



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Paola da Silva Ballin

**Influência da suplementação de MitoQ10 na
remodelação cardíaca após infarto do miocárdio
experimental**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Marcos Ferreira Minicucci

**Botucatu-SP
2025**

Paola da Silva Ballin

Influência da suplementação de MitoQ10 na remodelação cardíaca após infarto do miocárdio experimental

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu-SP
2025

B192i Ballin, Paola da Silva
Influência da suplementação de MitoQ10 na remodelação cardíaca após infarto do miocárdio experimental / Paola da Silva Ballin. -- Botucatu, 2025
82 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

1. Remodelação ventricular. 2. Infarto do miocárdio. 3. Estresse oxidativo. 4. Antioxidantes. 5. Metabolômica. I. Título.

Impacto esperado na sociedade

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio um dos eventos mais frequentes e graves. Apesar dos avanços da medicina, muitos pacientes que sobrevivem ao infarto desenvolvem um processo chamado remodelação cardíaca, que pode prejudicar o funcionamento do coração e evoluir para insuficiência cardíaca.

Este trabalho de doutorado investigou os efeitos do MitoQ, um antioxidante que age diretamente nas mitocôndrias, na proteção do coração após o infarto. Os resultados obtidos em nosso modelo experimental indicam que o MitoQ pode reduzir os danos cardíacos e contribuir para uma recuperação mais eficiente. O conhecimento gerado por esta pesquisa pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para pessoas que sofreram infarto, promovendo saúde e bem-estar à população.

Impact on Society

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, with acute myocardial infarction being one of the most frequent and severe events. Despite medical advances, many heart attack survivors develop a condition known as cardiac remodeling, which can impair heart function and lead to heart failure.

This PhD research investigated the effects of MitoQ, an antioxidant that acts directly within mitochondria, in protecting the heart after infarction. Results from our experimental model indicate that MitoQ may reduce cardiac damage and support more effective recovery. The knowledge generated by this study may pave the way for new and more efficient therapies for heart attack patients, contributing to improved public health and well-being.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE PAOLA DA SILVA BALIN, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 15 dias do mês de setembro do ano de 2025, às 14h, no(a) Depto. de Clínica Médica - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de PAOLA DA SILVA BALIN, intitulada **Influência da suplementação de MitoQ10 na remodelação cardíaca após infarto do miocárdio experimental**, sob orientação do Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. WILSON NADRUZ JUNIOR (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FCM/Campinas - Unicamp, Profa. Dra. PAULA FELIPPE MARTINEZ (Participação Virtual) do(a) Instituto Integrado de Saúde / Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Profa. Dra. MARINA POLITI OKOSHI (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI



Dedicatória

Ao **Diego**, o amor da minha vida, meu companheiro de jornada e meu melhor amigo.

Você esteve comigo em cada passo desta caminhada, acreditando em mim mesmo nos momentos em que eu duvidei. Foi você quem tornou possível que eu seguisse em frente, embarcando comigo em um sonho que também se tornou seu – atravessando fronteiras, dividindo desafios, sacrificando finais de semana e feriados para que, juntos, pudéssemos alcançar o que parecia tão distante.

Juntos, enfrentamos os momentos de frustração e celebramos as vitórias. Em cada passo, sua dedicação e comprometimento foram tão fundamentais quanto os meus.

Sem você, este sonho não teria se tornado realidade. É em você que encontro inspiração, coragem e a certeza de que, juntos, somos invencíveis. Te amo!

Agradecimentos

Aos meus pais, **Eraci e Onofre**, por serem a base de tudo que conquistei. Mesmo vindo de uma família simples, vocês sempre compreenderam e valorizaram a importância da educação, incentivando meus estudos e confiando em meu potencial. O amor incondicional, o apoio constante e o exemplo de força e determinação que vocês me deram foram essenciais para que eu alcançasse este momento.

Ao professor **Marcos Ferreira Minicucci**, meu orientador, por confiar em mim e acreditar na viabilidade deste projeto, mesmo sabendo que eu vinha de uma área distinta e que seria um grande desafio. Sua paciência, sabedoria e calma, especialmente durante os tempos difíceis da pandemia, foram fundamentais para que eu superasse os obstáculos e mantivesse o foco.

À professora **Bertha Polegato**, pela técnica do coração isolado, e por sua generosidade em compartilhar sua sabedoria, não apenas científica, mas também de vida. Sua amizade e capacidade de ouvir, nos momentos em que eu mais precisava organizar minhas ideias e encontrar um novo ânimo, foram essenciais.

Ao professor **Leonardo Zornoff**, cuja habilidade nas cirurgias experimentais de infarto era sempre acompanhada por histórias divertidas e anedotas que traziam leveza aos dias mais intensos.

Ao professor **Katashi Okoshi**, por sua disponibilidade constante para realizar os ecocardiogramas e por sua paciência em não apenas executar o exame, mas também em explicá-lo, contribuindo de forma significativa para o meu aprendizado e compreensão da técnica.

À professora **Marina Okoshi**, cuja experiência e sensibilidade trouxeram conselhos preciosos. Seu equilíbrio e honestidade, ao nos trazer à realidade sempre que necessário, foram indispensáveis ao longo do trabalho.

Aos colegas do laboratório de remodelação cardíaca e nutrição (RECAN), **Amanda, Ana Paula, Carol, Danilo, Helena, Lara, Letycia, Marina, Natália, Nayane, Ronny, Seiji e Taline**, por contribuírem para que as longas jornadas no laboratório fossem mais leves e produtivas. Um agradecimento especial à **Natália** e ao **Danilo**, que me ajudaram incansavelmente com as atividades do biotério, inclusive em finais de semana e feriados.

Às pessoas que conheci durante meu ano de intercâmbio no *Consiglio Nazionale delle Ricerche* na Itália, um período transformador de aprendizado e crescimento, ao professor **Fabio Recchia**, por sua calorosa recepção e orientação, e aos colegas de laboratório, **Aurora, Irene, Khatia, Lucia e Madona**, com quem compartilhei momentos inesquecíveis e que deixaram saudades. *Vi ringrazio di cuore per tutti i momenti, le risate e l'apprendimento condiviso.*

Ao **Dr. Gustavo Mota**, pela parceria e paciência em me ensinar passo a passo a técnica de western blot.

Ao professores **Paulo Ribolla e Diego Alonso**, pela valiosa contribuição nas análises de microbiota intestinal.

À professora **Camila Correa** e às alunas **Núbia e Juliana**, pelo suporte nas análises de estresse oxidativo.

À professora **Patricia Pintor**, pelo suporte nas análises de expressão de microRNAs.

Ao **Dijon**, sempre solícito e disposto a ajudar, demonstrando profissionalismo e generosidade em cada detalhe.

Ao **Dr. Gilson Murata** e à **Regina Moretto**, pelo apoio nas análises de metabolismo energético.

À professora **Paula Schmidt**, pelo incentivo e pelo papel essencial na concretização do meu intercâmbio.

Ao professor **Sergio Paiva**, pelas explicações precisas e didáticas sobre estatística.

Ao laboratório **LabMeta-IQ/UFRJ**, especialmente à professora **Marina Amaral** e ao **Hygor**, por me receberem com tanto acolhimento e paciência, tornando compreensível uma técnica tão desafiadora quanto a metabolômica.

À **Letícia**, ao **Vinícius** e à **Bruna**, meus amigos de uma vida toda, que, mesmo à distância, estão sempre presentes em minha vida. Que sorte a minha ter vocês ao meu lado.

Aos funcionários da **UNIPEX** pelo apoio em todas as etapas do processo.

À **FAPESP**, pela bolsa de doutorado (processo 2020/11737-8), e à **CAPES**, pelo financiamento da bolsa de doutorado sanduíche (processo CAPES-PRINT 88887.899751/2023-00), que viabilizaram este trabalho e meu desenvolvimento acadêmico.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2020/11737-8. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

Resumo

Introdução: após o infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorrem alterações morfológicas, estruturais e funcionais no ventrículo, conhecidas como remodelação cardíaca (RC), impulsionadas por fatores como disfunções metabólicas, estresse oxidativo e inflamação. Nesse contexto, as mitocôndrias, principais fontes de espécies reativas de oxigênio, são alvos terapêuticos promissores. Contudo, a eficácia dos antioxidantes convencionais é limitada pela dificuldade de alcançar essas organelas de forma direta. Dessa forma, antioxidantes direcionados às mitocôndrias, como o MitoQ, têm sido objeto de estudos recentes.

Objetivo: avaliar a influência do tratamento com o antioxidante MitoQ no processo de RC após IAM experimental.

Métodos: Ratos Wistar machos foram submetidos ao IAM experimental ou à cirurgia simulada (sham) e distribuídos em três grupos: Infarto-Controle (MI), Infarto + MitoQ (MI+MQ) e Sham-Controle (Sham). O grupo tratado recebeu solução de MitoQ (500 μ M) durante três meses, enquanto os controles receberam água filtrada; todos receberam ração padrão. Ao término do protocolo, foram realizadas: ecocardiografia, estudo do coração isolado; no ventrículo esquerdo (VE): histologia, avaliação da atividade enzimática do metabolismo energético, dos marcadores de estresse oxidativo, de expressão proteica (Western blot), atividade de metaloproteinases (MMPs) e expressão global de microRNAs; no soro a análise da metabolômica por LC-MS e nas fezes a avaliação da composição da microbiota intestinal por sequenciamento do RNA16S.

Resultados: O IAM induziu alterações estruturais e funcionais no ventrículo esquerdo. A área média de infarto foi de $50\% \pm 10\%$ no grupo MI e $53\% \pm 9\%$ no MI+MQ. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à ingestão de água e ração, peso corporal, atividade das enzimas metabólicas, MMPs ou composição da microbiota. O MitoQ reduziu significativamente a área seccional dos cardiomiócitos em 19% em comparação aos animais infartados não tratados (MI: $302 \pm 52 \mu\text{m}^2$ vs. MI+MQ: $244 \pm 37 \mu\text{m}^2$) e diminuiu o conteúdo de colágeno intersticial em 39% (MI: $7,4 \pm 2,7\%$ vs. MI+MQ: $4,7 \pm 1,2\%$). O MitoQ também reduziu os níveis de produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), aumentou a expressão de Nrf2 e dos microRNAs miR-1961, miR-1954, miR-1928, miR-421 e miR-190b, além de reduzir os níveis séricos de 3-metil-histidina.

Conclusão: O MitoQ atenuou a remodelação cardíaca por meio da redução do estresse oxidativo, da fibrose e da hipertrofia cardíaca, além de modular microRNAs relacionados a vias pró-fibróticas e pró-hipertroóficas. A redução dos níveis séricos de 3-metil-histidina também sugere um efeito protetor sobre a musculatura esquelética.

Palavras-chave: estresse oxidativo, antioxidante, mitocôndria, mesilato de mitoquinol, microRNA, metabolômica.

Abstract

Introduction: After acute myocardial infarction (AMI), morphological, structural, and functional changes occur in the ventricle, known as cardiac remodeling (CR), driven by factors such as metabolic dysfunctions, oxidative stress, and inflammation. In this context, mitochondria, the major sources of reactive oxygen species, are promising therapeutic targets. However, the effectiveness of conventional antioxidants is limited due to the difficulty in directly reaching these organelles. Therefore, mitochondria-targeted antioxidants, such as MitoQ, have been the focus of recent studies.

Objective: To evaluate the influence of treatment with the antioxidant MitoQ on the CR process following experimental AMI.

Methods: Male Wistar rats were subjected to experimental AMI or sham surgery and allocated into three groups: Infarct-Control (MI), Infarct + MitoQ (MI+MQ), and Sham-Control (Sham). Treated group received MitoQ solution (500 μ M) for three months, while control groups received filtered water; all groups were fed standard chow. At the end of the protocol, the following analyses were performed: echocardiography, isolated heart study; in the left ventricle (LV): histology, enzymatic activity of energy metabolism, oxidative stress markers, protein expression (Western blot), metalloproteinase (MMP) activity, and global microRNA expression; serum metabolomics by LC-MS; and gut microbiota composition from feces through 16S RNA sequencing.

Results: AMI induced structural and functional changes in the left ventricle. The average infarct size was $50\% \pm 10\%$ in the MI group and $53\% \pm 9\%$ in the MI+MQ group. No significant differences were observed among groups regarding water and food intake, body weight, metabolic enzyme activity, MMP activity, or microbiota composition. MitoQ significantly reduced cardiomyocyte cross-sectional area by 19% compared to untreated infarcted animals (MI: $302 \pm 52 \mu\text{m}^2$ vs. MI+MQ: $244 \pm 37 \mu\text{m}^2$) and decreased interstitial collagen content by 39% (MI: $7.4 \pm 2.7\%$ vs. MI+MQ: $4.7 \pm 1.2\%$). MitoQ also reduced levels of advanced oxidation protein products (AOPP), increased Nrf2 expression and the expression of microRNAs miR-1961, miR-1954, miR-1928, miR-421, and miR-190b, and decreased serum levels of 3-methylhistidine.

Conclusion: MitoQ attenuated cardiac remodeling by reducing oxidative stress, fibrosis, and cardiac hypertrophy, in addition to modulating microRNAs involved in pro-fibrotic and pro-hypertrophic pathways. The reduction in serum 3-methylhistidine levels also suggests a protective effect on skeletal muscle.

Keywords: oxidative stress, antioxidant, mitochondria, mitoquinol mesylate, microRNA, metabolomics.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. HIPÓTESE.....	16
3. OBJETIVO.....	16
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	16
4.1. Indução do infarto agudo do miocárdio experimental.....	17
4.2. Divisão dos grupos e tratamento.....	18
4.3. Ecocardiograma.....	19
4.4. Estudo do coração isolado.....	20
4.5. Eutanásia dos animais e coleta de amostras.....	21
4.6. Análise histológica.....	22
4.7. Estresse oxidativo.....	22
4.8. Metabolismo energético.....	24
4.9. Análise da atividade das metaloproteinases 2 e 9 por zimografia.....	25
4.10. Análise de expressão proteica por Western blot.....	26
4.11. Análise de sequenciamento genético da microbiota intestinal.....	28
4.12. Metabolômica sérica não direcionada.....	29
4.13. Expressão global de microRNAs.....	31
4.14. Análise estatística.....	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO (manuscrito).....	33
<i>Abstract.....</i>	<i>34</i>
<i>1. Introduction.....</i>	<i>35</i>
<i>2. Materials and methods.....</i>	<i>36</i>
2.1. <i>Animal Model and Experimental Groups.....</i>	<i>36</i>
2.2. <i>Experimental MI.....</i>	<i>37</i>
2.3. <i>Echocardiogram.....</i>	<i>37</i>
2.4. <i>Isolated Heart Study.....</i>	<i>38</i>
2.5. <i>Heart Histology.....</i>	<i>38</i>
2.6. <i>Myocardial Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes.....</i>	<i>39</i>
2.7. <i>Myocardial Energy Metabolism Enzyme Activities.....</i>	<i>40</i>
2.8. <i>Matrix Metalloproteinase-2 and 9 Activity (Zymography).....</i>	<i>41</i>
2.9. <i>Protein Expression by Western Blot.....</i>	<i>41</i>
2.10. <i>Global microRNA expression.....</i>	<i>42</i>
2.11. <i>Non-targeted Serum Metabolomics by LC-HRMS/MS.....</i>	<i>42</i>
2.12. <i>Intestinal Microbiota by 16S rRNA Gene Sequencing.....</i>	<i>43</i>
2.13. <i>Statistical Analyses.....</i>	<i>44</i>
<i>3. Results.....</i>	<i>45</i>
3.1. <i>Mortality and infarct size.....</i>	<i>45</i>
3.2. <i>Consumption and anthropometric data.....</i>	<i>45</i>
3.3. <i>Structural, functional, and histological cardiac evaluation.....</i>	<i>46</i>
3.4. <i>Oxidative stress and energy metabolism in cardiac tissue.....</i>	<i>49</i>
3.5. <i>Matrix metalloproteinase activity and protein expression in heart tissue.....</i>	<i>51</i>

3.6. <i>microRNA expression in cardiac tissue</i>	52
3.7. <i>Serum metabolomic analysis</i>	53
3.8. <i>Gut microbiota</i>	53
4. <i>Discussion</i>	54
5. <i>Conclusion</i>	59
<i>References</i>	60
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	68
APÊNDICE	75
ANEXO	78

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade a nível mundial registrando mais de 20 milhões de mortes em 2021, um terço dos óbitos globais.^{1,2} Mais de três quartos das mortes relacionadas com DCV ocorrem em países de baixa e média renda.³ No Brasil, elas foram responsáveis por aproximadamente 400 mil mortes em 2022, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) a principal causa de morte cardiovascular com 170 mil óbitos anuais.¹

O IAM é definido como uma área de necrose decorrente de baixa perfusão tecidual, acompanhado de sinais e sintomas resultantes da morte celular cardíaca,^{4,5} constituindo a principal etiologia de disfunção ventricular.⁴ O IAM desencadeia alterações complexas na estrutura e função do coração, que afetam tanto a região infartada quanto a não infartada.⁵ Essas alterações, conhecidas como remodelação cardíaca (RC), vêm sendo extensivamente estudadas devido ao seu impacto na progressão da disfunção cardíaca e no prognóstico dos pacientes.

A RC é caracterizada por alterações moleculares, celulares e intersticiais, que se manifestam clinicamente por mudanças no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a uma agressão inicial.⁶ Após o IAM, o processo de RC inclui perda aguda de miócitos, acompanhada pela degradação do colágeno interfibrilar (especialmente dos tipos I e III), que ocorre principalmente devido à ativação das metaloproteinases.⁷⁻⁹ Esse processo contribui para o deslizamento e realinhamento dos miócitos em série, fenômeno conhecido como expansão do infarto.^{6,7,10-13}

A RC está sabidamente associada à deterioração da função ventricular, porém os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão completamente esclarecidos. Fatores como estresse oxidativo, inflamação, alterações no metabolismo energético, disfunção mitocondrial, modulação de microRNAs e alterações na estrutura e função da microbiota intestinal têm recebido destaque como importantes mediadores da RC.^{11,12}

Os microRNAs (miRNAs) são moléculas curtas de RNA não codificante com 20 a 22 nucleotídeos que bloqueiam a tradução ou induzem a degradação dos RNAs mensageiros e, portanto, controlam os padrões de expressão gênica e assim regulam tanto funções fisiológicas do coração, quanto desempenham papel essencial em certos mecanismos de doenças cardíacas.¹⁴⁻¹⁶ Nos últimos anos, essas moléculas têm despertado interesse no contexto das DCV não somente como assinaturas moleculares para início de doença, predição de risco de eventos adversos e monitoramento terapêutico, mas também como proposta terapêutica.

Os miRNAs controlam processos importantes que contribuem para as consequências fisiopatológicas do IAM. Eles podem regular a morte celular de cardiomiócitos, favorecer ou inibir a neovascularização pós-isquêmica, promover a regeneração e a proliferação de cardiomiócitos, interferir nos efeitos cardioprotetores mediados por células-tronco ou progenitoras e até mesmo ser utilizados na reprogramação direta de fibroblastos cardíacos em cardiomiócitos.^{17,18}

Paralelamente, o metabolismo energético também passa por alterações significativas durante a RC. Um exemplo é a redução na utilização de ácidos graxos livres e a maior dependência de glicose como fonte energética, o que compromete a β -oxidação e leva ao acúmulo de triglicerídeos, culminando em lipotoxicidade. Essas mudanças são acompanhadas por atrofia e disfunção mitocondrial, ocasionando menor disponibilidade de energia para as proteínas miocárdicas com atividade ATPásica, o que promove a geração de espécies reativas de oxigênio e, como consequência, desencadeia estresse oxidativo (EO).¹⁹⁻²¹

O EO é caracterizado pelo aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) associado à redução das defesas antioxidantes. Esse desbalanço traz diversas consequências para o miocárdio, como peroxidação lipídica, oxidação proteica, danos ao DNA, disfunção celular, proliferação de fibroblastos, ativação de metaloproteinases, estímulo à apoptose, alterações nas proteínas de transporte de cálcio, ativação de vias de sinalização de hipertrofia, entre outras.²²⁻²⁴ No coração, as EROs têm origens variadas, tais como: transportadores de elétrons mitocondriais, sistema NADPH oxidase, citocromo P450, atividade das enzimas cicloxigenase, glicose oxidase, xantina oxidase e lipoxigenase e o processo de degradação das catecolaminas.²⁴⁻²⁶

As mitocôndrias são um dos principais locais de geração de radicais livres de oxigênio nas células, e há evidências de que o EO mitocondrial contribui para o desenvolvimento de DCV, como aterosclerose, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia diabética, entre outras doenças.²⁷⁻³³ A produção de EROs pela cadeia respiratória mitocondrial (complexos I a III) ocorre em condições fisiológicas e é causada pela redução de um elétron de oxigênio (O_2) a superóxido (O_2^-).^{34,35} Porém, em situações patológicas este O_2^- continua a produzir EROs que levam à modificação não específica de proteínas mitocondriais, lipídeos e ácidos nucleicos, alterando assim a função mitocondrial.^{29,31} O DNA mitocondrial é particularmente suscetível à modificação por EROs e esse dano pode levar rapidamente a alterações funcionais na célula, pois codifica componentes de polipeptídeos essenciais da cadeia respiratória mitocondrial.^{30,36}

A mitocôndria, no entanto, possui sistemas antioxidantes que limitam os danos, incluindo a superóxido dismutase de manganês, que converte o ânion O_2^- a peróxido de hidrogênio, e a glutathione peroxidase, que transforma peróxido de hidrogênio em água.^{35,37,38} A disfunção desses sistemas está associada a condições como hipertensão e progressão da RC.³⁹⁻⁴³

Adicionalmente, a inflamação desempenha papel relevante na RC. As EROs estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, e vice-versa. Estudos têm demonstrado que a inflamação sistêmica está associada à disfunção endotelial e ao desenvolvimento e progressão de DCV, e que os biomarcadores inflamatórios são preditores de DCV, independentemente dos fatores de risco tradicionais.⁴⁴

Alterações na permeabilidade e microbiota intestinal podem exacerbar a inflamação sistêmica e tem sido associada à hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e aterosclerose.⁴⁵ O comprometimento da barreira intestinal favorece a translocação de bactérias e toxinas, como lipopolissacarídeos (LPS), para a circulação, agravando a resposta inflamatória.^{46,47}

Nesse contexto, a microbiota intestinal tem emergido como um componente importante na manutenção da saúde cardiovascular, desempenhando papel significativo na fisiopatologia de doenças como o IAM. Evidências indicam que metabólitos produzidos pela microbiota, como a trimetilamina-N-óxido (TMAO), contribuam em processos inflamatórios, disfunção endotelial e progressão da aterosclerose, estabelecendo relação direta com eventos cardiovasculares graves.^{44,48} Alterações na composição da microbiota (disbiose), caracterizadas por redução de espécies bacterianas benéficas e aumento de microrganismos pró-inflamatórios, têm sido associadas à desregulação imunológica e à instabilidade de placas ateroscleróticas, fatores determinantes para o desenvolvimento do IAM.⁴⁹ Nesse contexto, estratégias de modulação da microbiota intestinal, como intervenções dietéticas, uso de prebióticos e probióticos, demonstram potencial terapêutico ao reduzir biomarcadores inflamatórios, reduzir risco cardiovascular⁵⁰ e atenuar a RC.⁵¹ Assim, compreender as interações entre microbiota intestinal e saúde cardiovascular pode abrir novas perspectivas para a prevenção e manejo do IAM.

Apesar dessas evidências promissoras ainda existem lacunas na literatura, especialmente no que diz respeito ao impacto da suplementação com antioxidantes na microbiota intestinal e no perfil de metabólitos após o IAM. Nesse sentido, estudos foram realizados para testar o potencial dos antioxidantes convencionais em proteger ou reverter o dano oxidativo, estabilizando a condição fisiológica das mitocôndrias.^{52,53} Embora esses

compostos sejam eficazes na neutralização de EROs em compartimentos extracelulares e citoplasmáticos, eles não conseguem atingir concentrações adequadas dentro das mitocôndrias para proteger de danos oxidativos localizados. Como resultado, muitas doenças associadas ao EO mitocondrial, incluindo doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e metabólicas, não são adequadamente controladas por antioxidantes convencionais.^{54,55} Essa limitação destaca a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras que priorizem a entrega seletiva de antioxidantes às mitocôndrias.^{27,56–59} Nesse cenário, os antioxidantes com alvo mitocondrial, como o MitoQ, têm se mostrado estratégias promissoras.

O mesilato de mitoquinol (MitoQ) é uma ubiquinona, derivada da coenzima Q10 (coQ10), composta por um cátion de trifenilfosfônio lipofílico unido covalentemente a um antioxidante ubiquinol, biodisponível por via oral.^{57,59,60} Cátions lipofílicos podem se mover facilmente através de bicamadas de fosfolípidos, sem precisar de um mecanismo específico de absorção; portanto, o cátion trifenilfosfônio facilita a entrada e concentra o MitoQ centenas de vezes no interior das mitocôndrias, impulsionado pelo grande potencial de membrana da organela.^{27,57,59,61} Dentro das mitocôndrias, o MitoQ é reduzido pela cadeia respiratória à sua forma ativa de ubiquinol, um antioxidante especialmente eficaz para prevenção da peroxidação lipídica e do dano mitocondrial.^{27,57,62,63}

Em estudos experimentais com modelos de lesão por reperfusão, o pré-tratamento com MitoQ demonstrou eficácia na proteção contra o dano oxidativo mitocondrial, por reduzir a apoptose de cardiomiócitos e melhorar a função ventricular.^{58,64} Outros estudos destacaram sua efetividade em prevenir o dano orgânico decorrente de sepse,⁶⁵ hipertensão arterial,⁶⁶ cardiotoxicidade induzida por doxorubicina⁶⁷ e disfunção cardíaca causada por cocaína.⁶⁴ Quando administrado por via intramiocárdica⁶⁸ ou oral nas primeiras horas após o IAM experimental,⁶⁹ o MitoQ reduziu dano mitocondrial, EO e contribuiu para a atenuação da RC.

Nesse sentido, MitoQ fornece uma abordagem inovadora para atenuar o dano oxidativo mitocondrial e parece ter potencial para se tornar uma nova intervenção terapêutica em doenças cardiovasculares. No entanto, ainda não há estudos que explorem o impacto do MitoQ sobre a microbiota intestinal e o perfil metabólico em modelos de IAM experimental. A compreensão desses efeitos é interessante para avaliar o potencial terapêutico do MitoQ na RC e nos desfechos pós-IAM.

11. Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A. R. & Zornoff, L. A. M. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* (2016) doi:10.5935/abc.20160005.
12. Leancă, S. A. *et al.* Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life* **12**, 1111 (2022).
13. Sun, Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* **81**, 482–490 (2008).
14. Chen, Z. *et al.* MicroRNAs in acute myocardial infarction: Evident value as novel biomarkers? *Anatol J Cardiol* **19**, 140–147 (2018).
15. Wang, B. *et al.* Comparison of the Clinical Value of miRNAs and Conventional Biomarkers in AMI: A Systematic Review. *Front Genet* **12**, (2021).
16. Wang, J., Liew, O., Richards, A. & Chen, Y.-T. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis. *Int J Mol Sci* **17**, 749 (2016).
17. Wang, W. & Zheng, H. Myocardial Infarction: The Protective Role of MiRNAs in Myocardium Pathology. *Front Cardiovasc Med* **8**, (2021).
18. Boon, R. A. & Dimmeler, S. MicroRNAs in myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* **12**, 135–142 (2015).
19. Campos, D. H. S. de *et al.* Obesity Preserves Myocardial Function During Blockade of the Glycolytic Pathway. *Arq Bras Cardiol* (2014) doi:10.5935/abc.20140135.
20. Azevedo, P. S., Minicucci, M. F., Santos, P. P., Paiva, S. A. R. & Zornoff, L. A. M. Energy Metabolism in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Cardiol Rev* **21**, 135–140 (2013).
21. Santos, P. P. *et al.* The Role of Lipotoxicity in Smoke Cardiomyopathy. *PLoS One* **9**, e113739 (2014).
22. Sawyer, D. B. *et al.* Role of Oxidative Stress in Myocardial Hypertrophy and Failure. *J Mol Cell Cardiol* **34**, 379–388 (2002).
23. Giordano, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *Journal of Clinical Investigation* **115**, 500–508 (2005).
24. Münzel, T., Gori, T., Keaney, J. F., Maack, C. & Daiber, A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* **36**, 2555–2564 (2015).
25. Takimoto, E. & Kass, D. A. Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension* **49**, 241–248 (2007).

26. Peoples, J. N., Saraf, A., Ghazal, N., Pham, T. T. & Kwong, J. Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med* **51**, 1–13 (2019).
27. James, A. M., Cochemé, H. M., Smith, R. A. J. & Murphy, M. P. Interactions of Mitochondria-targeted and Untargeted Ubiquinones with the Mitochondrial Respiratory Chain and Reactive Oxygen Species. *Journal of Biological Chemistry* **280**, 21295–21312 (2005).
28. Kokoszka, J. E., Coskun, P., Esposito, L. A. & Wallace, D. C. Increased mitochondrial oxidative stress in the Sod2 (+/-) mouse results in the age-related decline of mitochondrial function culminating in increased apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 2278–83 (2001).
29. Ballinger, S. W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* **38**, 1278–1295 (2005).
30. Gutierrez, J., Ballinger, S. W., Darley-USmar, V. M. & Landar, A. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids. *Circ Res* **99**, 924–932 (2006).
31. Szeto, H. H. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: Novel neuroprotective agents. *AAPS J* **8**, E521–E531 (2006).
32. Corral-Debrinski, M., Shoffner, J. M., Lott, M. T. & Wallace, D. C. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutation Research/DNAging* **275**, 169–180 (1992).
33. Knight-Lozano, C. A. *et al.* Cigarette Smoke Exposure and Hypercholesterolemia Increase Mitochondrial Damage in Cardiovascular Tissues. *Circulation* **105**, 849–854 (2002).
34. Mueller, C. F. H., Laude, K., McNally, J. S. & Harrison, D. G. Redox Mechanisms in Blood Vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**, 274–278 (2005).
35. Murphy, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal* **417**, 1–13 (2009).
36. Antonucci, S., Di Lisa, F. & Kaludercic, N. Mitochondrial reactive oxygen species in physiology and disease. *Cell Calcium* **94**, 102344 (2021).
37. Andreyev, A. Yu., Kushnareva, Yu. E. & Starkov, A. A. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Moscow)* **70**, 200–214 (2005).
38. RAZA, H., ROBIN, M.-A., FANG, J. & AVADHANI, N. G. Multiple isoforms of mitochondrial glutathione S-transferases and their differential induction under oxidative stress. *Biochemical Journal* **366**, 45–55 (2002).

39. Esposito, L. A. *et al.* Mitochondrial oxidative stress in mice lacking the glutathione peroxidase-1 gene. *Free Radic Biol Med* **28**, 754–766 (2000).
40. Van Remmen, H. *et al.* Multiple deficiencies in antioxidant enzymes in mice result in a compound increase in sensitivity to oxidative stress. *Free Radic Biol Med* **36**, 1625–1634 (2004).
41. Ohashi, M., Runge, M. S., Faraci, F. M. & Heistad, D. D. MnSOD Deficiency Increases Endothelial Dysfunction in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**, 2331–2336 (2006).
42. Rodriguez-Iturbe, B., Sepassi, L., Quiroz, Y., Ni, Z. & Vaziri, N. D. Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *J Appl Physiol* **102**, 255–260 (2007).
43. Shah, A. K., Bhullar, S. K., Elimban, V. & Dhalla, N. S. Oxidative Stress as A Mechanism for Functional Alterations in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Antioxidants* **10**, 931 (2021).
44. Bijla, M. *et al.* Microbiome interactions with different risk factors in development of myocardial infarction. *Exp Gerontol* **189**, 112409 (2024).
45. Arseneault-Bréard, J. *et al.* Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition* **107**, 1793–1799 (2012).
46. Swank, G. M. & Deitch, E. A. Role of the Gut in Multiple Organ Failure: Bacterial Translocation and Permeability Changes. *World J Surg* **20**, 411–417 (1996).
47. Brenchley, J. M. & Douek, D. C. Microbial Translocation Across the GI Tract. *Annu Rev Immunol* **30**, 149–173 (2012).
48. Han, Y. *et al.* Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Microbiol* **12**, (2021).
49. Lymperopoulos, A. Gut microbiota alterations in acute myocardial infarction: (diabetic) context is everything. *Ann Transl Med* **11**, 404–404 (2023).
50. Lei, C. *et al.* Compositional alterations of the gut microbiota in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med* **11**, 317–317 (2023).
51. Lam, V. *et al.* Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB Journal* **26**, 1727–1735 (2012).

52. Martins, D. *et al.* Oxidative Stress as a Therapeutic Target of Cardiac Remodeling. *Antioxidants* **11**, 2371 (2022).
53. Lazzarin, T. *et al.* Role of Nutrients and Foods in Attenuation of Cardiac Remodeling through Oxidative Stress Pathways. *Antioxidants* **11**, 2064 (2022).
54. Fields, M. *et al.* Mitochondria-Targeted Antioxidants, an Innovative Class of Antioxidant Compounds for Neurodegenerative Diseases: Perspectives and Limitations. *Int J Mol Sci* **24**, 3739 (2023).
55. Jiang, Q. *et al.* Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment. *Oxid Med Cell Longev* **2020**, 1–18 (2020).
56. Apostolova, N. & Victor, V. M. Molecular Strategies for Targeting Antioxidants to Mitochondria: Therapeutic Implications. *Antioxid Redox Signal* **22**, 686–729 (2015).
57. Murphy, M. P. & Smith, R. A. J. Drug delivery to mitochondria: the key to mitochondrial medicine. *Adv Drug Deliv Rev* **41**, 235–250 (2000).
58. Adlam, V. J. *et al.* Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. *The FASEB Journal* **19**, 1088–1095 (2005).
59. Murphy, M. P. Targeting lipophilic cations to mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **1777**, 1028–1031 (2008).
60. Smith, R. A. J., Porteous, C. M., Gane, A. M. & Murphy, M. P. Delivery of bioactive molecules to mitochondria *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**, 5407–5412 (2003).
61. Ross, M. F. *et al.* Rapid and extensive uptake and activation of hydrophobic triphenylphosphonium cations within cells. *Biochemical Journal* **411**, 633–645 (2008).
62. Murphy, M. P. & Smith, R. A. J. Targeting Antioxidants to Mitochondria by Conjugation to Lipophilic Cations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **47**, 629–656 (2007).
63. Dhanasekaran, A. *et al.* Supplementation of Endothelial Cells with Mitochondria-targeted Antioxidants Inhibit Peroxide-induced Mitochondrial Iron Uptake, Oxidative Damage, and Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* **279**, 37575–37587 (2004).
64. Vergeade, A. *et al.* Mitochondrial impairment contributes to cocaine-induced cardiac dysfunction: Prevention by the targeted antioxidant MitoQ. *Free Radic Biol Med* **49**, 748–756 (2010).
65. Supinski, G. S., Murphy, M. P. & Callahan, L. A. MitoQ administration prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **297**, R1095–R1102 (2009).

66. Graham, D. *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ10 improves endothelial function and attenuates cardiac hypertrophy. *Hypertension* **54**, 322–8 (2009).
67. Chandran, K. *et al.* Doxorubicin Inactivates Myocardial Cytochrome c Oxidase in Rats: Cardioprotection by Mito-Q. *Biophys J* **96**, 1388–1398 (2009).
68. Tan, Y., Nie, Y., ZhengWen, L. & Zheng, Z. Comparative effectiveness of myocardial patches and intramyocardial injections in treating myocardial infarction with a MitoQ/hydrogel system. *J Mater Chem B* **12**, 5838–5847 (2024).
69. Souza-Neto, F. V. *et al.* Mitochondrial Oxidative Stress Promotes Cardiac Remodeling in Myocardial Infarction through the Activation of Endoplasmic Reticulum Stress. *Antioxidants* **11**, 1232 (2022).
70. Rodriguez-Cuenca, S. *et al.* Consequences of long-term oral administration of the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ to wild-type mice. *Free Radic Biol Med* **48**, 161–172 (2010).
71. Smith, R. A. J. & Murphy, M. P. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ. *Ann N Y Acad Sci* **1201**, 96–103 (2010).
72. Minicucci, M. F. *et al.* Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol* **151**, 242–243 (2011).
73. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* **28**, 1-39.e14 (2015).
74. Zornoff, L. A., de Paiva, S. A., Tornero, M. T., Carvalho, M. S. & Tucci, P. J. Influence of mannitol added to the nutrient solution on the mechanical performance and on the degree of myocardial edema of isolated hearts of rats. *Arq Bras Cardiol* **64**, 225–9 (1995).
75. De Stefano, L. M., Matsubara, L. S. & Matsubara, B. B. Myocardial dysfunction with increased ventricular compliance in volume overload hypertrophy. *Eur J Heart Fail* **8**, 784–789 (2006).
76. Minicucci, M. F. *et al.* Preditores ecocardiográficos de remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio em ratos. *Arq Bras Cardiol* **97**, 502–506 (2011).
77. Zornoff, L. A. M. *et al.* Beta-Carotene Supplementation Attenuates Cardiac Remodeling Induced by One-Month Tobacco-Smoke Exposure in Rats. *Toxicological Sciences* **90**, 259–266 (2006).

78. Paiva, S. A. R. de *et al.* Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol* **81**, (2003).
79. Kruger, N. J. The Bradford method for protein quantitation. *Methods Mol Biol* **32**, 9–15 (1994).
80. Klindworth, A. *et al.* Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res* **41**, e1–e1 (2013).
81. Canuto, G. *et al.* METABOLÔMICA: DEFINIÇÕES, ESTADO-DA-ARTE E APLICAÇÕES REPRESENTATIVAS. *Quim Nova* (2017) doi:10.21577/0100-4042.20170134.
82. Pereira, B. L. B. *et al.* Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J Nutr Biochem* **46**, 117–124 (2017).
83. DEO, A., CARLSSON, J. & LINDLÖF, A. HOW TO CHOOSE A NORMALIZATION STRATEGY FOR MIRNA QUANTITATIVE REAL-TIME (QPCR) ARRAYS. *J Bioinform Comput Biol* **09**, 795–812 (2011).