Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

FILIPE PAULINO BARBOSA

PADRÕES MOLECULARES DE NF-ΚB, NRF2 e HIF-1α NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: Uma revisão sistemática

Recife
2025

FILIPE PAULINO BARBOSA

PADRÕES MOLECULARES DE NF-ĸB, NRF2 E HIF-1α NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: Uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Rosângela Ferreira Frade de Araújo

Coorientadora: Dr.ª Thaysa Walleria de Aragão Santos

Recife

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barbosa, Filipe Paulino.
Padrões Moleculares de NF-kB, NRF2 e HIF-1alpha no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Uma revisão sistemática / Filipe Paulino Barbosa. - Recife, 2025.
28 p. : il., tab.

Orientador(a): Rosângela Ferreira Frade de Araújo
Cooorientador(a): Thaysa Walleria de Aragão Santos
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.
Inclui referências.

1. Bioquímica. 2. Cardiologia. 3. Biomarcadores. 4. Hipóxia. 5. Inflamação. 6. Estresse Oxidativo. I. Araújo, Rosângela Ferreira Frade de . (Orientação). II. Santos, Thaysa Walleria de Aragão . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

FILIPE PAULINO BARBOSA

PADRÕES MOLECULARES DE NF-ĸB, NRF2 E HIF-1α NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: Uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 12 / 08 / 2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br
ROSANGELA FERREIRA FRADE DE ARAUJO
Data: 22/08/2025 08:44:41-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Rosângela Ferreira Frade de Araújo

UFPE / iLIKA / Departamento de Bioquímica

Documento assinado digitalmente
gov.br
DANYELLY BRUNESKA GONDIM MARTINS
Data: 03/09/2025 12:44:27-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª Dr.ª Danyelly Bruneska Gondim Martins

UFPE / iLIKA / Departamento de Bioquímica

Documento assinado digitalmente
gov.br
ELBA VERONICA MATOSO MACIEL DE CARVALH(
Data: 02/09/2025 14:40:07-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª Dr.ª Elva Veronica Matoso Maciel de Carvalho

UFPE / Departamento de Bioquímica

Dedico este trabalho ao Deus Pai, Seu Cristo e ao Espírito Santo, que me formaram, me escolheram, me amaram, me perdoaram, me salvaram e me mantêm.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao Senhor Deus, pela graça, iluminação e direcionamento que me deu neste trabalho. Pela fé, esperança e amor que derrama sobre mim a cada dia sem detença. E agradeço a ele por me presentear com cada pessoa citada nestes agradecimentos. “Porque d’Ele, e por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele toda gloria eternamente amém!”.

À minha orientadora Prof.ª Dr.ª Rosângela Ferreira Frade de Araújo pela inspiração de professora e cientista cristã, bem como contribuições neste trabalho e coorientadora Dr.ª Thaysa Walleria de Aragão Santos pelo cuidado e suporte.

À banca examinadora pelo tempo e apreço dedicado na avaliação deste trabalho, pelas contribuições cedidas ao mesmo e por terem feito parte do meu desenvolvimento na Bioquímica.

À toda minha família, onde destaco meus pais Jonathas e Robervânia pelo amor sacrificial e apoio incondicional. Em especial agradeço aos meus irmãos Ana Sofia e João Ricardo, vocês dois são bem mais especiais pra mim do que podem imaginar. Amo vocês!

Agradeço também ao apoio ímpar que foram na minha vida a Igreja Presbiteriana da Cidade Universitária (IPCDU), Igreja Presbiteriana em Venturosa e Igreja Presbiteriana em Bairro dos Estados. Agradeço por todos os ensinamentos e por compartilharmos momentos únicos juntos diante do Senhor.

Aos meus companheiros de graduação Adriany Ribas, Jairo Erick, Lucas Wesley, Manoella Jamilly e Miguel Antônio pelo companheirismo, apoio e por todos os momentos juntos, seja estudando pelo Google Meet ou nos almoços no RU. Nunca esquecerei!!!

Aos amigos mais chegados que um irmão Arthur Serafim, Danilo Alves e Gilberto Crasto, não tenho palavras para agradecer o quanto vocês contribuíram para a minha vida e para este trabalho. Agradeço pelo amor, pela cumplicidade, pelo companheirismo, pelo apoio, pelas orações. Deus os abençoe muito!

Ao intervalo bíblico, onde tive momentos de bálsamo e refrigério na correria da universidade.

Aos amigos João Henrique e Beatriz, John Herison, Elias Gabriel e Edinaldo e Lucas pelo apoio.

A todos que tiveram algum envolvimento neste trabalho sou muitíssimo grato!

“Ora, a fé é a certeza de coisas que se esperam, a convicção de fatos que se não veem. Pois, pela fé, os antigos obtiveram bom testemunho. Pela fé entendemos que foi o universo formado pela palavra de Deus, de maneira que o visível veio a existir das coisas que não aparecem”

Hebreus 11.1-3

BARBOSA, Filipe Paulino. **Padrões moleculares de NF-κB, Nrf2 e HIF-1α no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: uma revisão sistemática.** 2025. 58 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

Apesar dos avanços no manejo das síndromes coronarianas agudas, o infarto agudo do miocárdio (IAM) permanece associado a elevada morbimortalidade, sendo suas respostas inflamatórias e adaptativas mediadas por fatores de transcrição chave. Neste trabalho, realizamos uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA 2020 (protocolo registrado no PROSPERO) para investigar os padrões de expressão de NF-κB, HIF-1α e Nrf2 em pacientes adultos com IAM. NF-κB pode, no contexto imunológico, ser ativado pelo reconhecimento de padrões associados ao dano de corrente do infarto. Nrf2 está envolvido com a redução da morte celular por apoptose, pelo dano mitocondrial, além de sua ação inflamatória já bem documentada. HIF-1α envolve-se com a adaptação celular diante do contexto da hipóxia, trazendo às células uma plasticidade fisiológica maior em condições anormais. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, Embase e Lilacs/BVS, utilizando descritores relacionados a “myocardial infarction”, “transcription factors”, “risk stratification”, “NF-κB”, “HIF-1α” e “Nrf2”, não foram implementados filtros de data de publicação. Foram obtidos, após a pesquisa nas fontes de dados, 924 artigos que foram submetidos a remoções de duplicatas e uma subsequente seleção. A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: leitura do título e resumo e a leitura integral do artigo. Ambas as etapas foram feitas em duplo cego. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controle e coortes que avaliassem biomarcadores inflamatórios e de hipóxia em amostras humanas por biologia molecular. Quatro estudos atenderam aos critérios de elegibilidade. A avaliação de risco de viés (Jadad) revelou dois estudos com pontuações superiores a 3 (boa qualidade metodológica), enquanto outros dois com pontuação inferior a 3 (qualidade moderada a baixa, seguindo os padrões da escala). Concluímos que NF-κB e HIF-1α são marcadores significativos das respostas inflamatória e adaptativa no IAM devido à modulação do primeiro por intervenções como reabilitação cardíaca e eritropoietina e pela correlação do segundo com a magnitude da área infartada e com outros marcadores de proteção celular. Entretanto, a ausência de estudos sobre Nrf2 constitui uma lacuna crítica no entendimento dos mecanismos antioxidantes. Novas pesquisas poderiam incorporar a via Nrf2 para complementar a caracterização molecular do dano e do reparo pós-IAM abrindo caminho para estratégias terapêuticas personalizadas.

Palavras-chave: Isquemia-reperfusão. Biomarcadores. Hipóxia. Inflamação. Estresse Oxidativo.

BARBOSA, Filipe Paulino. **Molecular patterns of NF-κB and HIF-1α in acute myocardial infarction with ST segment elevation: a systematic review.** 2025. 58 pages. Undergraduate Thesis (Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Despite advances in the management of acute coronary syndromes, acute myocardial infarction (AMI) remains associated with high morbidity and mortality, with its inflammatory and adaptive responses mediated by key transcription factors. In this study, we conducted a systematic review following PRISMA 2020 guidelines (protocol registered in PROSPERO) to investigate the expression patterns of NF-κB, HIF-1α, and Nrf2 in adult patients with AMI. NF-κB can, in the immunological context, be activated by the recognition of damage-associated molecular patterns resulting from infarction. Nrf2 is involved in reducing cell death by apoptosis and mitochondrial damage, in addition to its well-documented anti-inflammatory role. HIF-1α is associated with cellular adaptation to hypoxic conditions, providing greater physiological plasticity under abnormal circumstances. Searches were conducted in the PubMed, Embase, and Lilacs/BVS databases using descriptors related to "myocardial infarction," "transcription factors," "risk stratification," "NF-κB," "HIF-1α," and "Nrf2," with no publication date filters applied. A total of 924 articles were retrieved, underwent duplicate removal, and were subsequently screened. Article selection was performed in two stages: title and abstract screening, followed by full-text reading. Both stages were conducted in a double-blind manner. Randomized clinical trials, case–control studies, and cohort studies evaluating inflammatory and hypoxia biomarkers in human samples using molecular biology techniques were included. Four studies met the eligibility criteria. Risk of bias assessment (Jadad) revealed two studies with scores above 3 (good methodological quality), while two others scored below 3 (moderate to low quality according to the scale). We concluded that NF-κB and HIF-1α are significant markers of inflammatory and adaptive responses in AMI, due to modulation of the former by interventions such as cardiac rehabilitation and erythropoietin, and the correlation of the latter with infarct size and other markers of cellular protection. However, the absence of studies on Nrf2 represents a critical gap in understanding antioxidant mechanisms. Further research should incorporate the Nrf2 pathway to complement the molecular characterization of damage and repair post-AMI, paving the way for personalized therapeutic strategies.

Key words: Ischemia–reperfusion. Biomarkers. Hypoxia. Inflammation. Oxidative stress.

LISTA DE ILUSTAÇÕES

Figura 1 - Padrões eletrocardiográficos da Síndrome Coronariana Aguda 19

Figura 2 - Internações (2015 - 2024) e óbitos por ocorrência (2015 - 2023) por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil 20

Figura 3 - Principais causas de morte a cada 100.000 habitantes de 2015 a 2021 no Brasil. 21

Figura 4 - Mecanismos de Formação da Placa Aterosclerótica 23

Figura 5 - Mecanismo metabólico da trombogênese 24

Figura 6 - Diapedese e mecanismo de morte de cardiomiócitos após infarto agudo do miocárdio. 27

Figura 7 - Via de sinalização de NF-κB por ativação de TLR 30

Figura 8 - Vias canônica e não canônica de ativação e inibição de Nrf2. 33

Figura 9 - Crosstalk entre NF-kB e Nrf2 via regulação redox 34

Figura 10 - Via de ativação e inativação de HIF-1α 36

Figura 11 - Interações moleculares entre as vias de NF-κB, Nrf2 e HIF-1α 38

Figura 12 - Fluxograma de seleção de estudos conforme PRISMA 2020. 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Domínios estruturais de Nrf2 e suas respectivas funções. 32

Tabela 2 - Comandos de busca para pesquisa sistemática 41

Tabela 3 - Critérios de Inclusão e Exclusão. 42

Tabela 4 - Critérios Jadad para avaliação de qualidade dos artigos. 43

Tabela 5 - Principais informações dos artigos incluídos no estudo. 45

Tabela 6 - Classificação dos artigos incluídos na revisão de acordo com a escala Jadad 46

Tabela 7 - Resumo das principais características metodológicas e populacionais dos artigos inclusos. 47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE	4-hidroxinonenal
βTrCP	Proteína Contendo Repetições de β-Transducina
ADP	Adenosina Difosfato
AKT	Serina/Treonina Quinase
ATP	Adenosina Trifosfato
BRA	Bloqueadores de Receptores da Angiotensina
BRAC1	Proteína de Susceptibilidade ao Câncer de Mama Tipo 1
CBP	Proteína de Ligação CREB
CK-MB	Creatina Quinase MB
cTn	Troponina Cardíaca
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos
DD	Domínios de Morte
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
FSP1	Proteína Supressora de Ferroptose 1
FTH1	Cadeia Pesada de Ferritina 1
GPIb-V-IX	Glicoproteína Ib-V-IX
GPIIb-IIIa	Glicoproteína IIb-IIIa
GPVI	Glicoproteína VI
GPX	Glutationa Peroxidase
HDAC3	Histona Desacetilase Tipo 3
HO-1	Heme Oxigenase-1
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IIS	Índice Imunoinflamatório Sistêmico
IL	Interleucinas

IR	Isquemia-Reperfusão
IRAK	Quinase Associada ao Receptor de Interleucina-1
Keap1	Proteína Associada a ECH
LDH	Lactato Desidrogenase
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAPK	Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos
MCP-1	Proteína Quimioatraente de Monócito-1
mPTP	Poros de Transição de Permeabilidade Mitocondrial
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NFKBIA	Inibidor Alfa do Fator Nuclear do Intensificador do Gene da Cadeia Leve kappa em Células B
NLRP3	Receptor da Família NLR Contendo Domínio Pirina 3
NO	Óxido Nítrico
Nox	NADPH oxidase
$O_2^{\bullet -}$	Ânion Superóxido
$ONOO^-$	Peroxinitrito
OMS	Organização Mundial da Saúde
ox-LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
PAMP	Padrões Moleculares Associados ao Dano
PCG-1α	Coativador PPARγ-1α
PI3K	Fosfoinositídeo-3 Quinase
PHD	Prolil Hidrolase
PPARγ	Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissomo
PPRE	Elementos de Resposta do Proliferador de Peroxissomo
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RXRα	Receptor α Retinóide X
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SOD-1	Superóxido Dismutase-1
TCFA	Fibroateroma de Capa Fina
TIR	Receptor Toll/Interleucina 1

TLR	Receptor do Tipo Toll
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alpha
TxA_2	Tromboxano A_2
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial
vWF	Fator de von Willebrand
XO	Xantina Oxidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 19
2.1 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO 19
2.1.1 Definição e Classificação das Síndromes Coronarianas Agudas 19
2.1.2 Manifestações Clínicas e Epidemiologia 20
2.1.3 Diagnóstico e Tratamento 21
2.1.4 Fisiopatologia 22
2.1.4.1 Aterosclerose 22
2.1.4.2 Isquemia e morte celular 23
2.2 MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES ENVOLVIDOS NO IAM 25
2.2.1 Resposta Inflamatória no IAM 25
2.2.1.1 Mecanismos celulares 26
2.2.1.2 Mecanismos moleculares 27
2.2.2 Estresse Oxidativo e Isquemia-Reperfusão Miocárdica 28
2.3 FATORES DE TRANSCRIÇÃO ENVOLVIDOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E OXIDATIVA 29
2.3.1 Fator Nuclear Kappa B (NF-κB) 29
2.3.1.1 Regulação de genes pró-inflamatórios 30
2.3.1.2 Papel defensor e danoso do NF-κB na isquemia-reperfusão 31
2.3.2 Fator Nuclear Relacionado Ao Fator Eritroide 2 (Nrf2) 31
2.3.2.1 Ativação e Regulação de Nrf2 32
2.3.2.2 Papel cardioprotetor de Nrf2 na isquemia-reperfusão 33
2.3.2.3 Modulação da Resposta Inflamatória 34
2.3.3 Fator Induzido Por Hipóxia (HIF) 35
2.3.3.1 Estrutura, Regulação e Ativação 35
2.3.3.2 Papel na resposta inflamatória e antioxidante 36
2.4 INTERAÇÕES ENTRE NF-κB, Nrf2 E HIF 37
3 OBJETIVOS 39
3.1 OBJETIVO GERAL 39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 39
4 METODOLOGIA 40
4.1 DESENHO EXPERIMENTAL 40

4.2 PESQUISA SISTEMÁTICA 40
4.3 TRIAGEM DOS ARTIGOS 41
4.3.1 Remoção de Duplicatas 41
4.3.2 Seleção dos Artigos 41
4.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão. 42
4.3.4 Avaliação do Risco Viés 42
5 RESULTADOS 44
5.1 OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS 44
5.2 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS 45
5.3 OBTENÇÃO DOS DADOS 46
6 DISCUSSÃO 49
6.1 NF-κB 50
6.2 HIF-1α 51
6.3 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES 51
7 CONCLUSÃO 52
REFERÊNCIAS 53

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos últimos avanços nos estudos das doenças coronarianas agudas, a incidência de morbidade e mortalidade continuam elevadas nos contextos regionais, nacional e mundial. Além de ser uma doença de alto impacto clínico e financeiro, o infarto agudo do miocárdio (IAM) se correlaciona à presença de comorbidades (diabetes, obesidade, etc.) e ao envelhecimento, sendo estes fatores predisponentes da doença (Neto et al., 2024).

O IAM consiste em um evento trombótico decorrente de uma isquemia (diminuição da demanda de oxigênio) suficientemente grave a ponto de gerar necrose nos cardiomiócitos (Boateng; Sanborn, 2013). As classificações do IAM são definidas de acordo com o eletrocardiograma (ECG), seus subtipos estão relacionados com a sua etiologia: IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e IAM sem supra do segmento ST (IAMSSST). Por apresentar uma oclusão total da artéria coronariana, o IAMCSST está mais associado a infartos com maiores proporções e riscos. Com isso, a necrose miocárdica é maior e o processo inflamatório subsequente se torna mais intenso (Vogel et al., 2019). Assim que a isquemia é instaurada um processo inflamatório é estimulado como resposta.

O processo inflamatório é iniciado devido ao reconhecimento de padrões moleculares associados ao dano (DAMP) por receptores de membrana. Dentre eles abordamos o TLR4, receptor da família TLR (receptores do tipo Toll), que reconhece esses DAMPs e inicia a expressão de uma gama de genes pró-inflamatórios através da translocação do NF-κB (Fator Nuclear kappa B) para o núcleo celular, o qual pode ativar e inibir a expressão de diversos genes (Pluijmert; Atsma; Quax, 2021). Na progressão da doença, o NF-κB está envolvido na resposta inflamatória e no processo de remodelamento cardíaco que leva a disfunção ventricular e consequente aumento da mortalidade *in vivo* (Onai et al., 2007).

Devido a isquemia-reperfusão (IR), desenvolve-se um perfil de hipóxia nos cardiomiócitos, estimulando mecanismos adaptativos para tal condição (Pan et al., 2024). Quando ocorre a reperfusão, as mitocôndrias das células lesadas são sobrecarregadas pelo oxigênio, cuja metabolização ineficaz leva a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Algumas vias são utilizadas para adaptação e citoproteção no contexto de hipóxia e estresse oxidativo: as mediadas pelo Nrf2 (Fator

Nuclear Eritróide 2 relacionado ao Fator 2) e as mediadas pelo HIF-1α (Fator Induzido por Hipóxia) (Cadenas, 2018).

A estabilização e ativação do Nrf2 ocorrem devido ao estresse oxidativo, uma vez que em condições normais é constitutivamente regulado e degradado (Tonelli; Chio; Tuveson, 2018). Nrf2 é um fator de transcrição que está relacionado com a regulação de genes clássicos antioxidantes e de desintoxicação, por exemplo, da superóxido dismutase-1 (SOD-1), catalase, glutationa, etc. No contexto cardiovascular, a atuação do Nrf2 se faz presente no processo aterosclerótico, na isquemia e na insuficiência cardíaca devido ao caráter oxidativo nestas doenças (Chen; Maltagliati, 2018). Apesar de serem ativados no processo oxidativo, NF-κB e Nrf2 possuem finalidades bioquímicas distintas onde um se comporta como regulador do outro estimulando elementos pró e anti-inflamatórios, respectivamente (Chen; Maltagliati, 2018; Guo et al., 2020).

No processo isquêmico, o HIF-1α apresenta-se como um sensor molecular sob o qual a célula se adaptará à baixa disponibilidade de oxigênio. Portanto, o HIF-1α pode nos servir como um potencial avaliador da resposta celular e tecidual do cenário pós-infarto no que tange ao contexto de hipóxia. No contexto do IAM, o NF-κB é estimulado via receptores TLR4 para a produção de interleucinas e outros elementos pró-inflamatórios. No entanto, HIF-1α surge como um mecanismo para mediar a intensidade deste mecanismo inflamatório visando uma resposta imune mais efetiva e controlada. O HIF-1α pode ser estimulado canonicamente por TLR4 (mesmo receptor do NF-κB) (van der Pouw Vkraan et al., 2014).

Considerando as formas como NF-κB, Nrf2 e HIF-1α são ativados, como se relacionam entre si e com o IAM, é importante uma investigação de padrões moleculares destes fatores de transcrição em pacientes infartados, com o propósito de serem aplicados para uma avaliação mais detalhada do infarto.

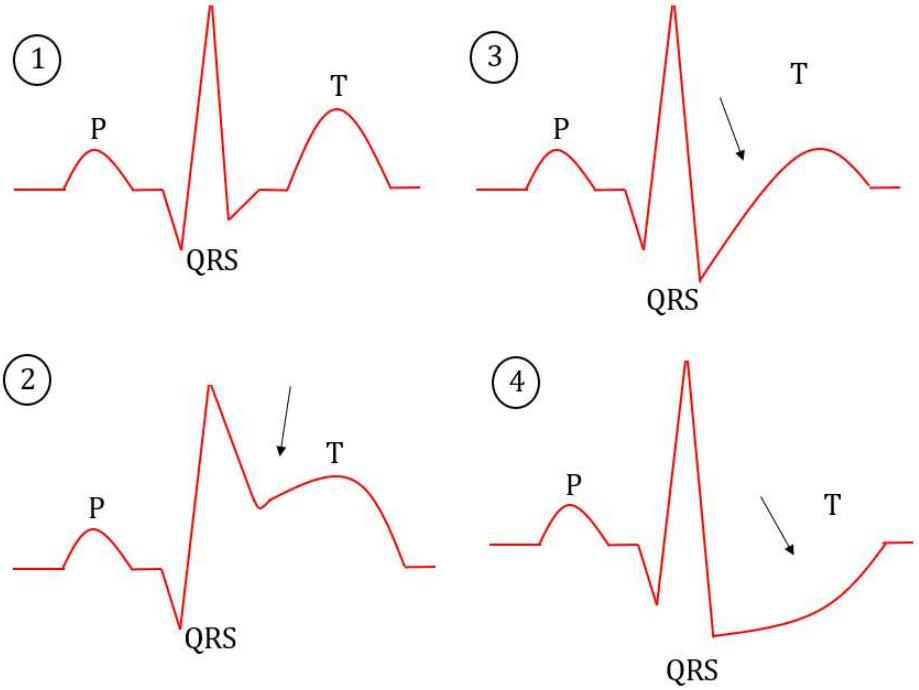
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

2.1.1 Definição e Classificação das Síndromes Coronarianas Agudas

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) define a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) como um espectro de condições clínicas (sinais e sintomas) decorrentes de uma redução repentina do fluxo sanguíneo coronariano (Byrne et al., 2023). A ocorrência de uma SCA em um indivíduo pode variar de acordo com diversos fatores tais como a interação endotelial e o perfil hemodinâmico do paciente, dentre outros (Santos et al., 2023). A SCA engloba três principais manifestações clínicas: IAM com supradesnivelamento de ST (IAMCSST), IAM sem supra de ST (IAMSSST) e angina instável (isquemia miocárdica sem ocorrência de necrose), destas três a primeira é a manifestação mais aguda (Vogel et al., 2019). Estas manifestações são definidas clinicamente, pelo eletrocardiograma (ECG), como demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Padrões eletrocardiográficos da Síndrome Coronariana Aguda



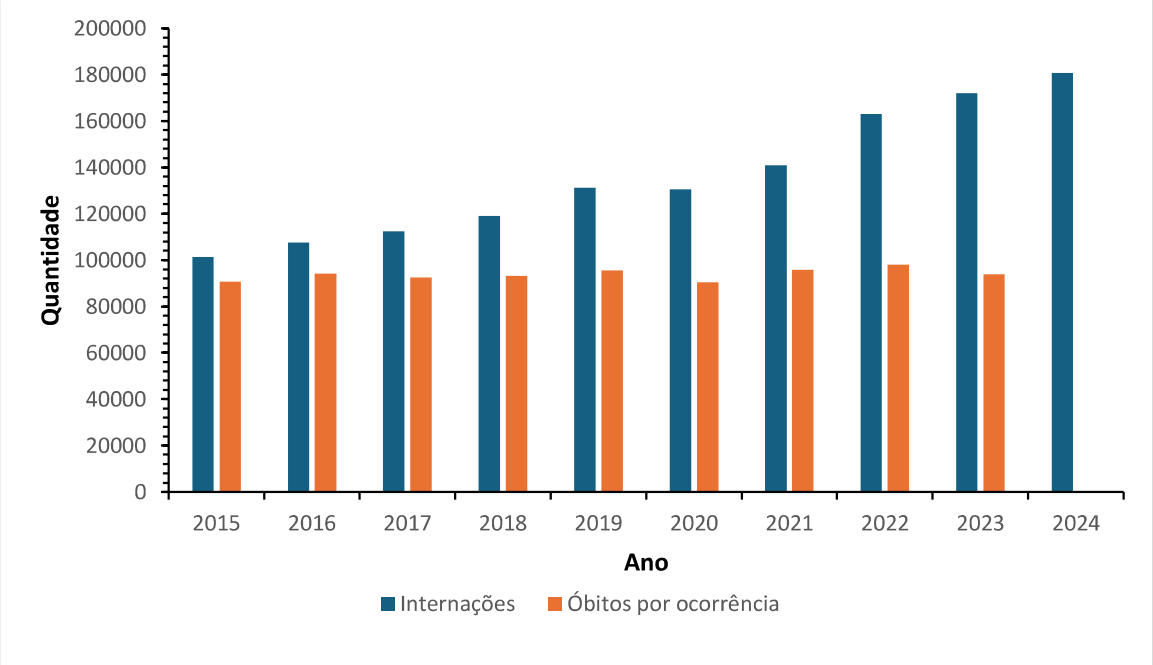
Fonte: Elaboração Própria. 1 – Eletrocardiograma (ECG) normal; 2 – ECG com IAMCSST; 3 – ECG com IAMSSST com depressão da onda T; 4 – ECG com IAMSSST com inversão da onda T.

2.1.2 Manifestações Clínicas e Epidemiologia

Dentre os sinais e sintomas presentes no IAM, destacam-se: mal-estar, fraqueza, dor ou desconforto no peito, irradiação de dor no braço esquerdo, dispneia, arritmias ventriculares e paradas cardíacas (Sasso et al., 2024; Elendu et al., 2023). Manifestações tais como pericardite/miocardite localizada, cardiomiopatia de Takotsubo e aneurisma do ventrículo esquerdo são responsáveis por falsos-positivos de IAMCSST (Riley; McCabe, 2016).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e invalidez no Brasil e no mundo, e quando observamos a epidemiologia das manifestações da SCA, o IAMCSST é o que se destaca quando tratamos de morbidade e mortalidade (Ritt et al., 2024). Elendu et al. (2023), em uma revisão, destacam três determinantes significativos para o infarto do miocárdio com supra de ST no Brasil, avaliando a relação do risco com outros fatores como idade (idosos), sexo (homens) e fatores socioeconômicos. Estes mesmos fatores de risco são elencados por Ritt et al. (2024) numa análise do cenário brasileiro (Figura 2).

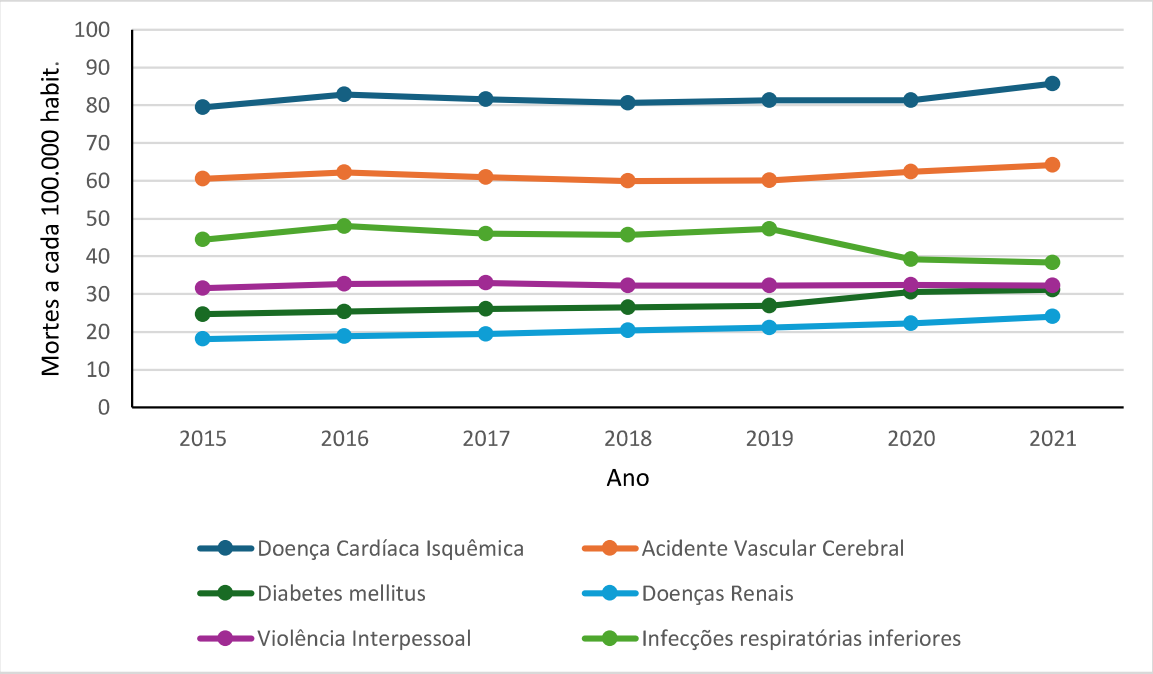
Figura 2 - Internações (2015 - 2024) e óbitos por ocorrência (2015 - 2023) por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS.

No Brasil, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Figura 3), as doenças isquêmicas coronarianas lideram dentre as principais causas de morte a cada 100.000 habitantes há anos. A exceção se mostrou apenas em 2020-2021 em decorrência da pandemia de Covid-19 que apresentou, respectivamente, as taxas de 113,49 e 219,49 mortes a cada 100.000 habitantes.

Figura 3 - Principais causas de morte a cada 100.000 habitantes de 2015 a 2021 no Brasil.



Fonte: Organização Mundial da Saúde.

2.1.3 Diagnóstico e Tratamento

Na utilização de marcadores bioquímicos no diagnóstico laboratorial destaca-se a troponina cardíaca (cTnI ou cTnT), que é bem documentada para o diagnóstico diferencial com a angina instável. A cTn destaca-se devido a sua alta especificidade e sensibilidade com lesões cardíacas. Na avaliação clínica é de total importância a análise do ECG por um cardiologista. O ECG é essencial para diferenciar a presença ou ausência do supradesnivelamento do segmento ST, e para seguir com tratamento mais adequado. Técnicas avançadas em imagem também são utilizadas na prática clínica: ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e angiografia coronária. Apesar de todos estes métodos no processo diagnóstico, o mais importante é que

este seja o mais precoce e o mais preciso possível (Mair et al., 2018; Oliveira et al., 2024; Elendu et al., 2023).

O tratamento inicial consiste na terapia de reperfusão, que pode ser por intervenção coronária percutânea (ICP) primária ou terapia trombolítica. Enquanto a primeira consiste na remoção mecânica do trombo por intervenção cirúrgica, a segunda se dá pelo uso de ativadores de plasminogênio tecidual para a dissolução do trombo e reestabelecimento do fluxo sanguíneo. Na terapia médica adjuvante destacam-se: terapia antiplaquetária e anticoagulante (redução de eventos trombóticos); betabloqueadores (redução da frequência cardíaca e pressão arterial); inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) (remodelamento ventricular e prevenção de insuficiência cardíaca); e estatinas (recomendado para pacientes dislipidêmicos) (Elendu et al., 2023).

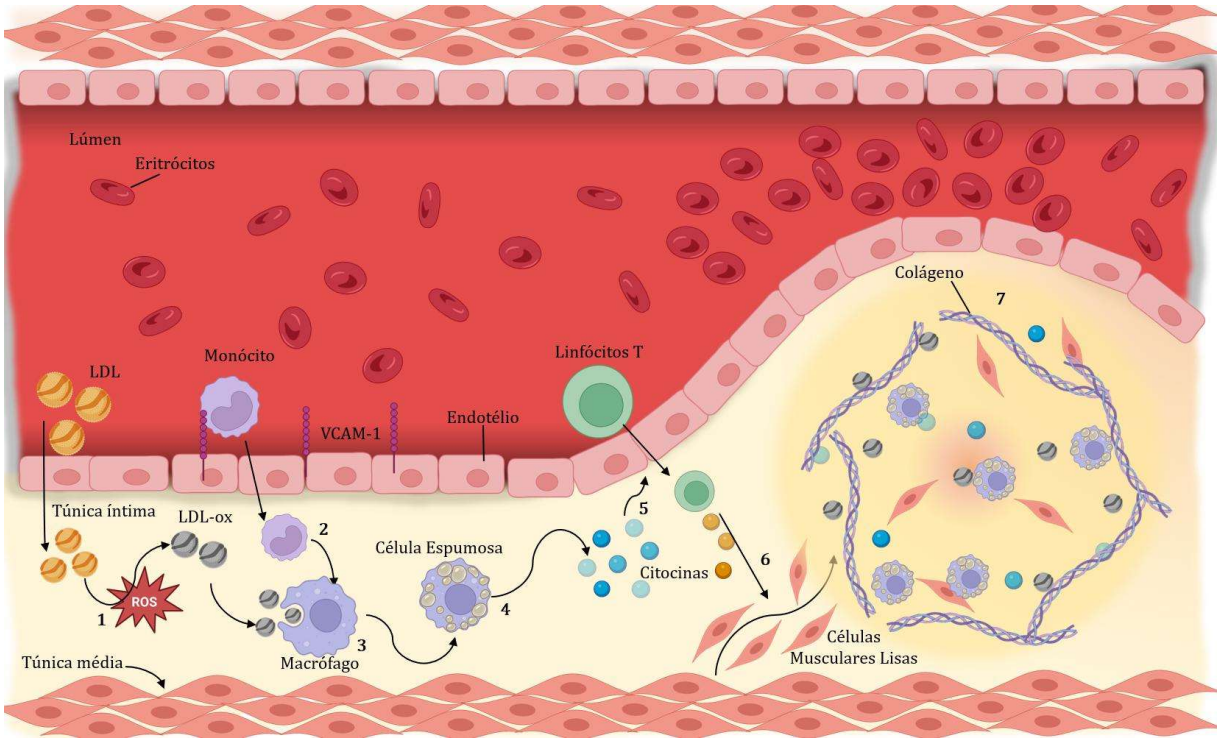
2.1.4 Fisiopatologia

2.1.4.1 Aterosclerose

A palavra “aterosclerose” tem sua etiologia do grego *athere*, que significa “mingau”, “substância pastosa” e *skleros*, “duro”, “endurecido”. Este termo advém justamente para descrever a consistência do depósito lipídico na camada subendotelial (Fan; Watanabe, 2022). O termo foi empregado pela primeira vez por Felix Marchand em 1904, que também relacionou este processo com a obstrução das artérias (Konstantinov; Mejevoi; Anichkov, 2006).

A aterosclerose pode ser definida patologicamente como um processo inflamatório crônico resultante do acúmulo de colesterol LDL (Lipoproteína de baixa densidade) na camada íntima do endotélio das artérias, como demonstrado na Figura 4. Ocorre, devido a isso, o recrutamento de monócitos (que se diferenciarão em macrófagos) e outras células imunes. Esse processo é modelado por citocinas inflamatórias e todo esse aparato é denominado de placa aterosclerótica (Kobiyama; Ley, 2018).

Figura 4 - Mecanismos de Formação da Placa Aterosclerótica



Fonte: Adaptado de Je; Lee (2021). 1 – ROS oxidam LDLs advindas do lúmen para a túnica íntima; 2 – Diapedese de monócitos e sua diferenciação em macrófagos; 3 – Macrófagos fagocitam LDL-ox formando células espumosas; 4 – Células espumosas produzem citocinas; 5 – Citocinas contribuem para a diapedese de linfócitos T; 6 – As células T, por sua vez produzem citocinas que influenciam na migração de células musculares lisas para a formação da placa.

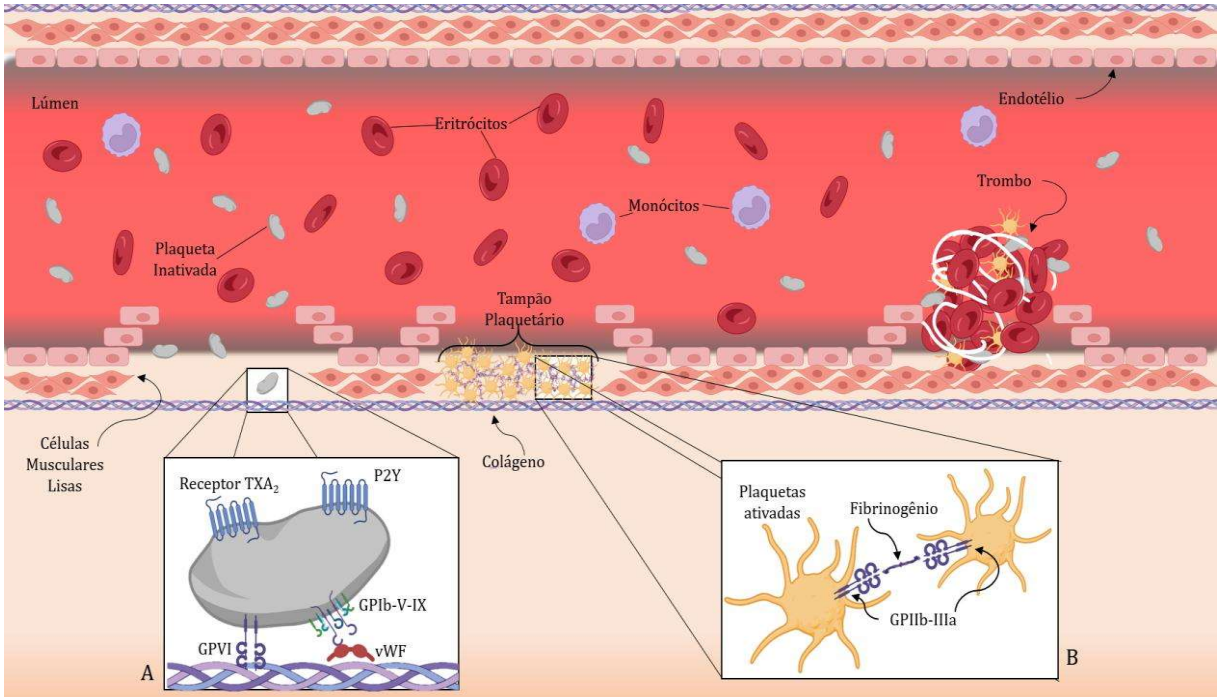
No contexto do IAM, o aumento do risco de ruptura da lesão aterosclerótica ocorre devido a presença de um grande núcleo lipídico central, alta infiltração de células inflamatórias, carência de células musculares lisas e a presença de uma fina camada fibrosa como elucidado; quando observada nessas condições, é definida como placa vulnerável ou fibroateroma de capa fina (TCFA), sendo a causa mais recorrente em casos de IAM (Vogel et al., 2019; Crea; Libby, 2017). Por esse processo não ser exclusivo na fisiopatologia do IAM, estudos levantam a terminologia “paciente vulnerável” para classificar indivíduos suscetíveis a SCA ou morte súbita cardíaca tendo como parâmetro a própria placa aterosclerótica, sangue ou a vulnerabilidade miocárdica do paciente (Naghavi et al., 2003).

2.1.4.2 Isquemia e morte celular

A ruptura da placa aterosclerótica se estabelece como um divisor de águas na fisiopatologia do IAM, pois, a formação de trombos a partir deste evento é o que

determina a gravidade dos eventos conseguintes: a isquemia e a necrose. A ruptura da placa expõe o colágeno da matriz subendotelial. Inicialmente ocorre a adesão plaquetária através da interação entre o complexo GPIb-V-IX (Glicoproteína Ib-V-IX) e o Fator de von Willebrand (vWF). O colágeno, ao se ligar com GPVI (Glicoproteína VI), iniciam a ativação plaquetária para a liberação dos chamados agonistas de segunda onda, por exemplo, ADP (Adenosina difosfato) e TxA_2 (Tromboxano A2), para amplificação da ativação e recrutamento de mais plaquetas até o local lesado. Ocorre ainda a agregação plaquetária através da GPIIb-IIIa (Glicoproteína IIb-IIIa) (Figura 5) (Stegner; Nieswandt, 2010; Ziegler; Wang; Peter, 2019).

Figura 5 - Mecanismo metabólico da trombogênese



Fonte: Elaboração própria. A – Adesão plaquetária; B – Agregação plaquetária.

Caso a ação trombogênica seja persistente, o trombo formado gera a oclusão coronária. Rapidamente os níveis de ATP (Adenosina trifosfato) sofrem uma diminuição devido a depleção do metabolismo aeróbico. Junto a isso, o aumento de lactato e outros metabólicos interferem no equilíbrio eletrolítico e, consequentemente, na contratilidade cardíaca. Ao todo, esse processo decorrente da ausência de oxigênio devido a oclusão arterial é o processo isquêmico (Vogel et al., 2019). Se o tempo da isquemia for curto (<15 – 20min), as lesões podem ser consideradas reversíveis, no

caso da realização da reperfusão. No entanto, caso os tecidos não recebam sangue por um tempo maior (entre 20 e 30 min), considera-se a presença de lesões irreversíveis aos cardiomiócitos. Estas ocorrências estão intimamente ligadas com os níveis de ATP e lactato no decorrer do tempo (Frangogiannis, 2015).

A queda abrupta dos níveis de ATP afeta a ação da ATPase de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático/endoplasmático e da ATPase de Ca^{2+} da membrana plasmática. Estas enzimas são responsáveis pelo transporte de Ca^{2+} para os sistemas reticulares e para o meio extracelular, respectivamente (Zhihao et al., 2020). A ausência dessas enzimas corrobora no acúmulo de Ca^{2+} no citosol. No contexto isquêmico, a entrada do Ca^{2+} na mitocôndria serve como um mecanismo compensatório contra o gradiente de concentração, no entanto, decorre na abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) na membrana interna. A abertura dos mPTP leva a perda do potencial de membrana, cessando a síntese de ATP e a tumefação mitocondrial (Frangogiannis, 2015).

O processo de morte celular, no contexto isquêmico do infarto, é multifacetado. No IAM são relatados diversos modos de lesão e morte celular: autofagia, necroptose, oncose (lesão por inchaço) e apoptose. As duas últimas são iniciadas pelo mecanismo descrito acima. A necroptose é um tipo de morte celular que é estimulado pela ativação de receptores TLR e de receptores de TNF-α (Fator de Necrose Tumoral alpha) (Buja, 2022).

2.2 Mecanismos Celulares e Moleculares Envolvidos no IAM

2.2.1 Resposta Inflamatória no IAM

A inflamação consiste em um conjunto de respostas fisiológicas a estímulos nocivos ao organismo, podendo ser infecciosos (bactérias, parasitas, vírus) ou não infecciosos (danos físicos, químicos ou biológicos). A resposta aos primeiros é iniciada pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), enquanto o segundo, pelos padrões associados ao dano, os DAMPs. O propósito do processo inflamatório é a restauração da homeostase tecidual. Histologicamente é caracterizado pelo calor, tumor, rubor, dor e perda da função em determinados casos (Chen et al., 2017; Gatto; Ferreira Mota; Okoshi, 2023).

Uma compreensão mais profunda dos processos inflamatórios se faz necessária em diferentes níveis organizacionais do ser humano no contexto do infarto agudo. O índice imunoinflamatório sistêmico (IIS), por exemplo, avalia, a partir de índices hematológicos, o risco de diferentes contextos encontrado no processo aterosclerótico através da seguinte equação (Gur et al., 2022).

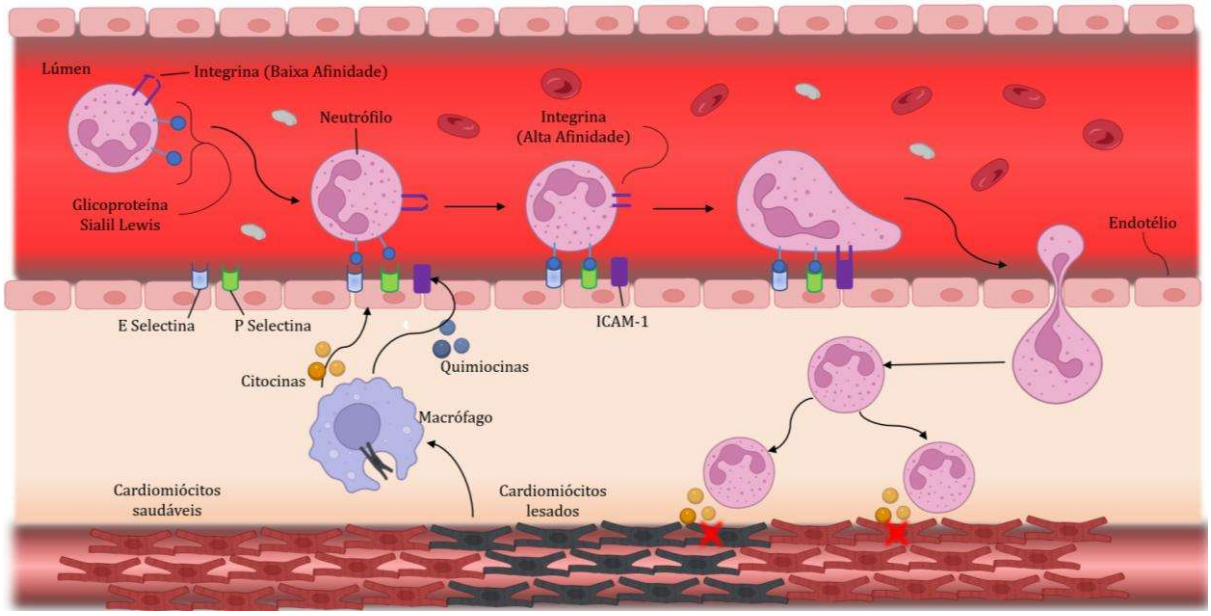
$$IIS = \frac{Contagem\ total\ de\ plaquetas \times Contagem\ de\ neutrófilos}{Contagem\ de\ linfócitos}$$

Saylik e Akbulut (2022) e Zhu et al. (2023) relacionaram o aumento IIS com desfechos clínicos adversos em pacientes com IAMCSST. Altunova et al. (2023) conseguiu observar resultados parecidos ao comparar o IIS com o desfecho relacionado com o Residual Systax Score dos pacientes.

2.2.1.1 Mecanismos celulares

Células endoteliais localizadas próximo ao local lesado iniciam um processo de liberação de fatores estimulantes da inflamação, além de quimiocinas e fatores de crescimento que atrairão leucócitos para a área danificada. As primeiras células a serem atraídas são os neutrófilos. Na luz do vaso, os neutrófilos são capturados pelas células endoteliais, desaceleram através da rolagem na parede do vaso e, ao parar totalmente, transmigram para os tecidos, onde eliminam cardiomiócitos mortos por estresse oxidativo e ocorre a liberação de proteases, como também exercem papel citotóxico em cardiomiócitos viáveis, o que prolonga a lesão por isquemia, como é demonstrado na Figura 6 abaixo (Frangogiannis, 2014; Marchini; Mitre; Wolf, 2021).

Figura 6 - Diapedese e mecanismo de morte de cardiomiócitos após infarto agudo do miocárdio.



Fonte: Adaptado de Grönloh, Arts e Van Buul (2021). O processo de eliminação de cardiomiócitos saudáveis ocorre de acordo com a liberação de quimiocinas e citocinas pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos). Neutrófilos transmigram para o tecido e eliminam as células lesadas, mas também se torna citotóxico para células saudáveis. ICAM-1 (Molécula de Adesão Intercelular-1).

Além dos neutrófilos, são recrutados outros leucócitos: monócitos e linfócitos. Os monócitos se diferenciam em macrófagos. Estes englobam os antígenos e apresenta-os ao sofrer fagocitose, além de produzir citocinas que modulam a resposta imune ao dano. Já os linfócitos estão envolvidos com a modulação da inflamação e reconhecimento de anticorpos (Chen et al., 2017).

2.2.1.2 Mecanismos moleculares

A compreensão do microambiente inflamatório se faz necessário devido ao seu papel na inicialização e sustentação dos estímulos patológicos envolvidos não somente em doenças cardiometabólicas, mas em outras patologias. No contexto da aterosclerose, o acúmulo de LDL nas regiões subendoteliais das artérias estimula a oxidação destas por EROs (espécies reativas de oxigênio), convertendo-as em ox-LDL (LDL oxidadas). É descrito na literatura que no endotélio as ox-LDL ativam NF-κB via TLR, induzindo a expressão de diferentes interleucinas (IL-6 e IL-8, por exemplo) e de Proteína Quimioatraente de Monócito-1 (MCP-1), que amplifica o recrutamento leucocitário supracitado (Guo et al., 2020; Liu et al., 2025).

Num processo prolongado da inflamação na aterosclerose, ocorre a formação do inflamossoma composto por NLRP3 (receptor da família NLR contendo domínio pirina 3) e caspase 1, que ao ser ativado é responsável pela clivagem de pró-IL-1β e pró-IL-18, que estão também envolvidas no processo de morte celular por piropitose. A expressão do inflamossoma NLRP3 ocorre tanto em leucócitos, como também nos próprios cardiomiócitos, além de outras células como hepatócitos e neurônios (Duez; Pourcet, 2021).

2.2.2 Estresse Oxidativo e Isquemia-Reperfusão Miocárdica

O estresse oxidativo é um conceito basilar para as compreensões fisiológica e patológica envolvendo o metabolismo redox. Sua definição consiste em um desequilíbrio entre elementos oxidante e antioxidantes, onde há um predomínio do primeiro em detrimento do segundo (Sies, 2020). Dentro do contexto do estresse oxidativo visualizamos os agentes atuantes da sinalização redox: as espécies reativas. Estas moléculas são quimicamente reativas, com baixo peso molecular, podendo ser subprodutos da metabolização do nitrogênio, enxofre, oxigênio, halogênio, dentre outros. As EROs podem ser classificadas como radicais livres: $O_2^{\bullet -}$ (ânion superóxido), HO^- (radical hidroxila), NO (óxido nítrico), etc.; e não radicais livres: H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) (Sies, 2020; Moris et al., 2017).

No contexto da isquemia, a diminuição do suprimento de oxigênio estimula o tecido a uma metabolização anaeróbica pela depleção do oxigênio para a via oxidativa de produção de ATP, a fosforilação oxidativa. Consequentemente, ações fisiológicas dependentes de ATP são comprometidas, como as ATPases de Na^+, K^+, H^+, Ca^{2+}, que comandam funções como a contração muscular cardíaca e a sobrevida dos cardiomiócitos. No entanto, apesar de haver uma baixa na disponibilidade de O_2, estudos também relatam a presença de EROs na isquemia (Frangogiannis, 2015; Cadenas, 2018).

A reperfusão é a ocasião em que é mais relatada a presença de ERO. Isso ocorre devido à sobrecarga da mitocôndria pelos altos níveis de O_2, que gera quantidades de $O_2^{\bullet -}$ excedente aos antioxidantes endógenos. A partir daqui são relatadas diversas formas de produção de ERO: ativação da xantina oxidase (XO), ativação de vias Nox (NADPH oxidase) – com destaque para Nox2 e Nox4 – e

produção excessiva de $ONOO^-$ (peroxinitrito) resultante da reação entre $O_2^{\bullet -}$ e o óxido nítrico (NO) (Zhou; Chuang; Zuo, 2015; Cadenas, 2018).

2.3 Fatores De Transcrição Envolvidos Na Resposta Inflamatória E Oxidativa

2.3.1 Fator Nuclear Kappa B (NF-κB)

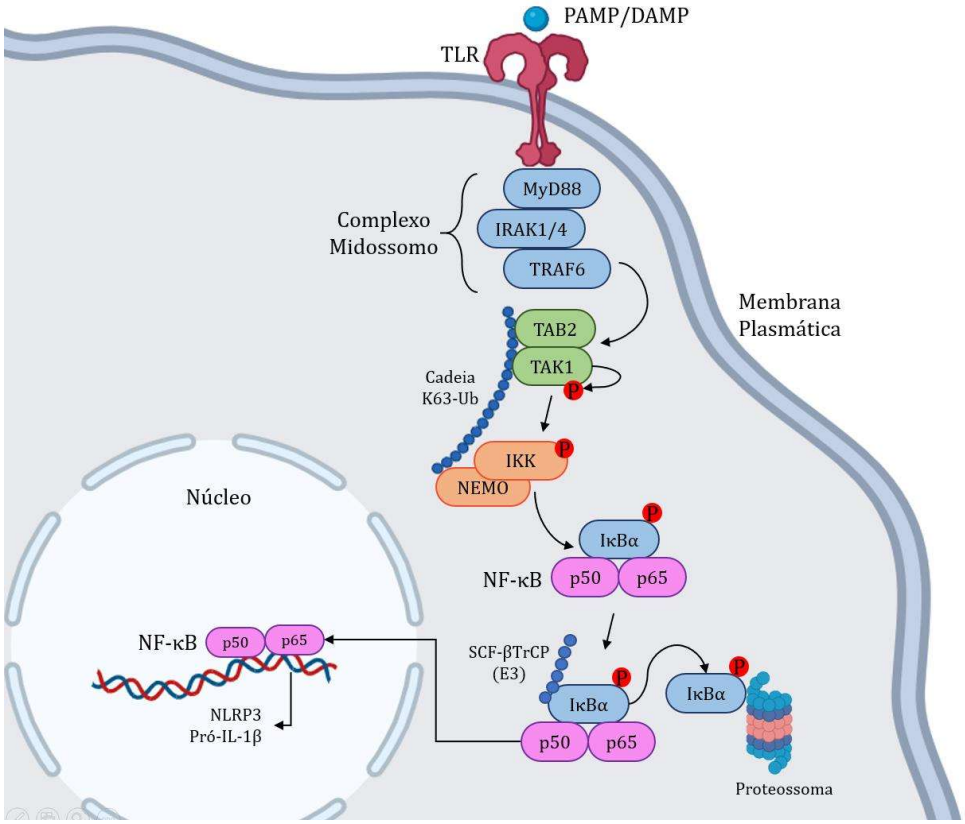
A família de proteínas NF-κB consiste em cinco subtipos: RelA, RelB, c-Rel, p100 e p150. Estas proteínas são capazes de regular, positiva ou negativamente, diversos genes relacionados a diversos processos fisiológicos: imunidade, inflamação, proliferação e morte celular. No aspecto imunológico, NF-κB é mediado pelo reconhecimento PAMPs e DAMPs que ativam TLR. NF-κB também é estimulado por citocinas pró-inflamatórias – responsáveis pela modulação da resposta ao dano ou invasor – tais como TNF-α (Fator de Necrose Tumoral alpha) e IL-1β (interleucina 1 beta) (Zinatizadeh et al., 2021).

Uma das vias mais importantes de estimulação do NF-κB é via TLR4/MyD88. TLR4 é uma proteína transmembrana da família TLR (a primeira desta família a ser bem esboçada). Este receptor pode ser encontrado em diversos tipos celulares possuindo a função de reconhecimento de padrões moleculares. A partir da ativação deste, vias de sinalização são estimuladas dentre as quais a do NF-κB se destaca como a principal (Tian et al., 2021). Além desta, outras vias que já são conhecidas pela ativação de NF-κB são: MAPK/NF-κB (proteínas quinases ativadas por mitógenos), PI3K/AKT/NF-κB (fosfoinositídeo-3 quinase e serina/treonina quinase), às quais é conferida a estimulação de genes pró-inflamatórios (Hu; Yang; Zhang, 2022).

A via de ativação de NF-κB (elucidada na Figura 7) pode ser sinalizado tanto por TLR como também por IL-1R. Isso ocorre porque estes dois tipos de receptores possuem um domínio TIR (receptor Toll/Interleucina 1), domínio este que reagirá com o mesmo domínio pertencente ao MyD88 numa ligação TIR-TIR. MyD88 age neste processo como uma molécula adaptadora do sinal de TLR induzindo a ativação de moléculas a jusante. MyD88, ao seguir o processo de sinalização, recruta quinases associadas ao receptor de interlelucina-1 (IRAK) e outras dessa mesma família para a formação de um complexo supramolecular denominado middossomo. Essa relação ocorre através dos domínios de morte (DD) do MyD88 (Tian et al., 2021; Zinatizadeh et al., 2021; Lainščček et al., 2024). Em seguida ocorre a fosforilação de IKK por TAK1

(quinase ativada por TGF-β). IKK ativado fosforila IκBα, que por sua vez se liga ao NF-κB. Depois IκBα é ubiquitinizado e NF-κB é levado ao núcleo para ativação de genes (Ye et al., 2002; Talreja; Samavati, 2018; Chen, 2012).

Figura 7 - Via de sinalização de NF-κB por ativação de TLR



Fonte: Adaptado de Chen, 2012.

2.3.1.1 Regulação de genes pró-inflamatórios

A regulação da via do NF-κB a nível pré-traducional pode ocorrer devido a mecanismos epigenéticos: metilação do DNA em regiões promotoras dos genes envolvidos com a via; modificações de histonas que podem abrir a cromatina e expor a região promotora para a codificação. Já a nível pós-traducional, observamos a presença de RNA não codificante (ncRNA), a exemplo de miRNA que ao se ligar com regiões não traduzidas de mRNA impedem a tradução destes (Kaszycki; Kim, 2025).

NF-κB é o principal ativador da formação do receptor NLRP3, que é o principal receptor que compõe os inflamossomas juntamente com a proteína de adesão ASC e a pró-caspase 1. Além dos mecanismos supracitados, existem outros mecanismos que podem regular a ação do inflamossoma, a exemplo de enzimas glicolíticas como

hexoquinases 1 (Hk1), piruvato quinase M2 (PMK2) e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH); também há exemplos de metabólitos β-glucano, succinato e β-hidroxidobutirato (Iacobazzi et al., 2023).

2.3.1.2 Papel defensor e danoso do NF-κB na isquemia-reperfusão

O principal propósito do NF-κB à uma injúria e/ou infecção é estimular um processo inflamatório mediado por DAMPs ou PAMPs, respectivamente, para estimular mecanismos de defesa. No entanto, a intensificação e continuidade do estímulo danoso na lesão IR do IAM pode comprometer a função benéfica dos genes advindos desta via. Esse processo ocorre mediado por TNF-α, IL-1 e outras citocinas que, em planos secundários, ativam a via do NF-κB. Assim sendo, há uma amplificação desregulada do NF-κB e outras vias inflamatórias. NF-κB pode ser multiplamente estimulado por diferentes vias. Isto exacerba ainda mais este processo inflamatório (Dong; Liu; Han, 2022; Hu; Yang; Zhang, 2022).

2.3.2 Fator Nuclear Relacionado Ao Fator Eritroide 2 (Nrf2)

He, Ru e Wen (2020) descreveram o Nrf2 como uma das principais moléculas mediadoras da resposta ao estresse oxidativo e xenobiótico e também as funções relacionadas com os sete domínios conservados de homologia Nrf2-ECH (Neh) que compõem o Nrf2 de acordo com a Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Domínios estruturais de Nrf2 e suas respectivas funções.

Domínios estruturais	Função
Neh1	Heterodimerização com pequenas proteínas musculoaponeutóticas
Neh2	Interação com Keap1 para regular a ubiquitinação e degradação de Nrf2
Neh3 – Neh5	Domínios para ativação transcricional.
Neh6	Regulação da degradação de Nrf2 em células oxidativamente estressadas ligando-se a βTrCP
Neh7	Mediação da interação com RXRα para reprimir a atividade de Nrf2

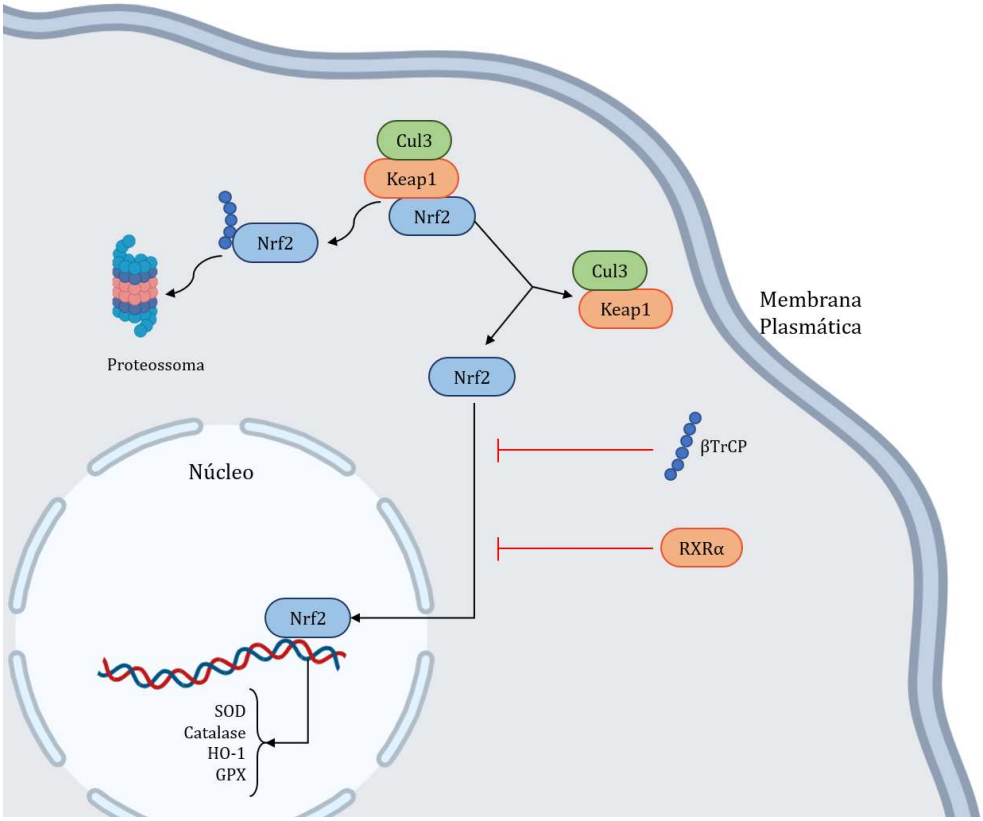
Fonte: Adaptada de He, Ru e Wen (2020). βTrCP – Proteína Contendo Repetições de β-Transducina; RXRα – Receptor α Retinóide X.

2.3.2.1 Ativação e Regulação de Nrf2

O Nrf2 possui duas vias principais de ativação/regulação: a via canônica e a não canônica. Na via canônica Nrf2 é constitutivamente ligado a E3 ubiquitina ligase Keap1 (proteína associada a ECH) (Figura 8). Esta interação encaminha, em condições normais, Nrf2 para ubiquinação e degradação. Na ocorrência de ERO e outras condições anormais, Keap1 se desvencilha de Nrf2, o qual se acumula no citosol, se encaminha ao núcleo e ativa a transcrição de genes, tais como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPX), heme oxigenasse-1 (HO-1), dentre outros genes combatentes do estresse oxidativo (He; Ru; Wen, 2020; Jiang et al., 2015).

O Nrf2 possui diversas formas de ser não canonicamente ativado/regulado. Ngo e Duennwald (2022) sistematizaram-nas: interações de proteínas com Nrf2 (βTrCP, RXRα, BRCA1, etc.) ou por uma inibição competitiva com o Keap1 (p62, WTX, etc.). Essas interações podem regular positiva ou negativamente a ação de Keap1.

Figura 8 - Vias canônica e não canônica de ativação e inibição de Nrf2.



Fonte: Adaptado de He, Ru e Wen (2020) e Ngo e Duennwald (2022).

2.3.2.2 Papel cardioprotetor de Nrf2 na isquemia-reperfusão

Na IR, Nrf2 desempenha um papel cardioprotetor em reduzir a apoptose, aliviar o dano mitocondrial, diminuir a ação pró-inflamatória e prevenir a remodelação patológica cardíaca. A ativação de Nrf2 ocorre, na IR, em duas horas após o insulto cardíaco (Zuberi et al., 2024).

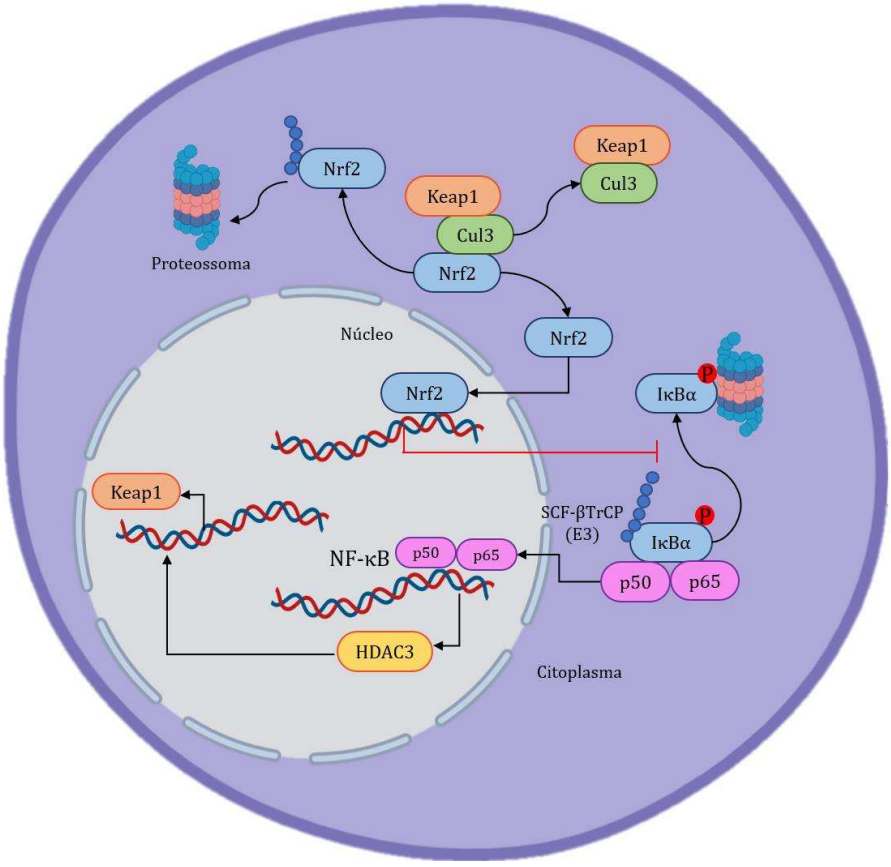
Xu et al. (2022) observaram a ocorrência de uma regulação negativa de Nrf2 para com LDH (lactato desidrogenase) e CK-MB (creatina quinase MB) em ratos diabéticos que sofreram lesão miocárdica IR. Relataram que a inibição de AMPK/p38/Nrf2 utilizando composto C inibidor de AMPK eleva os níveis de EROs, LDH e CK-MB em detrimento dos animais que não tiveram esta inibição. Além disso, contrapõe a ação de CCNT2 (ciclina T2) que está associada a apoptose de cardiomiócitos e dano oxidativo (Sadrkhanloo et al., 2022; Tian et al., 2021).

2.3.2.3 Modulação da Resposta Inflamatória

O Nrf2 possui uma descrição já bem documentada acerca de sua atuação sobre o sistema imunológico. Sabe-se que este se encontra em altos níveis em monóticos, neutrófilos, células T e células B; bem como está presente nas células do endotélio. O elo do Nrf2 com a modulação imunológica está justamente no fato de EROs estarem associadas à inflamação, onde se há superprodução destes há o estímulo de uma cronicidade inflamatória. (He; Ru; Wen, 2020).

É relatado que Nrf2 possui uma atividade regulatória da inflamação relacionada com TLR. Alguns subtipos de TLR (TLR2, TLR3 e TLR7) tiveram seu envolvimento na transcrição de genes antioxidantes mediado por Nrf2. O Nrf2 inibe a ativação de citocinas pró-inflamatórias mediada por lipopolissacarídeos em macrófagos. Além disso, a ação de Nrf2 pode estar relacionada com os níveis de TLR4, pois são inversamente correlacionados (Figura 9) (Tuoheti et al., 2021; Van der Horst et al., 2022).

Figura 9 - Crosstalk entre NF-kB e Nrf2 via regulação redox



Fonte: Adaptado de Ganesh Yerra et al. (2023). Ativação redox-mediada de NF-κB leva a inflamação e degradação de IκB-α; Nrf2, ao aumentar enzimas antioxidantes, estabiliza IκB-α e reduz atividade inflamatória

Também há uma relação de contrabalanceamento entre Nrf2 e NF-κB e a ativação de suas respectivas vias (Figura 9). Isto foi observado ao serem analisadas as correlações existentes entre Nrf2 e a sinalização via TLR juntamente com a sensibilidade de NF-κB com as alterações da sinalização redox e a repressão deste por Keap1 pela degradação de IκB (Tuoheti et al., 2021; Pant et al., 2023).

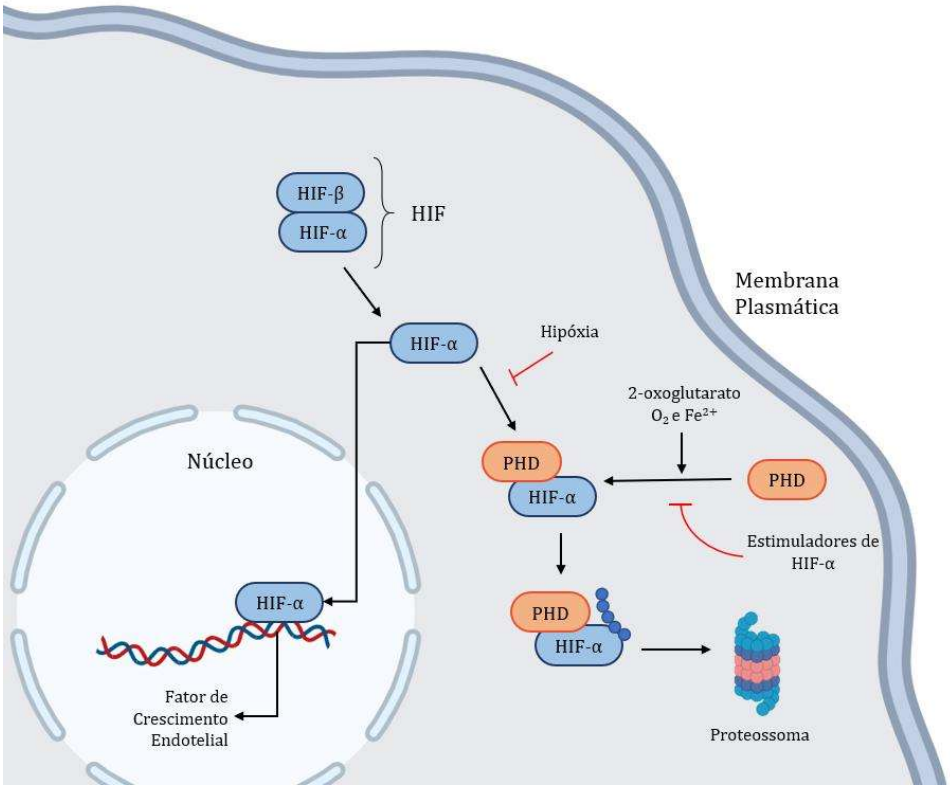
2.3.3 Fator Induzido Por Hipóxia (HIF)

2.3.3.1 Estrutura, Regulação e Ativação

O HIF-1 consiste em uma família de fatores de transcrição que desempenham papel fundamental na resposta celular em condições de hipóxia. O HIF-1 possui duas subunidades HIF-1α e HIF-1β (Figura 10), onde a primeira é degradada em normóxia pela PHD (prolil hidrolase), enzima dependente de O_2. Como demonstrado na Figura 10, na diminuição da demanda de oxigênio, a HIF-1α é estabilizada e translocada para o núcleo, ativando genes relacionados com a glicólise, angiogênese e sobrevivência celular. A regulação desta molécula ocorre pela PHD que utilizando 2-oxoglutarato e oxigênio como substrato e Fe^{2+} como catalizador hidroxila HIF-1α e a encaminha para ligação com a ubiquitina E3 ligase e, por fim, para a degradação proteossômica. Sendo assim, a sensibilidade para com o oxigênio está na PHD (que sinaliza HIF-1α) e não no HIF propriamente dito. Tanto que, farmacologicamente, a estimulação de HIF-1α é feita pela inibição de PHD, para efeitos cardioprotetores (Eckle et al., 2008; Cadenas, 2018).

Já é amplamente descrito na literatura a função desempenhada por HIF em estimular angiogênese e migração celular frente a hipóxia tecidual. O primeiro evento ocorre, pois, HIF estimula a síntese de fator de crescimento endotelial (VEGF) e o segundo mediado pelo fator derivado de células estromais 1 (SDF-1), que também é estimulado por HIF (Heck-Swain; Koeppen, 2023).

Figura 10 - Via de ativação e inativação de HIF-1α



Fonte: Elaboração Própria.

2.3.3.2 Papel na resposta inflamatória e antioxidante

HIF-1α possui uma relação bastante interessante com o processo inflamatório e com a presença de ERO. O HIF-1α já é documentado como um fator de transcrição importante para a viabilidade de células imunes. Observa-se que na ausência de HIF há uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e da agregação em macrófagos, bem como a diminuição da glicólise e da eficiência imunológica em neutrófilos, células dendríticas e macrófagos (McGettrick; O'Neill, 2020).

No contexto inflamatório, a relação de HIF-1α com os neutrófilos pode até ser um pouco dúbia, pois em alguns contextos há uma ativação, promovendo o aumento da migração, e consequentemente a produção de citocinas pró-inflamatórias. Mas em outros casos há uma supressão da ativação de neutrófilos mediada por HIF-1α, aumentando o tempo de vida daqueles e impedindo a resolução da inflamação (Heck-Swain; Koeppen, 2023).

Zheng et al. (2021) sistematizaram o papel desempenhado por HIF-1α na IR, no contexto de estresse oxidativo: HIF-1α apresenta-se como um regulador da função mitocondrial para a adaptação desta ao contexto de hipóxia; visto que é na hipóxia que há uma desarmonia da funcionalidade energética e a formação de ERO. Essas espécies reativas podem, juntamente com o Ca^{2+}, estimular a formação de mPTP, que podem desencadear a morte celular.

2.4 Interações Entre NF-κB, Nrf2 E HIF

Uma visão integrada entre NF-κB e Nrf2 é fundamental para a compreensão do equilíbrio entre a inflamação e a defesa antioxidante. Em modelos de IR, Guo et at. (2020) afirmaram que NF-κB inibe a atividade transcricional de Nrf2 em cooperação com HDAC3 (histonas desacetilase tipo 3). Também é relatado que NF-κB pode inibir Parcialmente Nrf2 ao interagir com Keap1 e ao privá-lo de CBP (proteína de ligação CREB). O contrário também é verdadeiro, a inibição de NF-κB aumenta a transcrição de compostos antioxidantes (Guo et al., 2020; Yu et al., 2011).

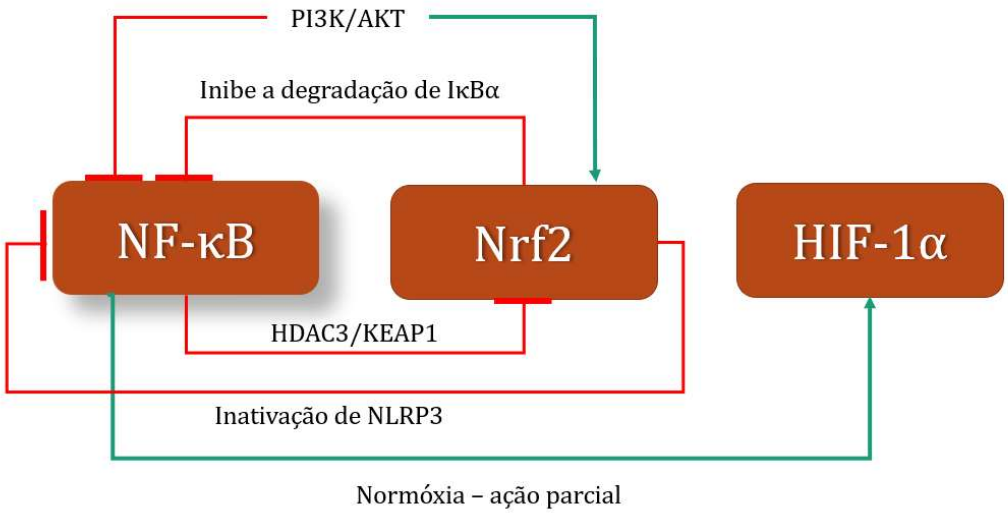
Observando outros tipos de vias de ativação, Hu, Yang e Zhang (2022) notaram que a via PI3K/AKT ao mesmo tempo que inibe a via do NF-κB também estimula a via de Nrf2/HO-1. Também foi observado que o PPARγ (receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo), ao se ligar com RXR, ativa os PPREs (elementos de resposta do proliferador de peroxissomo) no núcleo, os quais suprimem NF-κB, além disso, este mesmo PPARγ quando livre no citoplasma ativa PCG-1α (coativador PPARγ-1α) que por sua vez facilita o desligamento de Keap1 de Nrf2, podendo ser assim um potencial alvo de cardioproteção no IR no infarto.

Mesmo em uma situação de normóxia a ativação de NF-κB por citocina pode aumentar a transcrição basal de HIF-1α parcialmente, a fim de ativar a angiogênese e assim amplificar a diapedese e a, por fim, perdurar um processo inflamatório. Mesmo que estes três fatores de transcrição sejam ativados, não necessariamente terão uma cooperação benigna (Johansson et al., 2017; Bae; Hallis; Kwak, 2024). Apesar dessa atividade inflamatória intensa, já há relatos de Nrf2 inativando o inflamossoma NLRP3 (Chen et al., 2022).

A ativação exacerbada de NF-κB, como já observada e descrita, na lesão miocárdica por IR, promoverá um ambiente inflamatório e pró-apoptótico contribuindo

para a fibrose e o remodelamento ventricular adverso, culminando em um pior prognóstico para o paciente (Dong; Liu; Han, 2022; Gordon; Shaw; Kirshenbaum, 2011). Entrementes Nrf2, apesar do seu caráter inicialmente protetor, tem sua deficiência relacionada com o aumento do tamanho do infarto e pior adaptação pós-isquemia, o que pode sugerir que níveis elevados de Nrf2 seja um reflexo de um estresse oxidativo intenso e de uma resposta molecular compensatória insuficiente (He; Ru; Wen, 2020). Embora HIF-1α possa induzir angiogênese e adaptação metabólica tecidual, quando superexpressado em isquemia prolongada relaciona-se com disfunção microvascular e pior prognóstico pós-infarto (Škrlec; Kolomeichuk, 2024). Sendo assim, a coexpressão destes três fatores de transcrição pode estar relacionado não somente a resposta sistêmica aumentada com o dano cardíaco, como também (consequentemente) a uma maior mortalidade, remodelamento cardíaco e outras complicações. Tal contexto fundamenta ainda mais a hipótese de que NF-κB, Nfr2 e HIF-1α possam ser marcadores relevantes para investigação.

Figura 11 - Interações moleculares entre as vias de NF-κB, Nrf2 e HIF-1α



A complexa via de sinalização das três moléculas estudadas até aqui, como o crosstalk entre NF-κB e Nrf2, ressalta a importância de aprofundar o conhecimento sobre a inflamação, estresse oxidativo e adaptação à hipóxia na SCA. Assim, esse trabalho procederá como uma revisão sistemática de literatura para identificar e analisar estudos que investigaram a relação entre esses mecanismos moleculares e o desenvolvimento da doença, buscando consolidar as evidências científicas sobre o tema.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a expressão de NF-kB, Nrf2 e HIF-1α no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os dados de atuação do NF-KB, Nrf2 e HIF-1α na fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.
- Analisar os dados de expressão do NF-KB, Nrf2 e HIF-1α ao prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnivelamento do segmento ST.
- Analisar e sistematizar os dados encontrados, destacando padrões, convergências e lacunas sobre os mecanismos de NF-KB, Nrf2 e HIF-1α no contexto do IAM com e sem supradesnivelamento do segmento ST.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO EXPERIMENTAL

A pergunta orientadora da pesquisa foi: “Os diferentes níveis de NF-κB, Nrf2 e HIF-1α no Infarto Agudo do Miocárdio justificam o uso destes fatores de transcrição como biomarcadores de prognóstico?”. A pergunta orientadora foi desenvolvida a partir do formato PICO (População, Indicador, Comparador, Desfecho).

Esta revisão foi previamente registrada no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número identificador 1079538. A análise documental deste estudo foi fundamentada na proposta metodológica PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher et al., 2009).

4.2 PESQUISA SISTEMÁTICA

Foi realizada uma pesquisa sistemática nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase e LILACS/BVS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os descritores utilizados para a pesquisa foram os mesmos, no entanto modificações no comando de busca foram necessários para adaptar aos padrões de cada plataforma. Os comandos de busca estão descritos na Tabela 2.

Nos próprios buscadores foram adicionados os seguintes filtros: texto completo, estudos clínicos ou randomizados em humanos (jovens, adultos e idosos) e escritos em inglês. Não houve delimitação de datas de publicação na busca.

Tabela 2 - Comandos de busca para pesquisa sistemática

Plataforma	Comando de Busca
PubMed	(((((((myocardial infarction) AND (risk prediction)) OR (risk stratification)) OR (biomarker)) OR (prognostic)) OR (outcome)) AND (Nrf2)) OR (NFKB)) OR (HIF)
Embase	((('myocardial infarction'/exp OR 'myocardial infarction' OR (myocardial AND ('infarction'/exp OR infarction))) AND ('risk prediction'/exp OR 'risk prediction' OR (('risk'/exp OR risk) AND ('prediction'/exp OR prediction))) OR 'risk stratification'/exp OR 'risk stratification' OR (('risk'/exp OR risk) AND ('stratification'/exp OR stratification)) OR 'biomarker'/exp OR biomarker OR prognostic OR 'outcome'/exp OR outcome) AND nrf2 OR nfkb OR hif) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND ([adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)
BVS	(((((((myocardial infarction) AND (risk prediction)) OR (risk stratification)) OR (biomarker)) OR (prognostic)) OR (outcome)) AND (Nrf2)) OR (NFKB)) OR (HIF)

Fonte: Elaboração própria.

4.3 TRIAGEM DOS ARTIGOS

4.3.1 Remoção de Duplicatas

Após a busca dos artigos, estes foram exportados dos repositórios e em seguida foram importados para o Rayyan, software que auxiliou na remoção de publicações múltiplas do mesmo estudo num processo semiautomático, seguindo o protocolo da metodologia sistemática.

4.3.2 Seleção dos Artigos

Os artigos foram selecionados em duas etapas. A primeira consistiu numa leitura dos títulos e dos resumos e a segunda foi a leitura e análise dos textos

completos dos artigos na íntegra. Ambas as etapas foram realizadas aplicando os critérios de elegibilidade. Todo este processo foi realizado em duplo cego.

4.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.

A seleção dos artigos, em ambas as etapas, seguiu critérios de inclusão e exclusão que estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios de Inclusão e Exclusão.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1 – Pacientes maiores de 18 anos infartados com ou sem supradesnivelamento do segmento ST.	1 – Artigos duplicados
2 – Mensuração de NF-κB, Nrf2 e/ou HIF a partir de amostras biológicas humanas (sangue, tecido)	2 - Artigos com modelos animais ou *in vitro.*
3 – Trabalhos em Inglês e disponibilizados na íntegra.	3 – Revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de caso.
4 – Estudos Clínicos e Randomizados em Humanos.	4 – Trabalhos sem correlação clínica e/ou fisiológica.
5 – Desfechos associados ao estresse oxidativo ou inflamação.	

Fonte: Elaboração própria.

4.3.4 Avaliação do Risco Viés

Os artigos incluídos no estudo foram submetidos a avaliação de qualidade metodológica e do risco de viés. Esta avaliação foi feita de acordo com a escala Jadad (JADAD et al., 1996). Os estudos receberam uma pontuação de 0 a 5, onde serão classificados de alta qualidade metodológica aqueles que obtiveram 3 pontos ou mais.

Aqui objetivamos garantir a confiabilidade dos resultados que viriam a ser extraídos dos trabalhos, e assim, elevar a robustez das evidências incluídas e,

consequentemente, da compreensão destas. Os critérios de avaliação estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Critérios Jadad para avaliação de qualidade dos artigos.

Critério			**Pontuação**
1. Randomização	O método foi documentado?	Sim	+ 1 ponto
	O método é apropriado para o estudo?	Sim	+ 1 ponto
2. Duplo-cegamento	O método foi documentado?	Sim	+ 1 ponto
	O método é apropriado para o estudo?	Sim	+ 1 ponto
3. Perda de pacientes durante e/ou após o estudo	Está descrito no documento?	Sim	+ 1 ponto

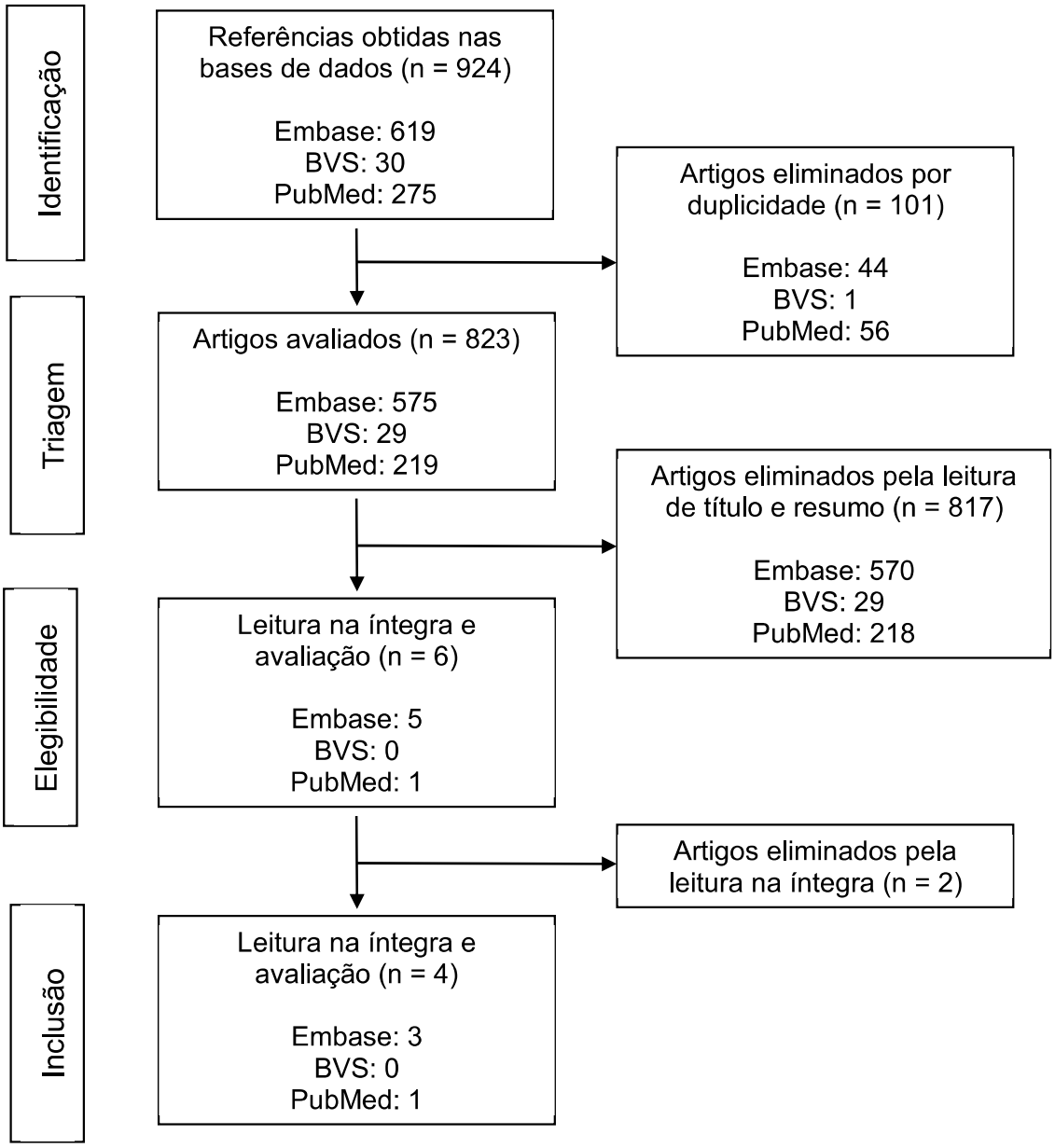
Fonte: Elaboração própria.

5 RESULTADOS

5.1 OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS

Na etapa inicial, utilizando as estratégias de busca, identificamos 924 registros por meio das bases de dados selecionadas. A busca dos artigos foi realizada no dia 30 de junho de 2025. Após a remoção de duplicatas (101 registros) e realizada a triagem dos títulos e resumos, 6 estudos foram descritos como elegíveis para a análise de texto completo. Destes, finalmente, foram incluídos na revisão 4 estudos, conforme está descrito no fluxograma PRISMA (Figura 11).

Figura 12 - Fluxograma de seleção de estudos conforme PRISMA 2020.



Fonte: Elaboração própria.

As principais características dos estudos incluídos, tais como título original, a nacionalidade dos autores e o desenho experimental estão descritos na Tabela 5

Tabela 5 - Principais informações dos artigos incluídos no estudo.

Autor (Ano)	Título original	País	Desenho experimental
Jia et al. (2024)	Oxidative Stress, Ferroptosis Indicators, and Nicorandil Efficacy in STEMI Patients During Percutaneous Coronary Intervention	China	Ensaio clínico randomizado, prospectivo e intervencionista.
Van der Pouw Kraan et al. (2014)	Systemic toll-like receptor and interleukin-18 pathway activation in patients with acute ST elevation myocardial infarction	Holanda	Ensaio clínico randomizado com monitoramento
Ferrario et al. (2011)	High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: A pilot, randomised, placebo-controlled study	Itália	Ensaio clínico randomizado, duplo cego piloto.
Skrypnik et al. (2022)	Cardiac rehabilitation may influence leptin and VEGF A crosstalk in patients after acute coronary syndrome	Polônia	Ensaio clínico randomizado, prospectivo e intervencionista

Fonte: Elaboração própria.

5.2 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

Os artigos finalmente incluídos no estudo foram submetidos a avaliação quanto ao risco de viés que poderiam apresentar para esta pesquisa e os resultados foram sistematizados na Tabela 6.

Tabela 6 - Classificação dos artigos incluídos na revisão de acordo com a escala Jadad

Estudo	Randomização		Duplo cegamento		Desistências	Total
	Descrita	Apropriada	Descrito	Apropriada		
Jia et al. (2024)	1	0	0	0	1	2
Van der Pouw Kraan et al. (2014)	1	0	0	0	1	2
Ferrario et al. (2011)	1	1	1	1	0	4
Skrypnik et al. (2022)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Elaboração própria.

5.3 OBTENÇÃO DOS DADOS

Os dados obtidos dos artigos, assim como algumas informações sobre os pacientes e as metodologias de cada estudo estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Resumo das principais características metodológicas e populacionais dos artigos inclusos.

Autor (Ano)	Condição do paciente	N (Ctrl/ casos)	Idade Média ± DP	Sexo (n (M%))	Tipo de Amostra	Técnica	Biomarcador(es)	Desfecho clínico
Jia et al. (2024)	IAMCSST	n = 121 (61/60)	Ctrl: 57,78 ± 10,70 Casos: 57,68 ± 12,06	Ctrl: 47 (77,05%) Casos: 46 (76,67%)	Sangue	ELISA	CK-MB, NTpro-BNP, SIRT1, HIF-1α, GPX-4, FTH1, FSP1, 4-HNE, SI	Melhora na proteção dos cardiomiócitos após a reperfusão devido ao aumento de HIF-1α, GPX4 e inibição de SIRT1 (Inibição da ferroptose) induzido pelo nicorandil
Van der Pouw Kraan et al. (2014)	IAMCSST	n = 28 (13/15)	Ctrl: 58,9 ± 9,2 Casos: 60,1 ± 10,2	Ctrl: 9 (60%) Casos: 13 (86,66%)	Sangue	PCR em tempo real	TLR4, TLR2, HIF1A, NFκBIA, TNFα, IL-18R1, IL-1B, SLC2A1	O aumento da expressão de TLR (dependente de MyD88, NF-κB e HIF-1α) esteve diretamente proporcional a área de risco da área isquêmica e a duração da isquemia avaliada por ressonância magnética.
Ferrario et al. (2011)	IAMCSST	n = 30 (15/15)	Ctrl: 53,2 ± 9,3 Casos: 56,5 ± 10,8	Ctrl: 15 (100%) Casos: 15 (100%)	Sangue	Expressão gênica	CK, CK-MB, EPO, NF-κB, VEGF R2	A eritropoetina induz a superexpressão de NF-κB e JAK2 nos tecidos gerando um efeito anti-apoptótico e regula negativamente citocinas antiangiogênicas, podendo diminuir o tamanho do infarto enzimaticamente.

Skrypnik et al. (2022)	IAMCSST e IAMSSST	n = 96 (47/49)	Ctrl*: 65 [58; 73] Casos*: 65 [59; 69]	Ctrl: 34 (72%) Casos: 32 (65%)	Sangue	ELISA	Leptina, VEGF A, VEGF R2, HIF-1α, NF-κB, IL-1α e Notch 1	A reabilitação cardíaca gerou alterações séricas que indicam melhor prognóstico: redução de leptina, HIF-1 e VEGF R2 e o aumento de VEGF-A. Além da restauração da correlação funcional entre leptina e VEGF-A que é mediada por NF-κB e HIF-1A

Fonte: Elaboração própria. Ctrl – Grupos controle. *Idade dos grupos representadas em mediana com o intervalo interquartil.

6 DISCUSSÃO

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática abordaram, de um modo geral, a regulação inflamatória e adaptativa durante o IAMCSST por meios das vias NF-κB e HIF-1α seja por intervenção cirúrgica (reabilitação cardíaca), química (uso de nicorandil, eritropoetina), ou sem intervenção. Nenhum dos estudos abordaram o Nrf2 diretamente. Os estudos buscaram analisar mecanismos que modulam a expressão gênica inflamatória, adaptabilidade e sobrevivência celular.

A ativação de NF-κB é descrita como medidora da inflamação e da transcrição basal de HIF-1α, que uma vez estabilizado (desacoplado de PHD) induz a expressão de genes cardioprotetores. Observou-se a ausência de estudos que avaliassem diretamente da via do Nrf2 no IAMCSST, que é conhecida como um regulador antioxidante e modulador do estresse redox a nível celular, sendo capaz de inibir a degradação de IκB-α, suprimindo assim a via do NF-κB. Esta lacuna evidencia a necessidade de investigações do comportamento do Nrf2 diante das respostas inflamatórias mediadas por NF-κB e adaptativas mediadas por HIF-1α dentro do contexto do IAMCSST, para um mapeamento integral dos mecanismos de dano e reparo tecidual (He; Ru; Wen, 2020).

O estudo de Jia et al. (2024) demonstrou o uso de nicorandil no contexto de intervenção coronária percutânea primária, o que promoveu a diminuição dos marcadores de estresse oxidativo, como o 4-HNE (4-hidroxinonenal) e o IIS, e melhora no fluxo coronariano de acordo com o escore TIMI. Tais resultados não apenas demonstram um efeito protetor imediato após a intervenção coronária, como também evidenciam o aumento de HIF-1α em pacientes tratados com o nicorandil, o que reforça seu papel induzindo angiogênese e a sobrevida celular no miocárdio isquêmico.

Adicionalmente, o mesmo estudo pontuou aumento nos níveis de GPX4 (Glutationa peroxidase 4), FSP1 (Proteína supressora de ferroptose 1) e FTH1 (Cadeia pesada de ferritina 1), acompanhado por uma redução de marcadores pró-ferroptóticos, inibindo a ferroptose (tipo de morte celular que, ao depender da peroxidação lipídica mediada por ferro, encontra-se diretamente ligada à lesão por isquemia-reperfusão). Estes resultados afirmam a ativação de mecanismos antioxidantes para proteção celular. Apesar dos genes supracitados serem diretamente regulados e/ou transcritos por Nrf2, este trabalho não quantifica o

respectivo fator de transcrição, o que se estabelece como uma lacuna para o entendimento do processo de ativação destes genes antioxidantes.

6.1 NF-κB

A partir dos achados desta revisão, a modulação de NF-κB surge como um marcador relevante para o IAMCSST. Van der Pouw Kraan et al. (2014) observou a ativação da via TLR2/4 nos monóticos dos pacientes com IAMCSST. Foi relatado que, na fase aguda do IAM devido a aplicação da exenatida, ocorreu a redução de genes clássicos como TNF e IL-1β além do aumento do gene regulador NFKBIA, o que sugere uma ativação parcial e controlada da via do NF-κB, um possível mecanismo para modular a inflamação sem estimular uma resposta exacerbada através de um mecanismo não canônico, já que foi observada uma ativação de TLR2/4.

No estudo de Skrypnik et al. (2022), que avaliou os efeitos de um programa de reabilitação cardíaca de duas semanas após SCA, observou-se a diminuição nos níveis séricos de NF-κB no grupo que participou do programa. Foi relatado também uma restauração parcial das correlações existentes entre NF-κB, VEGF-A e leptina, que estavam alteradas antes do evento coronariano. Esses achados sugerem que a reabilitação cardíaca pode reequilibrar o NF-κB na regulação do VEGF-A, integrando mecanismos inflamatórios e angiogênicos. Já no estudo de Ferrario et al. (2011), a administração de eritropoietina em altas doses induziu a expressão de NF-κB em leucócitos, o que sugere ativação de vias que promovem antiapoptose e angiogênese.

Apesar de relatarem a atuação do NF-κB por diferentes mecanismos, podemos observar que todos destacam o papel central dessa via nos estágios iniciais do IAM. O NF-κB mostra-se envolvido em respostas inflamatórias e mecanismos adaptativos de dano tecidual de reparo pós-infarto. Complementando esta reflexão, um estudo posterior de Matsumori (2023) indicou que os níveis de NF-κB p65 no sangue periférico correlacionam-se com maior gravidade do IAM, com o tamanho da área infartada e a presença de *reflow* e prognóstico ruim ou favorável. Devido a relação de NF-κB com maiores lesões e pior recuperação, esse tem potencial clínico como biomarcador prognóstico.

6.2 HIF-1α

Van der Pouw Kraan et al. (2014) destacaram que HIF-1α possui um aumento de sua expressão em monócitos juntamente com uma correlação com a área infartada estimada por RMC (ressonância magnética cardíaca), o que pode indicar HIF-1α como um marcador molecular de hipóxia celular durante o IAM. Esses achados concordam com estudos experimentais que apontam a estabilização de HIF-1α como cardioprotetor na lesão IR, por meio da reprogramação do metabolismo aeróbico e a inibição do mPTP (Ong et al., 2014).

Já no modelo de reabilitação cardíaca pós-SCA descrito por Skrypnik et al. (2022), houve redução sérica de HIF-1α após duas semanas além da promoção de sinais adaptativos e angiogênicos em pacientes em recuperação. Esses achados, acrescidos da restauração dos níveis de HIF-1α, NF-κB e VEGF A, afirmam o papel modulador de HIF-1α na fase aguda até sua regulação a longo prazo.

Em resumo, HIF-1α demonstra uma robustez como biomarcador dinâmico de hipóxia adaptativa e reparo pós-infarto: ativado durante a reperfusão (Jia et al. 2024), mobilizado durante a sinalização inflamatória (Van der Pouw Kraan et al. 2014) e modulável por intervenções como reabilitação cardíaca (Skrypnik et al. 2022). Essa consistência reforça a relevância de HIF-1α para monitorar tanto a gravidade do dano quanto a eficácia terapêutica e prognóstico clínico.

6.3 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Foram observados os pontos fortes bem como as limitações desta revisão. Dentre os pontos fortes (1) os estudos foram realizados em humanos, o que traz maior fidedignidade dos resultados e (2) foram realizadas abordagens abrangentes, como a expressão dos fatores de transcrição em diferentes contextos, como na resposta imunológica, ferroptose e na reabilitação dos pacientes.

Quanto as limitações, apenas 4 artigos corresponderam a nossa proposta de estudo, incluindo um total de 275 pacientes. Jia et al. (2024) e Ferrario et al. (2011) possuíam um número pequeno de amostras e em centro único. Van der Pouw Kraan et al. (2014), além das amostras limitadas (28 pacientes) não fez correlações com desfechos funcionais a longo prazo. Já Skrypnik et al. (2022) não mensurou desfechos clínicos relevantes.

7 CONCLUSÃO

A partir dos achados desta revisão sistemática, destacamos a importância da compreensão das vias de sinalização mediadas por NF-κB e HIF-1α como pontos centrais na resposta imunológica/inflamatória e adaptativa ao infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST. Houve escassez de dados para avaliação do IAMSSST, pelo fato do infarto com supra de ST ser a condição mais grave da doença, este se mostrou mais interessante dos estudos abordarem. Os estudos analisados nos permitiram admitir a potencial ação moduladora destas vias para efeitos positivos na recuperação tecidual e prognóstico clínico. A ausência de estudos que abordem o fator Nrf2, conhecido por sua ação antioxidante e regulação cruzada com o NF-κB, apresenta-se como uma lacuna promissora para futuras pesquisas. Apesar da sua da importância bem documentada do Nrf2 na literatura, não foram encontrados dados suficientes para uma análise detalhada. Sendo assim, uma compreensão integral das vias é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas à proteção miocárdica, bem como estudos para confirmar associações deste em IAM sem supradesnivelamento.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, William T. *et al.* A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 10, p. 874–883, 1 out. 2018.

ALTUNOVA, Mehmet *et al.* Systemic Immune-Inflammatory Index Is Associated with Residual SYNTAX Score in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 27, n. 8, p. 472, 1 ago. 2023.

BAE, Taegeun; HALLIS, Steffanus Pranoto; KWAK, Mi Kyoung. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 56, n. 3, p. 501, 1 mar. 2024.

BOATENG, Stephen; SANBORN, Timothy. Acute myocardial infarction. **Disease-a-Month**, v. 59, n. 3, p. 83–96, 1 mar. 2013.

BUJA, L. Maximilian. Pathobiology of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury: Models, Modes, Molecular Mechanisms, Modulation, and Clinical Applications. **Cardiology in Review**, v. 31, n. 5, p. 252, 1 set. 2022

BYRNE, Robert A. *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 44, n. 38, p. 3720–3826, 12 out. 2023

CADENAS, Susana. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 117, p. 76–89, 1 mar. 2018.

CHEN, Linlin *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204, 2017.

CHEN, Qin M.; MALTAGLIATI, Anthony J. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. **Physiological genomics**, v. 50, n. 2, p. 77–97, 1 fev. 2018.

CHEN, Weiwei *et al.* Nrf2 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing programmed necrosis and inflammatory signaling pathways. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 6, p. 285, mar. 2022.

CHEN, Zhijian J. Ubiquitination in Signaling to and Activation of IKK. **Immunological reviews**, v. 246, n. 1, p. 95, mar. 2012

CREA, Filippo; LIBBY, Peter. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. **Circulation**, v. 136, n. 12, p. 1155, 1 set. 2017.

DONG, Peiliang; LIU, Kemeng; HAN, Hua. The Role of NF-κB in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. **Current Protein & Peptide Science**, v. 23, n. 8, p. 535–547, 18 ago. 2022.

DUEZ, Hélène; POURCET, Benoit. Nuclear Receptors in the Control of the NLRP3 Inflammasome Pathway. **Frontiers in Endocrinology,** v. 12, p. 630536, 25 fev. 2021.

ECKLE, Tobias *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection a new paradigm for ischemic preconditioning. **Circulation**, v. 118, n. 2, p. 166–175, 8 jul. 2008.

ELENDU, Chukwuka *et al.* Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. **Medicine**, v. 102, n. 43, p. e35687, 27 out. 2023.

FAN, Jianglin; WATANABE, Teruo. Atherosclerosis: Known and unknown. **Pathology International**, v. 72, n. 3, p. 151–160, 1 mar. 2022.

FERRARIO, Maurizio *et al.* High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: A pilot, randomised, placebo-controlled study. **International Journal of Cardiology**, v. 147, n. 1, p. 124–131, 17 fev. 2011

FRANGOGIANNIS, Nikolaos G. Pathophysiology of Myocardial Infarction. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 4, p. 1841–1875, 1 out. 2015.

FRANGOGIANNIS, Nikolaos G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling. **Nature reviews. Cardiology**, v. 11, n. 5, p. 255, 2014.

GANESH YERRA, Veera *et al.* Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF-κB pathways in diabetic neuropathy. **Redox Biology**, v. 1, n. 1, p. 394–397, 2013

GATTO, Mariana; FERREIRA MOTA, Gustavo Augusto; OKOSHI, Marina Politi. Influência do Sistema Imunológico nas Doenças Cardiovasculares Influence of the Immune System on Cardiovascular Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 8, p. 20230398, 2023.

GORDON, Joseph W.; SHAW, James A.; KIRSHENBAUM, Lorrie A. Multiple facets of NF-κB in the heart: To be or not to NF-κB. **Circulation Research**, v. 108, n. 9, p. 1122–1132, 29 abr. 2011.

GRÖNLOH, Max L. B.; ARTS, Janine J. G.; VAN BUUL, Jaap D. Neutrophil transendothelial migration hotspots – Mechanisms and implications. **Journal of Cell Science**, v. 134, n. 7, 1 abr. 2021

GUO, Xiaoyun *et al.* NFκB promotes oxidative stress-induced necrosis and ischemia/reperfusion injury by inhibiting Nrf2-ARE pathway. **Free radical biology & medicine**, v. 159, p. 125, 1 nov. 2020.

GUR, Demet Ozkaramanli *et al.* Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 3, p. 382–390, 2022.

HE, Feng; RU, Xiaoli; WEN, Tao. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, p. 4777, 6 jul. 2020.

HECK-SWAIN, Ka Lin; KOEPPEN, Michael. The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 10, n. 5, p. 215, 1 maio 2023.

HU, Shi Yu; YANG, Ji E.; ZHANG, Feng. Signaling pathways of inflammation in myocardial ischemia/reperfusion injury. **Cardiology Plus**, v. 7, n. 1, p. 29–38, 1 mar. 2022.

IACOBAZZI, Dominga *et al.* New Insights into NF-κB Signaling in Innate Immunity: Focus on Immunometabolic Crosstalks. **Biology**, v. 12, n. 6, p. 776, 1 jun. 2023.

JADAD, Alejandro R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, New York, v. 17, n. 1, p. 1–12, Feb. 1996.

JI, Eunhye; LEE, Sahmin. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, 1 jun. 2021

JIA, Shengqi et al. Oxidative Stress, Ferroptosis Indicators, and Nicorandil Efficacy in STEMI Patients During Percutaneous Coronary Intervention. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 30, p. 10760296241296136, 1 jan. 2024

JIANG, Tao *et al.* p62 links autophagy and Nrf2 signaling. **Free radical biology & medicine**, v. 88, n. 0 0, p. 199, 2015.

JOHANSSON, Katarina *et al.* Cross Talk in HEK293 Cells between Nrf2, HIF, and NF-κB Activities upon Challenges with Redox Therapeutics Characterized with Single-Cell Resolution. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 26, n. 6, p. 229–246, 20 fev. 2017.

KASZYCKI, John; KIM, Minji. Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF-kB signaling pathways. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1529756, 2025.

KOBIYAMA, Kouji; LEY, Klaus. Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease with an Autoimmune Component. **Circulation research**, v. 123, n. 10, p. 1118, 2018.

KONSTANTINOV, Igor E.; MEJEVOI, Nicolai; ANICHKOV, Nikolai M. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis. **Texas Heart Institute Journal**, v. 33, n. 4, p. 417, 2006.

LAINŠČEK, Duško *et al.* MyD88 protein destabilization mitigates NF-κB-dependent protection against macrophage apoptosis. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 1, p. 1–14, 1 dez. 2024

LIU, Menghua *et al.* Mechanisms of inflammatory microenvironment formation in cardiometabolic diseases: molecular and cellular perspectives. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 11, p. 1529903, 2025.

MAIR, Johannes *et al.* How is cardiac troponin released from injured myocardium? **European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care**, v. 7, n. 6, p. 553–560, 1 set. 2018.

MARCHINI, Timoteo; MITRE, Lucía Sol; WOLF, Dennis. Inflammatory Cell Recruitment in Cardiovascular Disease. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 635527, 18 fev. 2021.

MATSUMORI, Akira. Nuclear Factor-κB is a Prime Candidate for the Diagnosis and Control of Inflammatory Cardiovascular Disease. **European Cardiology Review**, v. 18, p. e40, 2023

MCGETTRICK, Anne F.; O'NEILL, Luke A. J. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 4, p. 524–536, 6 out. 2020.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 1 jul. 2009.

MORIS, Demetrios *et al.* The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 16, p. 326, 2017

NAGHAVI, Morteza *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. **Circulation**, v. 108, n. 14, p. 1664–1672, 7 out. 2003.

NETO, Moniz Francisco de Paiva *et al.* Perfil epidemiológico das internações por Infarto Agudo do Miocárdio entre 2019 e 2023. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 4, p. 2287–2296, 25 abr. 2024.

NGO, Vy; DUENNWALD, Martin L. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 12, p. 2345, 1 dez. 2022

OLIVEIRA, Sarah Nunes *et al.* Acute ST-segmente uprade myocardial infarction: A review of diagnosis, pathophysiology, epidemiology, morbimortality, complications and management. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 2, p. e1113244954–e1113244954, 4 fev. 2024

ONAI, Yasuyuki *et al.* Inhibition of NF-κB improves left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 292, n. 1, p. 530–538, jan. 2007.

ONG, Sang Ging *et al.* HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore. **Cardiovascular Research**, v. 104, n. 1, p. 24–36, 1 out. 2014

PAN, Jinyuan *et al.* Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug therapy in myocardial infarction. **European Journal of Pharmacology**, v. 963, p. 176277, 15 jan. 2024.

PANT, Anil *et al.* Beyond Antioxidation: Keap1–Nrf2 in the Development and Effector Functions of Adaptive Immune Cells. **ImmunoHorizons**, v. 7, n. 4, p. 288–298, 1 abr. 2023.

PLUIJMERT, Niek J.; ATSMA, Douwe E.; QUAX, Paul H. A. Post-ischemic Myocardial Inflammatory Response: A Complex and Dynamic Process Susceptible to Immunomodulatory Therapies. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 647785, 28 abr. 2021.

RILEY, Robert F.; MCCABE, James M. ST-segment elevation myocardial infarction: Challenges in diagnosis. **US Cardiology Review**, v. 10, n. 2, p. 91–94, 2016.

RITT, Luiz Eduardo Fonteles *et al.* Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível de ST e Terapia de Reperfusão no Brasil: Dados do Registro ACCEPT. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 121, n. 11, p. e20230863, 2024.

SADRKHANLOO, Mehrdokht *et al.* Targeting Nrf2 in ischemia-reperfusion alleviation: From signaling networks to therapeutic targeting. **Life Sciences**, v. 300, p. 120561, 1 jul. 2022.

SANTOS, Hélder *et al.* Acute coronary syndrome and stress: Is there a relationship? **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 42, n. 1, p. 9–17, 1 jan. 2023.

SASSO, Matheus Testa das Neves *et al.* Infarto Agudo do Miocárdio e seus Manejos na Emergência Cardiológica: Revisão Sistemática. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 4, p. 1634–1652, 16 abr. 2024.

SAYLIK, Faysal; AKBULUT, Tayyar. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 1, p. 14–22, 2022.

SIES, Helmut. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. **Antioxidants 2020**, Vol. 9, Page 852, v. 9, n. 9, p. 852, 10 set. 2020.

ŠKRLEC, Ivana; KOLOMEICHUK, Sergey N. Hypoxia-inducible factor-1α in myocardial infarction. **World Journal of Cardiology**, v. 16, n. 4, p. 181, 24 abr. 2024.

SKRYPNIKK, Damian *et al.* Cardiac rehabilitation may influence leptin and VEGF A crosstalk in patients after acute coronary syndrome. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 11825, 1 dez. 2022

STEGNER, David; NIESWANDT, Bernhard. Platelet receptor signaling in thrombus formation. **Journal of Molecular Medicine** 2010 89:2, v. 89, n. 2, p. 109–121, 7 nov. 2010.

TALREJA, Jaya; SAMAVATI, Lobelia. K63-linked polyubiquitination on TRAF6 regulates LPS-mediated MAPK activation, cytokine production, and bacterial clearance in toll-like receptor 7/8 primed murine macrophages. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, p. 279, 21 fev. 2018.

TIAN, Jiajia *et al.* Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling in heart and liver-related complications in a rat model of type 2 diabetes mellitus. **The Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 3, p. 0300060521997590, 2021.

TIAN, Ran *et al.* Restoration of NRF2 attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through mediating microRNA-29a-3p/CCNT2 axis. **BioFactors**, v. 47, n. 3, p. 414–426, 1 maio 2021.

TONELLI, C.; CHIO, I. I. C.; TUVESON, D. A. Transcriptional Regulation by Nrf2. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 29, n. 17, p. 1727–1745, 10 dez. 2018.

TUOHETI, Abulajiang *et al.* Silencing Nrf2 attenuates chronic suppurative otitis media by inhibiting pro-inflammatory cytokine secretion through up-regulating TLR4. **Innate Immunity**, v. 27, n. 1, p. 70–80, 1 jan. 2021.

VAN DER HORST, D. *et al.* Regulation of innate immunity by Nrf2. **Current Opinion in Immunology**, v. 78, p. 102247, 1 out. 2022

VAN DER POUW KRAAN, T. C. T. M. et al. Systemic toll-like receptor and interleukin-18 pathway activation in patients with acute ST elevation myocardial infarction. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 67, p. 94–102, 1 fev. 2014

VOGEL, Birgit *et al.* ST-segment elevation myocardial infarction. **Nature Reviews Disease Primers 2019 5:1**, v. 5, n. 1, p. 1–20, 6 jun. 2019.

XU, Guiping *et al.* Activation of AMPK/p38/Nrf2 is involved in resveratrol alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats as an endogenous antioxidant stress feedback. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 16, p. 890, ago. 2022.

YE, Hong *et al.* Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signalling. **Nature**, v. 418, n. 6896, p. 443–447, 25 jul. 2002.

YU, Miao *et al.* Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway. **Cellular Signalling**, v. 23, n. 5, p. 883–892, 1 maio 2011.

ZHAO, Zhenzhou *et al.* Remote Ischemic Preconditioning Before Drug-Coated Balloon Implantation can Improve the Long-Term Prognosis of Patients with CAD. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 25, n. 4, p. 116, 2024.

ZHENG, Jie *et al.* HIF-1α in myocardial ischemia-reperfusion injury. **Molecular Medicine Reports**, v. 23, n. 5, p. 352, 1 maio 2021

ZHIHAO, Liu *et al.* SERCA2a: a key protein in the Ca2+ cycle of the heart failure. **Heart Failure Reviews**, v. 25, n. 3, p. 523–535, 1 maio 2020.

ZHOU, Tingyang; CHUANG, Chia Chen; ZUO, Li. Molecular Characterization of Reactive Oxygen Species in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 864946, 2015.

ZHU, Yinghua *et al.* Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index and NT-proBNP in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. **Clinical Interventions in Aging**, v. 18, p. 397, 2023.

ZIEGLER, Melanie; WANG, Xiaowei; PETER, Karlheinz. Platelets in cardiac ischaemia/reperfusion injury: a promising therapeutic target. **Cardiovascular Research**, v. 115, n. 7, p. 1178, 1 jun. 2019.

ZINATIZADEH, Mohammad Reza *et al.* The Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) signaling in cancer development and immune diseases. **Genes & Diseases**, v. 8, n. 3, p. 287–297, 1 maio 2021.

ZUBERI, Sahar *et al.* Upregulation of Nrf2 in myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury of the heart. **PLOS ONE**, v. 19, n. 3, p. e0299503, 1 mar. 2024.