

EFEITOS DA MELATONINA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR: ANÁLISE DE RESPOSTAS SEXO-ESPECÍFICAS EM MODELO ANIMAL

TAÍS KÖPP DA SILVEIRA¹; ROGÉRIO NOGUEIRA SOARES²; PAULO CAVALHEIRO SCHENKEL³

¹*Universidade Federal de Pelotas – taiskopp@gmail.com*

²*Wayne State University – rogerio.nogueira@wayne.edu*

³*Universidade Federal de Pelotas – schenkel.paulo@ufpel.edu.br*

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença progressiva caracterizada por remodelamento vascular pulmonar, aumento da resistência vascular e falência ventricular direita, com marcante dimorfismo sexual em sua incidência e prognóstico (HUMBERT et al., 2022; XANTHOULI et al., 2022). Mulheres apresentam maior prevalência da doença, mas demonstram maior sobrevida em comparação com homens, um fenômeno atribuído aos efeitos cardioprotetores do estrogênio, que modula a função endotelial, reduz o estresse oxidativo e promove maior biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (CHERON et al., 2021; SCHENKEL et al., 2013).

A melatonina emerge como candidata terapêutica promissora devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e vasomoduladoras, com eficácia demonstrada em modelos experimentais de HAP (MAARMAN et al., 2015; ZHANG et al., 2020). Estudos prévios em roedores evidenciaram sua capacidade de atenuar o remodelamento vascular e a hipertrofia ventricular direita induzidos por monocrotalina (MCT) (WANG et al., 2022), porém a influência do sexo na resposta terapêutica permanece pouco explorada.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo principal investigar os efeitos da melatonina na hipertensão arterial pulmonar (HAP) induzida com MCT, com ênfase especial em suas propriedades antioxidantes e em potenciais diferenças sexo-específicas na resposta terapêutica. Ao avaliar seu impacto na função vascular em machos e fêmeas, buscamos elucidar mecanismos que possam fundamentar novas estratégias de tratamento para a HAP, considerando as distintas proteções hormonais intrínsecas entre os sexos.

2. METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso Animal da Wayne State University (protocolo IACUC-24-02-6618) e utilizou 38 ratos Wistar adultos (18 machos e 20 fêmeas), mantidos em condições controladas de temperatura ($22\pm2^{\circ}\text{C}$), ciclo claro/escuro de 12h, com acesso livre a água e ração. Os animais foram distribuídos em três grupos experimentais:

- **Controle (CTRL, n=6):** Sem indução de HAP ou tratamento;
- **HAP (n=16):** Indução por monocrotalina (MCT, 60 mg/kg, dose única intraperitoneal);
- **HAP+MEL (n=16):** Indução por monocrotalina (MCT, 60 mg/kg, dose única intraperitoneal) + melatonina (30 mg/kg/dia, i.p., por 3 semanas).

A HAP foi induzida por injeção única de MCT (dissolvida em HCl 1N, pH ajustado para 7.4). O grupo HAP+MEL iniciou o tratamento com melatonina (diluída em solução salina com 0,5% de etanol) 24h após a indução.

Para avaliação da reatividade vascular, artérias pulmonares foram dissecadas e montadas em miógrafo (Danish Myo Technology) contendo solução de Krebs (37°C, pH 7.4, oxigenada com 95% O₂/5% CO₂), sendo realizadas curvas dose-resposta para acetilcolina (ACh, 10⁻¹⁰ a 10⁻⁴ M) para avaliar vasodilatação endotélio-dependente, nitroprussiato de sódio (SNP, 10⁻¹⁰ a 10⁻⁴ M) para vasodilatação endotélio-independente, e insulina (10-1000 µIU/mL) para avaliação de resistência vascular à insulina, com pré-contração utilizando fenilefrina (3×10⁻⁷ M) antes dos testes de relaxamento. O peso corporal foi monitorado semanalmente até a eutanásia como parâmetro metabólico. Para análise estatística, os dados foram expressos como média ± EPM e analisados no GraphPad Prism 9.0 utilizando ANOVA two-way com teste post-hoc de Bonferroni para comparações entre grupos ($p<0,05$ considerado significativo), com as interações sexo-tratamento sendo analisadas por modelos de efeitos mistos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram diferenças sexuais significativas na resposta vascular e metabólica à melatonina em um modelo experimental de HAP. Nos animais machos, a indução da doença provocou grave comprometimento da vasodilatação mediada por insulina ($p<0,001$ versus controle), com resposta contrária ao esperado de vasoconstrição na concentração de 10⁻⁷M de insulina. Este achado corrobora estudos prévios que demonstraram maior susceptibilidade masculina à disfunção endotelial na HAP (FRUMP et al., 2021). O tratamento com melatonina atenuou parcialmente esta disfunção, restaurando significativamente as respostas vasculares ($p<0,05$ versus controle), em concordância com os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios descritos para este hormônio (MAARMAN et al., 2015). Nas fêmeas, observou-se preservação da sensibilidade à insulina ($p=0,87$ versus controle), sugerindo a existência de mecanismos protetores intrínsecos no sexo feminino, possivelmente mediados pelos efeitos vasculares benéficos dos estrogênios (CHERON et al., 2021).

A avaliação da função endotelial revelou padrões distintos entre os性os, reforçando o conceito de dimorfismo sexual na fisiopatologia da HAP (XANTHOULI et al., 2022). Enquanto nos machos a melatonina não melhorou significativamente a vasodilatação dependente de endotélio em resposta à acetilcolina, nas fêmeas o grupo tratado com melatonina manteve respostas similares às do grupo controle, contrastando com a redução observada no grupo não tratado. Esta observação sugere que a melatonina pode potencializar os mecanismos protetores já existentes nas fêmeas, conforme descrito por Marlatt et al. (2022). A vasodilatação independente de endotélio, avaliada pelo nitroprussiato de sódio, mostrou-se prejudicada apenas nos machos com HAP ($p<0,01$ versus controle), permanecendo preservada em todas as fêmeas, o que está em acordo com estudos que demonstram maior resistência feminina ao remodelamento vascular patológico (HESTER et al., 2019).

O acompanhamento do peso corporal evidenciou que os machos com HAP apresentaram atenuação no ganho de peso, efeito que foi parcialmente revertido pela melatonina. Este achado pode estar relacionado à melhora do metabolismo energético demonstrada pela melatonina em modelos experimentais (CIPOLLA-

NETO et al., 2022). Nas fêmeas, não foram detectadas alterações significativas neste parâmetro ao longo do estudo ($p=0,47$), indicando maior estabilidade metabólica no sexo feminino neste modelo experimental, possivelmente devido aos efeitos metabólicos protetores dos hormônios sexuais femininos (MARLATT et al., 2022).

Estes achados sugerem que a melatonina exerce efeitos terapêuticos com marcante dimorfismo sexual, apresentando maior eficácia nos animais machos, provavelmente em decorrência da proteção hormonal natural presente nas fêmeas. A correlação entre preservação endotelial e manutenção metabólica observada reforça a importância de considerar as diferenças sexuais no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a HAP, conforme destacado recentemente pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (HUMBERT et al., 2022). Os resultados destacam a necessidade de abordagens personalizadas que considerem as características específicas de cada sexo, visando a otimização dos resultados clínicos nesta patologia. Estudos futuros deverão investigar os mecanismos moleculares subjacentes a essas diferenças sexuais, particularmente no que diz respeito à modulação da via de sinalização da insulina no leito vascular pulmonar e sua interação com os sistemas antioxidantes.

4. CONCLUSÕES

Este estudo experimental demonstra que o sexo biológico modula significativamente os efeitos da melatonina na HAP em modelo animal, estabelecendo este hormônio como um agente com respostas terapêuticas sexualmente dimórficas. Esta descoberta representa um avanço no entendimento da fisiopatologia da HAP ao revelar interações críticas entre sistemas hormonais e vasculares que diferem entre machos e fêmeas. Os resultados fornecem bases mecanísticas para futuras investigações sobre terapias personalizadas em modelos experimentais de doenças cardiopulmonares

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHERON, C.; FRUMP, A.; ALHASAN, R.** Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Review**, Sheffield, v.30, n.162, p.200-330, 2021.
- CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F.G.; AFECHE, S.C.** The Crosstalk between Melatonin and Sex Steroid Hormones. **Neuroendocrinology**, Basel, v.112, n.2, p.115-129, 2022.
- FRUMP, A.L.; PREWITT, A.R.; GUPTA, M.K.** 17 β -Estradiol and estrogen receptor α protect right ventricular function in pulmonary hypertension via BMPR2 and apelin. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v.131, n.6, p.e129433, 2021.
- HESTER, J.; VENTETUOLO, C.; LAHM, T.** Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. **Comprehensive Physiology**, Hoboken, v.10, n.1, p.125-170, 2019.
- HUMBERT, M.; KOVACS, G.; HOEPER, M.M.** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **European Heart Journal**, Oxford, v.43, n.38, p.3618-3731, 2022.
- MAARMAN, G.J.; LECOUR, S.; BUTROUS, G.** Melatonin as a preventive and curative therapy against pulmonary hypertension. **Journal of Pineal Research**, Copenhagen, v.59, n.3, p.343-353, 2015.

MARLATT, K.L.; PINKERTON, K.E.; BAILEY, E. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. **Obesity**, Silver Spring, v.30, n.1, p.14-27, 2022.

SCHENKEL, P.C.; TORRES, F.D.; BELLÓ-KLEIN, A. Catalase influence in the regulation of coronary resistance by estrogen joint action of nitric oxide and hydrogen peroxide. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v.2013, p.618432, 2013.

WANG, R.; ZHOU, S.; WU, P. Melatonin Attenuates Dasatinib-Aggravated Hypoxic Pulmonary Hypertension via Inhibiting Pulmonary Vascular Remodeling. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Lausanne, v.9, p.790921, 2022.

XANTHOULI, P.; JORDAN, S.; MILDE, N. Pulmonalarterielle Hypertonie bei Frauen. **Aktuelle Kardiologie**, Stuttgart, v.11, n.1, p.30-34, 2022.

ZHANG, J.; WANG, Y.; LI, G. Melatonin inhibits inflammasome-associated activation of endothelium and macrophages attenuating pulmonary arterial hypertension. **Cardiovascular Research**, Oxford, v.116, n.13, p.2156-2169, 2020.