Cardiologia
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XIX

Capítulo 18

DISFUNÇÃO CARDÍACA APÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO: MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES

LIVIA SUZANO DE PAULA DOS SANTOS[1]
LIVIA SEIF EDDINE[1]
CAROLINA FALCÃO XIMENES[2]
PIETRA ZAVA LORENCINI[3]
CARMEN CASTADELI[4]
MARLON RAMOS ROSADO MACHADO[3]
KATYANA KALINE SILVA FERREIRA[2]
MICHELLE HORTELA ROSSANA[5]
JULIA RIGUETTI VITALI[1]
ANDRESSA DAMASCENO MARCELINO[1]
ANNA RUTHE SANTOS JACOB[1]
ANNA KAROLINA NASCIMENTO COSTA[6,8]
EDUARDO HERTEL RIBEIRO[2,7]
AURÉLIA ARAÚJO FERNANDES[10]
IVANITA STEFANON[5,9,10]

1. Acadêmico de Medicina - Faculdade Multivix Vitória, ES, Brasil.
2. Pós-doutorando - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
3. Acadêmico de Medicina - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
4. Doutora – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil
5. Docente - Faculdade Multivix Cariacica, ES, Brasil.
6. Doutoranda - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
7. Acadêmico de Medicina - EMESCAM, Vitória, ES, Brasil.
8. Docente - Faculdade Multivix Vila Velha, ES, Brasil
9. Docente - Faculdade Multivix Vitória, ES, Brasil.
10. Docente - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Palavras-chave
Infarto do Miocárdio; Contratilidade Miocárdica; Estresse Oxidativo.

DOI 10.59290/978-65-6029-208-6.18

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM), apresentam altas taxas de incidência e mortalidade no Brasil e no mundo. Em 2020, houve um aumento de 18,7% de mortes causadas por DCV com relação ao ano de 2010 nos EUA (TSAO *et al.*, 2022). O boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de 2019, apontou que o IAM ocupa a posição de primeiro lugar nos óbitos, desde 2003, em ambos os sexos biológicos (BRASIL, 2019).

As definições de IAM modificaram ao longo do tempo, visando estabelecer uma definição universal que evitasse controvérsias na prática clínica. O atual Documento de Consenso da Quarta Definição Universal do IM caracteriza a presença de IAM pela presença de lesão miocárdica aguda, detectada por biomarcadores cardíacos anormais no cenário de evidência de isquemia miocárdica aguda (THYGESEN *et al.*, 2018).

Patologicamente, o IAM é caracterizado pela diminuição do aporte de oxigênio e nutrientes no tecido cardíaco, podendo provocar lesão e morte do tecido cardíaco (PITTS *et al.*, 2008).

A injúria do miocárdio pode ser classificada como aguda ou crônica, sendo que a primeira pode ser isquêmica ou não isquêmica. Além disso, a injúria isquêmica aguda do miocárdio pode ser classificada como IAM Tipo I ou IAM Tipo II, dependendo da suspeita da fisiopatologia. IAM do tipo I (associado à doença aterotrombótica coronariana precipitada pela ruptura da placa de aterosclerótica) ou tipo II (associado ao desbalanço na oferta e demanda de oxigênio) induz a redução da perfusão do miocárdio suficientemente capaz de gerar a necrose dos cardiomiócitos (BOATENG & SANBORN, 2013).

Por outro lado, a injúria não isquêmica é caracterizada pela ausência de uma causa isquêmica primária, ou seja, ausência de IAM. Exemplos de lesão não isquêmica incluem hipoxemia, anemia, hipotensão ou bradiarritmia, ou aumento da demanda de oxigênio miocárdico atribuível à taquiarritmia, ou hipertensão grave (THYGESEN *et al*., 2018).

O IAM de causa isquêmica é considerado a principal etiologia da IC em humanos devido à alta incidência na população (MEDEIROS *et al*., 2018).

A IC instala-se quando o coração está muito rígido ou muito fraco, levando ao mal funcionamento da bomba cardíaca e a incapacidade de suprir as demandas metabólicas dos tecidos. Essa doença afeta milhões de pessoas em todo o mundo (BAMAN & AHMAD, 2020).

Considerando a complexidade dos impactos gerados pela IC pós-IAM e a importância desse conhecimento para a identificação de alvos terapêuticos específicos e do desenvolvimento de intervenções eficazes, objetiva-se neste estudo compreender as interações celulares envolvidas no remodelamento cardíaco pós-IAM e relacioná-las com as principais terapias antioxidantes em evidência.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025. A busca por referências foi realizada em bases de dados amplamente reconhecidas pela comunidade científica, incluindo PubMed, Web of Science, Scopus, Medline/BVS e SciELO. A seleção incluiu artigos científicos clássicos e recentes, além do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil de 2019, para descrever e discutir a temática proposta: “Impacto do Infarto Agudo

do Miocárdio na Função Cardíaca: Mecanismos Celulares e Moleculares".

A pesquisa inicial abrangeu a leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados. Os estudos considerados relevantes foram lidos na íntegra, selecionados e caracterizados conforme os objetivos desta revisão. Não foram aplicados critérios rigorosos e sistemáticos para a busca e seleção, uma vez que o foco principal foi proporcionar uma visão abrangente e contextualizada do tema, reunindo evidências significativas tanto de caráter histórico quanto atual.

Os principais tópicos abordados incluíram alterações celulares e moleculares associadas ao infarto agudo do miocárdio, mecanismos de lesão e recuperação funcional do miocárdio, além de perspectivas terapêuticas emergentes.

Ressalta-se que, embora a revisão narrativa não tenha seguido um protocolo específico de revisão sistemática, buscou-se assegurar a confiabilidade e a relevância dos dados selecionados, com base em fontes conceituadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações identificadas após o IAM concentram-se em processos que serão descritos abaixo, sendo respectivamente a morte celular, a inflamação, a fibrose, a disfunção mitocondrial e as alterações no citoesqueleto.

Principais alterações de mecanismos celulares e remodelamento pós-IAM

Morte celular e remodelamento cardíaco

A gênese do IAM encontra cerne em um processo isquêmico, no qual a oferta de oxigênio em determinada área encontra-se deficitária. A falta de tal suprimento essencial para o metabolismo celular promove a morte de cardiomiócitos em dito local, ou seja, apoptose (MALIKIDES *et al.*, 2024). Em relação a esse processo, Malikides *et al.* (2024) relatam que uma série de fatores estão envolvidos na indução do processo apoptótico do cardiomiócito, como o aumento do cálcio intracelular e o estresse oxidativo. Foi observado em tal estudo que a proteína cálcio calmodulina proteína quinase II (CaMKII) e as espécies reativas de oxigênio (ERO) estão intimamente ligadas a tal processo de indução.

A CaMKII, ao ser ativada e juntamente com a fosforilação do fosfolobam, estimula enzimas como a SERCA2, responsáveis pela captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, estando relacionada com o processo de relaxamento do cardiomiócito (AZEVEDO *et al.*, 2016). Além disso, o remodelamento e a disfunção ventricular vêm acompanhados de alterações no trânsito de cálcio, devido à diminuição da atividade de enzimas como a calmodulina e consequentemente da SERCA2. Juntamente a estas alterações, identificou-se aumento de receptores B2 e diminuição de B1 na via adrenérgica, estes últimos relacionados ao aumento da frequência cardíaca (ZORNOFF *et al*., 2009). Já o estresse oxidativo, promovido pelas reações de morte tecidual e inflamatória, encontra papel relevante no metabolismo mitocondrial, o qual será descrito neste capítulo em seções seguintes.

Inflamação e fibrose cardíaca

De acordo com Bansal *et al.* (2019), com o intuito de remover os detritos necróticos celulares da zona isquêmica, inicia-se um processo inflamatório. Os cardiomiócitos inviáveis presentes no local da isquemia são capazes de ativar a imunidade inata, estimulando assim a fagocitose e a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos.

A conversão de macrófagos tipo 1 em tipo 2 e citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 (IL6) e interleucina

1 (IL1), para além de suas funções na reação inflamatória, desempenha papel no remodelamento cardíaco (BANSAL *et al.*, 2019).

Contudo, tal processo imune não se restringe apenas à imunidade inata. Múltiplas evidências sugerem que a infiltração celular por linfócitos T desempenha importante papel na fibrinogênese após o processo inflamatório primário, estimulando a secreção de colágeno, em especial do tipo I, pelos fibroblastos por meio de citocinas por eles liberadas (AZEVEDO *et al.*, 2016). É evidenciado, em pesquisas básicas realizadas com ratos, que o aumento da expressão de metaloproteinases (proteínas colagenolíticas que atuam na remodelação da matriz extracelular, por meio da degradação de componentes como colágeno e elastinas) acaba por promover o aumento da deposição de colágenos tipo I e II, bem como de fragmentos de elastina em tais tecidos, contribuindo para a fibrose já iniciada (YAGHOOBI *et al.*, 2024).

Vale ressaltar que tais proteínas são atualmente utilizadas como alvo terapêutico para prevenção do remodelamento adverso, promovendo o estímulo à produção de seus inibidores, de modo a manter a estabilidade da matriz. Por fim, é relatado que a quebra desta rede de colágeno intercelular realizada por tais proteínas gera consequências na função ventricular e em sua arquitetura (ZORNOFF *et a*l., 2002).

Fibrose

A fibrose cardíaca desempenha papel central no remodelamento cardíaco. Ela ocorre com o intuito de limitar a expansão da zona isquêmica, servindo como um mecanismo de isolamento em que há a deposição de colágeno no tecido, por ação dos fibroblastos, conforme descrito anteriormente (ZORNOFF *et al.*, 2002).

Contudo, o excesso da deposição de colágeno causa morte celular de zonas que previamente não se encontravam no rol isquêmico, induzindo a isquemia de tais áreas pérvias. Desse modo, é possível afirmar que a fibrose, importante agente no remodelamento cardíaco, promove cronicamente, caso intervenções precoces não sejam realizadas no pós-infarto, o desenvolvimento de insuficiência da bomba (MALIKIDES *et al.*, 2024).

A angiotensina II, em muitas de suas funções, é responsável por ativar as metaloproteinases, visto que estas encontram-se como proenzimas latentes. Desse modo, com a ativação dessas enzimas, há a atividade colagenolítica, o que pode induzir a hipertrofia de tecido cardíaco viável (ZORNOFF *et al*., 2002)

Disfunção mitocondrial e citoesqueleto

As mitocôndrias comportam-se como mediadores centrais na resposta ao estresse oxidativo no processo de injúria miocárdica. Elas são capazes de amplificar e até mesmo limitar a lesão induzida pelas ERO, utilizando, para isso, um conjunto de canais iônicos sensíveis a tais espécies. Cabe destaque entre estes: o canal aniônico de membrana interna (IMAC) e os componentes dos poros da permeabilidade mitocondrial (mPTP), os quais são ativados pelo aumento dos níveis de ERO, comportando-se de maneira hierarquizada (RUDOKAS *et al*., 2024)

Ainda segundo Rudokas *et al.* (2024), o IMAC apresenta resposta a níveis moderados de EROS e, em consequência, tem-se o aumento da condutância dos poros de permeabilidade, desencadeando assim a despolarização da membrana mitocondrial. Contudo, a amplificação da geração de espécies reativas de oxigênio não se limita apenas às propriedades elétricas descritas, mas também da organização estrutural e da morfologia mitocondrial; a respeito disso, dois processos ganham relevância: a fusão e a fissão mitocondrial (FORTE *et al*., 2020). Mais especificamente o desbalanço entre

esses dois processos, com o respectivo aumento da fissão através do aumento da expressão de drp1 (proteína relacionada à dinamina-1), enzima envolvida na permeabilidade, na mitose mitocondrial e em última instância no processo de apoptose induzida pelas ERO (FORTE *et al*., 2020). Em decorrência da gama de papéis desempenhados pela mitocôndria na geração de espécies reativas e na respiração celular, uma série de abordagens farmacológicas tem se mostrado promissora para a redução de tal atividade deletéria que se segue na deterioração tecidual e por todos os processos nela envolvidos na geração de espécies reativas (RUDOKAS *et al.*, 2024).

Alterações no citoesqueleto

O citoesqueleto desempenha importante papel na manutenção da conformação geométrica celular, bem como na transmissão de sinais da membrana celular ao núcleo. Em adendo, é composto por diversas enzimas que desempenham seu papel na manutenção de tal arcabouço (ZORNOFF *et al.,* 2002).

O desequilíbrio na prevalência de tais proteínas está envolvido no remodelamento cardíaco. Estudos demonstram que alterações na concentração de tubulina, com consequente disfunção contrátil, enzima que compõe os microtúbulos, permitem a estabilização e, consequentemente, a efetividade das funções desempenhadas por tais túbulos, com destaque para o transporte de substâncias no citosol (HEIN *et al.*, 2000).

Dessa maneira, por exemplo, tem-se o aumento do fluxo de citocinas pró-inflamatórias com a perpetuação de tal reação. Ademais, alterações na concentração de desmina, enzima importante para a manutenção morfológica e funcional do cardiomiócito, também foram encontradas em estudos experimentais, de modo que foi relatado um aumento de sua degradação e, por consequência, da desorganização de seus filamentos (HEIN *et al.*, 2000).

Além disso, também foi demonstrado que a redução dos níveis de tinina, enzima que assegura a elasticidade do sarcômero, está presente na diminuição do processo contrátil. Desse modo, pode-se afirmar que o citoesqueleto, em específico suas mudanças conformacionais, acaba por promover ações deletérias à efetiva contração de células musculares cardíacas (ZORNOFF *et al.*, 2002).

Remodelamento cardíaco: impacto das alterações metabólicas na função cardíaca

O prognóstico do IAM está intimamente relacionado à perda de cardiomiócitos e ao remodelamento patológico, com infiltração de células imunes e ativação de fibroblastos na matriz extracelular cardíaca (HU *et al*., 2022). O remodelamento cardíaco envolve várias vias moleculares, incluindo apoptose, resposta inflamatória, anormalidades na sinalização de cálcio, estresse oxidativo, alterações na geometria matriz extracelular e disfunção mitocondrial (AZEVEDO *et al.*, 2016).

Outro fator que pode levar ao remodelamento do tecido cardíaco é a condução anormal do estímulo elétrico. Não é evidente se a dessincronia independente é capaz de contribuir para a remodelação estrutural do miocárdio, mas há um mecanismo fisiopatológico no qual a dessincronia fornece estresse mecânico, principalmente em contrações sistólicas iniciais e tardias, contra uma pós-carga aumentada (MALIKIDES *et al.*, 2024). Um estudo em modelo canino com IC dessincrônica indicou alterações no sistema tubular transversal e no arranjo de receptores de rianodina. Ao contrário do modelo de IC síncrona por taquiestimulação atrial, no qual tal remodelamento estava ausente, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção pre-

servada apresentou um espectro variado de remodelação, variando de modificações discretas em certos miócitos do ventrículo esquerdo até quase a perda completa do sistema tubular transversal e a separação dos receptores de rianodina das estruturas sarcolemáticas em células laterais (SACHSE *et al*., 2012).

A matriz extracelular do miocárdio ventricular é um tecido dinâmico, composto por uma rede de proteínas que desempenham papel fundamental no processo de remodelação, além de moléculas sinalizadoras diversas, como angiotensina, endotelinas e citocinas. Os inibidores teciduais de metaloproteinases, por exemplo, são responsáveis por degradar componentes como colágeno e elastina (PASSINO *et al*., 2015). O remodelamento miocárdico é influenciado por fatores mecânicos e hormonais, e resulta em alterações estruturais nos cardiomiócitos, contribuindo para a hipertrofia e a disfunção contrátil. A disfunção está associada a alterações no manejo do cálcio, especialmente no retículo sarcoplasmático. Embora a densidade de corrente de cálcio permaneça inalterada, a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático está prejudicada, com diminuição da atividade da SERCA. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o estiramento miocárdico também colaboram para o comprometimento da eficiência e função cardíaca. Esses processos são importantes no desenvolvimento de comorbidades como a IC, destacando a importância da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos para o tratamento de doenças cardiovasculares (GLINTON *et al*., 2022).

Esse processo desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, com limitação da função de fagocitar os detritos celulares danificados, e redução de proteínas com perfil anti-inflamatório, contribuindo para o remodelamento adverso após o IAM (GLINTON *et al*., 2022). A proteína 1 da zona marginal B e células B1 (Mzb1), por exemplo, está significativamente reduzida em modelos de camundongos com IAM, enquanto sua superexpressão atenua a produção de espécies reativas de oxigênio, inflamação, disfunção mitocondrial e apoptose das células miocárdicas, melhorando a função cardíaca e reduzindo a infiltração de macrófagos inflamatórios (ZHANG *et al*., 2024).

Esses eventos em cascata culminam na ativação da fibrose do tecido miocárdico, levando ao desenvolvimento subsequente de insuficiência cardíaca. Mais especificamente, a dessincronia da contração, que afeta negativamente o desempenho mecânico do miocárdio (KIEHL *et al*., 2016). A contração assincrônica de diferentes segmentos da parede miocárdica resulta em pré-carga e contratilidade reduzidas. Consequentemente, isso leva a uma diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco (MESQUITA *et al.*, 2004).

Terapias e perspectivas futuras

Existem terapias que fornecem alívio dos sintomas, mas que são incapazes de reverter as alterações moleculares que ocorrem nos cardiomiócitos. A disfunção mitocondrial encontra-se em uma posição central no desenvolvimento da IC, em um contexto pós-IAM (BAYEVA *et al.*, 2013).

Estudos clínicos e pré-clínicos em modelos animais mostraram que os antioxidantes com ações mitocondriais, como a coenzima Q10 (CoQ10), o ácido alfa lipóico, a vitamina E e mitoquinona (MitoQ), têm potencial para proteger o coração após o IAM (TIANO *et al.*, 2007; CRANE, 2001; PACKER *et al.*, 1995; RAMANATHAN *et al.*, 2018; SOUZA NETO *et al*., 2022).

Estes estudos demonstram que o uso de antioxidantes com ações mitocondriais pode proteger o coração contra os danos pós-IAM, protegendo a mitocôndria e ajudando a reduzir o

ERO nos cardiomiócitos, melhorando a função cardíaca, limitando a inflamação e a morte celular precoce e invariável, de forma que as terapêuticas devem focar na prevenção.

CONCLUSÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) desencadeia alterações celulares e moleculares complexas que contribuem para o remodelamento cardíaco e a progressão para insuficiência cardíaca (IC). As mudanças incluem apoptose, inflamação, fibrose, disfunção mitocondrial e alterações no citoesqueleto, que, em conjunto, comprometem a função contrátil e estrutural do coração.

.

Antioxidantes mitocondriais emergem como uma abordagem terapêutica promissora, capazes de atenuar o estresse oxidativo e os efeitos deletérios sobre os cardiomiócitos. No entanto, embora estudos pré-clínicos e clínicos apontem benefícios potenciais, são necessárias investigações mais aprofundadas para confirmar sua eficácia e estabelecer protocolos de uso.

O avanço no entendimento dos mecanismos envolvidos no remodelamento cardíaco pós-IAM e a exploração de novas terapias específicas para mitigar essas alterações representam passo essencial para melhorar o prognóstico de pacientes com IC. Pesquisas futuras devem focar na tradução de descobertas moleculares em estratégias clínicas aplicáveis, garantindo tratamentos mais eficazes e personalizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, P.S. *et al.* Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 106, 2016. doi: 10.5935/abc.20160005.

BAMAN, J.R. & AHMAD, F.S. Heart failure. Jama, v. 324, p. 1015, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.13310.

BANSAL, S.S. *et al.* Dysfunctional and proinflammatory regulatory t-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. Circulation, v. 139, p. 206, 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036065.

BAYEVA, M. *et al*. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. Journal of the American College of Cardiology, v. 61, p. 599, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde no Brasil 2003|2019: Da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Boletim Epidemiológico, Brasília, set. 2019.

BOATENG, S. & SANBORN, T. Acute myocardial infarction. Disease-a-Month, v. 59, p. 83, 2013. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.12.004.

CRANE, F L. Hydroquinone dehydrogenases. Annual Review of Biochemistry, v. 46, p. 439, 1977. doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.002255.

FORTE, M. *et al.* The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. British Journal of Pharmacology, v. 178, p. 2060, 2020. doi: 10.1111/bph.15068.

GLINTON, K.E. *et al.* Macrophage-produced VEGFC is induced by efferocytosis to ameliorate cardiac injury and inflammation. Journal of Clinical Investigation, v. 132, 2022. doi: 10.1172/JCI140685.

HEIN, S. The role of the cytoskeleton in heart failure. Cardiovascular Research, v. 45, p. 273, 2000. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00268-0.

HU, C. *et al*. Cellular senescence in cardiovascular diseases: a systematic review. Aging and Disease, v. 13, p. 103, 2022. doi: 10.14336/AD.2021.0927.

KIEHL, E.L. *et al*. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. Heart Rhythm, v. 13, p. 2272, 2016. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.027.

MALIKIDES, O. *et al*. Cardiac remodeling and ventricular pacing: from genes to mechanics. Genes, v. 15, p. 671, 2024. doi: 10.3390/genes15060671.

MEDEIROS, T.L.F. *et al.* Mortalidade por infarto agudo do miocárdio. Revista de Enfermagem UFPE Online, v. 12, p. 565, 2018.

MESQUITA, E.T. *et al.* Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 82, p. 494, 2004. doi: 10.1590/S0066-782X2004000500014.

PACKER, L. *et al.* Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radical Biology and Medicine, v. 19, p. 227, 1995. doi: 10.1016/0891-5849(95)00017-r.

PASSINO, C. *et al.* Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. Clinica Chimica Acta, v. 443, p. 29, 2015. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.006.

PITTS, S.R. *et al*. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. National Health Statistical Report, v. 6, 2008.

RAMANATHAN, N. *et al.* Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. Nutrition & Metabolism, v. 15, p. 6, 2018. doi: 10.1186/s12986-018-0244-4.

RUDOKAS, M.W. *et al.* Mitochondrial network remodeling of the diabetic heart: implications to ischemia related cardiac dysfunction. Cardiovascular Diabetology, v. 23, p. 261, 2024. doi: 10.1186/s12933-024-02357-1.

SACHSE, F.B. *et al*. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. Circulation Research, v. 110, p. 588, 2012. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.257428.

SOUZA NETO, F.V. *et al.* Mitochondrial oxidative stress promotes cardiac remodeling in myocardial infarction through the activation of endoplasmic reticulum stress. Antioxidants, v. 11, p. 1232, 2022. doi: 10.3390/antiox11071232.

TIANO, L. *et al.* Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. European Heart Journal, v. 28, p. 2249, 2007. doi: 10.1093/eurheartj/ehm267.

TSAO, C.W. *et al.* Heart disease and stroke statistics 2022 update: a report from the American Heart Association. Circulation, v. 145, 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.

THYGESEN, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, v. 72, p. 2231, 2018. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

YAGHOOBI, A. *et al.* Role of long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling after myocardial infarction: An emerging insight into molecular mechanisms and therapeutic potential. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 172, p. 116248, 2024. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116248.

ZHANG, S. *et al.* Targeting NPM1 epigenetically promotes postinfarction cardiac repair by reprogramming reparative macrophage metabolism. Circulation, v. 149, p. 1982, 2024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065506.

ZORNOFF, L.A.M. *et al.* Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 12, p. 371, 2002.

ZORNOFF, L.A.M. *et al.* Remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio: conceitos e implicações clínicas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 92, p. 157, 2009. doi: 10.1590/S0066-782X2009000200013.