibrótica, melhorou a condução elétrica, para

					sincronizar a contração cardíaca. Também preservou a função cardíaca e reduziu a suscetibilidade à arritmia em 30% após o IM.
Qi ^[21]	2020	China	hidrogel composto de alginato de sódio (BG SA) usando como o ácido D - GLUCÔNICO D - lactona (GDL), como ácido fraco.	induzir angiogênese cardíaca e, eventualmente, melhorar a função cardíaca após IM.	Aumento da expressão de fatores angiogênicos VEGF e bFGF. Indução de angiogênese no tecido miocárdico peri-infarto. Melhora da função ventricular esquerda por períodos prolongados.
Contessotto ^[22]	2021	EUA	Hidrogel ELRs, imita a matriz extracelular (ECM) polipeptídeos sintéticos produzidos de forma recombinante semelhantes à elastina (ELRs).	Domínios funcionais para adesão celular e locais de clivagem de protease, sensíveis à clivagem por metaloproteases de matriz superexpressas após infarto do miocárdio (IM).	Reduziu a fibrose e a angiogênese na região isquêmica, melhorou a função cardíaca e manteve a integridade dos cardiomiócitos na zona limítrofe dos infartos. Os resultados sugerem que este hidrogel pode ajudar a modular a remodelação cardíaca pós-isquêmica.
Sedighim ^[23]	2022	EUA	Hidrogéis de CAHA2A e CAHA2AP. CAHA2A foi constituído com alginato, carboximetilcelulos, (hidroxietil) metacrilato (HEMA) e ácido acrílico, onde o CAHA2AP foi preparado por CAHA2A interpenetrado com álcool polivinílico (PVA).	Biodegradáveis fornecem um ambiente físico-químico e biológico ideal para adesão, proliferação e além disso, a rede porosa dos hidrogéis facilita a migração bidirecional das células (tanto as semeadas quanto as hospedeiras), melhorando a regeneração cardíaca	Os dois hidrogéis exibiram características físico-químicas superiores, porosidade, resistência à tração, hidrofiliabilidade, perfil de água e biodegradação. Os hidrogéis foram estudados de hemocompatibilidade e citocompatibilidade e facilitaram a adsorção de proteínas plasmáticas especialmente albumina. Além disso, os hidrogéis apoiaram a adesão e colonização de células, movimento bidirecional.
Wang ^[24]	2022	EUA	Hidrogel híbrido derivado da matriz extracelular descelularizada	Suporte estrutural, eliminação de espécies reativas de oxigênio, e promoção	O hidrogel forneceu um microambiente que atenua o dano oxidativo e apoia um

			(dECM) de coração suíno	da proliferação de cardiomiócitos	leve aumento na síntese de DNA em cardiomiócitos, representando potencialmente um aumento no reparo do DNA ou na ativação do ciclo celular, uma estimulação mais suave da renovação de cardiomiócitos, juntamente com uma série de mecanismos de reparo endógenos em várias populações de células.
Shaik ^[25]	2023	EUA	Hidrogel híbrido de fibrina-matriz extracelular cardíaca (Fn-cECM).	Estimular a formação de vasos sanguíneos no tecido cardíaco após infarto do miocárdio, melhorando a revascularização e a função cardíaca.	O hidrogel acelerou a gelificação e melhorou as propriedades mecânicas. Estes, promovem a angiogênese <i>in vitro</i> através de um ensaio de formação de tubo vascular.
Kong ^[26]	2023	China	Híbrido fabricado com base em matriz extracelular descelularizada (dECM) de coração suíno e glicopeptídeo (GP) sintetizado.	Nicho imunomodulador-fornecer rede fibrilar 3D e ligantes de ligação para adesão e infiltração celular	Melhora no reparo cardíaco atraindo a infiltração de células hospedeiras, controlando a diferenciação de macrófagos e promovendo a proliferação de endoteliócitos, sem a presença de citocinas, drogas ou células-tronco.

Sabe-se que a lesão cardíaca causada pelo infarto do miocárdio (IM) leva à morte súbita e contínua de cardiomiócitos. Por este motivo, várias terapias tentaram renovar a população perdida de cardiomiócitos como estratégia terapêutica^[24]. Embora existam diversas estratégias terapêuticas disponíveis atualmente, a cura completa para doenças cardiovasculares ainda é um desafio, dada a capacidade limitada de regeneração do tecido cardíaco^[27]. A engenharia de tecidos e medicina regenerativa tem apresentado efeitos promissores na reparação de cardiomiócitos lesionados. Além disso, são estabelecidas estruturas de biomateriais para fornecer um ambiente eficaz para a regeneração cardíaca^[28].

Os biomateriais ideais para a regeneração cardíaca devem ser biomiméticos, fornecendo sinais biológicos, mecânicos, elétricos e químicos semelhantes aos encontrados no miocárdio nativo. Além disso, o material deve ser biocompatível para ajudar a superar a rejeição imunológica, potencialmente biodegradável e capaz de ser administrado através de um procedimento minimamente invasivo para reduzir quaisquer danos adicionais incorridos através da implantação cirúrgica. Em algumas circunstâncias, pode ser desejável entregar material de uma forma minimamente invasiva a uma área localizada específica do tecido cardíaco, tal como a região enfartada em indivíduos com enfartes cardíacos^[29].

Os hidrogéis atendem à maioria destes requisitos e servem como biomateriais ideais para implantes cardíacos e sistemas de distribuição^[14]. Um hidrogel ideal para reparo cardíaco requer entrega fácil, direcionamento preciso e lesão mínima ao tecido local. Ele se apresenta na forma injetável o que facilita a administração endocárdica, epicárdica e intracoronária para tratar IM, e podem ser administrados em bolus único ou em injeções múltiplas^[12]. Os hidrogéis injetáveis são ideais em relação a compatibilidade específica com o ambiente cardíaco, pois podem ser alterados para fornecer propriedades físicas, químicas e elétricas específicas que são importantes para apoiar as propriedades condutoras do coração. A sua capacidade de fornecer suporte estrutural com rigidez variável também pode permitir as contrações do músculo cardíaco^[29].

Os hidrogéis injetáveis representam uma categoria de redes poliméricas tridimensionais hidrofílicas que entram no corpo na forma líquida e, sob condições específicas, se transformam em estado de gel. Eles fornecem suporte ao miocárdio danificado, reduzem o estresse da parede ventricular e inibem a remodelação ventricular. Estes biomateriais podem ser injetados isoladamente ou servir como carreadores de células ou outras substâncias bioativas, aplicados no infarto do miocárdio, e demonstram excelente desempenho na melhoria da função cardíaca pós-infarto e na redução do tamanho do infarto^[5].

Nesta revisão, três artigos destacaram o uso de hidrogéis de matriz extracelular^[26], ^[24], ^[25]. A matriz extracelular (MEC) cardíaca é uma rede arquitetônica complexa que consiste em proteínas estruturais e não estruturais, que não apenas fornece suporte mecânico, mas também traduzem sinais e respostas celulares. Enquanto isso, as interações entre a MEC e as células imunológicas regulam o reparo do tecido cardíaco pós-IAM, incluindo inflamação, fibrose e angiogênese^[26]. A matriz extracelular é uma matriz 3D hidrofílica em microescala com duas estruturas. Ela apresenta uma consistência semelhante a gel, dessa forma, no que diz respeito à similaridade da MEC, os hidrogéis fornecem um ambiente 3D para o crescimento celular^[15]. Embora certas propriedades dos hidrogéis de MEC sejam amplamente conservadas,

independentemente do tecido de origem, algumas características variam marcadamente e são influenciadas pelas espécies, tecido de origem e processamento^[19].

Os hidrogéis pelas suas propriedades específicas representam um sistema importante na reparação de tecido cardiovascular. A sua relevância vem da sua capacidade de imitar a matriz extracelular e reproduzir um ambiente familiar ao desenvolvimento celular, além da possibilidade de serem administrados por técnicas não-invasivas^[10].

O hidrogel de matriz extracelular acelular possui alta biocompatibilidade e imunogenicidade, remove células imunogênicas por meio de tecnologia acelular, fornece suporte mecânico, fixação e proteção estrutural para o miocárdio in vivo e mantém a homeostase do ambiente interno. Este material tem grande potencial para transformação clínica do tratamento do infarto do miocárdio. As fontes de MEC são abundantes e relativamente fáceis de obter^[5].

Hidrogéis de matriz miocárdica foram extensivamente avaliados, fornecendo assim uma plataforma segura para estimular esses tipos de mecanismos de reparo endógenos in vivo em um ritmo fisiologicamente compatível^[24]. A segurança e a eficácia da matriz extracelular derivadas de coração suíno (MECc) foram testadas utilizando modelos de IM em animais de pequeno e grande porte. Os resultados apoiam a segurança e a viabilidade da injeção de hidrogéis de MECc em pacientes pós-IM e sugerem a eficácia potencial em pacientes com IM crônico^[25].

Em relação ao hidrogel de MEC de membrana amniótica humana (hAM), além de ser facilmente obtida e processada a partir da placenta não apresenta preocupações éticas. Possui também diversos componentes e bioatividades, tem efeitos antiinflamatórios, antifibrótico e potenciais angiogênicos^[19]. *A busca pela semelhança com a MEC pode envolver outros mecanismos de desenvolvimento sintético*, como o recombinameros semelhantes à elastina (ELRs), polipeptídeos sintéticos produzidos de forma recombinante que imitam a elastina natural, um componente essencial da MEC. Estes polipeptídeos tem ótima versatilidade, podem ser ampliados e são passíveis de personalização mecânica e bioativa^[22].

O problema de a MEC ser desenvolvida a partir de tecido cardíaco animal, como o de porco, é devido a imunogenicidade e o potencial virulência, limitando a sua aplicação no tratamento de doenças humanas. O avanço do coração suíno modificado geneticamente pode anunciar o início de uma era de implantação de tecidos heterólogos^[26]. Quando a MECc é de material descelularizado sua apresentação de sinais de microambiente atenuaram marcadores e respostas de estresse oxidativo, incluindo senescência celular, apoptose e oxidação de DNA,

proteínas e lipídios de peróxido de hidrogênio ou hiperóxia [24]. Os benefícios terapêuticos dos hidrogéis de MECc foram elucidados e estão envolvidos na modulação da resposta imune, na regulação negativa de vias relacionadas à progressão da insuficiência cardíaca e na fibrose e na regulação positiva de genes importantes para a contração do músculo cardíaco^[25].

Alterações da estrutura dos hidrogéis com peptídeos, moléculas biológicas, ácidos e partículas podem melhorar a qualidade e função do próprio hidrogel^[20, 26, 21]. A conjugação com peptídeo com a MEC contribui ainda mais para a resposta imune, promovendo assim a proliferação de endoteliócitos, melhorando o crosstalk macrófago-endoteliócito, que coordena o mecanismo de cura inato para a regeneração do tecido cardíaco^[26]. Outra forma de melhorar a biocompatibilidade e a cocondutividade do hidrogel é a conjugação com moléculas biológicas, como o pirrol em uma molécula biológica, quitosana^[20]. Os hidrogéis injetáveis tradicionais carecem de condutividade e requerem a adição de condutores. No entanto, podem potencialmente exibir toxicidade celular e induzir respostas inflamatórias^[5]. Foi demonstrado que partículas de biovidro (BG), que possuem potencial angiogênico, podem facilitar a vascularização e o reparo tecidual além dos seus produtos iônicos serem biodegradáveis por conterem íons de cálcio e o ácido D-glucônico D-lactona (GDL), que podem ser usados para dissolver lentamente materiais de silicato, a fim de liberar íons de cálcio para o tecido^[21].

Os hidrogéis híbridos também estavam presentes na pesquisa, sendo eles o hidrogel injetável de polipirrol-quitosana (PPY – CHI), hidrogel de fibrina-matriz extracelular cardíaca (Fn-cECM), hidrogel composto dealginato de sódio (BGSA) e oshidrogéis de alginato, carboximetilcelulose, hidroxietil-metacrilato (HEMA) e ácido acrílico CAHA2A e CAHA2AP semelhante ao antecessor, mas com a adição de álcool polivinílico (PVA), que são associações de polímeros naturais com sintéticos, e/ou macromoléculas^[20, 21, 25, 23]. Hidrogéis híbridos possuem componentes de pelo menos duas classes distintas de moléculas, por exemplo, polímeros sintéticos e macromoléculas biológicas, interconectadas de forma covalente ou não covalente. A conjugação desses domínios pode levar a novos materiais com propriedades superiores às dos componentes individuais^[30].

As vantagens dos polímeros naturais para aplicações em engenharia de tecidos são as propriedades bioquímicas e biológicas, que aumentam sua biocompatibilidade com o tecido hospedeiro. Alguns polímeros comuns usados pela engenharia de tecidos cardíacos incluem colágeno, gelatina, laminina, fibrina, Matrigel, ácido hialurônico (hialuronano), alginato e quitosana^[29]. A desvantagem destes é que as suas propriedades são difíceis de controlar além da falta de reprodutibilidade^[6].

Nos hidrogéis BGAS, CAHA2A e CAHA2AP foi usado o alginato, um polissacarídeo de ocorrência natural que forma hidrogéis em reações químicas mais suaves e tem sido usado na imobilização de células semeadas para aplicações de engenharia de tecidos^[21, 23]. O polissacarídeo natural é encontrado nas paredes celulares das algas marrons. Semelhante à MEC possui grande biocompatibilidade *in vivo*. Além disso, apresentam baixo risco de induzir trombogênese, tornando-os um material preferido na regeneração cardíaca^[12]. O hidrogel mais utilizado é o alginato de biomaterial natural, que, junto com a MEC descellularizada, representam os materiais mais promissores na regeneração cardíaca. O desafio do uso do polímero está na possível degradação prematura do alginato no interior do organismo, paralelamente à incapacidade dos cardiomiócitos residentes em regenerar a área infartada e à falha em restaurar uma condutividade cardíaca adequada^[31].

O hidrogel injetável de polipirrol-quitosana (PPY – CHI) tem como base a quitosana, que é outro polissacarídeo natural e é obtido a partir da desacetilação da quitina. Apresenta boa biocompatibilidade e não desencadeia imunogenicidade quando aplicado *in vivo* [20]. Esta também pode ser conjugada com outras moléculas para formar novos polímeros para administração de medicamentos e células^[12]. Ele demonstra vantagens referentes à capacidade de promover a adesão e proliferação celular^[20]. Possui ainda propriedades antibacterianas além de ser fácil de esterilizar, ser biocompatível e sua degradação poder ser controlada^[6].

O hidrogel de fibrina-matriz extracelular cardíaca (Fn-cECM), possui fibrina, que é um dos biomateriais clássicos, bem conhecidos e, que tem sido amplamente utilizado para muitas aplicações. Um benefício comprovado dos hidrogéis de fibrina é que eles podem promover a angiogênese^[25]. A fibrina é um biopolímero natural derivado do fibrinogênio e da trombina que está envolvido na cicatrização de ferida^[12]. Géis compostos por essa proteína podem ser considerados uma alternativa ao colágeno, uma vez que a fibrina pode ser facilmente obtida do sangue dos pacientes. A fibrina é amplamente utilizada na engenharia de tecidos cardíacos, entretanto possui baixa resistência mecânica^[6].

A incorporação de uma matriz de fibrina nos hidrogéis da MECc aumenta a rigidez mecânica e reduz o inchaço do hidrogel, o que é benéfico para fornecer suporte mecânico ao tecido cardíaco danificado e evitar a ruptura da parede cardíaca após a injeção do hidrogel. Além disso, pode ser uma estratégia simples e eficaz para melhorar as propriedades angiogênicas dos hidrogéis existentes^[25].

Os polímeros sintéticos foram desenvolvidos com o objetivo de eliminar as propriedades desvantajosas dos polímeros naturais, mantendo as propriedades desejáveis. Embora muitos avanços na engenharia cardíaca tenham sido feitos com polímeros injetáveis naturais, suas propriedades variáveis, risco imunogênico e rigidez fraca os tornam atualmente inadequados para aplicações clínicas. Devido a isso, o foco de muitos esforços de engenharia de tecidos cardíacos voltou-se para a utilização de materiais sintéticos, explorando polímeros que apresentam muitas variações e que podem ser mais facilmente manipulados para atender às necessidades de aplicações específicas^[29].

Os hidrogéis sintéticos também possuem um baixo risco de rejeição imunológica, mas apresentam baixa adesão e biocompatibilidade não tão boa quanto a dos materiais naturais^[32]. OCAHA2AP associou o PVA ao hidrogel, o PVA é um polímero sintético não biodegradável aprovado pela FDA que fornece boa resistência à tração e flexibilidade em implantes de biomateriais. No entanto, o PVA apresenta rápida desintegração em ambiente aquoso devido à sua extrema hidrofiliabilidade, que é combatida através do efeito estabilizador dos copolímeros, incluindo o alginato^[23]. Enquanto os hidrogéis de polímeros naturais possuem atividades biológicas que incluem células recrutamento, modulação do microambiente inflamatório e promoção da formação de neovasos^[11], os hidrogéis sintéticos por sua vez, apresentam propriedades que podem ser controladas e ajustadas mais facilmente e além de serem reproduzíveis em laboratório^[6].

O uso de hidrogéis como transportadores celulares para reparar o coração é uma estratégia relativamente nova. A rede resultante que os hidrogéis formam pode reproduzir funcionalidades biológicas específicas da matriz extracelular cardíaca natural e, portanto, as células semeadas crescem em condições tão semelhantes quanto às do ambiente natural^[9]. A administração direta de células e moléculas apresenta alguns problemas, como meia-vida baixa, baixa sobrevivência celular, localização inespecífica e baixa concentração celular na área alvo. O uso de hidrogéis, entretanto tem sido útil para limitar a degradação, melhorar a sobrevivência celular e a entrega à área de interesse^[6].

Outras terapêuticas regenerativas, como terapias celulares ou genéticas, demonstraram um maior número de novos cardiomiócitos na terapia conjunta, através da distribuição direta de populações exógenas decardiomiócitos ou da ativação do ciclo celular dos cardiomiócitos. Porém, o risco de segurança de desenvolver arritmia devido ao enxerto de células-tronco ou à promoção excessiva da renovação endógena tem um potencial de tradução limitada destes métodos diretos para restaurar cardiomiócitos in vivo pós-IAM^[24]. A combinação de células com biomoléculas, tais como fatores de crescimento ou outros reagentes terapêuticos torna-se uma abordagem mais sofisticada tendo o potencial de trazer a interação sinérgica desejada para

fins terapêuticos. Para tanto, o hidrogel pode ser utilizado como transportador para a co-entrega de múltiplos elementos e modificado para maximizar sua eficácia^[13].

Os hidrogéis são biomateriais promissores para a regeneração cardíaca. Em relação a sua eficácia terapêutica, existe a necessidade de mais estudos pré-clínicos para a aplicação em humanos. Seu desempenho como biomaterial tem um papel significativo na regeneração cardíaca, e nos futuros tratamentos do infarto do miocárdio^[12].

Um processo regulatório prudente e rigoroso é condição absoluta e necessária para garantir a segurança do paciente. No entanto, o limiar para a transformação de novos hidrogéis de laboratório para clínico ainda é elevado. Estas dificuldades advêm principalmente de dois aspectos: por um lado, o longo tempo e o alto custo de pesquisa e desenvolvimento, produção e aprovação de hidrogéis, por outro lado, os desafios do próprio processo de produção e armazenamento dos hidrogéis. Com o desenvolvimento da engenharia de biomateriais, para melhor atender às necessidades de tratamento clínico, a regulamentação de novos hidrogéis também é crucial^[5].

Embora um tanto limitados até o momento, os hidrogéis demonstraram a capacidade de controlar com precisão o alinhamento e a organização espacial de tecido muscular cardíaco^[33]. Além disso, uma compreensão e manipulação completas da bioquímica da patologia cardíaca é a chave para o desenvolvimento de hidrogéis bem-sucedidos^[8]. O avanço nestes aspectos deverá continuar a melhorar as estratégias para a regeneração cardíaca baseada em biomateriais e ajudará na geração de novas terapias para promover a regeneração cardíaca pós-isquemia^[13].

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A capacidade de imitar o ambiente celular cardiovascular e promover suporte estrutural adequado são características promissoras presentes nos hidrogéis, tornando-os biomateriais frequentemente citados nas pesquisas de regeneração cardiovascular. Dentre os tipos de hidrogéis, destacam-se os derivados de matriz extracelular (MEC), uma vez que oferecem uma plataforma com potencial de sucesso devido a sua compatibilidade e semelhanças estrutural e funcional com o tecido cardíaco original, sendo sua capacidade de modular a resposta imune uma de suas características mais positiva.

Percebe-se também, que hidrogéis híbridos, combinam polímeros naturais com sintéticos ou moléculas, tornando-se uma solução viável para superar os desafios individuais dos polímeros naturais. Os materiais compostos no hidrogel oferecem potencial e mecânicas superiores aos demais biomateriais. Além disso, nota-se que ao realizar a integração entre

peptídeos, moléculas biológicas e partículas na estrutura dos hidrogéis, torna-se uma ação que melhora suas propriedades e eficácia. Polímeros naturais, como alginato e quitosana, são os preferidos pela sua compatibilidade biológica. Contudo, polímeros sintéticos estão sendo estudados e desenvolvidos, uma vez que conseguem deter maior controle sobre as propriedades básicas dos hidrogéis. Uma das possibilidades para oferecer soluções equilibradas para reduzir o risco de rejeição imunológica e melhorar a adesão e biocompatibilidade dos hidrogéis sintéticos é misturá-los com materiais naturais, para que o resultado seja equilibrado e positivo.

Com este estudo evidenciou-se que os hidrogéis surgem como promissores biomateriais para a regeneração cardíaca após um infarto agudo do miocárdio. A revisão integrativa da literatura evidenciou a eficácia terapêutica destes materiais, destacando sua baixa toxicidade, estabilidade e propriedades biocompatíveis. Considerando os resultados obtidos, o desenvolvimento de hidrogéis que mimetizam o tecido cardíaco é de extrema importância para aprimorar questões como dose, momento e distribuição do material. Estes avanços podem não apenas melhorar as terapias existentes, mas também abrir caminhos para novas abordagens no tratamento de infartos agudos do miocárdio. Portanto, a pesquisa destaca a importância contínua de investigar e aprimorar o uso de hidrogéis na regeneração cardíaca para validar sua eficácia em humanos, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e oferecer novas perspectivas terapêuticas nesse contexto.

REFERÊNCIAS

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Nov;80(25).
2. OPAS. Doenças cardiovasculares. OPAS/OMS Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2022.
3. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RH de M, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021; 117(1): 181-126
4. Kumar V. Robbins Patologia Básica. (10ª ed). Porto Alegre: Grupo GEN; 2018.
5. Xu Q, Xiao Z, Yang Q, Yu T, Deng X, Chen N, et al. Hydrogel-based cardiac repair and regeneration function in the treatment of myocardial infarction. *Materials Today Bio*. 2024 Apr 1;25:100978.

6. Motta I, Soccio M, Guidotti G, Lotti N, Pasquinelli G. Hydrogels for Cardio and Vascular Tissue Repair and Regeneration. *Gels*. 2024 Mar 13;10(3):196–6.
7. Uygur A, Richard TL. Mechanisms of Cardiac Regeneration. *Developmental Cell* [Internet]. 2016 Feb;36(4):362–74.
8. Doescher C, Thai A, Cha E, Cheng PV, Agrawal DK, Thankam FG. Intelligent Hydrogels in Myocardial Regeneration and Engineering. *Gels*. 2022 Sep 1;8(9):576.
9. Pascual-Gil S, Garbayo E, Díaz-Herráez P, Prosper F, Blanco-Prieto MJ. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. 2015 Apr 10;203:23–38.
10. Cachada P. Biomateriais e a sua aplicação na reparação e regeneração do tecido cardiovascular. *Handlenet* [Dissertação]. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016.
11. Radhakrishnan J, Krishnan UM, Sethuraman S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration. *Biotechnology Advances*. 2014 Mar;32(2):449–61.
12. Yu X. Application of Hydrogels in Cardiac Regeneration. *Cardiology and Therapy*. 2023 Nov 18;12(4):637–74.
13. Sun X, Nunes SS. Overview of hydrogel-based strategies for application in cardiac tissue regeneration. *Biomedical Materials*. 2015 Jun 4;10(3):034005.
14. Li Z, Guan J. Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering. *Polymers*. 2011 Apr 9;3(2):740–61.
15. Slaughter BV, Khurshid SS, Fisher OZ, Khademhosseini A, Peppas NA. Hydrogels in Regenerative Medicine. *Advanced Materials*. 2009 Sep 4;21(32-33):3307–29.
16. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2008 Dec;17(4):758–64.
17. Roman AR, Friedlander MR. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. *Cogitare Enfermagem*. 1998;3(2).
18. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative Review: What Is It? How to Do It? *Einstein (São Paulo)*. 2010 Mar;8(1):102–6.
19. Henry JJD, Delrosario L, Fang J, Sze Yue Wong, Fang Q, Sievers R, et al. Development of Injectable Amniotic Membrane Matrix for Postmyocardial Infarction Tissue Repair. *Advanced Healthcare Materials*. 2019 Nov 28;9(2).
20. He S, Wu J, Li S, Wang L, Sun Y, Xie J, et al. The conductive function of biopolymer corrects myocardial scar conduction blockage and resynchronizes contraction to prevent heart failure. *Biomaterials*. 2020 Nov 1;258:120285–5.
21. Qi Q, Zhu Y, Liu G, Yuan Z, Li H, Zhao Q. Local intramyocardial delivery of bioglass with alginate hydrogels for post-infarct myocardial regeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Sep;129:110382.

22. Contessotto P, Orbanić D, Costa MD, Jin C, Owens P, Sandrine Chantepie, et al. Elastin-like recombinamers-based hydrogel modulates post-ischemic remodeling in a non-transmural myocardial infarction in sheep. *Science Translational Medicine*. 2021 Feb 17;13(581).
23. Sedighim S, Chen Y, Xu C, Rohit Mohindra, Liu H, Agrawal DK, et al. Carboxymethyl cellulose–alginate interpenetrating hydroxy ethyl methacrylate crosslinked polyvinyl alcohol reinforced hybrid hydrogel templates with improved biological performance for cardiac tissue engineering. *Biotechnology and bioengineering*. 2022 Nov 26;120(3):819–35.
24. Wang RM, Mesfin JM, Hunter J, Cattaneo P, Guimarães-Camboa N, Braden RL, et al. Myocardial matrix hydrogel acts as a reactive oxygen species scavenger and supports a proliferative microenvironment for cardiomyocytes. *Acta Biomaterialia*. 2022 Oct. 15;152:47–59.
25. Shaik R, Xu J, Wang Y, Hong Y, Zhang G. Fibrin-Enriched Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel Promotes *In Vitro* Angiogenesis. *ACS biomaterials science & engineering*. 2023 Jan 11;9(2):877–88.
26. Kong P, Dong J, Li W, Li Z, Gao R, Liu X, et al. Extracellular Matrix/Glycopeptide Hybrid Hydrogel as an Immunomodulatory Niche for Endogenous Cardiac Repair after Myocardial Infarction. *Advanced Science*. 2023 Jun 15;10(23).
27. Cui Z, Yang B, Li RK. Application of Biomaterials in Cardiac Repair and Regeneration. *Engineering*. 2016 Mar 1;2(1):141–8.
28. Tariq U, Gupta M, Pathak S, Patil R, Akanksha Dohare, Misra SK. Role of Biomaterials in Cardiac Repair and Regeneration: Therapeutic Intervention for Myocardial Infarction. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2022 Jul 22;8(8):3271–98.
29. Peña B, Laughter M, Jett S, Rowland TJ, Taylor MRG, Mestroni L, et al. Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering. *Macromolecular Bioscience*. 2018 May 7;18(6):1800079.
30. Kopeček J, Yang J. Hydrogels as smart biomaterials. *Polymer International*. 2007;56(9):1078–98.
31. Cattelan G, Guerrero Gerbolés A, Foresti R, Pramstaller PP, Rossini A, Miragoli M, et al. Alginate Formulations: Current Developments in the Race for Hydrogel-Based Cardiac Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. 2020 May 8;8.
32. Udriște AS, Niculescu AG, Iliuță L, Bajeu T, Georgescu A, Grumezescu AM, et al. Progress in Biomaterials for Cardiac Tissue Engineering and Regeneration. *Polymers*. 2023 Jan 1;15(5):1177.
33. Dickerson DA. Advancing Engineered Heart Muscle Tissue Complexity with Hydrogel Composites. 2022 Aug 23;2200067–7.