

Efeitos Cardioprotetores da Melatonina na Lesão de Reperfusão

Cardioprotective Effects of Melatonin in Reperfusion Injury

Francisco R. M. Laurindo

Laboratório de Biologia Vascular - Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

A possibilidade de se limitar uma lesão miocárdica isquêmica tem sido um importante foco de pesquisa cardiovascular ao longo de 4 décadas e, literalmente, milhares de intervenções foram testadas nesse sentido.¹ Infelizmente, essa tem sido uma longa saga não concluída e, com exceção da reperfusão, a maioria das intervenções não foram bem-sucedidas na área clínica.¹ Com o advento das formas clínicas de reperfusão, o objetivo desses estudos passou a ser identificar terapias adjuvantes que protejam o miocárdio da lesão de reperfusão. Contudo, praticamente nenhuma intervenção conseguiu alcançar, de fato, um cenário realista de teste clínico, apesar de terapias celulares e outras intervenções emergentes, tais como o transplante mitocondrial, apresentar possibilidades concretas de trazer uma nova perspectiva de cardioproteção. Estima-se que o total de investimentos mundiais em pesquisa sobre cardioproteção realizados por agências de financiamento tenha ultrapassado 1 bilhão de dólares americanos até o momento.¹ Portanto, é plausível questionar se é justificável insistir nesse tipo de investigação.¹ Com esse intuito, o Instituto Nacional da Saúde dos EUA (*National Institutes of Health*) criou um consórcio para realizar uma rigorosa avaliação pré-clínica das terapias cardioprotetoras (CAESAR).² Hoje, a resposta para essas questões na área de isquemia/reperfusão depende dos resultados dos estudos em andamento.^{1,3} Enquanto isso, é possível que compreender os mecanismos pelos quais intervenções específicas promovam cardioproteção na lesão de reperfusão tenha implicações mecanísticas em outras áreas. Por exemplo, várias anormalidades relacionadas à regulação do cálcio na isquemia/reperfusão podem ser relevantes para compreender a fisiopatologia da insuficiência cardíaca,⁴ e vias de sinalização associadas com respostas à hipóxia podem modular muitos aspectos da resposta vascular à lesão.⁵ Portanto, a investigação de intervenções acessíveis e não tóxicas, que promovam proteção ao cardiomiócito e em

particular a identificação de mecanismos associados, pode ser relevante em diversos aspectos.

O artigo de Hu S et al.,⁶ nesta edição, traz uma contribuição a esse cenário. Os autores demonstram que as concentrações farmacológicas do hormônio melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), produzido pela glândula pineal, promove cardioproteção. Primeiramente, os autores utilizaram um modelo de cultura de uma linhagem de cardiomiócitos submetidos à hipóxia/reperfusão, e mostraram que o pré-tratamento com melatonina resulta em redução na morte celular e melhor organização do citoesqueleto da actina. Os autores questionaram se esses mecanismos protetores poderiam estar associados a uma melhor regulação do cálcio. De fato, a incubação com melatonina promoveu uma diminuição na sobrecarga de cálcio intracelular. Ainda, preveniu o aumento na expressão do receptor inositol trifosfato e a diminuição na expressão de Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA), ambos associados à hipóxia/reperfusão. Esses dois últimos foram reproduzidos em um modelo de isquemia/reperfusão em ratos. Esses resultados indicam uma melhora na regulação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático, e conseqüentemente a existência de um possível mecanismo de cardioproteção. Ainda, vale mencionar que a incubação com melatonina causou um aumento na fosforilação de ERK1 (isto é, ativação da quinase 1 regulada por sinal extracelular) e a inibição farmacológica do ERK1 na presença do composto PD98059 anulou os efeitos protetores da melatonina sobre a sobrevivência celular, organização da actina e regulação do cálcio. Assim, a preservação da ativação da ERK1 é um mecanismo provável dos efeitos protetores da melatonina.

Este estudo soma-se a outros trabalhos, indicando um efeito cardioprotetor da melatonina por uma gama de mecanismos antioxidantes,⁷ que inclui a preservação da integridade mitocondrial.⁸ É provável que tal efeito antioxidante possa ter contribuído para a melhor regulação do cálcio. Todos esses dados sugerem que os mecanismos associados com cardioproteção dependente de melatonina merecem mais estudos, os quais podem resultar no desenvolvimento de intervenções não tóxicas e acessíveis. Essas, por sua vez, podem ter muitas implicações, inclusive mostrar que a cardioproteção não está morta.¹

Palavras-chave

Melatonina / farmacologia; Reperfusão Miocárdica / fisiopatologia; Reperfusão Miocárdica / prevenção e controle; Antioxidantes / farmacologia.

Correspondência: Francisco R. M. Laurindo •

Laboratório de Biologia Vascular do InCor - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, Pinheiros, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: francisco.laurindo@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180011

Fontes de financiamento

A pesquisa realizada no laboratório do autor recebe o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), CEPID-Redoxoma grant 2013/07937-8.

Referências

1. Lefer DJ, Marbán E. Is cardioprotection dead? *Circulation*. 2017;136(1):98-109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027039.
2. Lefer DJ, Bolli R. Development of an NIH consortium for preclinical AssESment of CARdioprotective therapies (CAESAR): a paradigm shift in studies of infarct size limitation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):332-9. doi: 10.1177/1074248411414155.
3. Shin B, Cowan DB, Emani SM, Del Nido PJ, McCully JD. Mitochondrial Transplantation in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:595-619. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_31.
4. Dietl A, Maack C. Targeting mitochondrial calcium handling and reactive oxygen species in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14(4):338-49. doi: 10.1007/s11897-017-0347-7.
5. Christoph M, Ibrahim K, Hesse K, Augstein A, Schmeisser A, Braun-Dullaeus RC, et al. Local inhibition of hypoxia-inducible factor reduces neointima formation after arterial injury in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):641-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.048.
6. Hu S, Zhu P, Zhou H, Zhang Y, Chen Y. Efeitos protetores induzidos pela melatonina nos cardiomiócitos contra lesões de reperfusão parcialmente através da modulação de IP3R e SERCA por meio da ativação de ERK1 (In this issue). *Arq Bras Cardiol*. 2017 [Epub ahead of print].
7. Yang Y, Sun Y, Yi W, Li Y, Fan C, Xin Z, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res*. 2014;57(4):357-66. doi: 10.1111/jpi.12175.
8. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1487-93. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009.

