

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

O OMENTO MAIOR PODE SER DOADOR DE CÉLULAS-TRONCO AO MIOCÁRDIO ISQUÊMICO?

Fernando Bermudez Kubrusly , Jurandir Marcondes Ribas Filho, Paulo Afonso Nunes Nassif ,
Douglas Mesadri Gewehr , João Lucchese Piovesan, Oscar Capistrano dos Santos , Geraldo
Odilon do Nascimento-Filho , Luiz Fernando Kubrusly

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.8812>

Submetido em: 2024-04-24

Postado em: 2024-04-24 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:

Osvaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

O OMENTO MAIOR PODE SER DOADOR DE CÉLULAS-TRONCO AO MIOCÁRDIO ISQUÊMICO?

THE GREATER OMENTUM CAN BE A STEM CELL DONOR TO THE ISCHEMIC MYOCARDIUM?

Fernando Bermudez Kubrusly¹, Jurandir Marcondes Ribas-Filho¹,
Paulo Afonso Nunes Nassif¹, Douglas Mesadri Gewehr¹, João Lucchese Piovesan¹,
Oscar Capistrano dos Santos², Geraldo Odilon do Nascimento-Filho³,
Luiz Fernando Kubrusly¹

Afiliação dos autores: ¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil; ²Hospital Jesus Pequeno, Bezerros, PE, Brasil; ³Hospital Monte Sinai, Garanhuns, PE, Brasil.

ORCID

Fernando Bermudez Kubrusly - <https://orcid.org/0000-0002-5045-9237>

Jurandir Marcondes Ribas-Filho - <https://orcid.org/0000-0002-5251-7672>

Paulo Afonso Nunes Nassif - <https://orcid.org/0000-0002-5926-150X>

Douglas Mesadri Gewehr - <https://orcid.org/0000-0001-9393-2445>

João Lucchese Piovesan - <https://orcid.org/0009-0003-9071-986X>

Oscar Capistrano dos Santos - <https://orcid.org/0009-0007-6381-1985>

Geraldo Odilon do Nascimento-Filho - <https://orcid.org/0000-0002-8734-2454>

Luiz Fernando Kubrusly - <https://orcid.org/0000-0002-6546-9841>

Correspondência:

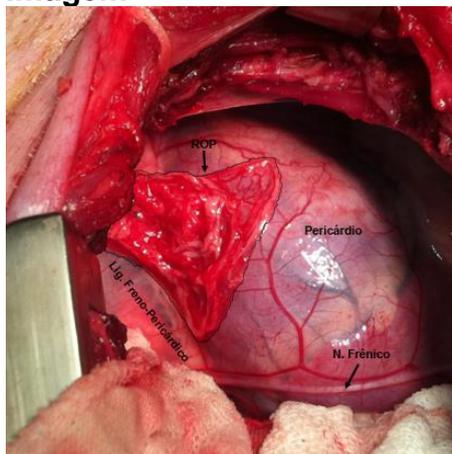
Luiz Fernando Kubrusly

Email: kubrusly.f@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Imagem



Retalho omental pediculado pericárdico (Lig=ligamento; N=nervo; ROP=retalho omental pediculado)

Mensagem Central

Recentes progressos da bioengenharia de enxertos cardíacos oferecem nova modalidade terapêutica para a regeneração do tecido cardíaco pós-infarto do miocárdio e CD34 expressa todas as células precursoras hematopoiéticas e endoteliais, funcionando como fator de adesão celular. O anticorpo que correspondente a este marcador é utilizado na imunoistoquímica para avaliar a formação de novos vasos e a presença de células-tronco. Esta revisão ressalta que a cárdio-omentopexia associada à abrasão mecânica e perfurações miocárdicas, mostra ser eficiente na indução de neovascularização

Perspectiva

O omento maior promove células-tronco confirmadas pelo CD34 demonstrando grande potencial como futura terapêutica para restaurar áreas de miocárdio isquêmico. Tem propriedade clínica marcante, que é perseguir e conter sítios de danos teciduais. Ele aumenta seu volume tecidual em resposta às partículas estranhas e inflamatórias. Isso envolve diversas células imunomoduladoras juntamente com células progenitoras, em um processo chamado “*ativação do omento*”.

Contribuição dos autores

Conceituação: Fernando Bermudez Kubrusly

Investigação: Fernando Bermudez Kubrusly

Metodologia: Luiz Fernando Kubrusly

Administração do projeto: Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Redação (esboço original): Luiz Fernando Kubrusly

Redação (revisão e edição): Todos os autores

RESUMO - Introdução: Recentes progressos feitos na bioengenharia de enxertos cardíacos oferecem nova modalidade terapêutica para a regeneração do tecido cardíaco pós-infarto do miocárdio. O CD34 é marcador que expressa todas as células precursoras hematopoiéticas e endoteliais, e funciona como fator de adesão celular. O anticorpo que correspondente a este marcador é utilizado na imunoistoquímica para avaliar a formação de novos vasos e a presença de células-tronco. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da omentopexia na neovascularização e células-tronco. **Métodos:** Revisão colhendo informações publicadas em plataformas virtuais selecionadas (SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, *Pubmed* e *Scopus*). A busca iniciou-se por descritores relacionados ao tema, identificados por meio do DeCS/MESH nos seguintes descritores: “*isquemia miocárdica; revascularização miocárdica; omentopexia; imunoistoquímica; CD34; células-tronco*” e seus equivalentes em inglês: “*stem cell; myocardial ischemia; myocardial revascularization; omentopexy; immunohistochemistry; CD34*”. Foram lidos pelo título e resumo, com busca AND ou OR seguindo-se da leitura na íntegra daqueles com maior relação ao tema. Foram incluídos o total de 23 artigos. **Resultados:** O omento maior tem propriedade clínica marcante em conter sítios de danos teciduais. Ele aumenta seu volume tecidual em resposta às partículas estranhas e inflamatórias envolvendo diversas células imunomoduladoras com células progenitoras, em um processo chamado “*ativação do omento*”. **Conclusão:** A cárdio-omentopexia associada à abrasão mecânica e perfurações miocárdicas, mostra ser eficiente na indução de neovascularização. O omento maior promove células-tronco - confirmadas pelo CD34 -, demonstrando grande potencial como futura terapêutica para restaurar áreas de miocárdio isquêmico.

DESCRITORES: Isquemia miocárdica. Revascularização miocárdica. CD34. Células-tronco.

ABSTRACT - Introduction: Recent progress in the bioengineering of cardiac grafts offers a new therapeutic modality for the regeneration of cardiac tissue after myocardial infarction.

CD34 is a marker that expresses all hematopoietic and endothelial precursor cells, and functions as a cell adhesion factor. The antibody corresponding to this marker is used in immunohistochemistry to evaluate the formation of new vessels and the presence of stem cells. **Objective:** To evaluate the effectiveness of omentopexy in neovascularization and stem cells. **Methods:** Review collecting information published on selected virtual platforms (SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed and Scopus). The search began with descriptors related to the topic, identified through DeCS/MESH in the following: “myocardial ischemia; myocardial revascularization; omentopexy; immunohistochemistry; CD34; stem cells”. They were read by title and summary, with an AND or OR search followed by the full reading of those most closely related to the topic. A total of 23 articles were included. **Results:** The greater omentum has a remarkable clinical property in containing sites of tissue damage. It increases its tissue volume in response to foreign and inflammatory particles involving several immunomodulatory cells with progenitor cells, in a process called “*omentum activation*”. **Conclusion:** Cardio-omentopexy associated with mechanical abrasion and myocardial perforations proves to be efficient in inducing neovascularization. The greater omentum promotes stem cells - confirmed by CD34 -, demonstrating great potential as a future therapy to restore areas of ischemic myocardium.

KEYWORDS - Stem cell. Myocardial ischemia. Immunohistochemistry. CD34.

INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo atualmente, levando a taxas alarmantes de mortalidade em diversas populações. Segundo dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Sociedade Brasileira de Cardiologia estima-se que 127.513 pessoas faleceram no país em 2018 devido às doenças isquêmicas do coração de um total de 395.700 mortes por causas cardiovasculares no mesmo ano. Em 2017, 379.133 mortes foram registradas por morte súbita cardíaca nos Estados Unidos da América, o que representa 13,5% do total de mortes no país, ou seja 1 a cada 7,4 mortes de americanos nesse período. Já no mundo, em 2017, houve aproximadamente 8.930.000 mortes por doenças isquêmicas do coração, de um total próximo a 17.800.000 por causas cardiovasculares, sendo que estas tiveram aumento de 21,1% em relação a 2007.^{1,2}

O termo infarto agudo deve ser usado quando há lesão aguda do miocárdio com evidência clínica de isquemia miocárdica aguda e com detecção de aumento e/ou queda dos valores de troponina cardíaca com pelo menos 1 unidade acima do percentil 99 do limite superior da normalidade com pelo menos 1 dos seguintes dados: sintomas de isquemia miocárdica; alterações isquêmicas novas no eletrocardiograma; desenvolvimento de ondas Q patológicas; imagem evidenciando perda recente de miocárdio viável ou região da parede como anormalidade de movimento em padrão consistente com causa isquêmica. O diagnóstico patológico é definido como a necrose celular decorrente de isquemia prolongada.³

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia da omentopexia como doadora de células progenitoras endoteliais em miocárdio previamente infartado, por meio de análise imunoistoquímica da presença do CD34.

MÉTODO

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material foi selecionado das plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, *Pubmed* e *Scopus*. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio

do DeCS/MESH utilizando os seguintes termos: “*isquemia miocárdica; revascularização miocárdica; omentopexia; imunoistoquímica; CD34; células-tronco*” e seus equivalentes em inglês: “*stem cell; myocardial ischemia; myocardial revascularization; omentopexy; immunohistochemistry; CD34*”, lidos pelo título e resumo, com busca AND ou OR e seguindo-se a leitura na íntegra daqueles com maior relação ao tema, finalizando 23 artigos.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia do infarto

As primeiras alterações estruturais observadas ocorrem 10-15 min após o início da isquemia, sendo observados glicogênio celular diminuído, miofibrilas relaxadas e ruptura de sarcômeros. Anormalidades mitocondriais são geralmente observadas 10 min após a oclusão coronariana e ocorrem de maneira progressiva, podendo ser observadas na microscopia eletrônica. Pode levar horas até que seja possível a detecção da necrose miocárdica em humanos, diferentemente do que ocorre em animais, onde é possível identificar a apoptose celular em até 10 min após a indução da isquemia.

Baseado em estudos experimentais, a necrose progride do subendocárdio para o subepicárdio ao longo de várias horas. Esse tempo pode ser aumentado pela presença de fluxo colateral existente, redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio e a presença de intermitência entre oclusão e reperfusão. A implementação oportuna de terapias de reperfusão é capaz de reduzir a extensão da lesão isquêmica no miocárdio.

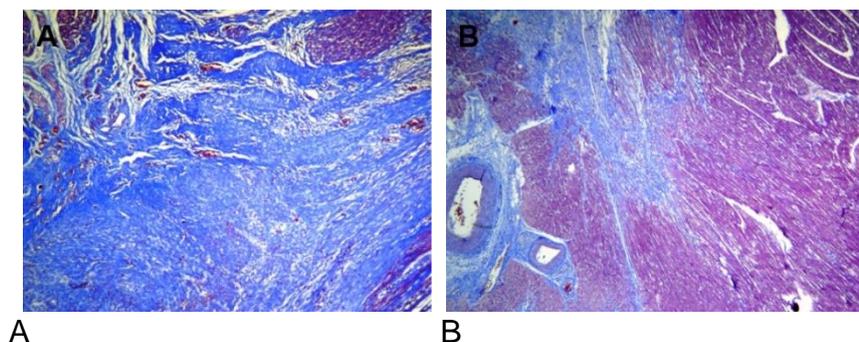
Classificação do infarto

Pode ser classificado de acordo com sua causa, transmuralidade e tempo de evolução

Quanto à causa^{3,4} ele pode ser de 5 tipos. O tipo 1, refere-se ao infarto espontâneo pela isquemia resultado de evento coronariano primário, como erosão - com ou sem ruptura -, fissura ou dissecação de placa aterosclerótica. O tipo 2, é o infarto secundário à isquemia devido ao aumento na demanda de oxigênio ou diminuição na sua oferta; como causas pode-se citar: espasmo coronariano, embolismo coronariano, anemia, arritmias, hipertensão ou hipotensão. O tipo 3, é a morte súbita de origem cardíaca, geralmente com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica, mas ocorrendo antes de se obter amostras sanguíneas, ou pouco tempo antes dos biomarcadores positivarem no sangue. O tipo 4, é o infarto associado à intervenção coronariana percutânea (4a) ou trombose de *stent* (4b) ou, ainda, estenose pós-intervenção coronariana (4c). Finalmente o tipo 5, representa infarto associado ao procedimento cirúrgico de revascularização miocárdica.

Quanto à transmuralidade⁵ ele pode ser subendocárdico, ou seja, isquemia em apenas 1 camada subendocárdica, menor do que 50% da espessura da área afetada do miocárdio, ou transmural, com sofrimento isquêmico em pelo menos 50% da espessura da área afetada do miocárdio.

Quanto ao tempo de evolução³ pode ser superagudo (<6 h); agudo (6 h a 7 dias); em cicatrização (7-28 dias); e cicatrizado (≥29 dias) (Figura 1).



Fonte: Kubrusly FB et al.⁶

FIGURA 1 - Tecido miocárdico infartado: A) grupo controle, mostrando extensa fibrose miocárdica; B) grupo cárdio-omentopexia, demonstrando redução da deposição de colágeno na área enfartada (Tricrômico de Masson).

Modelos experimentais de infarto do miocárdio

Diversos modelos e estudos experimentais em animais foram introduzidos no meio acadêmico para se compreender a fisiopatologia, além de permitir averiguar a efetividade de novos tratamentos dada a complexidade da doença.⁷ Baseando-se no tamanho dos animais os modelos podem ser classificados em animais de pequeno e grande portes.

Nos pequenos, estudos com ratos e coelhos mostram melhor custo-benefício do que os com maiores, pois requerem operações em geral com menor estrutura, além de permitir estudo com número maior de animais mais facilmente. No entanto, aparentam menor reprodutibilidade dos resultados em relação aos modelos com animais de maior porte.⁷⁻⁹

Nos grandes, os estudos com ovinos e suínos são mais complexos em relação ao tempo e custeio. Requerem procedimentos mais sofisticados que demandam equipes treinadas e equipamentos mais avançados, além de abrigo especial para cada animal. No entanto, apresentam vantagens pois têm anatomia, consumo energético, tensão na parede ventricular, frequência cardíaca e lúmen vascular semelhantes aos encontrados nos seres humanos, permitindo resultados mais comparáveis.⁷

Técnica com operação aberta transtorácica

Uma grande vantagem é o acesso direto ao coração e sua visualização com maior controle sobre o local da oclusão. Também é possível através dessa técnica analisar a contratilidade cardíaca, o fluxo coronariano, além de parâmetros metabólicos mais facilmente. As limitações desse método são alta mortalidade e morbidade, o que pode prejudicar a avaliação dos desfechos se não forem minimizados.^{7,10}

Técnica com intervenção percutânea minimamente invasiva

Apesar de não favorecer visualização direta, todos os ramos coronarianos podem ser observados através de fluoroscopia. Como desvantagens podem-se citar os custos de dispositivos e próteses, a radiação emitida durante o procedimento e realização de manobra de ressuscitação cardiopulmonar menos efetiva do que a realizada na operação aberta.^{10,11}

Remodelamento ventricular

Após o infarto, se houver longo tempo de isquemia, é possível que mais de 1 bilhão de células percam sua vitalidade e viabilidade em resposta à essa agressão. O coração mamífero tem capacidade variável de regeneração após sofrer lesão isquêmica por tempo extenso, podendo variar de resposta adequada à cicatrização da lesão até processo onde

as células perdidas são substituídas por tecido fibrótico seguido por remodelamento cardíaco adverso que evolui com prejuízo na função sistólica.^{12,13}

Uma vez iniciado o processo de necrose, a morte de miócitos desperta resposta inflamatória. O processo cicatricial pode ser dividido em 3 fases. Primeiramente, ocorre onda pró-inflamatória juntamente com componente de degradação da matriz extracelular com o objetivo de reduzir a quantidade de debris necróticos. Em seguida, segue fase anti-inflamatória e pró-reparativa com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e estimular células mesenquimais nos depósitos de matriz extracelular para realizar o processo cicatricial. E, por fim, a fase de maturação, onde as células reparadoras encontram-se quiescentes e são removidas. Várias células estão envolvidas nessa resposta coordenada, incluindo miócitos cardíacos, neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e células nervosas.^{12,14}

A disfunção sistólica está relacionada à inibição das proteínas contráteis de forma persistente, necessitando de no mínimo 20 min de isquemia para que estas proteínas não consigam mais se regenerar de maneira espontânea.¹⁴

A fibrose cardíaca é dividida em 2 partes, após a ocorrência do infarto: fibrose de restauração e reativa. A de restauração é a que ocorre no primeiro momento, para impedir a ruptura da câmara cardíaca. No entanto, o estresse mecânico junto com resposta hormonal parácrina leva à expansão dessa fibrose em áreas remotas à área do infarto, sendo essa a fibrose reativa, que altera a complacência da câmara cardíaca e aumento na rigidez ventricular comprometendo a contratilidade e a função sistólica. Toda essa área de fibrose pode ainda levar às anormalidades da condução elétrica cardíaca, predispondo arritmias de reentrada, como a taquicardia ventricular sustentada, bloqueios de ramos, entre outros distúrbios elétricos, que contribuem para o risco de morte súbita.^{13,14}

Procedimentos de revascularização miocárdica

Nos últimos 20 anos 2 métodos se destacaram na obtenção da revascularização do miocárdio pós-infarto: intervenção coronariana percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio. A primeira firma-se como boa alternativa em pacientes agudos, principalmente com supradesnivelamento do segmento ST, com anatomia favorável e em alguns pacientes não-diabéticos com múltiplas lesões, mas com anatomia favorável. A segunda, por sua vez, tem sido preferida nos casos de múltiplos vasos acometidos ou danos extensos, lesões de tronco da coronária esquerda, anatomia desfavorável, diabetes melito e/ou múltiplas artérias acometidas, a não ser que exista comorbidades, risco cirúrgico alto ou pequena expectativa de sobrevida pós-procedimento.^{15,16}

Omento maior

Um órgão funcional

Ele é tecido adiposo grande e plano que repousa sobre a superfície de órgãos intraperitoneais, principalmente sobre intestino delgado e grosso. Além da reserva adiposa, o omento maior tem função chave na imunorregulação e regeneração tecidual.¹⁷

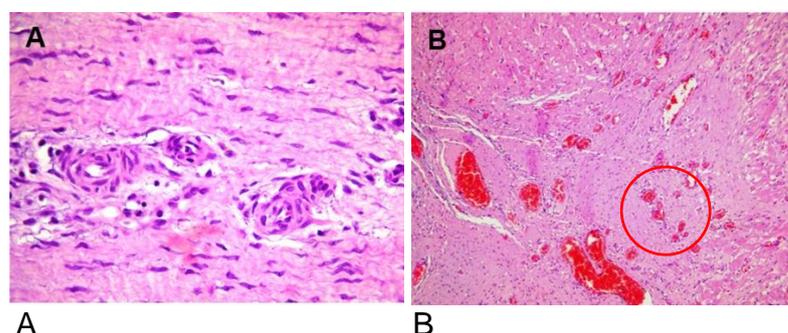
A regulação imunológica por parte dele é feita por unidades chamadas “*Milky spots*” que derivam do sistema imune fagocitário e são compostos em 70% por macrófagos, 10% de linfócitos B, 10% de linfócitos T, além de pequena porcentagem de mastócitos e células estromais. Essas unidades são formadas ao redor de estrutura semelhante a um nó glomerular de vasos sanguíneos.¹⁸

Tem propriedade clínica marcante, que é perseguir e conter sítios de danos teciduais. Ele aumenta seu volume tecidual em resposta às partículas estranhas e inflamatórias. Isso envolve diversas células imunomoduladoras juntamente com células progenitoras, em um processo chamado “*ativação do omento*”.¹⁷

O omento ativado se torna rica fonte de fatores de crescimento de fibroblastos (b-FGF) e endoteliais (VEGF), também expressando marcadores de células progenitoras maduras, como o SDF-1a, CXCR4, WT-1, assim como biomarcadores pluripotentes de células-tronco pluripotentes embrionárias, como Nanog, Oct-4, SSEA-1.^{17,18}

Angiogênese e neovascularização

Angiogênese é definida como formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos previamente existentes. Tem sequência que envolve aumento da permeabilidade vascular mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), seguida pelo extravasamento de proteínas plasmáticas associadas à vasodilatação. A cobertura vascular, então, se reduz e através da ação de proteases como as catepsinas, metaloproteases, entre outras enzimas, a matrix extracelular também se rompe. Nesse ponto células epiteliais migram e proliferam. A finalização do processo se dá com a reunião de células endoteliais que formam lúmen vascular e nova membrana basal (Figura 2).¹⁹



Fonte: Kubrusly FB et al.⁶

FIGURA 2 - Tecido miocárdico infartado: A) grupo controle, mostrando neovascularização ausente ou mínima; B) grupo cárdio-omentopexia, demonstrando neovascularização exuberante (H&E).

Uma propriedade fundamental do omento é permitir a angiogênese em estruturas em que ele é enxertado. Pesquisadores já têm demonstrado que células endoteliais de omento humano (*HOME cells*) expressam peptídeos angiogênicos como FGF- β e VEGF, que são fatores-chave para a neovascularização. Esse processo de neoangiogênese permite prover suporte vascular e suprimento de sangue aos tecidos, promovendo o processo de cicatrização em tecidos isquêmicos e inflamados.¹⁷

Nesse contexto, a neovascularização de áreas isquêmicas cardíacas torna-se decisiva para o aumento da sobrevivência e, tanto a angiogênese como a circulação de células progenitoras endoteliais (CPEs) durante a vasculogênese, seriam essenciais para a avaliação da resposta à isquemia; há evidências crescentes de que a mobilização maior de CPEs aumenta a neovascularização do tecido isquêmico e pode ser clinicamente relevante no cenário da isquemia tecidual.²⁰

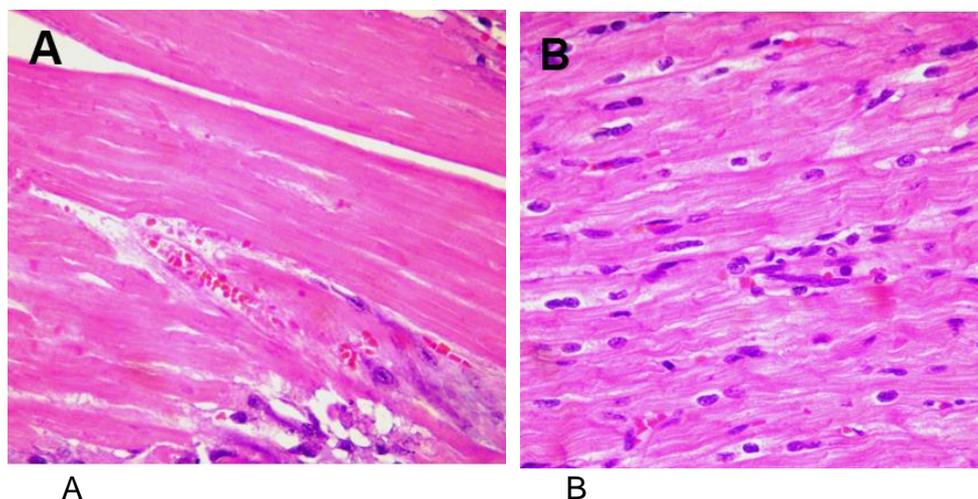
Tem-se observado que o omento é extraordinária fonte de fatores angiogênicos como VEGF e FGF- β . Especificamente, as células CD34 positivas do omento humano podem ser as responsáveis por promover angiogênese e sintetizar fatores de crescimento que facilitam a revascularização do tecido acometido.¹⁷

Experiências sobre a função do CD34 indicam que ele é expressado em células endoteliais e pode desempenhar papel na adesão de leucócitos, durante o processo inflamatório; levantou-se a hipótese de que o CD34 pode ser usado na localização de células-tronco, tanto na medula, como em outros tecidos. As células primitivas do sistema hematopoiético podem ser identificadas por método imunistoquímico com uso de

anticorpo anti-CD34. A presença deste marcador induz a percepção de neoformação vascular e propicia avaliação da nutrição do tecido estudado.²¹

Cicatrização e regeneração

A enxertia do omento maior mostrou que não somente ele se diferencia em células de linhagem mesenquimal, mas também em células de origem no ectoderma e endoderma, incluindo cardiomiócitos, células epiteliais pulmonares, hepatócitos, neurônios e células pancreáticas (Figura 3).¹⁷



Fonte: Kubrusly FB et al.⁶

FIGURA 3 - Tecido miocárdico infartado: A) grupo controle, mostrando necrose coagulativa extensa; B) grupo cárdio-omentopexia, demonstrando mínimo dano miocárdico, miócitos dispostos longitudinalmente, núcleo ovalado e centralizado (H&E).

Em ensaio clínico realizado com ratos após a indução de hipertrofia cardíaca a omentopexia foi capaz de reduzir a massa do músculo cardíaco, melhorar a função ventricular esquerda, incluindo a fração de ejeção, preservando sua função sistólica. No grupo controle foi encontrado na histologia diâmetro significativamente maior dos cardiomiócitos, além de maiores áreas de fibrose, demonstrando a capacidade de cicatrização e regeneração no músculo cardíaco que a omentopexia apresenta.²²

Uso do omento maior em cirurgia cardíaca e torácica

Ele tem sido usado como suporte nos desafios da regeneração miocárdica, superando a deficiência de vascularização e favorecendo a enxertia de tecidos de bioengenharia. Suas propriedades regenerativas têm sido exploradas em técnicas cirúrgicas, como a transposição omental, onde o tecido é estendido ou envolvido pelo omento para promover cicatrização, como ocorre na técnica da cárdio-omentopexia (Figura 4).²²



Fonte: Kubrusly FB et al.⁶
Lig=ligamento; N=nervo; ROP=retalho omental pediculado

FIGURA 4 – Aspectos experimentais da cárdio-omentopexia: A) transposição torácica do retalho omental pediculado e seu posicionamento sobre a superfície pericárdica para medição e acomodamento, antes da realização da pericardiotomia; B) aspecto macroscópico transversal do coração do animal **não submetido** à cárdio-omentopexia onde observa-se afilamento miocárdico); C) aspecto macroscópico transversal do coração dos animais **submetidos** à cárdio-omentopexia observando-se espessura miocárdica preservada

Os tecidos de bioengenharia cardíaca incluem uma variedade de abordagens, em que podem usar células musculares esqueléticas, células derivadas do próprio omento, tecido atrial, tecido hepático, tecido uterino e células-tronco. A técnica da omentopexia favorece a enxertia dessas células.^{22,23}

Em revisão sistemática Wang et al.²² reportaram 17 ensaios clínicos onde, com a omentopexia cardíaca, foram encontrados maior densidade de vasos arteriolares e capilares, aumento de marcadores angiogênicos, aumento no fluxo sanguíneo, diminuição no remodelamento cardíaco e melhora na função ventricular. No entanto, eles alertaram a necessidade de mais estudos para se compreender os mecanismos desses eventos e sua aplicabilidade clínica.

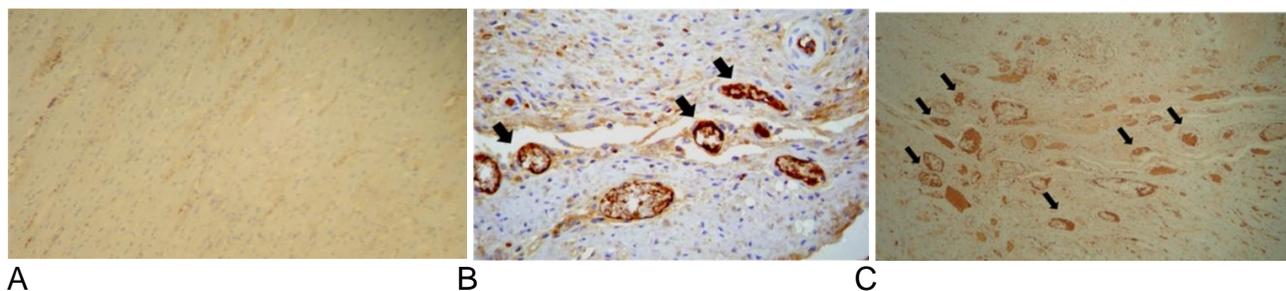
Marcador imunoistoquímico CD34

O CD34 é uma glicoproteína de membrana com peso molecular de aproximadamente 110 kDa. É expresso em todas as células hematopoiéticas, em células endoteliais, fibroblastos de embrião e em algumas células do tecido nervoso fetal e em adultos.²¹ Ele funciona como fator de adesão celular, sendo que também atua mediando a ligação de células-tronco hematopoiéticas à matriz extracelular ou células do estroma.

As células endoteliais vasculares humanas recém-isoladas após eventos isquêmicos, por exemplo, são células CD34 positivas (CD34+). A expressão de CD34 também foi detectada durante a angiogênese em tumores humanos, durante a embriogênese, e na cicatrização de feridas. Segundo Ribeiro et al. a presença de células CD34+ funciona como fator de adesão celular, podendo ser usado na localização de células-tronco, tanto na medula, como em outros tecidos.

Estudos indicam que o CD34 de células endoteliais pode auxiliar na adesão de leucócitos ao processo inflamatório. Levanta-se também a hipótese que ele pode ser utilizado na localização e identificação de células-tronco, tanto na medula quanto nos tecidos. Células progenitoras e primitivas do sistema hematopoiético podem ser identificadas por método imunoistoquímico e utilização de anticorpo anti-CD34. A presença deste marcador indica neoformação vascular.

Durante o período inicial da angiogênese desenvolvida por isquemia, células conhecidas como *TIP Cells* se desenvolvem e migram para matrix extracelular e são imediatamente seguidas de células CD34+ que se iniciam sua diferenciação em células endoteliais, iniciando o desenvolvimento de brotos vasculares (Figura 5).



Fonte: Kubrusly FB et al.⁶

FIGURA 5 - Análise imunoistoquímica da expressão de CD 34 em tecido miocárdico infartado em suínos submetidos à cárdio-omentopexia: A) grupo controle; B) e C) setas marcam neovangiogênese, e regiões não marcadas estão em coloração azulada

Kubrusly⁶, em trabalho experimental estudando o tema, mostraram que a quantificação da presença do CD34 nas lâminas leva a acreditar que as células que estão sendo doadas pelo omento são as células-tronco de real interesse ao miocárdio isquêmico. O tempo de desenvolvimento da neovascularização, demonstrado pela eutanásia em 30 dias de seus animais evidenciou a rápida e difusa diferenciação que essas células são capazes de atingir.

CONCLUSÃO

A cárdio-omentopexia associada à abrasão mecânica e perfurações miocárdicas, mostra ser eficiente na indução de neovascularização. O omento maior induz neovascularização pela presença de células-tronco, reconhecidas através da marcação do CD34, demonstrando grande potencial como futura terapêutica para restaurar áreas de miocárdio isquêmico.

REFERÊNCIAS

- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abassi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):E139-E596. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–64. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000617
- Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart*. 2017;103(1):10–8. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-309530.
- Petriz JLF, Gomes BF de O, Rua BS, Azevedo CF, Hadlich MS, Mussi HTP, et al. Avaliação do infarto do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca e mortalidade em longo prazo. *Arq Bras Cardiol*. 2014;104(2):159–68. Doi: 10.5935/abc.20140177.
- Kubrusly FB, Kubrusly LF, Tabushi FI, Gewehr DM, Giovanini AF, Bufon CCB, Waaga-Gasser AM, Malafaia O. Evaluation of the omentum as a stem cell donor ischemic myocardial through cd34 immunohistochemical analysis. *SciELO Preprints*. 2022. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.4790.
- Silva KAS, Emter CA. Large Animal Models of Heart Failure: A Translational Bridge to Clinical Success. *JACC: Basic to Transl Sci*. 2020;5(8):840-856. Doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.011.
- Espe EKS, Aronsen JM, Eriksen M, Sejersted OM, Zhang L, Sjaastad I. Regional dysfunction after myocardial infarction in rats. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e005997. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005997.
- Torrado J, Cain C, Mauro AG, Romeo F, Ockaili R, Chau VQ, et al. Sacubitril/Valsartan Averts Adverse Post-Infarction Ventricular Remodeling and Preserves Systolic Function in Rabbits. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2342–56. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.102.
- Reichert K, Colantuono B, McCormack I, Rodrigues F, Pavlov V, Abid MR. Murine left anterior descending (LAD) coronary artery ligation: An improved and simplified model for myocardial infarction. *J Vis Exp*. 2017;122:55353. Doi: 10.3791/55353.
- Colbert CM, Shao J, Hollowed JJ, Ajjola OA, Fishbein GA, Duarte-Vogel SM, et al. 3D-Printed Coronary

- Implants Are Effective for Percutaneous Creation of Swine Models with Focal Coronary Stenosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020 Dec 1;13(6):1033–43. Doi: 10.1007/s12265-020-10018-3.
12. Mouton AJ, Rivera OJ, Lindsey ML. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: A signaling misunderstanding. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(1):71-79. Doi: 10.1152/ajpheart.00131.2018.
 13. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res.* 2016;365(3):563–81. Doi: 10.1007/s00441-016-2431-9.
 14. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol.* 2015;5(4):1841–75. Doi: 10.1002/cphy.c150006.
 15. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 16. Ruel M, Falk V, Farkouh ME, Freemantle N, Gaudino MF, Glineur D, Cameron DE, et al. Myocardial revascularization trials: Beyond the printed word. *Circulation.* 2018;138(25):2943–51. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035970.
 17. Di Nicola V. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regen Ther.* 2019;11:182–91. Doi: 10.1016/j.reth.2019.07.008.
 18. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526–36. Doi: 10.1016/j.it.2017.03.002.
 19. Soucek P, Anzenbacher P, Skoumalová I, Dvorák M. Expression of Cytochrome P450 Genes in CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Stem Cells.* 2005;23(9):1417–22. Doi: 10.1634/stemcells.2005-0066.
 20. Tsai SH, Huang PH, Chang WC, Tsai HY, Lin CP, Leu HB, et al. Zoledronate Inhibits Ischemia-Induced Neovascularization by Impairing the Mobilization and Function of Endothelial Progenitor Cells. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e41065. Doi: 10.1371/journal.pone.0041065 .
 21. Krause D, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87(1):1–13.
 22. Wang H, Roche CD, Gentile C. Omentum support for cardiac regeneration in ischaemic cardiomyopathy models: a systematic scoping review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(6):1118–29. Doi: 10.1093/ejcts/ezaa205.
 23. Wang J, Zhang TJ, Liu ZP, Powell L, Thorp EB, Jessen M, et al. Cardio-omentopexy Reduces Cardiac Fibrosis and Heart Failure After Experimental Pressure Overload. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1448–55. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.019.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.