

A GENÉTICA DA ANGIOGÊNESE NO PÓS- INFARTO DO MIOCÁRDIO: REVISÃO DE LITERATURA

THE GENETICS OF ANGIOGENESIS IN POST-MYOCARDIAL INFARCTION: A
LITERATURE REVIEW

Ciências da Saúde • 16/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/781656283](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/781656283)

Israel Abraão Nascimento Oliveira¹

Paulo Cezar Novais²

Paulo Roberto Giardulli Grespan³

Laura Rodrigues Albuquerque⁴

Geovana Fernandes Ribeiro⁵

Ana Beatriz Barbosa de Andrade⁶

Oswaldo Cesar Pompei Júnior⁷

Isabela Bazzo da Costa⁸

RESUMO

Introdução: A angiogênese coronariana é uma resposta adaptativa do tecido cardíaco à hipóxia, ativando mecanismos genéticos que reduzem o consumo energético e estimulam a neovascularização.

Objetivo: Compreender e direcionar a pesquisa genética sobre as adaptações cardíacas ao estresse oxidativo no período pós-infarto do miocárdio.

Método: Revisão bibliográfica qualitativa nas bases SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011-2025), com os descritores "angiogênese", "artérias coronárias" e "VEGF".

Resultados: A neovascularização auxilia o reparo cardíaco na hipóxia mediada pelo eixo HIF-1 α /VEGF-A. A resposta angiogênica envolve múltiplos eixos moleculares: VEGF-A/PlGF/VEGFRs (angiogênese), VEGF-C/VEGF-D/Tie1-2 (linfangiogênese), HGF/cMET (morfogênese e neuroproteção), FGF1-22/FGFR1-4 (proliferação e sobrevivência) e Ang1-2/Tie1-2 (maturação vascular). Idade avançada e diabetes mellitus tipo 2 comprometem a resposta por senescência endotelial, acúmulo de AGEs e estresse oxidativo. Macrófagos recrutados amplificam a angiogênese via estabilização do HIF-1 α pelo peptídeo PR39. Estudo clínico pioneiro com FGF-1 demonstrou viabilidade de induzir neoangiogênese funcional em coração humano isquêmico.

Conclusão: A formação de vasos colaterais coronarianos é uma adaptação cardíaca regulada por genes de proteção celular, com implicações terapêuticas promissoras, embora desafios como senescência vascular e risco de angiogênese patológica ainda persistam.

Palavras-chave: Angiogênese; VEGF; Infarto; Artérias Coronárias.

ABSTRACT

Introduction: Coronary angiogenesis is an adaptive response of cardiac tissue to hypoxia, activating genetic mechanisms that reduce energy consumption and stimulate neovascularization.

Objective: To understand and guide genetic research on cardiac adaptations to oxidative stress in the post-myocardial infarction period. **Method:** Qualitative bibliographic review in SciELO, PubMed, and the Brazilian Society of Cardiology Virtual Library (2011-2025), using the descriptors "angiogenesis", "coronary arteries", and "VEGF". **Results:** Neovascularization assists cardiac repair under hypoxia mediated by the HIF-1 α /VEGF-A axis. The angiogenic response involves multiple molecular axes: VEGF-A/PlGF/VEGFRs (angiogenesis), VEGF-C/VEGF-D/Tie1-2 (lymphangiogenesis), HGF/cMET (morphogenesis and neuroprotection), FGF1-22/FGFR1-4 (proliferation and survival), and Ang1-2/Tie1-2 (vascular maturation). Advanced age and type 2 diabetes mellitus impair the response due to endothelial senescence, AGE accumulation, and oxidative stress. Recruited macrophages amplify angiogenesis via HIF-1 α stabilization by the PR39 peptide. A pioneering clinical study with FGF-1 demonstrated the feasibility of inducing functional neoangiogenesis in the ischemic human heart. **Conclusion:** The formation of coronary collateral vessels is a cardiac adaptation regulated by cell protection genes, with promising therapeutic implications, although challenges such as vascular senescence and the risk of pathological angiogenesis still persist.

Keywords: Angiogenesis; VEGF; Myocardial Infarction; Coronary Arteries.

1. INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) representa uma das emergências cardiovasculares mais letais e frequentes no mundo. Para compreender sua gênese, é fundamental conhecer a base fisiopatológica da Doença Arterial Coronariana (DAC). De acordo com Rodrigues et al. (2024), a DAC é uma condição caracterizada

pelo acúmulo progressivo de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, sendo a principal causa subjacente do IAM. Classicamente desencadeado pela ruptura de uma dessas placas instáveis seguida de trombose, o IAM leva à oclusão de um vaso coronariano e instaura um estado de hipoperfusão tecidual. Sem intervenção rápida, o déficit de oxigênio e nutrientes desencadeia morte celular em cascata, comprometendo progressivamente a função contrátil do coração (Wu *et al.*, 2020).

Apesar dos notáveis avanços nas últimas décadas — como a revascularização precoce, os antitrombóticos modernos e as estratégias farmacológicas baseadas em evidências — o IAM ainda figura como causa determinante de insuficiência cardíaca crônica. Dados epidemiológicos indicam que cerca de 10% dos pacientes que sobrevivem a um infarto evoluem com grave comprometimento da função ventricular esquerda, condição que frequentemente progride para remodelamento cardíaco adverso e piora prognóstica (Wu *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2024). Esses números reforçam a necessidade premente de novas abordagens terapêuticas, especialmente direcionadas aos pacientes de maior risco.

Nesse contexto, uma via natural de proteção miocárdica é a angiogênese, um mecanismo de adaptação celular ativado durante o estresse cardíaco, capaz de estimular a formação de novos vasos coronarianos e promover uma circulação colateral mais eficaz. Trata-se do processo pelo qual novos vasos sanguíneos brotam a partir da vasculatura pré-existente, com o objetivo de restaurar a perfusão em áreas isquêmicas. No contexto do infarto, a angiogênese manifesta-se preferencialmente na zona de borda — região de transição entre o tecido necrótico central e o miocárdio viável. Estudos experimentais demonstram que uma resposta angiogênica vigorosa

e bem coordenada correlaciona-se com infartos menores, menos fibrose, redução do remodelamento ventricular e preservação da função cardíaca (Wu *et al.*, 2020).

No entanto, o entendimento atual sobre como exatamente a angiogênese confere esses benefícios ainda apresenta lacunas. A explicação tradicional aponta para a melhora da oxigenação e da entrega de nutrientes. Porém, evidências emergentes sugerem que as células endoteliais não atuam apenas como "canos passivos". Em outros tecidos, sabe-se que o endotélio libera fatores que coordenam a regeneração e modulam a resposta inflamatória — um fenômeno denominado sinalização angiócrina. Até o momento, não se sabe se mecanismos semelhantes operam no coração infartado, nem quais seriam suas implicações funcionais. Entretanto, é bem estabelecido que uma circulação colateral mais robusta no pós-infarto se associa a um melhor prognóstico para o paciente (Wu *et al.*, 2020).

Ademais, a resposta angiogênica pós-infarto não é uniforme entre os pacientes. Fatores como idade avançada, diabetes mellitus tipo 2, carga genética individual e grau de estresse oxidativo influenciam significativamente a capacidade do coração de formar novos vasos colaterais. Compreender essas variabilidades é fundamental para estratificar risco e personalizar condutas terapêuticas. Isso porque a angiogênese não é apenas um fenômeno físico de formação de vasos, mas uma orquestração genética profunda que se manifesta principalmente por meio da expressão gênica voltada para a redução do consumo metabólico das células cardíacas (Bae; Hallis; Kwak, 2024).

De acordo com Lorier et al. (2011), a resposta do coração à hipóxia envolve a ativação de mecanismos moleculares que estimulam a neovascularização a partir da rede capilar preexistente, contudo se as células cardíacas ativarem vias gênicas, temos outros vasos colaterais como resposta, suprindo e mantendo o funcionamento cardíaco.

A gravidade do cenário atual é reforçada por dados atualizados do Cardiômetro da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que registrou mais de 230 mil mortes por enfermidades do coração somente no primeiro semestre de 2025, de janeiro a junho de 2025. E contabilizando no ano 350 mil mortes (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2025). Diante dessa realidade alarmante, torna-se imperativo que a ciência médica avance na compreensão dos mecanismos moleculares e genéticos que regem a capacidade de adaptação e recuperação do tecido cardíaco. É nesse horizonte que a pesquisa sobre a genética de fatores angiogênicos ganha destaque, apresentando-se como uma resposta adaptativa vital do tecido miocárdico frente ao quadro de hipóxia celular no pós-infarto (Lorier *et al.*, 2011).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo geral compreender e direcionar a pesquisa genética sobre as adaptações do tecido cardíaco ao estresse oxidativo no período pós-infarto do miocárdio. Especificamente, busca-se: (1) identificar e descrever os principais genes envolvidos nos processos de arteriogênese e angiogênese, como o VEGFA e seus receptores; (2) descrever as vias de sinalização celular acionadas pelo miocárdio para reparar o tecido lesado, incluindo a ativação do HIF-1 α ; e (3) analisar quais comorbidades (diabetes tipo 2, idade avançada) e condições clínicas interferem negativamente no reparo vascular pós-infarto.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de compreender os mecanismos genéticos envolvidos na angiogênese coronariana no período pós-infarto do miocárdio, bem como os fatores clínicos e biológicos que interferem positiva ou negativamente nesse processo fisiopatológico. O levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foram utilizados descritores controlados nos idiomas português e inglês, combinados por operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte estratégia de busca:

- Português: angiogênese, artérias coronárias, genética cardíaca
- Inglês: angiogenesis, coronary arteries, cardiac genetics, myocardial infarction

O recorte temporal adotado compreendeu publicações entre 2011 e 2025, com exceção do estudo clássico de Schumacher et al. (1998), incluído devido ao seu elevado impacto clínico e relevância histórica na investigação da angiogênese terapêutica em miocárdio isquêmico.

Critérios de inclusão:

- Artigos originais, revisões bibliográficas, estudos experimentais, pesquisas translacionais e ensaios clínicos
- Trabalhos que abordassem diretamente genes angiogênicos, fatores de crescimento vascular, mecanismos moleculares da hipóxia cardíaca, resposta endotelial pós-infarto e terapias relacionadas à neovascularização coronariana
- Publicações em periódicos indexados internacionalmente, com reconhecida qualidade científica

Critérios de exclusão:

- Artigos duplicados
- Estudos com baixo rigor metodológico
- Publicações sem relação direta com a genética angiogênica pós-infarto
- Trabalhos exclusivamente epidemiológicos ou cujo eixo central não abordasse mecanismos moleculares ou celulares envolvidos no reparo vascular cardíaco

A busca inicial identificou 150 estudos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram excluídas 50 referências por não apresentarem qualidade metodológica compatível ou por estarem fora do recorte temporal estabelecido. Foram selecionados 100 estudos para leitura na íntegra. Após leitura crítica e análise aprofundada, 82 estudos foram excluídos por estarem fora do eixo temático da pesquisa ou por não abordarem diretamente os genes envolvidos na angiogênese miocárdica. Ao final, 18 estudos

científicos foram incluídos para compor a presente revisão de literatura. A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, por meio da leitura crítica, interpretação e síntese das evidências científicas selecionadas, organizando-se os achados em categorias temáticas correspondentes aos objetivos propostos: (1) principais genes e vias moleculares da angiogênese pós-infarto; (2) interação celular no processo de reparo vascular; e (3) fatores clínicos e metabólicos que comprometem a neovascularização coronariana.

2.2. Fisiopatologia do Infarto e Destino dos Cardiomiócitos

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é desencadeado por uma sequência de eventos fisiopatológicos que se inicia com a formação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias. O processo aterosclerótico tem origem na disfunção endotelial, frequentemente associada a fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e diabetes mellitus. Essa alteração favorece o acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na parede vascular, desencadeando uma resposta inflamatória local e promovendo o recrutamento de monócitos para a região afetada. Posteriormente, esses monócitos diferenciam-se em macrófagos, que fagocitam as LDLs oxidadas, originando as chamadas células espumosas. O acúmulo dessas células contribui para a formação e progressão da placa aterosclerótica, além de provocar alterações hemodinâmicas no vaso, favorecendo a redução do fluxo sanguíneo coronariano (Rodrigues *et al.*, 2024).

Com a progressão da aterosclerose, a placa pode tornar-se instável devido à necrose de seu núcleo lipídico e ao afinamento da capa fibrosa, fatores que aumentam significativamente o risco de ruptura. Quando ocorre a ruptura da placa, há ativação dos mecanismos de

coagulação e formação de trombos, que podem causar obstrução súbita do fluxo sanguíneo coronariano. Como consequência, o suprimento de oxigênio e nutrientes ao miocárdio é interrompido, estabelecendo um quadro de hipoperfusão tecidual. Na ausência de intervenção precoce, a isquemia prolongada desencadeia morte celular progressiva, comprometendo a função contrátil do músculo cardíaco e favorecendo o desenvolvimento de complicações potencialmente graves (Rodrigues et al., 2024; Wu *et al.*, 2020).

2.3. Resposta Gênica Ao Pós-infarto do Miocárdio

Após a oclusão coronariana, o microambiente do tecido miocárdico sofre alterações profundas, passando a apresentar hipóxia progressiva, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e liberação de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas mudanças desencadeiam um intenso estado de estresse celular, que atua como sinal para a ativação de mecanismos moleculares relacionados à sobrevivência, adaptação e reparo tecidual. Nesse contexto, a resposta à hipóxia representa um dos principais eventos envolvidos na tentativa de preservação da área lesionada.

Entre os reguladores dessa resposta, destaca-se o fator de transcrição induzível por **hipóxia 1-alfa (HIF-1 α)**. Em condições fisiológicas, essa proteína é continuamente degradada devido à adequada disponibilidade de oxigênio. Entretanto, durante o infarto, a redução da oxigenação tecidual promove sua estabilização e posterior translocação para o núcleo celular, onde passa a regular a expressão de diversos genes. A ativação do HIF-1 α estimula a transcrição de mais de uma centena de genes associados à adaptação celular frente à hipóxia, incluindo o gene responsável

pela produção do fator de crescimento endotelial vascular A (**VEGFA**), um dos principais mediadores do processo angiogênico (Bae; Hallis; Kwak, 2024; Wu *et al.*, 2020).

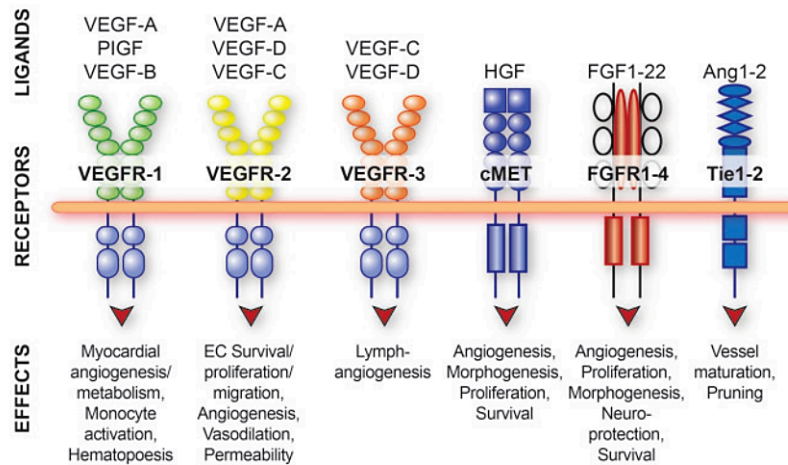
Como consequência dessas alterações moleculares, o coração inicia rapidamente uma resposta adaptativa voltada para a restauração do suprimento sanguíneo da região afetada. Esse processo envolve tanto a angiogênese, caracterizada pela formação de novos capilares a partir de vasos já existentes, quanto a arteriogênese, responsável pelo crescimento e remodelamento de arteríolas colaterais.

Além disso, estudos baseados em sequenciamento de RNA demonstram que a ativação de genes pró-angiogênicos ocorre nas primeiras horas após o evento isquêmico, mobilizando diferentes tipos celulares, entre eles células endoteliais, fibroblastos, cardiomiócitos e macrófagos, que atuam de forma coordenada na reparação do tecido lesionado (Ortega *et al.*, 2023).

Essa complexa orquestração genética envolve uma rede integrada de fatores de crescimento (ligantes), seus respectivos receptores de membrana e uma cascata de efeitos biológicos que, juntos, determinam a qualidade e a extensão da neovascularização pós-infarto.

A Figura 1 apresenta de forma sintética os principais componentes desse sistema de sinalização, organizados em eixos funcionais que vão desde a indução inicial do brotamento capilar até a maturação final dos vasos formados.

Figura 1. Principais fatores de crescimento angiogênicos, seus receptores e efeitos biológicos relacionados ao crescimento vascular cardiovascular.



Fonte: Ylä-Herttuala *et al.* (2017).

Conforme ilustrado na Figura 1, a resposta angiogênica após o infarto é regulada por diferentes vias de sinalização que atuam de maneira integrada durante o processo de reparo cardíaco. Entre elas, destaca-se o eixo VEGF-A/PIGF/VEGFRs, considerado um dos principais mecanismos envolvidos na formação de novos vasos sanguíneos no miocárdio isquêmico. O VEGF-A (fator de crescimento endotelial vascular A) exerce papel central nesse processo ao estimular a sobrevivência, proliferação e migração das células endoteliais. Além disso, promove vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, favorecendo o recrutamento de células inflamatórias e o aporte de nutrientes para a área lesionada. De forma complementar, o PIGF (fator de crescimento placentário) e o VEGF-B potencializam a angiogênese e contribuem para a ativação de monócitos, ampliando a resposta reparadora do tecido cardíaco (Ylä-Herttuala *et al.* 2017).

Além da formação de vasos sanguíneos, a recuperação do miocárdio também depende da remodelação da rede linfática. Nesse contexto, os fatores VEGF-C e VEGF-D, associados aos receptores Tie1 e Tie2, desempenham papel fundamental na linfangiogênese. A formação de novos vasos linfáticos favorece a drenagem do excesso de líquido intersticial acumulado após a lesão, reduzindo o edema e auxiliando

no controle da resposta inflamatória. Dessa forma, esse mecanismo contribui para a manutenção de um ambiente mais favorável ao reparo tecidual e à recuperação funcional do coração. Outras vias de sinalização também participam ativamente desse processo. O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e seu receptor cMET atuam na angiogênese, na organização estrutural dos vasos recém-formados e na proliferação celular. Além disso, evidências indicam que essa via exerce efeitos protetores sobre fibras nervosas cardíacas, favorecendo uma regeneração mais ampla do tecido lesionado. Paralelamente, os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF1-22) e seus respectivos receptores (FGFR1-4) estimulam a proliferação e a sobrevivência celular, além de contribuírem para a formação de novos vasos. Esses fatores também apresentam ação antiapoptótica, auxiliando na preservação dos cardiomiócitos localizados na região adjacente ao infarto. Por fim, as angiopoietinas Ang1 e Ang2, em associação com os receptores Tie1 e Tie2, desempenham funções importantes nas etapas mais tardias da angiogênese. Enquanto os fatores anteriormente citados participam principalmente da formação inicial dos vasos, esse sistema está relacionado à sua maturação e estabilização. Esse processo ocorre por meio do recrutamento de pericitos e da reorganização da rede vascular, incluindo a eliminação de vasos menos funcionais, mecanismo conhecido como poda vascular (pruning), que contribui para o estabelecimento de uma circulação mais eficiente no tecido em recuperação. É importante notar que essa resposta gênica não se limita à atuação isolada desses fatores de crescimento. Ela é regulada em múltiplas camadas adicionais, incluindo outros fatores de transcrição, microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs) e mecanismos epigenéticos (como metilação do DNA e modificação de histonas). Esses elementos atuam em coordenação fina para garantir que a formação de novos vasos ocorra no local

correto, no momento adequado e com a intensidade necessária, evitando tanto a angiogênese insuficiente (que deixaria o coração isquêmico) quanto a angiogênese excessiva ou desorganizada (que poderia gerar vasos frágeis e hemorragias) (Ylä-Herttuala *et al.*, 2017).

Em conjunto, esses programas genéticos visam restaurar a perfusão tecidual, limitar o remodelamento ventricular adverso e prevenir a evolução para insuficiência cardíaca.

2.4. Células Endoteliais, Fibroblastos, Cardiomiócitos e Macrófagos na Angiogênese

As células endoteliais são as principais protagonistas da angiogênese pós-infarto, sendo responsáveis pelo brotamento de novos capilares a partir de vasos pré-existentes na zona de borda do infarto (Ortega *et al.*, 2023). O eixo VEGF-A/VEGFR2 é ativado precocemente nessa região, desencadeando a proliferação e migração endotelial, embora sua expressão seja transitória e menos relevante nas fases tardias do reparo (Zhao *et al.*, 2010). Além disso, o fator de transcrição ETV1, expresso em células endoteliais, ativa a via VEGFA/VEGFR2/eNOS, promovendo angiogênese e melhorando a função ventricular após o infarto (Wang *et al.*, 2025).

Paralelamente, os fibroblastos cardíacos sofrem polarização dinâmica ao longo do tempo: no dia 1, apresentam fenótipo pró-inflamatório; no dia 3, tornam-se pró-fibróticos e pró-angiogênicos; e no dia 7, adquirem um fenótipo anti-angiogênico mediado por THBS1 (Mouton *et al.*, 2019). Em complemento, os cardiomiócitos estressados pela isquemia aumentam a expressão de ZEB2 e secretam TMSB4 e PTMA, que induzem genes angiogênicos, incluindo VEGF, nas células endoteliais vizinhas. Esse processo

ocorre em formato de "efeito cascata": cada célula reconhece o estímulo, secreta fatores de crescimento endotelial, recruta, lapida e estrategicamente orienta a formação de novas coronárias irrigadoras, protegendo o coração contra futuras isquemias e infartos (Gladka *et al.*, 2021).

2.4.1. Papel dos Macrófagos na Angiogênese Pós-infarto

Além dos mecanismos moleculares diretamente relacionados à hipóxia, a participação das células inflamatórias é fundamental para o processo de reparo vascular após o infarto do miocárdio. Segundo Lorier *et al.* (2011), a redução da oxigenação tecidual desencadeia o recrutamento de monócitos da circulação para a região lesionada, onde essas células se diferenciam em macrófagos e passam a desempenhar funções essenciais na resposta reparadora. Esse recrutamento é mediado por diferentes moléculas sinalizadoras presentes no microambiente isquêmico, incluindo MCP-1, TNF- α , CSF-1, SDF-1 e VEGF-A, que atuam na amplificação dos processos inflamatórios e angiogênicos.

Uma vez ativados, os macrófagos contribuem para a remodelação do tecido por meio da secreção de metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas responsáveis pela degradação controlada da matriz extracelular. De acordo com Lorier *et al.* (2011), essas células também liberam diversos mediadores pró-angiogênicos, entre eles VEGF-A, fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) e citocinas inflamatórias, favorecendo a migração celular, a reorganização tecidual e a formação de novos vasos sanguíneos na área afetada.

Além de sua atuação direta na neovascularização, os macrófagos exercem importante papel na modulação da resposta celular à

hipóxia. Conforme descrito por Lorier *et al.* (2011), essas células produzem o peptídeo PR39, capaz de atravessar a membrana plasmática e interferir nos mecanismos de degradação do fator induzível por hipóxia (HIF-1 α). Como consequência, ocorre maior estabilidade desse fator de transcrição, o que favorece a expressão de genes envolvidos na angiogênese e na adaptação celular ao ambiente isquêmico.

Os autores também destacam que os macrófagos respondem à hipoxemia por meio da produção de proteínas reguladoras relacionadas ao metabolismo do oxigênio, estimulando adicionalmente a secreção de VEGF-A. Dessa forma, Lorier *et al.* (2011) demonstram que essas células exercem funções que vão além da resposta inflamatória clássica, atuando como importantes mediadoras da angiogênese e da remodelação tecidual. Em conjunto, esses mecanismos contribuem para a coordenação dos processos de reparo e recuperação funcional do miocárdio após o evento isquêmico.

2.5. Processo Cronológico: A Relação Entre Idade e Diabetes Como Incapacitadores do Processo Angiogênico

2.5.1. Acúmulo de Danos e Início da Senescência Vascular com o Envelhecimento

Com o avançar da idade, as células endoteliais acumulam danos ao DNA e estresse oxidativo, entrando em senescência precoce. Esse processo ativa vias como p53/p21 e p16, bloqueando a proliferação e a migração necessárias para formar novos vasos. A senescência vascular reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumenta a expressão de trombospondina-1 (TSP-1), um potente inibidor da

angiogênese. Como afirmam Ahmed *et al.* (2024, p. 12), "o envelhecimento promove um fenótipo endotelial senescente, caracterizado por inflamação crônica de baixo grau e resposta prejudicada a estímulos pró-angiogênicos". Esse cenário inicial, portanto, prepara o terreno para que doenças metabólicas como o diabetes aprofundem ainda mais o déficit de neovascularização.

2.5.2. Hiperglicemia e Formação de Ages no Diabetes Acelerando a Disfunção Vascular

Na presença de diabetes, a hiperglicemia sustentada gera produtos de glicação avançada (AGEs) que se ligam a seu receptor RAGE, desencadeando estresse oxidativo e inflamação nas células endoteliais. Esse ambiente tóxico induz a apoptose das células progenitoras endoteliais e resistência ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), essencial para o brotamento de novos capilares. Paralelamente, a superexpressão de TSP-1 e a queda da atividade da eNOS criam um desequilíbrio entre fatores pró e antiangiogênicos. Segundo Moriya e Minamino (2017), o envelhecimento e o diabetes compartilham mecanismos fisiopatológicos que comprometem a função endotelial, reduzem a capacidade angiogênica e dificultam os processos de reparo vascular. Conseqüentemente, a angiogênese torna-se caótica e insuficiente exatamente onde é mais necessária para o reparo tecidual (no miocárdio).

2.5.3. Interação Cronológica Entre Idade e Diabetes: Senescência Amplificada Pela Hiperglicemia

Quando o diabetes se instala em um organismo já envelhecido, ocorre uma amplificação sinérgica da senescência endotelial: a

hiperglicemia acelera o relógio biológico das células, aumentando a carga de AGEs e a disfunção mitocondrial. Estudos mostram que modelos de diabetes de longa duração em idosos apresentam ativação exacerbada do eixo Cxcl2–NLRP3–IL-1 β , o que perpetua a inflamação e inibe a arteriogênese colateral. Além disso, a matriz extracelular torna-se mais rígida e glicosilada, impedindo a migração ordenada dos pericitos e a estabilização dos novos vasos. Ahmed *et al.* (2024) destacam que "a combinação de idade avançada e diabetes reduz drasticamente a capacidade de recuperação do fluxo sanguíneo após isquemia, comprometendo a formação de vasos colaterais".

Conforme descrito por Ahmed *et al.* (2024), o envelhecimento vascular está associado à redução da capacidade angiogênica, ao comprometimento da formação de vasos colaterais e à menor resposta aos fatores de crescimento endotelial. Além disso, alterações metabólicas como hiperglicemia, resistência à insulina e diabetes mellitus contribuem para a disfunção vascular e para o agravamento do processo de reparo tecidual. Dessa forma, indivíduos idosos e portadores de diabetes tendem a apresentar recuperação mais lenta após o infarto do miocárdio, em razão da menor eficiência dos mecanismos envolvidos na revascularização e regeneração do tecido cardíaco.

2.5.4. Lesão Endotelial Coronariana Relacionada Ao Diabetes

Estudos demonstram que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se associa a uma disfunção endotelial coronariana significativamente mais acentuada, mesmo na ausência de obstruções angiográficas visíveis.

Chen *et al.* (2021) demonstraram que pacientes diabéticos com mau controle glicêmico (HbA1c \geq 7,0%) apresentam menor dilatação fluxo-mediada (FMD) da artéria braquial e maiores escores de Gensini e SYNTAX, indicando doença coronariana mais extensa e complexa.

A relação entre HbA1c elevada e pior função endotelial permaneceu significativa mesmo após ajuste para fatores de confusão como idade, hipertensão e dislipidemia, sugerindo um efeito deletério direto da hiperglicemia crônica sobre o endotélio coronariano, neste mesmo contexto, a hiperglicemia contribui para lesões endoteliais de vasos, desestruturando as camadas subsequentes (Chen *et al.*, 2021).

Corroborando esses achados, Boieriu *et al.* (2025) investigaram a relação entre estresse oxidativo, disfunção endotelial e gravidade da doença arterial coronariana em pacientes com DM2 submetidos à revascularização cirúrgica.

Os autores encontraram níveis significativamente mais elevados de produtos de glicação avançada (AGEs) e menor biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) em diabéticos quando comparados a não diabéticos com escore SYNTAX equivalente. Além disso, a análise multivariada revelou que o estresse oxidativo sistêmico foi um preditor independente de maior extensão da doença coronariana no grupo diabético, sugerindo que o dano endotelial mediado por EROs amplifica a aterosclerose nessa população (Boieriu *et al.*, 2025).

2.5.5. Consequência Final: Paradoxo Angiogênico e Falência do Reparo Tecidual

Na convergência final da linha cronológica, observa-se um cenário no qual retina e placas ateroscleróticas desenvolvem neovasos frágeis e exsudativos (guiados por VEGF desregulado), enquanto pele, coração e músculo esquelético permanecem avasculares. A senescência vascular impede a resposta adaptativa à isquemia, e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) inativa o NO, impossibilitando a vasodilatação e o recrutamento de células endoteliais.

Moriya e Minamino (2017) explicam: "a disfunção angiogênica relacionada à idade e ao diabetes compartilham mecanismos comuns — estresse oxidativo, inflamação e senescência — mas se manifestam de forma oposta conforme o órgão, criando um desafio terapêutico único". Nesse mesmo contexto, a neovascularização dos vasa vasorum adventíciais, embora inicialmente uma resposta à hipóxia da parede arterial, acaba por promover a progressão da aterosclerose.

Conforme destacam Xu *et al.* (2015), a presença de neovasos imaturos e frágeis originados dos vasa vasorum está diretamente associada à infiltração de células inflamatórias, ao espessamento intimal e à hemorragia intraplaca, eventos que precipitam a trombose e o infarto agudo do miocárdio. Portanto, idosos com diabetes apresentam risco elevado de isquemia crítica e amputações, pois seus tecidos perderam a capacidade de formar novos vasos funcionais, enquanto a neovascularização patológica na parede coronária perpetua a instabilidade da placa.

2.6. Evidência Clínica de Angiogênese Induzida (Estudo Schumacher Et Al., 1998)

Um dos primeiros estudos clínicos de neoangiogênese miocárdica induzida em humanos foi conduzido por Schumacher et al. (1998), utilizando FGF-1 recombinante produzido por engenharia genética em cepas de *Escherichia coli*. Previamente à fase clínica, os autores excluíram possíveis efeitos pirogênicos em 27 coelhos New Zealand White, demonstrando ausência de elevação térmica ou reação inflamatória independentemente da concentração ou via de administração (Schumacher *et al.*, 1998).

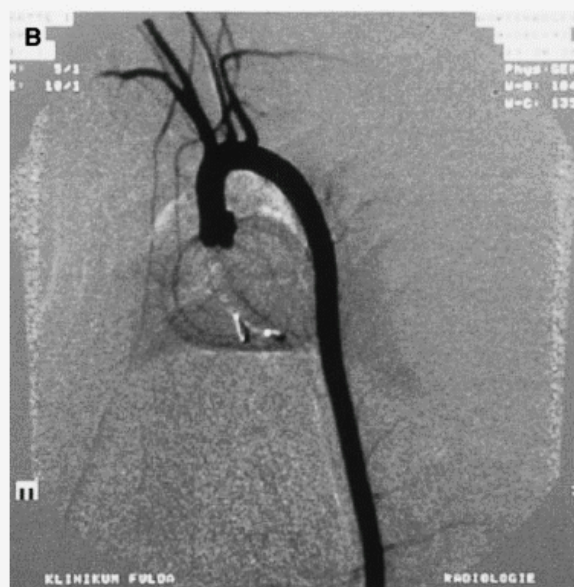
Em modelos murinos, ratos Lewis com isquemia miocárdica induzida por cliques de titânio no ápice do ventrículo esquerdo receberam injeção intramiocárdica de FGF-1 (concentração média de 10 mg).

Após 12 semanas, a angiografia por raiz da aorta demonstrou acúmulo manifesto de contraste no local da injeção do fator de crescimento, enquanto nenhum acúmulo foi observado nos animais controle tratados com FGF-1 inativado por calor. O exame histológico revelou um aumento de três vezes na densidade capilar por milímetro quadrado ao redor do sítio de injeção em comparação ao miocárdio não tratado (Schumacher *et al.*, 1998).

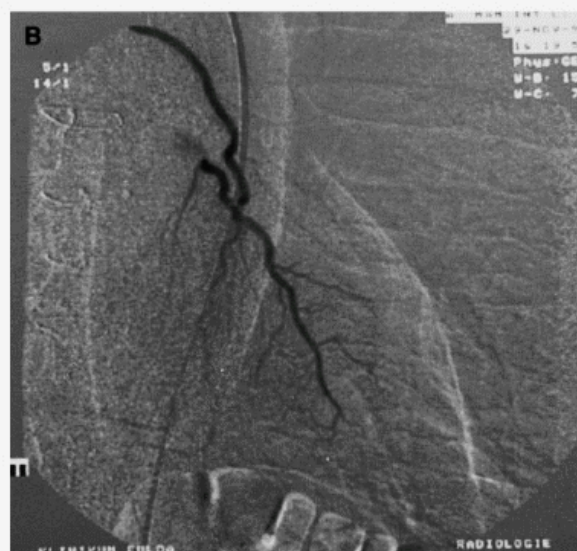
Figura 2. Angiografia por subtração digital 12 semanas após injeção intramiocárdica de FGF-1 (fator de crescimento de fibroblastos ácido) em paciente com doença coronariana difusa. Observa-se acúmulo de contraste e formação de rede capilar (setas) na região da injeção, distal à anastomose com a artéria mamária interna.



10 µgHBGF-1



10 µg/kg HBGF-1



Fonte: Schumacher *et al.* (1998, p. 648).

Na fase clínica, 20 pacientes com doença coronariana triarterial e estenoses distais não revascularizáveis cirurgicamente receberam injeção intramiocárdica de FGF-1 (0,01 mg/kg) durante cirurgia de revascularização miocárdica, distal à anastomose entre artéria mamária interna e artéria descendente anterior. Doze semanas após o procedimento, a angiografia por subtração digital demonstrou, em todos os pacientes tratados, acúmulo pronunciado de contraste estendendo-se por 3 a 4 cm ao redor da artéria descendente anterior, distal à anastomose (Figura 2).

Uma rede capilar brotando da artéria coronária proximal foi visualizada, contornando estenoses distais e promovendo circulação colateral retrógrada. No grupo controle (20 pacientes tratados com FGF-1 inativado por calor), não houve acúmulo de contraste ou formação de novos vasos. A análise digital de valor de cinza (*gray value*) demonstrou que o miocárdio tratado com FGF-1 atingiu valor de cinza de 59, enquanto o miocárdio controle alcançou apenas 20, e os vasos propriamente ditos apresentaram valor médio de 124, indicando aumento de duas a três vezes no fluxo sanguíneo local. Resumindo, a terapia com injeção intra-cardíaca com engenharia genética, mostrou-se promissora, promovendo novos vasos para irrigação da área com hipóxia.

3. RESULTADOS

A análise dos 18 artigos selecionados permitiu identificar e descrever os principais mecanismos genéticos e celulares envolvidos na angiogênese coronariana pós-infarto, bem como os fatores que modulam positiva ou negativamente esse processo. Em relação aos objetivos propostos, os resultados evidenciaram que a resposta angiogênica ao infarto é mediada prioritariamente pelo eixo hipóxia-HIF-1 α -VEGF-A. A hipóxia tecidual, instaurada pela oclusão coronariana, ativa o fator de transcrição HIF-1 α , que por sua vez induz a expressão de genes pró-angiogênicos como o VEGF-A. Estudos de sequenciamento de RNA demonstraram que esses genes são ativados já nas primeiras horas após o evento isquêmico, envolvendo múltiplos tipos celulares, incluindo células endoteliais, fibroblastos, cardiomiócitos e macrófagos (Ortega et al., 2023; Zou *et al.*, 2019).

As células endoteliais mostraram-se as principais protagonistas da neovascularização, sendo responsáveis pelo brotamento de novos

capilares a partir de vasos pré-existentes na zona de borda do infarto, um processo mediado pelo eixo VEGF-A/VEGFR2 e pelo fator de transcrição ETV1 (Wang et al., 2025; Zhao et al., 2010). Os fibroblastos cardíacos apresentaram polarização dinâmica ao longo do tempo, alternando fenótipos pró-inflamatório, pró-fibrótico/pró-angiogênico e anti-angiogênico (Mouton *et al.*, 2019).

Os cardiomiócitos estressados, por sua vez, secretaram fatores como TMSB4 e PTMA que induzem genes angiogênicos nas células endoteliais adjacentes (Gladka *et al.*, 2021). Os macrófagos, recrutados precocemente para o local da lesão, contribuíram com a secreção de enzimas remodeladoras da matriz (MMPs) e fatores pró-angiogênicos (VEGF-A, FGF), além de liberarem peptídeos como o PR39 que estabilizam o HIF-1 α , amplificando a resposta hipóxica (Lorier *et al.*, 2011).

No que tange aos fatores incapacitadores do processo angiogênico, os resultados demonstraram que a idade avançada e o diabetes mellitus tipo 2 comprometem significativamente a formação de novos vasos colaterais. O envelhecimento induziu senescência endotelial, ativando vias como p53/p21 e p16, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e aumentando a expressão do inibidor trombospondina-1 (TSP-1) (Ahmed et al., 2024). O diabetes, por sua vez, promoveu acúmulo de produtos de glicação avançada (AGEs) e ativação do receptor RAGE, desencadeando estresse oxidativo, inflamação, apoptose de células progenitoras endoteliais e resistência ao VEGF (Moriya; Minamino, 2017). A combinação de idade e diabetes amplificou sinergicamente a senescência endotelial e inibiu a arteriogênese colateral (Ahmed *et al.*, 2024). Estudos clínicos confirmaram que pacientes diabéticos com mau controle glicêmico (HbA1c \geq 7,0%) apresentam pior função

endotelial e doença coronariana mais extensa (Chen et al., 2021; Boieriu *et al.*, 2025).

Além disso, a neovascularização patológica dos vasa vasorum adventíciais, embora inicialmente uma resposta à hipóxia da parede arterial, mostrou-se associada à progressão da aterosclerose, com neovasos imaturos e frágeis contribuindo para infiltração inflamatória, espessamento intimal e hemorragia intraplaca, eventos que precipitam trombose e infarto (Xu et al., 2015). Por fim, a evidência clínica de angiogênese induzida foi demonstrada por Schumacher et al. (1998), que utilizaram FGF-1 recombinante em pacientes com doença coronariana difusa.

Doze semanas após a injeção intramiocárdica do fator de crescimento, a angiografia por subtração digital revelou acúmulo pronunciado de contraste e formação de rede capilar na região tratada, com aumento de duas a três vezes no fluxo sanguíneo local em comparação ao grupo controle, indicando ser viável induzir neoangiogênese funcional em coração humano isquêmico.

Em síntese, os resultados confirmam que a angiogênese coronariana pós-infarto é um processo geneticamente regulado e multifatorial, no qual o eixo HIF-1 α /VEGF-A exerce papel central, enquanto fatores como idade, diabetes e neovascularização patológica dos vasa vasorum podem comprometer o reparo tecidual. As terapias baseadas em fatores de crescimento, como o FGF-1, mostraram-se promissoras, mas ainda requerem aprimoramento.

4. DISCUSSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A angiogênese pós-infarto representa um dos mecanismos adaptativos mais relevantes do miocárdio frente à hipóxia isquêmica. Entretanto, apesar dos avanços da biologia molecular cardiovascular, ainda existem importantes limitações na compreensão e aplicação terapêutica desses mecanismos. Embora o eixo HIF-1 α /VEGF-A demonstre papel central na indução da neovascularização, a simples formação de novos vasos não garante recuperação funcional adequada do tecido cardíaco. Muitos dos neovasos formados apresentam estrutura imatura, fragilidade endotelial e baixa capacidade perfusional, limitando a eficácia clínica da angiogênese terapêutica.

Além disso, os resultados promissores observados em modelos animais nem sempre são reproduzidos em humanos. Isso ocorre porque pacientes com doença arterial coronariana frequentemente apresentam múltiplas comorbidades associadas, como diabetes mellitus tipo 2, envelhecimento vascular, hipertensão arterial e inflamação crônica, condições que comprometem significativamente a resposta angiogênica fisiológica. Nesse contexto, o envelhecimento e a hiperglicemia crônica atuam de forma sinérgica na indução de senescência endotelial, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, reduzindo a capacidade de reparo vascular mesmo diante de estímulos pró-angiogênicos intensos.

Outro aspecto crítico envolve a dualidade biológica da angiogênese. Embora a formação de vasos colaterais possa proteger o miocárdio isquêmico, a angiogênese desregulada também participa de processos patológicos importantes, como progressão tumoral, retinopatia diabética proliferativa e instabilidade de placas ateroscleróticas. Estudos demonstram que neovasos originados dos

vasa vasorum apresentam elevada fragilidade estrutural, favorecendo hemorragia intraplaca, infiltração inflamatória e progressão da aterosclerose coronariana. Dessa forma, futuras terapias angiogênicas deverão equilibrar cuidadosamente estímulo regenerativo e segurança vascular.

Nesse cenário, a terapia gênica cardiovascular surge como uma estratégia promissora para induzir neovascularização funcional no miocárdio pós-infarto. Ensaio utilizando VEGF-A, FGF-1 e HIF-1 α demonstraram potencial capacidade de estimular circulação colateral e melhorar a perfusão tecidual em áreas isquêmicas. Contudo, desafios importantes ainda persistem, incluindo baixa eficiência de entrega gênica, expressão transitória dos genes terapêuticos, resposta inflamatória aos vetores virais e dificuldade de controle espacial e temporal da angiogênese induzida. Além disso, muitos estudos clínicos apresentam limitações metodológicas relacionadas ao pequeno número de pacientes e à heterogeneidade dos desfechos avaliados.

Diante disso, a identificação de polimorfismos genéticos associados à resposta angiogênica poderá futuramente permitir estratégias terapêuticas mais individualizadas. Pacientes geneticamente predispostos a respostas vasculares deficientes poderiam ser submetidos precocemente a terapias regenerativas direcionadas, inaugurando uma perspectiva de medicina cardiovascular personalizada. Paralelamente, novas abordagens envolvendo microRNAs, CRISPR-Cas9 (edição de genes), células-tronco e modulação epigenética vêm ampliando o horizonte das terapias regenerativas cardíacas. O CRISPR-Cas9, poderia ser uma alternativa para a promoção de terapias gênicas voltadas a arteriogênese. Mas,

por ser uma pesquisa extensa e cara, demanda laboratórios e institutos de financiamentos adequados.

Portanto, embora a angiogênese genética represente uma das áreas mais promissoras da cardiologia regenerativa contemporânea, sua aplicação clínica ainda exige maior compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos, além do desenvolvimento de estratégias capazes de promover neovascularização funcional, estável e biologicamente segura.

5. CONCLUSÃO

A análise aprofundada da literatura científica permite concluir que a angiogênese coronariana não é um evento biológico isolado, mas sim um processo geneticamente regulado de extrema sofisticação. Este mecanismo é diretamente influenciado por fatores de estresse cardíaco, como hipóxia e inflamação, que atuam como gatilhos para uma reprogramação celular profunda, mediada principalmente pelo eixo HIF-1 α /VEGF-A.

A formação de vasos colaterais destaca-se como o elemento mais benéfico dessa adaptação, pois, quando ocorre de forma precoce, assegura a perfusão mínima ao miocárdio antes mesmo da consolidação de um infarto agudo, alterando drasticamente o prognóstico clínico e aumentando as chances de recuperação funcional. Embora a resposta angiogênica endógena seja lenta e gradual, seus benefícios para a saúde cardiovascular são especialmente na preservação da função ventricular e na prevenção da insuficiência cardíaca pós-infarto.

Contudo, fatores como idade avançada, diabetes mellitus tipo 2, estresse oxidativo excessivo e polimorfismos genéticos individuais

podem comprometer significativamente essa capacidade de neovascularização, tornando certos pacientes mais vulneráveis ao remodelamento ventricular adverso.

Os ensaios clínicos pioneiros com FGF-1 (Schumacher et al., 1998) demonstraram ser viável induzir neoangiogênese funcional em coração humano isquêmico, abrindo caminho para terapias baseadas em fatores de crescimento e, mais recentemente, em modulação genética direta (terapias gênicas).

No entanto, apesar dos avanços, questões fundamentais permanecem em aberto: qual a via de administração ideal? Qual o momento terapêutico mais adequado? Como garantir neovascularização funcional sem desencadear angiogênese patológica?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, B. et al. *The Implications of Aging on Vascular Health*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, 2024. DOI: 10.3390/ijms252011188. Acesso em: 5 jun. 2026.

Bae, T.; Hallis, S. P.; Kwak, M. K. *Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer*. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 56, p. 501-514, 2024. DOI: 10.1038/s12276-024-01180-8. Acesso em: 5 jun. 2026.

Boieriu, A. et al. *Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Patients with Severe Coronary Artery Disease: Does Diabetes Play a Contributing Role?* **Medicina**, v. 61, n. 1, p. 135, 2025. DOI: 10.3390/medicina61010135. Acesso em: 5 jun. 2026.

Chen, S. et al. *Impact of glycemic control on the association of endothelial dysfunction and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus.* **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, 2021. DOI: 10.1186/s12933-021-01257-y. Acesso em: 5 jun. 2026.

Gladka, M. et al. *Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner.* **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 84, 2021. DOI: 10.1038/s41467-020-20361-3 Acesso em: 5 jun. 2026.

Lorier, G.; Tourño, C.; Kalil, R. A. K. *Angiogênese coronariana como resposta endógena da isquemia miocárdica no adulto.* **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 6, p. e140, dez. 2011. DOI: 10.1590/S0066-782X2011001500019. Acesso em: 5 jun. 2026.

Moriya, J.; Minamino, T. *Angiogenesis, Cancer, and Vascular Aging.* **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 4, 2017. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00065. Acesso em: 5 jun. 2026.

Mouton, A. et al. *Fibroblast polarization over the myocardial infarction time continuum shifts roles from inflammation to angiogenesis.* **Basic Research in Cardiology**, v. 114, n. 6, p. 45, 2019. DOI: 10.1007/s00395-019-0755-7. Acesso em: 5 jun. 2026.

Ortega, M. et al. *Novel Targets Regulating the Role of Endothelial Cells and Angiogenesis after Infarction: A RNA Sequencing Analysis.* **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10228, 2023. DOI: 10.3390/ijms241210228. Acesso em: 5 jun. 2026.

Rodrigues, B. A. et al. *Doença Arterial Coronariana: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas.* **Brazilian**

Journal of Health and Biological Science, v. 1, n. 1, p. e31, 2024. DOI: 10.47820/bjhbs.v1i1.31. Acesso em: 5 jun. 2026.

Schumacher, B. et al. *Induction of Neoangiogenesis in Ischemic Myocardium by Human Growth Factors: First Clinical Results of a New Treatment of Coronary Heart Disease*. **Circulation**, v. 97, n. 7, p. 645-650, 1998. DOI: 10.1161/01.CIR.97.7.645. Acesso em: 5 jun. 2026.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Cardiômetro: número de mortes por doenças cardiovasculares no Brasil em tempo real*. Rio de Janeiro: SBC, 2025. Disponível em: <http://cardiometro.org/sobre.asp>. Acesso em: 5 jun. 2026.

Wang, J. et al. *Transcription factor ETV1 promotes angiogenesis after myocardial infarction via activation of the VEGFA/VEGFR2/eNOS pathway*. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, p. 1456789, 2025. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1456789. Acesso em: 5 jun. 2026.

Wu, X. et al. *Angiogenesis After Acute Myocardial Infarction*. **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 7, p. 1637-1653, 2020. DOI: 10.1093/cvr/cvaa287. Acesso em: 5 jun. 2026.

Xu, J.; Lu, X.; Shi, G. P. *Vasa Vasorum in Atherosclerosis and Clinical Significance*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 11574-11608, 2015. DOI: 10.3390/ijms160511574. Acesso em: 5 jun. 2026.

YLÄ-HERTTUALA, S. et al. *Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision?* **European Heart Journal**, v. 38, n. 18, p. 1365-1371, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw547. Acesso em: 5 jun. 2026.

Zhao, T. et al. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction*. **Microvascular Research**, v. 80, n. 2, p. 188-194, 2010. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.03.001. Acesso em: 5 jun. 2026.

Zou, J. et al. *VEGF A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress mediated autophagy*. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 10, p. 17690-17703, 2019. DOI: 10.1002/jcp.28495. Acesso em: 5 jun. 2026.

¹ Graduando em Biomedicina pela Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1776028750564699>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2709-6009>

² Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais da Reabilitação, Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4616229099221681>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8372-6293>

³ Graduado em Farmácia pela Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0517532758330832>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5310-7061>

⁴ Graduanda em Enfermagem pela Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5262608302729235>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0134-4003>

⁵ Graduanda em Biomedicina pela Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Graduanda em Medicina pela Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga – SUPREMA, Minas Gerais, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7262-4692>

⁷ Mestre em Saúde e Envelhecimento pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6562533437798808>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4698-097X>

⁸ Doutora em Reprodução Animal. Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0592696919456258>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4791-0517>