

## Hipertensão Arterial Pulmonar: Intervenções para Cardioproteção

### *Pulmonary Arterial Hypertension and Cardioprotective Interventions*

Elida Paula Benquique Ojopi,<sup>1</sup> Carolina Rodrigues Tonon,<sup>2</sup> Katashi Okoshi,<sup>2</sup> Marina Politi Okoshi<sup>2</sup>

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> Botucatu, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>2</sup> Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Função do Ventrículo Direito e Estresse Oxidativo Melhoram com a Administração de Hormônios da Tireoide e Suco de Uva em um Modelo de Hipertensão Pulmonar

A vasculatura pulmonar normal é constituída por um sistema de baixa pressão em comparação à vasculatura sistêmica. A hipertensão pulmonar é caracterizada por pressão média na artéria pulmonar acima de 25 mmHg. O processo fisiopatológico primário da hipertensão pulmonar é a restrição ao fluxo sanguíneo na circulação pulmonar, o que leva ao aumento da resistência vascular pulmonar e, eventualmente, à insuficiência ventricular direita. A hipertensão pulmonar pode ser idiopática (HAP) ou resultante de insuficiência cardíaca esquerda, doenças vasculares pulmonares e doença tromboembólica.<sup>1</sup>

Alterações patológicas da estrutura e função dos ventrículos caracterizam a remodelação cardíaca, que é associada a prognóstico desfavorável na HAP.<sup>2</sup> Atualmente, não há terapia específica para o tratamento da remodelação cardíaca induzida por HAP.<sup>3</sup>

Vários mecanismos estão envolvidos na remodelação cardíaca, tais como estresse oxidativo e alterações do trânsito intracelular de cálcio.<sup>4</sup> O estresse oxidativo é caracterizado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.<sup>5</sup> Importantes fontes de radicais livres são as mitocôndrias e os peroxissomos, que oxidam grupos sulfidrilas pela ação da xantina oxidase produzindo peróxido de hidrogênio e superóxido. Entre os mecanismos de defesa contra as espécies reativas, destaca-se a ação da superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase que são reguladas, pelo menos parcialmente, pelo fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2. Esse fator promove a transcrição de genes relacionados à ação antioxidante.<sup>6</sup> A contração e relaxamento do músculo cardíaco dependem de adequado trânsito intracelular de cálcio, que é modulado, principalmente, pela cálcio-ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA) e sua proteína regulatória fosfolambam.<sup>7</sup>

### Palavras-chave

Hipertensão Arterial Pulmonar; Disfunção Ventricular Direita; Antioxidantes; Homeostase.

**Correspondência:** Marina P. Okoshi •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista, UNESP - Av. Mario Rubens Guimarães Montenegro, S/N. CEP 18618-687, Rubião Junior, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: marina.okoshi@unesp.br

Artigo recebido em 24/06/2024, revisado em 07/08/2024, aceito em 07/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240445>

A suplementação de compostos bioativos tem sido utilizada para atenuar mecanismos envolvidos na remodelação cardíaca. O suco de uva é rico em flavonoides com propriedades antioxidantes.<sup>8</sup> A suplementação de hormônios tireoidianos (HT) tem sido avaliada em modelos experimentais de insuficiência cardíaca, tendo disso observada redução do estresse oxidativo e melhora da função cardíaca no infarto do miocárdio experimental. O HT também modula a ativação do Nfr2 promovendo ação antioxidante.<sup>9</sup>

Considerando os possíveis efeitos do suco de uva e da suplementação de HT, foi interessante observar seus efeitos combinados em ratos com HAP induzida por monocrotalina. Em estudo publicado neste volume dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Proença et al.<sup>10</sup> trataram ratos com HAP com suco de uva e/ou HT via gavagem. Como esperado, os animais com HAP tiveram disfunção sistólica e diastólica do ventrículo direito. A HAP piorou os marcadores de estresse oxidativo xantina oxidase e proteína de choque térmico, a atividade da glutatona peroxidase, e a expressão da proteína SERCA no ventrículo direito. A disfunção sistólica foi atenuada com suco de uva, HT ou terapia combinada, e a disfunção diastólica melhorou somente com HT. A terapia combinada modulou favoravelmente o estresse oxidativo e as variáveis relacionadas ao trânsito intracelular de cálcio.

Os autores concluíram que o suco de uva e os HT, isoladamente ou em combinação, melhoram a função do ventrículo direito em ratos com HAP induzida por monocrotalina. Entretanto, medidas indiretas obtidas por ecocardiografia sugeriram que, usados isoladamente, o suco de uva ou HT reduziram a pressão arterial pulmonar. A redução da hipertensão pulmonar leva a melhora funcional do ventrículo direito, independentemente de alterações na contratilidade miocárdica. Uma limitação do trabalho é o fato que a manobra estressante gavagem não foi realizada em todos os grupos.

O estudo mostrou potenciais benefícios da administração de suco de uva e/ou hormônios tireoideanos na função do ventrículo direito, estresse oxidativo miocárdico e trânsito intracelular de cálcio em ratos com HAP induzida por monocrotalina. Estudos adicionais são necessários para elucidar os efeitos isolados desses compostos na hipertensão pulmonar e inotropismo do ventrículo direito.

## Referências

1. McLaughlin V. Pulmonary hypertension. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 397-404.
2. Kishiki K, Singh A, Narang A, Gomberg-Maitland M, Goyal N, Maffessanti F, et al. Impact of Severe Pulmonary Arterial Hypertension on the Left Heart and Prognostic Implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(9):1128-37. doi: 10.1016/j.echo.2019.05.008.
3. Soares LL, Leite LB, Ervilha LOG, Silva BAFD, Freitas MO, Portes AMO, et al. Resistance Exercise Training Mitigates Left Ventricular Dysfunctions in Pulmonary Artery Hypertension Model. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(4):574-84. doi: 10.36660/abc.20210681.
4. Reyes DRA, Gomes MJ, Rosa CM, Pagan LU, Damatto FC, Damatto RL, et al. N-Acetylcysteine Influence on Oxidative Stress and Cardiac Remodeling in Rats During Transition from Compensated Left Ventricular Hypertrophy to Heart Failure. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(6):2310-21. doi: 10.1159/000486115.
5. Xu D, Hu YH, Gou X, Li FY, Yang XY, Li YM, et al. Oxidative Stress and Antioxidative Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Molecules*. 2022;27(12):3724. doi: 10.3390/molecules27123724.
6. Ngo V, Duennwald ML. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2345. doi: 10.3390/antiox11122345.
7. Haghighi K, Bidwell P, Kranias EG. Phospholamban Interactome in Cardiac Contractility and Survival: A New Vision of an Old Friend. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;77:160-7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.10.005.
8. Martins AM, Sarto DAQS, Caproni KP, Silva J, Silva J, Souza PS, et al. Grape Juice Attenuates Left Ventricular Hypertrophy in Dyslipidemic Mice. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238163. doi: 10.1371/journal.pone.0238163.
9. Romanque P, Cornejo P, Valdés S, Videla LA. Thyroid Hormone Administration Induces Rat Liver Nrf2 Activation: Suppression by N-acetylcysteine Pretreatment. *Thyroid*. 2011;21(6):655-62. doi: 10.1089/thy.2010.0322.
10. Proença I, Turck P, Ortiz V, Campos-Carraro C, Klein AB, Castro A, et al. Função do Ventrículo Direito e Estresse Oxidativo Melhoram com a Administração de Hormônios da Tireoide e Suco de Uva em um Modelo de Hipertensão Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(7):e20230602. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230602>.

