Cardiologia
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XIX

Capítulo 17

DISFUNÇÃO VASCULAR, MEDIADA PELO ESTRESSE OXIDATIVO, APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

MARLON RAMOS ROSADO MACHADO[1]
CARMEN CASTARDELI[2]
CAROLINA FALCÃO XIMENES[3]
PIETRA ZAVA LORENCINI[1]
KATYANA KALINE SILVA FERREIRA[3]
SARA BIANCA OLIVEIRA MENDES[4]
MICHELLE HORTELÃ ROSSANA[5]
ANNA KAROLINA NASCIMENTO COSTA[5,6]
LAYRA RAMOS LUGÃO[7]
ANDRESSA DAMASCENO MARCELINO[7]
ANNA RUTHE SANTOS JACOB[7]
MAYARA LAIZ FROMHOLZ SANTOS[7]
EDUARDO HERTEL RIBEIRO[3,8]
AURÉLIA ARAÚJO FERNANDES[10]
IVANITA STEFANON[5,9,10]

1. Acadêmico de Medicina - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
2. Doutora - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
3. Pós-doutorando - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
4. Acadêmica de Terapia Ocupacional - 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 - Faculdade Multivix, Vitória, ES, Brasil.
8. Acadêmico de Medicina - EMESCAM, Vitória, ES, Brasil
9. Docente - Faculdade Multivix, Vitória, ES, Brasil.
10. Docente - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Palavras-chave
Infarto do Miocárdio; Reatividade Vascular; Estresse Oxidativo.

DOI 10.59290/978-65-6029-208-6.17

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, as disfunções cardíacas e circulatórias caracterizam-se como as principais causas de morte no Brasil. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2023), são mais de 1100 óbitos diários, cerca de 46 mortes por hora e 1 vítima a cada 90 segundos.

Essas estatísticas ressaltam a gravidade das doenças cardiovasculares no Brasil, uma vez que o infarto agudo do miocárdio (IAM) representa uma preocupação relevante na saúde pública e sendo uma das principais causas de mortalidade entre os brasileiros. O Ministério da Saúde estima que aconteçam de 300 a 400 mil casos de infarto por ano no Brasil, com uma taxa de óbito em torno de 20% a 28% dos casos (BRASIL, 2022).

Segundo a quarta definição universal de IAM, o diagnóstico clínico de infarto pode ser estabelecido pela presença de lesão aguda do miocárdio, indicada por um valor elevado de troponina cardíaca (TnC), acima do percentil 99 do limite superior de referência. No entanto, critérios adicionais são necessários para confirmar o diagnóstico de infarto, incluindo evidências de isquemia aguda do miocárdio (THYGESEN *et al*., 2018).

Vários estudos indicam disfunção vascular pós-IAM, resultando em consequências como a incapacidade dos vasos sanguíneos de funcionarem adequadamente, devido a alterações durante e após o evento cardíaco. A disfunção vascular, que pode ser induzida pelo estresse oxidativo, contribui para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). Além disso, a disfunção endotelial é acompanhada da redução das propriedades anticoagulantes, aumento da expressão de moléculas de adesão, aumento da liberação de quimiocinas e citocinas e síntese reduzida ou inativa de óxido nítrico (NO) (ZUCHI *et al.*, 2020).

A resposta exacerbada às catecolaminas, mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio (ERO) desempenham papel crucial na disfunção endotelial. Sendo assim, o estresse oxidativo assume uma importância significativa, visto que as ERO podem induzir a vasoconstrição e levar a efeitos adversos no remodelamento vascular (HAMMADAH *et al*., 2017).

Em vista disso, é fundamental compreender as interações moleculares e celulares envolvidas na disfunção vascular pós-IAM para identificar alvos terapêuticos específicos que possam ser explorados no desenvolvimento de intervenções e, desta forma, evitar o desenvolvimento da IC. Considerando a complexidade das disfunções pós-IAM e a importância desse conhecimento para a identificação de alvos terapêuticos específicos e desenvolvimento de intervenções, o objetivo deste estudo consiste em compreender as interações moleculares e celulares envolvidas na disfunção vascular, mediada pelo estresse oxidativo, pós-IAM.

MÉTODO

Este capítulo apresenta uma revisão narrativa da literatura, realizada com base na análise de artigos científicos acessados diretamente nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Medline/BVS e SciELO, no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025. O foco da revisão é o tema “Impacto do Estresse Oxidativo Pós-Infarto Agudo do Miocárdio na Função Vascular”.

O método adotado buscou oferecer uma descrição abrangente do tema, sem seguir os critérios rigorosos de uma análise sistemática.

Os resultados foram organizados de forma descritiva, incluindo estudos clássicos e recentes, de modo a proporcionar uma atualização relevante sobre o tema.

A seleção incluiu artigos científicos, o Boletim Epidemiológico e a Linha de Cuidado do IAM do Ministério da Saúde do Brasil, bem como documentos da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Inicialmente, foi realizada a leitura de títulos e resumos dos artigos encontrados. Os estudos considerados relevantes para a coleta de dados foram lidos detalhadamente e caracterizados em função do objetivo proposto.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, estruturados em tópicos que abrangem: alterações vasculares e cardíacas nas fases do remodelamento cardíaco após IAM; regulação do músculo liso vascular e do endotélio em estados fisiológicos e após IAM; redução da biodisponibilidade de óxido nítrico após o IAM, espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo após o IAM e disfunção vascular e suas implicações após o IAM.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que os vasos sanguíneos desempenham papéis cruciais no sistema circulatório e são essenciais para manter a homeostase corporal. Suas principais funções incluem transporte de substâncias, fornecimento adequado de oxigênio e nutrientes, remoção de produtos residuais, regulação da pressão sanguínea, controle do fluxo sanguíneo, manutenção da temperatura corporal e coagulação sanguínea.

Alterações vasculares e cardíacas nas fases do remodelamento cardíaco após IAM

Eventos como o IAM desencadeiam alterações nos vasos sanguíneos e no coração. Essas mudanças no coração estão intimamente relacionadas às alterações vasculares após o IAM, que incluem a disfunção endotelial caracterizada pela redução na liberação de mediadores vasodilatadores e resistência a vasodilatadores. Essa disfunção vascular é determinante no desenvolvimento da IC (VANHOUTTE & BOULANGER, 1995).

Portanto, a compreensão das interações entre as alterações vasculares e cardíacas é fundamental para entender o processo de evolução do IAM para a IC. Imediatamente após o IAM, ocorre a evolução do processo de cicatrização miocárdica, dividido em três fases: inflamação/necrose, fibrose/proliferação e remodelação/maturação a longo prazo (RICHARDSON *et al*., 2015).

Fase inflamatória/necrótica após o IAM

A fase inflamatória/necrótica varia em duração, ocorrendo nos primeiros dias em pequenos animais e na primeira semana ou mais em animais de grande porte e humanos. Durante esse período, vários mecanismos são acionados para restabelecer a homeostase do sistema cardiovascular. Dentre esses mecanismos, destaca-se a exacerbação de mediadores inflamatórios, que visa reparar a lesão na área afetada, modificando a forma e a estrutura cardíaca. Isso pode resultar em complicações decorrentes da área infartada, como o agravamento da disfunção sistólica, a formação de aneurisma ventricular esquerdo, a ruptura cardíaca e o remodelamento ventricular. Esses processos exercem função fundamental na fase inicial de recuperação após IAM (NIAN *et al.*, 2004).

Aproximadamente três horas após a obstrução coronariana, ocorre a liberação de citocinas como interleucinas (IL-6, IL-1β) e o fator de necrose tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor*). A liberação dessas citocinas não apenas influencia negativamente a função cardíaca, mas também compromete a capacidade do endotélio

em regular o tônus vascular. Essa elevada concentração de citocinas inflamatórias está vinculada à ativação de mecanismos celulares que comprometem a síntese de NO, um elemento essencial para a manutenção da função endotelial. Esta disfunção endotelial leva a um desbalanceamento na regulação vascular, resultando em vasoconstrição, inflamação e agregação plaquetária (ERŽEN *et al*., 2007).

Fase fibrótica/proliferativa após o IAM

Após a fase inicial inflamatória e necrótica pós-IAM, caracterizada pelos primeiros dias, inicia-se a fase fibrótica/proliferativa. Este período, que se estende de uma a várias semanas, é marcado principalmente pela atividade dos fibroblastos, os quais desempenham um papel crucial na síntese de proteínas da matriz extracelular, incluindo o colágeno, contribuindo significativamente para o reparo do tecido cardíaco lesado (MA *et al*., 2014).

A disfunção endotelial pode modular a atividade dessas células, exacerbando a produção de colágeno e a formação de uma matriz cicatricial rígida, enquanto promove um ambiente pró-inflamatório persistente, favorecendo a ativação das metaloproteinases (MMPs) e a degradação inadequada da matriz (KAPUR *et al*., 2013).

Fase de remodelação/maturação após o IAM

A transição da fase fibrose/proliferativa para a fase de remodelação/maturação a longo prazo é caracterizada por uma sequência variada de alterações moleculares, celulares e intersticiais que ocorrem no miocárdio, resultando em mudanças de tamanho, massa, geometria e função do órgão. Durante essa fase, a apoptose dos miofibroblastos reduz ligeiramente o número de células no infarto, mas persiste uma população moderada. Enquanto o conteúdo de colágeno começa a se estabilizar, a cicatriz amadurece mediante aumento constante na reticulação do colágeno (DOBACZEWSKI *et al.*, 2010).

À medida que os eventos se desdobram ao longo desse período, o coração enfrenta adaptações estruturais e geométricas, resultando em comprometimento da função contrátil e endotelial. Essas modificações contribuem para redução do débito cardíaco e o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), a fatores associados à congestão pulmonar e à ativação neuro-humoral marcante (TEERLINK *et al*., 1994).

Em suma, a evolução da disfunção endotelial nas fases pós-IAM representa um complexo processo adaptativo do sistema cardiovascular, portanto, é imperativo explorar o papel do músculo liso vascular e do endotélio vascular nesse cenário.

Regulação do músculo liso e do endotélio vascular

O músculo liso vascular (MLV) é fundamental para a regulação do tônus vascular, influenciando diretamente a pressão arterial e a perfusão dos órgãos. A capacidade dinâmica de ajuste do diâmetro vascular é crucial para se adaptar às variações no volume sanguíneo e garantir uma distribuição adequada do fluxo sanguíneo.

A regulação do MLV está intimamente relacionada à dinâmica do Ca^{2+} intracelular, influenciada por uma variedade de agonistas, tais como a prostaglandina F2α (PGF2α), endotelina-1 (ET-1) e a norepinefrina.

Alterações no desempenho das MLV podem desencadear distúrbios no tônus vascular, como observado após o IAM. Em um estudo que utilizou MLV da aorta de pacientes com e sem IAM, foi identificado um gene relacionado

ao funcionamento do MLV, a superóxido dismutase 1 (SOD1). Esse gene apresentou aumento de atividade ou expressão em pacientes com IAM. A SOD1 desempenha papel crucial como antioxidante intracelular, regulando os níveis de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) na vasculatura e modulando o estresse oxidativo nas células musculares lisas vasculares (CMLV) (WONGSURAWAT *et al*., 2018).

Para a manutenção da homeostase do vaso sanguíneo, a interação entre o MLV e o endotélio vascular é fundamental. O endotélio vascular, constituído por uma única camada de células que reveste internamente os vasos sanguíneos, é fundamental na regulação do fluxo sanguíneo. Estas células endoteliais regulam a vasodilatação e a vasoconstrição por meio de mecanismos autócrinos, parácrinos e hormonais. Além de seu papel central no controle do fluxo sanguíneo, o endotélio também participa ativamente em processos inflamatórios e imunológicos. Em casos de lesão vascular, as células endoteliais podem expressar moléculas que recrutam células imunológicas para o local da lesão. Elas também funcionam como uma barreira seletiva, controlando a transferência de nutrientes e células sanguíneas para os tecidos circunjacentes (TRIGGLE *et al*., 2012).

A manutenção de um equilíbrio preciso entre a geração e a liberação de fatores vasodilatadores e vasoconstritores é essencial para o funcionamento adequado do endotélio e, consequentemente, da homeostase vascular. Desregulações nesse equilíbrio, seja pelo aumento excessivo na produção ou pela redução inadequada desses fatores, podem resultar em disfunção endotelial. Portanto, compreender os mecanismos envolvidos na produção de fatores vasoconstritores e vasodilatadores originados no endotélio, é essencial para elucidar seu impacto na regulação do tônus vascular e na distribuição do fluxo sanguíneo.

Biodisponibilidade de NO

Nas células endoteliais, o óxido nítrico (NO) é predominantemente produzido pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma das três isoformas do óxido nítrico sintase (eNOS, nNOS e iNOS) presentes nos tecidos. A eNOS é ativada em resposta a estímulos mecânicos, como o estresse de cisalhamento, e químicos, como a ligação da acetilcolina a receptores específicos. Diferentemente da isoforma induzível (iNOS), expressa em condições inflamatórias, e da isoforma neuronal (nNOS), que regula funções sinápticas, a eNOS desempenha um papel central na homeostase vascular ao promover vasodilatação, inibir a agregação plaquetária e reduzir a adesão de leucócitos ao endotélio. Uma vez produzido, o NO difunde-se para as células musculares lisas vasculares, ativando a guanilato ciclase solúvel (GCs) e promovendo um aumento da concentração intracelular de GMPc (3,5- monofosfato de guanosina cíclico). Numa sequência de eventos, o GMPc ativa a proteína quinase G (PKG) que fosforila várias proteínas, que, além de outros mecanismos, reduz o Ca^{2+} citoplasmático, gerando o relaxamento vascular. A PKG também promove vasodilatação, através da fosforilação do fosfolambam (PLB), que, por fim, leva a recaptação de Ca^{2+} e a fosforilação da cadeia leve da miosina (LINCOLN & SELLAK, 2001).

No entanto, é crucial destacar que o NO é altamente suscetível a alterações em condições de estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio (ERO), como H_2O_2 e superóxido (O_2^-), podem reagir com o NO, formando peroxinitrito ($ONOO^-$). Esse processo não apenas reduz a biodisponibilidade do NO, comprometendo sua ação vasodilatadora, mas também induz danos oxidativos às biomoléculas, como lipídios, proteínas e DNA, exacerbando a disfunção endotelial. Além disso, a formação de $ONOO^-$ pode ativar vias pró-inflamatórias e promover

alterações estruturais no endotélio, agravando o comprometimento vascular (CAI & HARRISON, 2000; CEILER *et al*., 1999; DATTA *et al*., 2004; LÓPEZ & CASADO, 2001; SARTÓRIO *et al*., 2005).

A redução na biodisponibilidade do NO está correlacionada ao desenvolvimento de doenças vasculares, ressaltando seu papel central na homeostasia vascular e na prevenção de condições patológicas. Essa redução na produção de NO é fator fundamental na progressão da IC (CAI & HARRISON, 2000; CEILER *et al*., 1999; LÓPEZ & CASADO, 2001). Essa redução na produção de NO tem papel patogênico nas doenças cardiovasculares (NEVES *et al*., 2016).

A partir dessa análise, condições que diminuem a biodisponibilidade do NO endotelial podem desencadear um aumento na produção de ERO de origem mitocondrial. Isso ocorre porque a redução nos níveis de NO prejudica seus efeitos inibitórios sobre a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, particularmente na regulação das atividades do complexo IV e na modulação do escape de elétrons. Esse desequilíbrio pode gerar um ciclo vicioso em que o aumento das ERO contribui para o agravamento do estresse oxidativo, amplificando a disfunção endotelial e prejudicando ainda mais a homeostase vascular (WIDLANSKY & GUTTERMAN, 2011).

ERO e estresse oxidativo

As ERO são moléculas ou átomos derivados do oxigênio que apresentam alta reatividade química, podendo ou não conter elétrons não pareados em seus orbitais externos.

Essa característica confere alta reatividade a essas espécies químicas, permitindo que elas atuem como agentes oxidantes, abstraindo elétrons ou, em alguns casos, átomos de hidrogênio de biomoléculas. Esses processos promovem a oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, frequentemente resultando em alterações estruturais e funcionais significativas. Exemplos de radicais livres endógenos incluem O_2^-, NO^- e OH^-. A origem das ERO pode ser tanto endógena quanto exógena. A produção endógena é derivada de várias fontes intracelulares, como a enzima NADPH oxidase, a xantina oxidase e a ciclooxigenase, bem como da própria mitocôndria (BARREIROS *et al.*, 2006).

No entanto, a produção excessiva de ERO, seja pela ativação de enzimas oxidativas ou à deficiência nos sistemas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase (Cat) e glutationa peroxidase (GSH), resulta em estresse oxidativo. Esse desequilíbrio pode levar a danos oxidativos nas moléculas celulares, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, resultando em disfunção celular e, no caso do endotélio vascular, disfunção endotelial. Após um IAM, as células endoteliais podem ser expostas a diversas fontes de ERO, contribuindo para o estresse oxidativo. Algumas das principais fontes incluem ativação da NADPH oxidase, mitocôndrias e a ativação de ciclooxigenases (GRAHAM *et al*., 2009; DIKALOV, 2011; ZINOVKIN & ZAMYATNIN, 2019).

A enzima NADPH oxidase é a principal fonte de ânion superóxido (O_2^-) nos vasos sanguíneos e está associada à membrana plasmática. Nas células endoteliais, a atividade da NOX2 - subunidade da NADPH oxidase - é regulada e pode ser ativada por agonistas de receptores acoplados à proteína G, como a angiotensina II e a endotelina, fatores de crescimento como o fator de crescimento endotelial vascular e os efeitos mecânicos do estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo. A ativação patológica da NOX2 (por exemplo, por citocinas como o TNF-α) pode resultar na geração de concentrações muito mais altas de ERO que são

características e parecem contribuir para estados patológicos, incluindo disfunção endotelial, hipertrofia e fibrose miocárdica, e insuficiência cardíaca (LASSÈGUE *et al.*, 2012; MURDOCH *et al*., 2011).

A mitocôndria é uma organela celular, conhecida principalmente por sua função fundamental na produção de energia através da fosforilação oxidativa, que gera a molécula de ATP através da cadeia respiratória. Contudo, além de sua função metabólica primária, a mitocôndria regula a homeostase celular e participa da geração de ERO (KWONG, 2017). Além disso, a produção de ERO nas mitocôndrias ocorre como subprodutos naturais do processo de fosforilação oxidativa. Desta forma, é importante para a sinalização celular e doenças vasculares. Durante a cadeia respiratória, os elétrons passam por uma série de complexos proteicos, criando um gradiente de prótons que impulsiona a síntese de ATP. Apesar disso, alguns elétrons escapam do sistema e podem reagir com moléculas de oxigênio, formando ERO, incluindo o radical O_2^- e o H_2O_2. (DIKALOV *et al.*, 2008). Independentemente de as ERO serem necessárias para várias funções celulares, sua produção descontrolada ou a incapacidade das mitocôndrias de lidar com esses radicais livres podem levar ao estresse oxidativo, contribuindo para uma série de condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, neurodegeneração e envelhecimento celular.

O estresse oxidativo gerado por diferentes fontes de ERO pode desencadear a produção adicional de ERO, por outras fontes. Por exemplo, a disfunção mitocondrial, libera ERO, o que resulta em uma diminuição no potencial de membrana e, consequentemente, em uma produção maior de ERO pelas mitocôndrias adjacentes. Essa produção pode, por sua vez, estimular outros locais enzimáticos. Este processo é conhecido como “ERO induzidas por ERO”, uma reação em cascata em que a produção excessiva de ERO estimula ainda mais a sua geração (WIDLANSKY & GUTTERMAN, 2011).

Disfunção vascular

Estudos indicam dois tipos de alterações vasculares após IAM: as de natureza estrutural e as funcionais. Embora as mudanças estruturais sejam geralmente de menor magnitude e, por vezes, consideradas menos significativas em comparação com outras condições vasculares, ainda podem ser detectadas. A ativação neuro-humoral após IAM pode não ser intensa ou prolongada suficiente para induzir alterações estruturais, focando-se, provavelmente, apenas em alterações funcionais (CEILER *et al.*, 1999; CUNHA *et al*., 2004; SARTÓRIO *et al*., 2005).

Por outro lado, as alterações funcionais têm demonstrado ter impacto mais substancial na função vascular após IAM. Isto se reflete na redução da complacência arterial, afetando a capacidade do vaso de expandir e contrair, bem como no aumento da resistência vascular.

Alterações funcionais nos vasos sanguíneos podem ser causadas pela redução na produção e ação do NO, que tem a função de causar vasodilatação durante situações de homeostasia. Evidências científicas sugerem que a produção excessiva de ERO pode causar disfunção endotelial devido à menor biodisponibilidade de NO (CAI & HARRISON, 2000; CEILER *et al.*, 1999; LÓPEZ & CASADO, 2001). Um fator fundamental na progressão da IC é a disfunção endotelial, que envolve vasoconstrição sistêmica e redução da perfusão periférica.

A redução da biodisponibilidade de NO pode ser causada pela diminuição da expressão de eNOS, pela falta de substrato ou cofatores de eNOS, por alterações na sinalização celular, de maneira que a eNOS não se ative adequadamente e, por fim, pela rápida degradação do NO

por ERO. Conforme a IC se desenvolve, a atividade de eNOS está reduzida nos vasos periféricos e coronários, tanto devido à diminuição da concentração de eNOS quanto ao aumento do estresse oxidativo; desta forma, resultando na redução da biodisponibilidade de NOS. A inibição da NOS causa uma redução no fluxo sanguíneo coronariano e uma redução diretamente proporcional na função cardíaca (CEILER *et al*., 1999; CUNHA *et al.*, 2004; MASSION *et al*., 2003).

O NO, quando ativado por estímulos inflamatórios e produzido em taxas elevadas por iNOS, pode aumentar a formação de peroxinitrito, nitrosilação de proteínas e citotoxicidade. A concentração de ERO pode ser aumentada tanto pelo próprio NO quanto pelos mesmos mediadores que regulam a produção de NO, como citocinas e angiotensina II, que estão envolvidas com o aumento de NADPH oxidase e na produção de ERO. O aumento da formação de radicais superóxido e outras espécies oxidantes no nível vascular pode levar à inativação direta do NO, prejudicando a função endotelial (GRAHAM *et al*., 2009; MASSION *et al*., 2003; DATTA *et al*., 2004; SARTÓRIO *et al.*, 2005).

CONCLUSÃO

A partir da revisão narrativa, podemos concluir que o IAM é uma condição clínica grave caracterizada por processo inflamatório e estresse oxidativo, que pode gerar complicações como insuficiência cardíaca e disfunção vascular. Após o IAM, podem ocorrer mecanismos subjacentes que levam a aumento da produção de ERO, redução da biodisponibilidade de NO e remodelamento estrutural do músculo liso vascular. Esses processos podem ocasionar disfunção vascular e, consequentemente, contribuir para o quadro de insuficiência cardíaca. Portanto, é imprescindível o estudo específico das vias de estresse oxidativo mitocondrial após o IAM associado a busca de novas terapêuticas para diminuir as consequências da disfunção vascular pós-IAM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIROS, A.L.B.S. *et al.* Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. Química Nova, v. 29, p. 113, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000100021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio. Infarto Agudo do Miocárdio. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infarto. Acesso em: 06 jan. 2024.

CAI, H. & HARRISON, D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circulation Research, v. 87, p. 840, 2000. doi: 10.1161/01.res.87.10.840.

CEILER, D.L. *et al*. Role of basal nitric oxide synthesis in vasoconstrictor hyporeactivity in the perfused rat hindlimb after myocardial infarction: effect of captopril. Cardiovascular Research, v. 43, p. 535, 1999. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00147-9.

CUNHA, V. *et al*. Role of nitric oxide in mediating cardiovascular alterations accompanying heart failure in rats. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 82, p. 372, 2004. doi: 10.1139/y04-038.

DATTA, B. *et al.* Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator: a potential role in congestive heart failure. Circulation, v. 109, p. 1339, 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000124450.07016.1D.

DIKALOV, S. I. *et al.* Distinct roles of Nox1 and Nox4 in basal and angiotensin II-stimulated superoxide and hydrogen peroxide production. Free Radical Biology and Medicine, v. 45, p. 1340, 2008. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.013.

DIKALOV, S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. Free Radical Biology & Medicine, v. 51, p. 1289, 2011. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.033.

DOBACZEWSKI, M. *et al*. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, v. 48, p. 504, 2010. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.07.015.

ERŽEN, B. e*t al*. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. Cardiology, v. 107, p. 111, 2007. doi: 10.1159/000094588.

GRAHAM, D. *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant mitoq10 improves endothelial function and attenuates cardiac hypertrophy. Hypertension, v. 54, p. 322, 2009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130351.

HAMMADAH, M. *et al*. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: determinants of myocardial ischemia during mental stress. International Journal of Cardiology, v. 15, p. 47, 2017. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.093.

KAPUR, N.K. *et al.* Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. Circulation, v. 128, p. 328, 2013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000029.

KWONG, J.Q. The mitochondrial calcium uniporter in the heart: energetics and beyond. The Journal of Physiology, v. 595, p. 3743, 2017. doi: 10.1113/JP273059.

LINCOLN, T.M. & SELLAK, H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. Journal of Applied Physiology, v. 91, p. 1421, 2001. doi: 10.1152/jappl.2001.91.3.1421.

LÓPEZ, A. & CASADO, S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. Hypertension, v. 38, p. 1400, 2001. doi: 10.1161/hy1201.099612.

MA, Y. *et al*. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, v. 466, p. 1113, 2014. doi: 10.1007/s00424-014-1463-9.

MASSION, P.B. *et al.* Nitric oxide and cardiac function. Circulation Research, v. 93, p. 388, 2003. doi: 10.1161/01.RES.0000088351.58510.21

NIAN, M. *et al*. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. Circulation Research, v. 94, p. 1543, 2004. doi: 10.1161/01.RES.0000130526.20854.fa.

RICHARDSON, W.J. *et al.* Physiological implications of myocardial scar structure. Comprehensive Physiology, v. 5, p. 1877, 2015. doi: 10.1002/cphy.c140067.

SARTÓRIO, C.L. *et al*. Effects of inducible nitric oxide synthase inhibition on the rat tail vascular bed reactivity three days after myocardium infarction. Journal of Cardiovascular Pharmacology, v. 45, p. 321, 2005. doi: 10.1097/01.fjc.0000156822.58081.be.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Mortes por doenças cardiovasculares no Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2023.

TEERLINK, J.R. *et al*. Role of endothelin in the maintenance of blood pressure in conscious rats with chronic heart failure acute effects of the endothelin receptor antagonist Ro 47-0203 (Bosentan). Circulation, v. 90, p. 2510, 1994. doi: 10.1161/01.CIR.90.5.2510.

THYGESEN, K. *et al*. Fourth universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, v. 72, p. 2231, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

TRIGGLE, C.R. *et al.* The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 90, p. 713, 2012. doi: 10.1139/y2012-073.

VANHOUTTE, P.M. & BOULANGER, C.M. Endothelium-dependent responses in hypertension. Hypertension Research, v. 18, p. 87, 1995. doi: 10.1291/hypres.18.87.

WIDLANSKY, M.E. & GUTTERMAN, D.D. Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species. Antioxidants and Redox Signaling, v. 15, p. 1517, 2011. doi: 10.1089/ars.2010.3642.

WONGSURAWAT, T. *et al*. Distinctive molecular signature and activated signaling pathways in aortic smooth muscle cells of patients with myocardial infarction. Atherosclerosis, v. 271, p. 237, 2018. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.024.

ZINOVKIN, R.A. & ZAMYATNIN, A.A. Mitochondria-targeted drugs. Current Molecular Pharmacology, v. 12, p. 202, 2019. doi: 10.2174/1874467212666181127151059.

ZUCHI, C. *et al*. Role of endothelial dysfunction in heart failure. Heart Failure Reviews, v. 25, p. 21, 2020. doi: 10.1007/s10741-019-09881-3.