



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

OTÁVIO DE GASPERIS COSTA

IMPACTOS DO USO DA MELATONINA NO TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

**RIO DE JANEIRO
2024**

OTÁVIO DE GASPERIS COSTA

**IMPACTOS DO USO DA MELATONINA NO TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO
DO MIOCÁRDIO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientadora: Solange Campos Vicentini

**RIO DE JANEIRO
2024**

OTÁVIO DE GASPERIS COSTA

**IMPACTOS DO USO DA MELATONINA NO TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO
DO MIOCÁRDIO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 26 de fevereiro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Eliane Dantas Rocha

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

1º Examinador(a)

Prof.^a Dra. Ana Paula Cassetta Dos Santos Nucera

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

2º Examinador(a)

Prof.º Dr. Marcus Vinicius Gemelli Minucci

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Suplente

Dedico este trabalho à minha família, cujo amor, apoio e compreensão foram constantes fontes de inspiração e força durante todo o percurso. À minha família que sempre acreditou em mim e me encorajou a perseguir os meus sonhos, dedico este esforço com profunda gratidão e amor.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, criador de todas as coisas. Ao meu pai, Mário, meu exemplo de retidão, caráter e perseverança. À minha mãe, Carla, fonte infinita de amor e carinho. À minha orientadora, Solange, expresso também minha profunda gratidão pela orientação sábia, dedicação incansável e inspiração constante ao longo desta jornada acadêmica. Agradeço também a todos os professores da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) por me possibilitarem o desenvolvimento de conhecimentos para além da universidade. Deixo também meus eternos agradecimentos às tantas amizades que construí nesses seis anos de jornada universitária, em especial aos meus amigos Leonardo e André, fontes de apoio e incentivo.

Onde houver amor pela arte da medicina,
também haverá amor pela humanidade.

Hipócrates, 400 a.C.

RESUMO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) apresenta alta taxa de mortalidade e morbidade no Brasil e no mundo, apesar dos grandes avanços no seu tratamento. As modalidades para reperfusão do miocárdio incluem trombólise, intervenção coronariana percutânea primária (ICPP) e revascularização cirúrgica, essenciais para salvar o miocárdio viável e limitar o tamanho da área de infarto. Todavia, o procedimento de reperfusão pode levar à lesão de isquemia-reperfusão miocárdica, para a qual não existe tratamento efetivo. Nesse sentido, a melatonina se mostra um fármaco promissor no tratamento do IAM, em virtude de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo primário é examinar quais as possíveis formas de administração da melatonina, seus efeitos terapêuticos e desfechos clínicos quando em associação à terapia convencional. Buscaram-se artigos nas bases de dados PubMed, Web of Science e Embase, publicados nos últimos 10 anos, em português, espanhol ou inglês, a respeito das aplicações da melatonina no tratamento do IAM em humanos. Diversos estudos indicaram que a melatonina pode melhorar a autofagia/mitofagia mitocondrial e ativar vias moleculares cardioprotetoras em situações de isquemia miocárdica. Estudos clínicos demonstram que a melatonina pode reduzir complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, bem como melhorar desfechos clínicos em pacientes com IAM tratados com ICPP. No entanto, há controvérsias sobre a eficácia da melatonina em alguns contextos clínicos. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente o potencial terapêutico da melatonina e identificar os pacientes que podem se beneficiar mais dessa intervenção.

Palavras-chave: melatonina; infarto agudo do miocárdio; reperfusão miocárdica; traumatismo por reperfusão; traumatismo por reperfusão miocárdica.

ABSTRACT

The acute myocardial infarction (AMI) has a high mortality and morbidity rate in Brazil and worldwide, despite significant advances in its treatment. The modalities for myocardial reperfusion include thrombolysis, primary percutaneous coronary intervention (PPCI), and surgical revascularization, essential for saving viable myocardium and limiting the size of the infarct area. However, the reperfusion procedure can lead to myocardial ischemia-reperfusion injury, for which there is no effective treatment. In this sense, melatonin appears as a promising drug in AMI treatment, due to its antioxidant and anti-inflammatory properties.

This study is an integrative literature review whose primary objective is to examine possible forms of melatonin administration, its therapeutic effects, and clinical outcomes when associated with conventional therapy. Articles were searched in the PubMed, Web of Science, and Embase databases, published in the last 10 years, in portuguese, spanish, or english, regarding the applications of melatonin in the treatment of AMI in humans. Several studies indicated that melatonin can improve mitochondrial autophagy/mitophagy and activate cardioprotective molecular pathways in situations of myocardial ischemia. Clinical studies demonstrate that melatonin can reduce postoperative complications in patients undergoing cardiac surgeries, as well as improve clinical outcomes in patients with AMI treated with PPCI. However, there are controversies about the effectiveness of melatonin in some clinical contexts. More research is needed to fully understand the therapeutic potential of melatonin and to identify patients who may benefit most from this intervention.

Keywords: melatonin; acute myocardial infarction; myocardial reperfusion; reperfusion injury; myocardial reperfusion injury.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismos associados com a lesão por isquemia-reperfusão.....	14
Figura 2 – Receptores de melatonina e suas ações no organismo humano.....	16
Figura 3 – Fluxograma da pesquisa e seleção dos artigos científicos.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Bases de dados e seus respectivos termos e palavras-chave utilizadas para a busca.....	20
Tabela 2 - Dados referentes aos estudos selecionados para a revisão integrativa...	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP – Adenosina monofosfato
AMPK – Proteína quinase ativada por AMP
ATF4 – Fator de transcrição ativador 4
ATP – Adenosina trifosfato
Ca²⁺ - Íons cálcio
CPK-MB – Creatinofosfoquinase fração MB
DAC – Doença arterial coronariana
DeCS – Descritores em Ciência da Saúde
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DRP1 – Dinamina relacionada à proteína 1
eIF2 α – Fator de iniciação da tradução eucariótica 2 alfa
EROS – Espécies reativas de oxigênio
FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda
FUNDC1 – Proteína 1 contendo domínio FUN14
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
ICPP – Intervenção coronariana percutânea primária
IL-1 β – Interleucina 1 beta
Kg – Quilograma
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
MARIA – Melatonin Adjunct in the acute myocaRdial Infarction treated with
Angioplasty
MeSH – Medical Subject Headings
Mfn1 – Mitofusina 1
Mfn2 – Mitofusina 2
Mg – Miligrama
MMP – Metaloproteinase de matriz
MMP-9 – Metaloproteinase de matriz 9
MT1 – Receptor de melatonina tipo 1
MT2 – Receptor de melatonina tipo 2

mTOR – Alvo da rapamicina em mamíferos
Na⁺/Ca²⁺ - bomba sódio-cálcio
Na⁺/H⁺ - bomba sódio-hidrogênio
NAD⁺ - Nicotinamida adenina dinucleotídeo
Notch1 – Proteína 1 do homólogo do local neurogênico
Ox LDL-C – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade oxidado
OPA1 – Atrofia óptica 1
PARKIN – Ligase de proteína ubiquitina E3 RBR parkin
PCR – Proteína C reativa
PERK – Proteína quinase RNA-símile do retículo endoplasmático
PubMed – National Library of Medicine
ROR α – Receptor alfa órfão retinóide-relacionado
RNA – Ácido ribonucleico
SIRT1 – Sirtuína 1
SIRT3 – Sirtuína 3
TIMI – Trombólise no infarto do miocárdio
TLR – Receptor tipo toll
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
TNFR1 – Receptor 1 do fator de necrose tumoral
Tom70 – Translocase da membrana externa mitocondrial 70
UTI – Unidade de terapia intensiva
VHS – Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	18
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	18
3. JUSTIFICATIVA.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSSÃO.....	39
7. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes avanços na implementação de protocolos clínicos para o tratamento precoce do infarto agudo do miocárdio (IAM), este ainda apresenta alta taxa de mortalidade e morbidade no mundo (1). No Brasil, o IAM figura entre as principais causas de mortalidade, totalizando 90.465 óbitos no ano de 2022 (2). A isquemia miocárdica é uma consequência direta da aterosclerose coronariana, ocorrendo quando o fluxo sanguíneo coronariano é subitamente reduzido pela obstrução mecânica de um vaso coronariano ou pela redistribuição deletéria do fluxo sanguíneo para regiões distintas do leito vascular coronariano (1). Nesse sentido, o principal mecanismo fisiopatológico do IAM envolve, principalmente, a ruptura de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias e a consequente oclusão destas artérias ou seus ramos por um trombo (3).

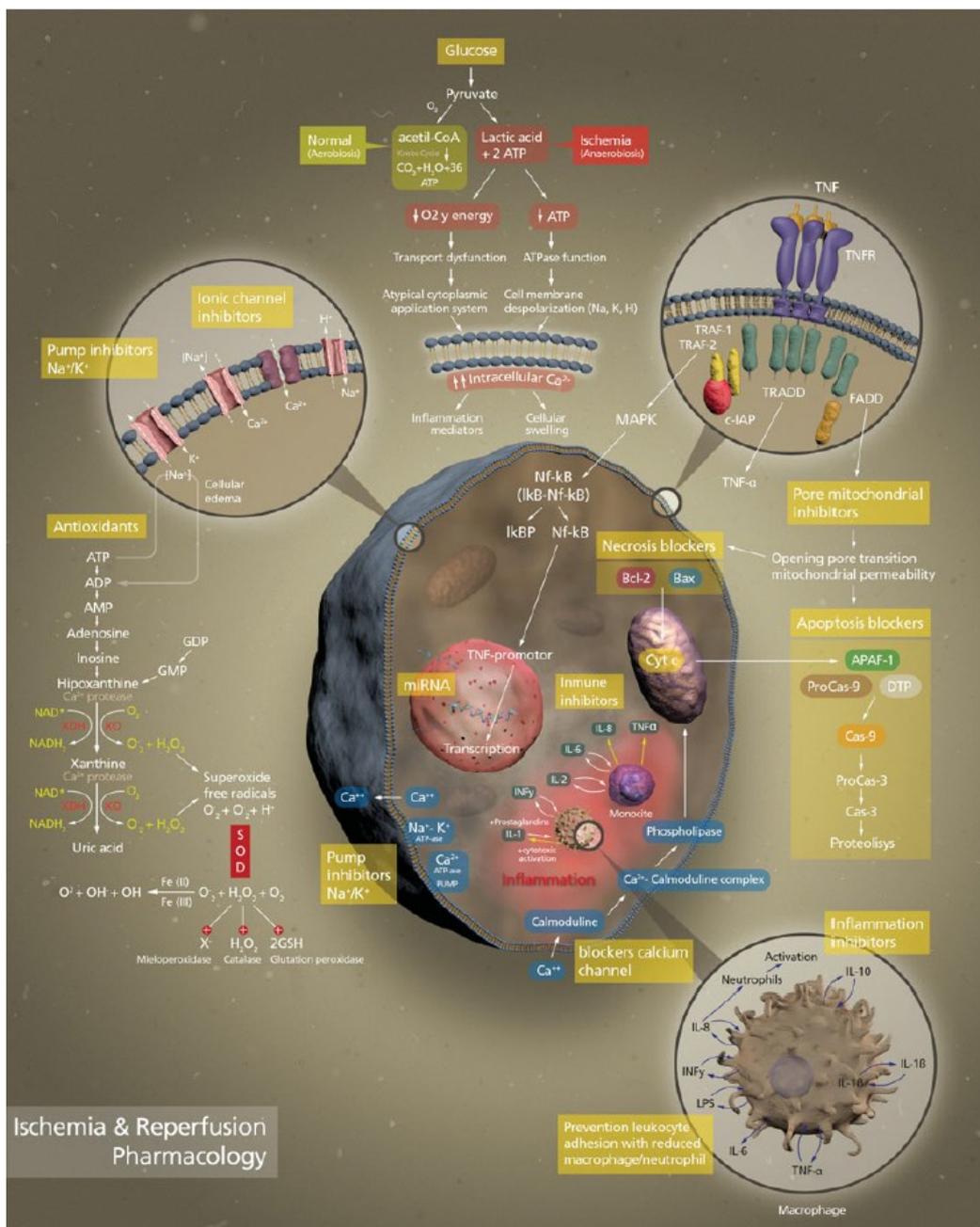
A aterosclerose é caracterizada pela deposição de lipídeos, inflamação, trombose, disfunção endotelial e proliferação de células musculares lisas. O processo envolve a deposição de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), o qual entra na íntima do endotélio arterial danificado, onde é convertido em colesterol LDL oxidado (Ox LDL-C), causando mais danos à íntima da artéria coronária. Evolutivamente, as células de espuma se formam a partir dos macrófagos que engolfam o Ox LDL-C, levando ao desenvolvimento gradual de placas ateroscleróticas. Assim, se a íntima de uma artéria coronária se rompe, a exposição de colágeno subendotelial consequente à protrusão de placas ateroscleróticas leva à ativação e agregação plaquetárias, formando um trombo que obstrui completamente o vaso (4).

Por conseguinte, a oclusão arterial prolongada resulta em isquemia e hipóxia dos cardiomiócitos, culminando na necrose miocárdica, a qual, por sua vez, ocasiona os sintomas típicos de dor precordial, alterações eletrocardiográficas como o supradesnivelamento do segmento ST, e elevação das troponinas cardíacas. O IAM, tradicionalmente, é entendido como uma manifestação da necrose de células cardíacas, um tipo de morte celular que envolve a quebra de mitocôndrias e a perda de integridade da membrana celular (3).

Os mecanismos que contribuem para a necrose das células cardíacas durante a isquemia incluem a falha das bombas de íons, devido à diminuição da energia livre na hidrólise de adenosina trifosfato (ATP) na ausência de oxigênio;

acidose e sobrecarga de íons cálcio (causada pelo acúmulo de Na^+ decorrente do aumento na troca da bomba sódio-hidrogênio (Na^+/H^+), o qual gera o aumento na troca da bomba sódio-cálcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$). Assim, a elevação dos níveis de íons cálcio (Ca^{2+}) no citoplasma ativa enzimas chamadas fosfolipases, ao passo que o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) a partir de mitocôndrias disfuncionais provoca danos oxidativos em proteínas, lipídeos e ácido desoxirribonucleico (DNA), conforme é sumarizado na Figura 1 (1,5,6).

Figura 1. Mecanismos associados com a lesão por isquemia-reperfusão.



Fonte: Prieto-Moure et al. (2016).

Contudo, o restabelecimento do fluxo sanguíneo no músculo cardíaco, após um período prolongado de isquemia, pode levar à lesão de isquemia-reperfusão miocárdica, fenômeno no qual os cardiomiócitos sofrem uma série de alterações funcionais e estruturais deletérias que culminam em mais necrose miocárdica. Nesse processo, os cardiomiócitos são submetidos a hiperóxia, o que induz estresse oxidativo tanto pela atividade da enzima xantina oxidase quanto pela formação de espécies reativas de oxigênio pelas mitocôndrias (7).

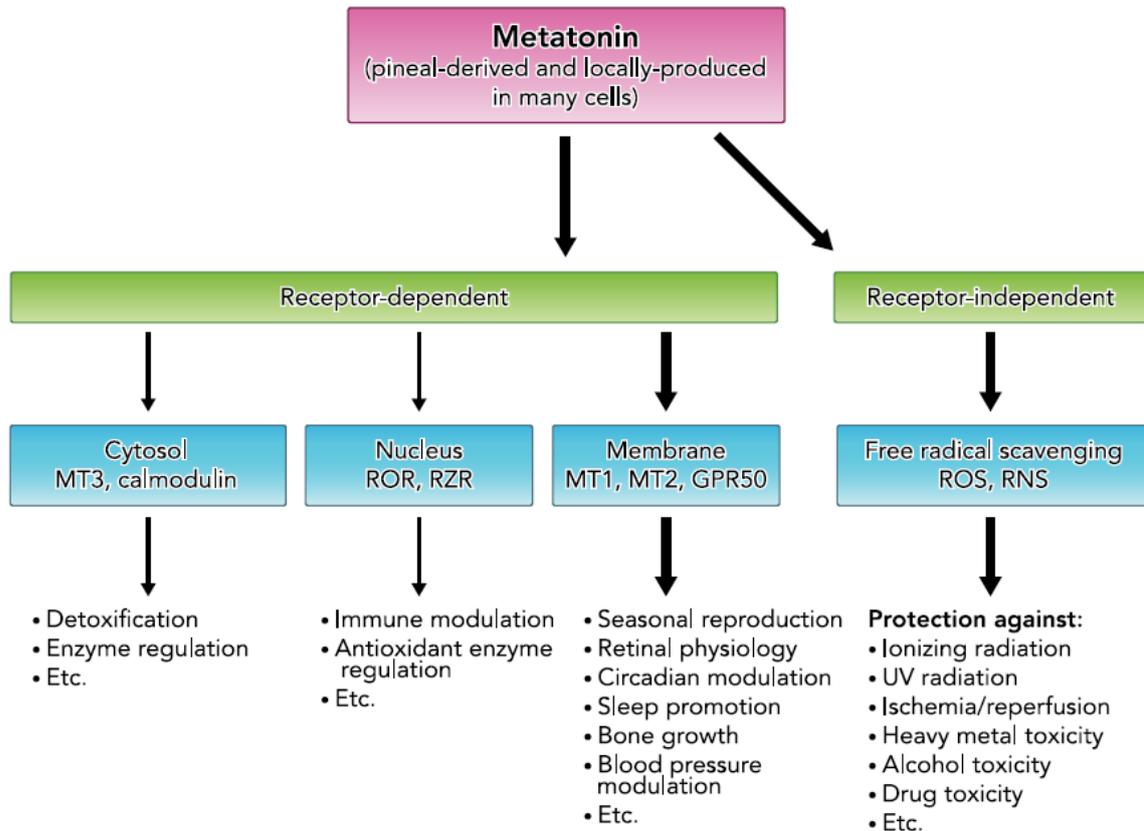
Associado a isso, ocorre sobrecarga de cálcio citoplasmático via processo de liberação de cálcio induzido por cálcio, e infiltração excessiva de células inflamatórias devido à hiperpermeabilidade endotelial. Em conjunto, essas alterações ativam receptores de morte celular, como o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1), o que resulta em necroptose (7).

Atualmente, a primeira linha de tratamento do IAM consiste na restauração da perfusão miocárdica, seja por meios químicos (trombólise), mecânicos (intervenção coronária percutânea) ou cirúrgicos (revascularização cirúrgica). O objetivo do tratamento é recuperar as áreas de lesão reversível (injúria), evitando assim que estas progridam para lesão irreversível (necrose). Dessa forma, o tratamento é essencial para salvar o miocárdio viável, limitar o tamanho da área de infarto, preservar a função sistólica cardíaca e retardar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (8).

Nesse sentido, diversas terapias farmacológicas foram propostas para cardioproteção, ou seja, como formas de reduzir a injúria ocasionada tanto pela isquemia miocárdica quanto pela reperfusão do tecido isquêmico (1). Dentre esses fármacos destaca-se a melatonina, molécula sintetizada a partir do aminoácido triptofano, podendo ser produzida por vários tecidos periféricos para uso local (ação autócrina/parácrina), além de ser produzida pela glândula pineal e liberada na circulação, atuando como hormônio e sendo responsável pela regulação do ciclo circadiano (9).

Classicamente, os efeitos fisiológicos da melatonina são mediados pela ativação de dois receptores transmembrana, denominados receptor de melatonina tipo 1 (MT1) e receptor de melatonina tipo 2 (MT2) (10,11). No entanto, outros receptores também foram implicados para a melatonina, como o receptor alfa órfão retinóide-relacionado (ROR α), um receptor nuclear de melatonina que está envolvido na regulação do metabolismo, desenvolvimento e ritmo circadiano, conforme pode ser visto na Figura 2 (10,12).

Figura 2. Receptores de melatonina e suas ações no organismo humano.



Fonte: Reiter et al. (2014).

A melatonina apresenta uma ampla gama de efeitos terapêuticos no IAM, pois inibe a formação de placas de ateroma, reduz a morte de cardiomiócitos induzida por isquemia-reperfusão, sustenta a estrutura e função microvascular, suprime a agregação plaquetária e diminui a resposta inflamatória e o estresse oxidativo (7). Além disso, atua como antioxidante, reduzindo a produção de radicais livres após a reintrodução de oxigênio durante a reperfusão.

Isso é conseguido através da preservação da expressão de translocase da membrana externa mitocondrial 70 (Tom70), um receptor do complexo translocador na membrana externa mitocondrial, que é reduzido durante lesões de isquemia-reperfusão, também regula a atividade dos complexos I e III mitocondriais, diminuindo o estresse oxidativo. A melatonina influencia a dinâmica mitocondrial, reduzindo a fenda excessiva de mitocôndrias (fissão) e promovendo sua fusão. Isso é alcançado através da regulação de proteína como dinamina relacionada à proteína 1 (DRP1), mitofusina 1 (Mfn1) e atrofia óptica 1 (OPA1). Além disso, a melatonina exerce um efeito regulador na mitofagia, interferindo na remoção seletiva de mitocôndrias

danificadas, particularmente através de receptores como ligase de proteína ubiquitina E3 RBR Parkin (PARKIN) e proteína 1 contendo domínio FUN14 (FUNDC1), um processo que é particularmente relevante em condições de estresse oxidativo e isquemia-reperfusão associadas ao IAM (7,13).

A relação entre melatonina e autofagia é complexa, variando de acordo com as condições celulares e níveis de estresse oxidativo. A melatonina pode ativar ou inibir a autofagia, influenciando a sobrevivência celular. A regulação ocorre, em parte, através da modulação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), um regulador central da síntese proteica e crescimento celular.

A melatonina protege contra lesões de isquemia-reperfusão reduzindo o estresse do retículo endoplasmático, inibindo a via proteína quinase RNA-símile do retículo endoplasmático (PERK) – fator de iniciação da tradução eucariótica 2 alfa (eIF2 α) -fator de transcrição ativador 4 (ATF4), que leva à apoptose. Além disso, também corrige a regulação de cálcio no retículo endoplasmático, impedindo a sobrecarga de cálcio que desencadeia a produção de radicais livres e apoptose celular (1,7).

Como citado previamente, a reperfusão após isquemia desencadeia um conjunto particular de mecanismos potencialmente prejudiciais, e um evento significativo é a ativação das metaloproteinases de matriz (MMP), uma classe de enzimas zincodependentes (colagenase tipo IV). Especificamente, a metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), encontrada em miócitos cardíacos, fibroblastos cardíacos e células endocárdicas, desempenha um papel importante na ação proteolítica de proteínas da matriz extracelular e está envolvida em processos de remodelação a longo prazo em eventos patológicos como a aterosclerose e insuficiência cardíaca (14).

Estudos anteriores em animais sugeriram que a melatonina protege o coração da lesão por isquemia-reperfusão reduzindo os níveis de MMP-9 (15), sendo este estudo pioneiro ao demonstrar a redução nos níveis de MMP-9 em pacientes com IAM tratados com melatonina (15).

Por fim, o IAM representa um desafio significativo para os sistemas de saúde, apesar dos avanços no tratamento precoce e eficaz. Mesmo com reperfusão oportuna, a mortalidade e morbidade após IAM permanecem significativas. Nesse sentido, o entendimento desses processos é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento do IAM. Dessa forma, a melatonina, um

hormônio com efeitos pleiotrópicos, emerge como uma potencial terapia adjuvante no tratamento do IAM.

Embora os resultados sejam promissores, é crucial reconhecer as limitações dos estudos existentes, como o tamanho limitado da amostra e a necessidade de investigações mais amplas para confirmar a eficácia e determinar a segurança a longo prazo da melatonina no contexto do IAM. No entanto, os achados atuais abrem caminho para uma potencial abordagem terapêutica inovadora, oferecendo esperança na busca por estratégias que melhorem os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes após um episódio de IAM.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Examinar quais as possíveis formas de administração da melatonina, bem como seus efeitos terapêuticos e desfechos clínicos, quando em associação à terapia convencional (trombólise, intervenção coronariana percutânea ou revascularização).

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIO:

- Descrever a eficácia terapêutica da melatonina no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e no infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST).
- Descrever a eficácia terapêutica da melatonina em diferentes tempos de administração a partir do início dos sintomas de infarto.

3. JUSTIFICATIVA

O IAM ainda é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo apesar dos avanços instituídos em seu tratamento. Atualmente, as modalidades para reperfusão do miocárdio incluem trombólise, intervenção coronariana percutânea primária e revascularização cirúrgica, as quais são essenciais

para salvar o miocárdio viável, limitar o tamanho da área de infarto, preservar a função sistólica cardíaca e retardar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Entretanto, o procedimento de reperfusão induz à morte de cardiomiócitos, processo conhecido como lesão de isquemia-reperfusão miocárdica, para o qual não existe terapia efetiva atualmente.

Nesse sentido, este trabalho busca destacar a importância das aplicações da melatonina, um hormônio com poderosas ações antioxidantes e anti-inflamatórias, como terapia adjuvante no IAM, com o intuito de reduzir tanto a injúria ocasionada pela isquemia miocárdica quanto pela reperfusão do tecido isquêmico. Dessa forma, a melatonina, além de evitar desfechos catastróficos como a morte súbita cardíaca, pode prevenir complicações graves como insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, ruptura do músculo cardíaco e formação de coágulos sanguíneos. Evitar essas complicações pode evitar hospitalizações adicionais, procedimentos invasivos e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, o emprego da melatonina pode melhorar substancialmente as condições clínicas de pacientes pós IAM, preservando a capacidade de bombeamento do coração, o que é fundamental para a qualidade de vida a longo prazo. Demonstrar que os efeitos danosos da lesão de isquemia-reperfusão podem ser mitigados por um medicamento acessível e seguro, como a melatonina, é de extrema relevância clínica, especialmente considerando que as doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte em todo o mundo.

4. METODOLOGIA

O estudo busca realizar uma revisão integrativa da literatura, abordagem metodológica mais ampla, que visa uma compreensão completa do fenômeno analisado, permitindo a inclusão de dados provenientes de estudo experimentais e não-experimentais. Seguindo essa lógica, a revisão integrativa compreende 6 fases, a saber, 1ª fase: elaboração da pergunta norteadora, 2ª fase: busca ou amostragem na literatura, 3ª fase: coleta de dados, 4ª fase: análise crítica dos estudos incluídos, 5ª fase: discussão dos resultados e, por fim, 6ª fase: apresentação da revisão integrativa (16).

Dessa forma, a pergunta norteadora formulada foi: “Quais os impactos do uso da melatonina no tratamento do infarto agudo do miocárdio?”, a partir da qual foi

construída a estratégia PICO. A sigla PICO representa os quatro componentes essenciais de uma pergunta de pesquisa: P (paciente, problema ou população), referindo-se ao grupo de pacientes ou população que está sendo estudada; I (intervenção ou exposição), referindo-se à intervenção, tratamento, procedimento ou exposição que está sendo considerada na pesquisa; C (comparação), referindo-se à alternativa à intervenção ou exposição que está sendo considerada e O (outcome ou resultado), representando o resultado ou desfecho que está sendo avaliado na pesquisa (17).

A estratégia PICO é uma abordagem utilizada para formular questões clínicas e de pesquisa de forma estruturada, especialmente na área da saúde. Ela é amplamente utilizada em medicina baseada em evidências e em estudos científicos para definir os elementos-chave de uma pergunta de pesquisa (17). Assim sendo, a população deste estudo compreende os indivíduos acometidos pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), a intervenção consiste no uso da melatonina associada à terapia convencional (trombólise, intervenção coronariana percutânea ou revascularização cirúrgica), a comparação consiste no uso exclusivo da terapia convencional e o desfecho contempla os efeitos da intervenção sobre o músculo cardíaco.

A primeira etapa da revisão integrativa envolveu a busca de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, compreendendo o período entre 01/01/2014 e 31/12/2023, utilizando-se os respectivos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e termos Medical Subject Headings (MeSH), nas seguintes bases de dados (Tabela 1):

Tabela 1. Bases de dados e seus respectivos termos e palavras-chave utilizadas para a busca.

National Library of Medicine (PubMed)	((((("coronaries"[All Fields] OR "heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields] OR "myocardi*" [All Fields] OR ("cardiacs"[All Fields] OR "heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "cardiac"[All Fields]) OR "cardio*" [All Fields] OR "artery disease"[All Fields] OR ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) OR "ischemi*" [All Fields]) AND "reperfusion*" [All Fields] AND "injur*" [All Fields]) OR ("myocardial reperfusion injury"[MeSH Terms] OR "myocardial reperfusion"[MeSH Terms] OR "myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial ischemia"[MeSH Terms] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms]) OR "coronary artery disease"[MeSH Terms])) AND ("melatonin*" [All Fields] OR "melatonin"[MeSH Terms] OR ("melatonin"[MeSH
---------------------------------------	---

	Terms] OR "melatonin"[All Fields] OR "melatonin s"[All Fields] OR "melatonine"[All Fields] OR "melatonins"[All Fields]) AND "therapeutic use"[MeSH Subheading]) OR "receptors, melatonin"[MeSH Terms])) AND (humans[Filter])
Web of Science (WOS)	(ALL=(coronary OR myocardi* OR cardiac OR cardio* OR "artery disease" OR Heart OR Ischemi*) AND ALL=(reperfusion*) AND ALL=(Injur*) OR ALL=("Myocardial Reperfusion Injury" OR "Myocardial Reperfusion" OR "Myocardial Infarction" OR "Myocardial Ischemia" OR "Coronary artery disease")) AND ALL=(Melatonin*) AND ALL=(human*)
Embase	((coronary OR myocardi* OR cardiac OR cardio* OR 'artery disease' OR heart OR ischemi*) AND reperfusion* AND injur* OR 'myocardial reperfusion injury'/exp OR 'myocardial reperfusion'/exp OR 'myocardial infarction'/exp OR 'myocardial ischemia'/exp OR 'coronary artery disease'/exp) AND (melatonin* OR 'melatonin'/exp OR 'melatonin/therapeutic use':lnk OR 'receptors, melatonin'/exp) AND [humans]/lim

Na segunda etapa empregou-se o aplicativo EndNote para identificação e exclusão das duplicatas, sendo, na terceira etapa, feita a leitura dos títulos e resumos dos artigos, seguida, na quarta etapa, a leitura dos textos completos, sendo excluídos, em cada uma destas duas últimas etapas, os artigos que não contemplavam os critérios de adequação ao tema. Os critérios de inclusão foram: artigos e revisões envolvendo estudos realizados em humanos, adultos, escritos em português, espanhol ou inglês versando a respeito das aplicações da melatonina no tratamento do IAM. Os critérios de exclusão foram: resumos de conferências, editoriais, cartas, estudos experimentais que envolviam única e exclusivamente animais e culturas de células-tronco humanas e estudos que abordavam única e exclusivamente a prevenção primária de IAM, como redução do risco cardiovascular e prevenção de aterosclerose.

Por fim, dos artigos selecionados, coletaram-se dados referentes a título do artigo, título do periódico, autores, país, idioma, ano de publicação, delineamento do estudo, objetivos, amostra, intervenções realizadas, resultados e conclusões. Os dados foram tabulados e organizados em uma planilha Microsoft Excel (MS-Excel) e submetidos a análise crítica dos estudos e discussão dos resultados.

5. RESULTADOS

A primeira etapa de busca de artigos nas quatro bases de dados resultou na seleção de 712 artigos (106 na base PubMed, 110 na base Web of Science e 496

na base Embase), dos quais 124 artigos estavam em duplicidade, restando 588 artigos para leitura dos títulos e resumos. Destes, por sua vez, 555 artigos não contemplavam os critérios de adequação ao tema ou não puderam ser acessados, restando 33 artigos que foram lidos na íntegra (Figura 3) e tiveram seus dados tabulados (Tabela 2).

Figura 3. Fluxograma da pesquisa e seleção dos artigos científicos.

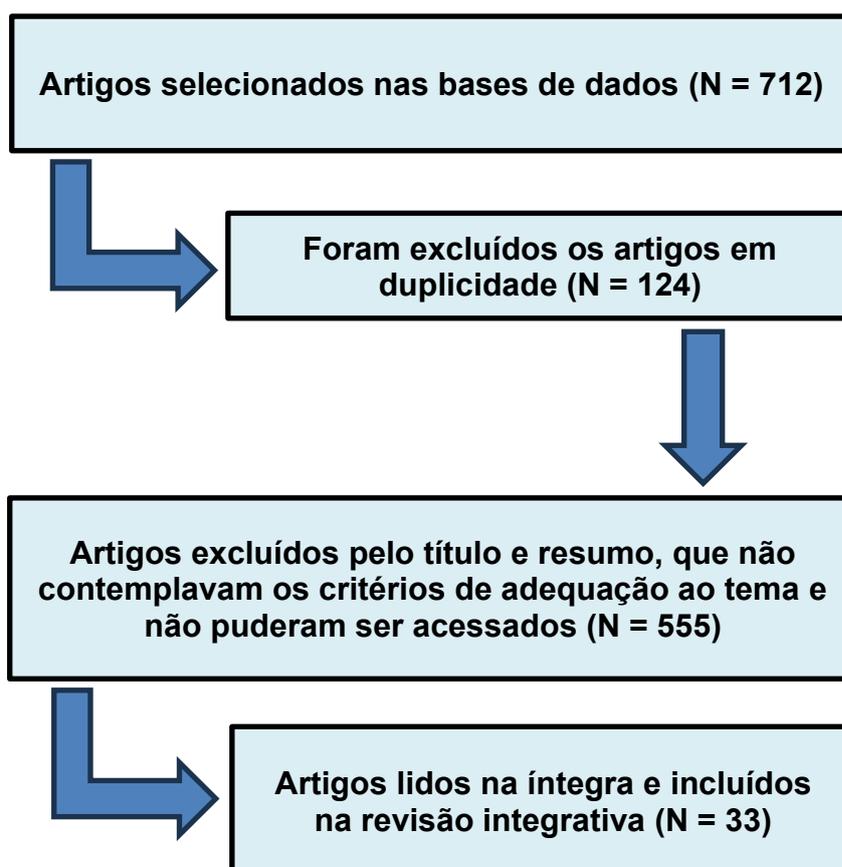


Tabela 2. Dados referentes aos estudos selecionados para a revisão integrativa.

TÍTULO	AUTORES	NÚMERO DE ESTUDOS OU POPULAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases	Yang et al. (2014)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Numerosos estudos demonstraram que a melatonina, administrada tanto de forma aguda quanto crônica em doses farmacológicas é praticamente não tóxica. No entanto, as funções biológicas da melatonina permanecem parcialmente caracterizadas
Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era	Dominguez-Rodriguez et al. (2014)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos investigando múltiplos agentes farmacológicos para cardioproteção no contexto de IAM	Estudos em animais mostraram que a melatonina tem efeitos cardioprotetores. A revisão cita o ensaio clínico Melatonin Adjunct in the acute myocardial Infarction treated with Angioplasty (MARIA), em condução na época da publicação da revisão, que não mostrou efeitos cardioprotetores
Cardioprotective melatonin: Translating from proof-of-concept studies to therapeutic use	Baltatu et al. (2019)	Não cita. Incluiu 8 ensaios clínicos que investigaram aplicações da melatonina em doenças	Revisão da literatura	Revisão da literatura resumindo os dados clínicos do papel cardioprotetor da melatonina, além de discutir o desenvolvimento de agonistas de melatonina e avaliar a alvos	Foram analisados 284 registros de 162 ensaios cardiovasculares com 80 moléculas que apresentaram atividade de melatonina. Estudos pré-clínicos e clínicos iniciais sugerem um efeito cardioprotetor da melatonina, mas são

		cardiovasculares		cardiovasculares da melatonina usando aprendizado de máquina com dados do ChEMBL	necessários estudos em fase III para confirmar esses efeitos
Cardioprotective Role of Melatonin in Acute Myocardial Infarction	Fu et al. (2020)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A melatonina demonstrou efeitos terapêuticos benéficos em doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose e doença coronariana, em estudos clínicos de fase IIa. Sua aplicação reduziu significativamente a área do IAM em pacientes com IAM submetidos a ICP. Além disso, a melatonina demonstrou reduzir o estresse oxidativo relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio e aumentar a atividade de proteínas antioxidantes
Cardiovascular benefits of dietary melatonin: A myth or a reality?	Jiki et al. (2018)	Não cita. Incluiu 6 ensaios clínicos que investigaram aplicações da melatonina em doenças cardiovasculares	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Quatro ensaios clínicos expostos na revisão demonstraram efeitos cardioprotetores quando melatonina era administrada, enquanto 2 ensaios clínicos não mostraram efeitos benéficos
Clinical Application of Melatonin in the Treatment of Cardiovascular	Pourhanifeh et al. (2022)	Não cita. Incluiu 8 ensaios clínicos que investigaram aplicações da	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Dois ensaios clínicos apontaram redução da lesão cardíaca e estresse oxidativo relacionados à cirurgia de revascularização do miocárdio. Um ensaio clínico

<p>r Diseases: Current Evidence and New Insights into the Cardioprotective and Cardiotherapeutic Properties</p>		<p>melatonina em doenças cardiovasculares</p>			<p>mostrou redução significativa no tamanho do infarto após ICPP. Um ensaio clínico mostrou aumento da fração de ejeção associada a uma significativa redução na frequência cardíaca e níveis de troponina I. Um ensaio clínico apontou benefícios no estresse oxidativo endotelial. Entretanto, um ensaio clínico não demonstrou melhora no índice de salvamento miocárdico após ICPP em pacientes com IAMCSST</p>
<p>Early Treatment of Acute Myocardial Infarction with Melatonin: Effects on MMP-9 and Adverse Cardiac Events</p>	<p>Dominguez-Rodriguez et al. (2022)</p>	<p>N = 94</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado por placebo</p>	<p>O estudo foi realizado em pacientes que apresentaram IAMCSST e receberam ICPP, com a melatonina sendo administrada dentro de 3 horas do início dos sintomas. Os pacientes elegíveis foram randomizados para tratamento com placebo (50 mL de solução salina fisiológica) ou melatonina intravenosa a 0,24 mg/mL (12 mg em 50 mL), como uma infusão intravenosa por 60 minutos. Amostras de sangue para avaliação dos níveis de MMP-9 foram coletadas logo após a conclusão da ICPP</p>	<p>O tratamento com melatonina intravenosa está associado a uma redução na incidência de morte ou readmissão devido a insuficiência cardíaca, sendo acompanhado por uma redução nos níveis de MMP-9</p>

Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardial Infarction treated with Angioplasty trial	Dominguez-Rodriguez et al. (2017)	N = 146	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo	Foram selecionados pacientes apresentando IAMCSST dentro de 6 horas do início da dor torácica, sendo randomizados para receber melatonina intravenosa e intracoronária (N = 73) ou placebo (N = 73) durante a ICP. O desfecho primário foi o tamanho do infarto do miocárdio avaliado por ressonância magnética. Os desfechos secundários foram mudanças nos volumes do ventrículo esquerdo e FEVE e eventos adversos durante o primeiro ano	O tamanho do infarto avaliado por ressonância magnética não diferiu entre os grupos de melatonina e placebo. A recuperação da FEVE foi maior no grupo placebo. Tanto os volumes telediastólico quanto telesistólico do ventrículo esquerdo foram menores no grupo placebo. A incidência de eventos adversos em 1 ano foi comparável nos dois grupos.
Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review	Imenshahidi et al. (2020)	N = 210 artigos de 2253 pesquisados	Revisão da literatura	Foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed, EMBASE e Scopus. O objetivo a revisão foi discutir os dados e experimentos sobre os efeitos da melatonina no manejo dos fatores de risco cardiovascular.	Muitos estudos demonstraram que a melatonina tem efeitos benéficos na hipertensão, lesão miocárdica, lesão de isquemia-reperusão, hipertensão pulmonar, doenças vasculares, metabolismo lipídico e outros distúrbios relacionados
Effects of N-acetyl cysteine and melatonin on early reperfusion injury in patients	Shafiei et al. (2018)	N = 88	Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado por placebo	88 pacientes, com idades entre 39 e 76 anos e elegíveis para cirurgia de revascularização do miocárdio foram randomicamente	A média geral dos níveis de troponina I, lactato e TNF- α foi significativamente menor no grupo melatonina na fase de recuperação. O estudo demonstra que a melatonina é um potente agente

undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized, open-labeled, placebo-controlled trial				distribuídos em 3 grupos de intervenção (placebo, melatonina e N-acetilcisteína) e submetidos à cirurgia. Amostras de sangue foram coletadas antes da indução anestésica, após incisão, durante a isquemia global, após o clampeamento aórtico, 15 minutos após a reperfusão e após a recuperação na UTI. As amostras tiveram mensurados os níveis de troponina I, lactato e TNF- α	antioxidante em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio
Evaluation of Melatonin Therapy in Patients with Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis	Lv et al. (2022)	N = 9 ensaios clínicos contendo 631 participantes	Revisão sistemática e metanálise	Foram pesquisados artigos publicados nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e EMBASE. O desfecho primário foi a função cardíaca medida pela FEVE, volume diastólico final do ventrículo esquerdo e volume sistólico final do ventrículo esquerdo; e parâmetros do infarto do miocárdio, como massa total do ventrículo esquerdo e tamanho do infarto	Os resultados mostraram que a melatonina não teve efeitos significativos no desfecho primário. Mas análises de subgrupos indicaram que quando a melatonina foi administrada por via intravenosa e intracoronária no estágio inicial da isquemia miocárdica, a FEVE foi melhorada e o tamanho do infarto foi reduzido, ao passo que quando administrada mais tardiamente os resultados foram opostos. Ademais, a intervenção com melatonina reduziu os níveis de marcadores de lesão cardíaca, citocinas inflamatórias, fatores de

					oxidação e aumento o nível de fatores antioxidantes
Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease	Tobeiha et al. (2022)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Um ensaio clínico demonstrou que 50 mg de melatonina intraoperatória reduziu a lesão cardíaca, mensurado a partir dos níveis de troponina I. Um ensaio clínico mostrou que melatonina reduziu lesão de isquemia-reperfusão conforme medidos pelos níveis de troponina I, IL-1 β , caspase-3
Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies	Soares et al. (2019)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A melatonina se mostrou ser cardioprotetora contra lesão de isquemia-reperfusão
Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: What's new? A review	Lochner et al. (2018)	Não cita. Incluiu 3 ensaios clínicos que investigaram as aplicações cardiovasculares da melatonina	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Dois ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo avaliaram os efeitos cardioprotetores da melatonina durante a cirurgia de revascularização do miocárdio, com ambos demonstrando redução de lesão por isquemia-reperfusão. Entretanto o estudo MARIA realizado em pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP não mostrou efeito cardioprotetor
Melatonin and Cardioprotection in Humans: A Systematic Review and	Dominguez-Rodriguez et al. (2021)	N = 6 ensaios clínicos contendo 426 participantes	Revisão sistemática e metanálise	Foram pesquisados artigos publicados que relatassem a cardioproteção da melatonina em lesões	A metanálise revelou que a administração de melatonina em humanos como um agente cardioprotetor atenuou a disfunção

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials				de isquemia-reperfusão miocárdica humana nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Contolled Trials	cardíaca, com efeito favorável na FEVE
Melatonin and Human Cardiovascular Disease	Pandi-Perumal et al. (2017)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Um estudo observacional transversal com 180 pacientes que apresentaram IAMCSST pela primeira vez e que foram submetidos a ICPP dentro de 6 horas a partir do início dos sintomas mostrou que os pacientes com no-reflow angiográfico apresentaram níveis mais baixos de melatonina intraplaquetária e comparação com os sem no-reflow
Melatonin as a protective agent in cardiac ischemia-reperfusion injury: Vision/Illusion ?	Randhawa et al. (2020)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A melatonina exerceu efeitos cardioprotetores significativos, reduzindo a incidência de eventos cardiovasculares agudos, como IAM. Sua deficiência no soro durante o período noturno se mostrou associada a um aumento do estresse oxidativo em pacientes com IAM. A administração pré-operatória de melatonina reduziu os marcadores de lesão e inflamação, além de ter melhorado a fração de ejeção e ter reduzido a apoptose em pacientes

					submetidos a cirurgia cardíaca
Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Emphasis on oxidative stress	Zhang et al. (2023)	N = 135 estudos	Revisão da literatura	Revisão da literatura que pesquisou artigos publicados entre 2000 e 2023 e empregou análise bibliométrica para analisar os efeitos da melatonina na disfunção endotelial, bem como seu potencial para prevenir e tratar doenças cardiovasculares	A melatonina se mostrou capaz de reduzir a aterosclerose, hipertensão, IAM, lesão de isquemia-reperusão do miocárdio e insuficiência cardíaca. A melatonina pode ter um efeito sinérgico com o tratamento cirúrgico e não cirúrgico em pacientes com doenças cardiovasculares, protegendo assim o sistema cardiovascular. No entanto, a revisão aponta que há uma falta de evidências documentadas fortes e confiáveis para o uso terapêutico em humanos
Melatonin effects on myocardial ischemia–reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery	Dwaich et al. (2016)	N = 45	Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo	45 pacientes submetidos eletivamente a revascularização cirúrgica do miocárdio foram randomicamente alocados em 3 grupos, a saber, placebo (recebeu diariamente, cinco dias antes da cirurgia, cápsulas de placebo), dose baixa (recebeu diariamente, cinco dias antes da cirurgia, cápsulas de 10 mg de melatonina) e dose alta de melatonina (recebeu diariamente, cinco dias antes da cirurgia,	Os resultados do estudo mostraram que o tratamento com melatonina iniciado cinco dias antes da cirurgia de revascularização melhoraram o desfecho clínico, conforme manifestado pelo aumento da FEVE, redução da frequência cardíaca e melhoria na resposta inflamatória global. O efeito foi dose dependente, ou seja, quanto maior a dose de melatonina, melhores os efeitos

				cápsulas de 20 mg de melatonina)	
Melatonin has multiorgan effects	Opie, L. H.; Lecour, S. (2016)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão cita o ensaio clínico MARIA realizado em pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP o qual não mostrou efeito cardioprotetor. Um ensaio clínico com 30 voluntários submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio randomizou os pacientes para receberem 10 mg de melatonina oral à noite por 1 mês antes da cirurgia. Naqueles que receberam a melatonina os danos células da cirurgia via caminho Nrf2 foram atenuados. Em outro estudo com 27 pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP os níveis de albumina modificada pela isquemia estavam negativamente correlacionados com os níveis de melatonina
Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: A randomized,	Gögenur et al. (2014)	N = 50	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes submetidos a cirurgia para aneurismas	Os pacientes receberam por infusão ao longo de um período de 2 horas, 50 mg de melatonina ou placebo intraoperatoriamente, e 10 mg de melatonina ou placebo oralmente, nas três primeiras noites após a cirurgia. A morbidade cardíaca pós-operatória foi registrada, e amostras	Houve redução significativa na morbidade cardíaca nos pacientes tratados com melatonina em comparação com aqueles que receberam placebo. Além disso, o número médio de desvios do segmento ST foi menor nos pacientes tratados com melatonina em comparação com o grupo placebo, mas não foram encontradas diferenças na duração dos

placebo-controlled, clinical trial			da aorta abdominal	de sangue para análise de troponina-I (Tpi) foram coletadas pré-operatoriamente e aos 5 minutos, 6, 24, 48, 72 e 96 horas após a remoção do grampo/recirculação da primeira perna. A medida contínua da depressão do segmento ST foi realizada por monitoramento Holter	desvios do segmento ST. O tratamento com melatonina no período perioperatório diminuiu a morbidade cardíaca clínica, bem como a ocorrência de isquemia miocárdica após o reparo de aneurisma da aorta abdominal
Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology	Favero et al. (2017)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão destaca o papel da melatonina na proteção do coração contra lesões de isquemia-reperusão e IAM. A melatonina exerce efeitos antioxidantes diretos e indiretos, reduzindo o estresse oxidativo e protegendo o coração contra danos celulares. Estudos mostram que a melatonina pode reduzir o tamanho do infarto, melhorar a função cardíaca pós-IAM e reduzir a inflamação. Ensaios clínicos investigaram a eficácia da melatonina na redução do tamanho do infarto e na melhoria da recuperação após IAM, sendo considerada um agente cardioprotetor seguro, com efeitos colaterais mínimos
Melatonin: Translation of Ongoing Studies Into	Leelaviwat et al. (2022)	Não cita	Revisão narrativa da literatura	Revisão narrativa baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Um estudo descobriu que o tratamento precoce com melatonina em pacientes com infarto do miocárdio

Possible Therapeutic Applications Outside Sleep Disorders				publicados nas bases de dados Embase e Medline entre 1975 e 2021 relacionados às aplicações terapêuticas da melatonina	pode reduzir o tamanho do infarto e melhorar a redistribuição rápida por todo o organismo. Um estudo relatou que a prescrição de melatonina antes da cirurgia de revascularização do miocárdio diminuiu os marcadores de lesão por reperfusão de forma dose-dependente (10 vs 20 mg, por 5 dias antes da cirurgia), aumentou a FEVE e diminuiu a frequência cardíaca. Outro ensaio clínico randomizado relatou uma redução significativa de CPK-MB em pacientes com IAMCSST 6 horas após a ICPP
Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease	Chitimus et al. (2020)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	Em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, a administração de melatonina durante cinco dias (10 ou 20 mg/dia) antes da cirurgia mostrou efeitos benéficos de forma dose-dependente, em comparação com o placebo, recomendando a melatonina como um método preventivo. Alguns estudos mostraram que a melatonina produz uma diminuição na cicatriz miocárdica, redução da fibrose e remodelação após o infarto do miocárdio. No estudo MARIA em pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP, a melatonina reduz o

					tamanho do infarto em 40% se administrada nas primeiras 2,5 horas após o início dos sintomas. A melatonina melhora a remodelação reversa após a terapia de ressincronização cardíaca. A melatonina apresenta níveis mais baixos em pacientes com IAM e miocardiopatia dilatada estando correlacionada com o débito cardíaco. A melatonina protege contra a cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina, diminuindo a apoptose e o estresse oxidativo
Pharmacology of Ischemia–Reperfusion. Translational Research Considerations	Prieto-Moure et al. (2021)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão mostra que a melatonina é um poderoso agente antioxidante. A melatonina reduz significativamente o tamanho do infarto e melhora a recuperação funcional durante a reperfusão, como resultado da eliminação de radicais livres e das marcantes ações antiadrenérgicas do receptor de melatonina
Possible effects of melatonin on reperfusion injury following coronary artery bypass graft surgery	Hajhossein-Talasaz et al. (2022)	N = 164	Ensaio clínico randomizado duplo-cego não controlado por placebo	164 pacientes submetidos eletivamente a cirurgia de revascularização do miocárdio foram randomizados em dois grupos. Um grupo recebeu 3 mg de comprimidos de	Em ambos os grupos, os biomarcadores cardíacos aumentaram após a cirurgia em comparação com seus valores pré-operatórios. Não houve diferença significativa entre os grupos de melatonina e controle em relação aos níveis de

				melatonina 3 dias antes do procedimento até o dia da alta, enquanto o grupo controle não recebeu nada. Foram mensurados os níveis de CPK-MB e troponina I 24 horas antes da cirurgia, 8 e 24 horas após a cirurgia	troponina I e CPK-MB de 8 horas e 24 horas quando ajustados para fatores de interação
Protective role of melatonin in cardiac ischemia-reperfusion injury: From pathogenesis to targeted therapy	Zhou et al. (2018)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão cita 2 estudos de caso-controle e 4 ensaios clínicos. Em um estudo de caso-controle os níveis de melatonina eram menores em pacientes com IAM em comparação com os não IAM. Em outro estudo de caso-controle os níveis de melatonina foram um preditor independente de remodelamento do ventrículo esquerdo. Um ensaio clínico foi realizado em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio, sendo a administração da melatonina cardioprotetora. Três ensaios clínicos foram realizados em pacientes com IAMCSST. Em dois estudos a melatonina se mostrou cardioprotetora, sobretudo quando administrada precocemente. Em um estudo a melatonina não reduziu a área de infarto

Sleep, circadian rhythm characteristics, and melatonin levels in later life adults with and without coronary artery disease	Moon et al. (2023)	N = 32 (19 com DAC e 13 sem DAC)	Estudo transversal	Foram selecionados 19 pacientes com DAC a partir dos resultados da angiografia, incluindo informações sobre lesões nas artérias coronárias, tipo de stent ou tipo de DAC (IAMCSST, IAMSSST ou angina); e 13 voluntários sem DAC. Os participantes seguiram um protocolo de actigrafia de 2 semanas, seguido por avaliação de distúrbios do sono de uma noite em uma sessão de DLMO (dim light melatonina onset)	Os níveis de melatonina foram significativamente mais baixos em indivíduos com DAC do que naqueles sem DAC
Targeting mitochondrial shape: at the heart of cardioprotection	Hernandez-Resendiz et al. (2023)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão resume as novas estratégias terapêuticas, incluindo a melatonina, direcionadas à morfologia mitocondrial e que visam reduzir a lesão por isquemia-reperfusão. A revisão cita o ensaio clínico MARIA, o qual não demonstrou efeito cardioprotetor da melatonina
The breathing heart - Mitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease	Schwarz et al. (2014)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	O artigo de revisão resume a complexa fisiologia da cadeia respiratória, destacando seu impacto em distúrbios cardíacos, além de revisar estratégias de tratamento farmacológico (incluindo a melatonina) e não farmacológico. O estudo aponta que a melatonina

					protege contra a lesão miocárdica por isquemia-reperfusão. A revisão cita o ensaio clínico MARIA, em condução na época da publicação da revisão e que não mostrou efeitos cardioprotetores
The effect of melatonin on cardiac biomarkers after coronary artery bypass graft surgery: A double-blind, randomized pilot study	Nasseh et al. (2022)	N = 100	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	100 participantes submetidos eletivamente a revascularização cirúrgica do miocárdio foram divididos em grupos controle e melatonina. O grupo controle recebeu 2 mg de lorazepam e comprimidos de placebo à noite e de manhã, além de 0,1 mg/Kg de morfina intramuscular uma hora antes da cirurgia. O grupo melatonina, além dos medicamentos de rotina, recebeu 3 mg de melatonina à noite e 3 mg de melatonina na manhã da cirurgia. Após a cirurgia os pacientes do grupo melatonina receberam 3 mg de melatonina e os do grupo controle receberam comprimido de placebo à noite por 3 dias. Em ambos os grupos a CPK-MB, troponina I, VHS e PCR	Os níveis séricos de CPK-MB no segundo e terceiro dia após a cirurgia foram significativamente mais baixos no grupo melatonina do que no grupo controle. Em relação à troponina I cardíaca, PCR e VHS, não houve alterações significativas na concentração sérica antes da cirurgia e nos primeiro, segundo e terceiro dias após a cirurgia entre os dois grupos. O tempo médio de hospitalização na UTI foi menor no grupo melatonina em comparação com o grupo controle

				foram medidas antes da cirurgia e no primeiro, segundo e terceiro dia pós-operatórios	
The Therapeutic Strategies Targeting Mitochondrial Metabolism in Cardiovascular Disease	Huang et al. (2022)	Não cita	Revisão da literatura	Revisão da literatura baseada em estudos realizados in vitro, em animais e em humanos	A revisão versa a respeito dos mecanismos envolvidos no metabolismo mitocondrial, seus papéis e potenciais na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, com os resultados de alguns ensaios clínicos demonstrando efeitos cardioprotetores da melatonina. O artigo cita também 7 ensaios clínicos em andamento investigando as aplicações da melatonina em doenças cardiovasculares. Um ensaio clínico investigando aplicações da melatonina para tratamento de insuficiência cardíaca, quatro ensaios clínicos investigando na DAC, um ensaio clínico investigando no IAM e dois ensaios clínicos investigando na hipertensão arterial sistêmica
Usefulness of Early Treatment With Melatonin to Reduce Infarct Size in Patients With ST-Segment Elevation	Dominguez-Rodriguez et al. (2017)	N = 146	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo	Análise post hoc do ensaio clínico MARIA com o objetivo de analisar se o tempo de administração da melatonina influencia no tratamento de pacientes com IAMCSST submetidos a ICPP	Na análise post hoc o efeito da melatonina foi afetado pelo momento da administração. A melatonina administrada em menos de 2,5 horas após o início dos sintomas pode reduzir o tamanho do infarto do miocárdio em aproximadamente 40%. No

Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention (From the Melatonin Adjunct in the Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty Trial)					estudo original, a melatonina não foi associada a uma redução significativa no tamanho da área de infarto em comparação com o placebo
---	--	--	--	--	---

6. DISCUSSÃO

A melatonina, um hormônio produzido naturalmente pela glândula pineal, tem despertado crescente interesse na comunidade científica devido aos seus potenciais efeitos benéficos na saúde cardiovascular (9). Seus mecanismos de ação abrangem uma variedade de processos, incluindo antioxidantes, anti-inflamatórios e protetores mitocondriais, que desempenham um papel crucial na prevenção e tratamento de condições cardíacas, como o IAM (18). Ao revisar uma gama de estudos pré-clínicos e clínicos, é possível obter insights valiosos sobre o impacto da melatonina no contexto cardiovascular.

A melatonina desempenha um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção da saúde do sistema cardiovascular ao longo da vida. Seu principal mecanismo de proteção reside na capacidade antioxidante. No contexto dos efeitos cardiovasculares, a melatonina demonstra proteção contra lesões de isquemia-reperfusão, seja como um efeito endógeno, suplemento nutricional ou através de administração parenteral aguda. Além disso, foram observados outros efeitos promissores, como ação antiapoptótica, anti-inflamatória, efeito de condicionamento, proteção contra o IAM e possíveis benefícios na insuficiência cardíaca (19).

A importância da melatonina na saúde cardiovascular reside em sua capacidade de neutralizar os radicais livres e reduzir a inflamação, processos centrais

na patogênese de doenças cardiovasculares (4). Além disso, a melatonina demonstrou proteger as mitocôndrias, as "usinas de energia" das células, contra danos induzidos pela isquemia e reperfusão, um fenômeno comum em eventos cardiovasculares agudos, como o IAM (20). Seu papel na modulação da autofagia e mitofagia também sugere um potencial terapêutico significativo, especialmente na preservação da integridade celular e na redução da lesão cardíaca (21,22). Nesse sentido, um estudo mostra que a melatonina atua melhorando a fusão/mitofagia mitocondrial e ativando a via proteína quinase ativada por AMP (AMPK) – atrofia óptica 1 (OPA1), o que pode ter potencial terapêutico em condições de IAM (18-21).

A introdução de melatonina foi associada à normalização da fusão mitocondrial mediada por OPA1, corrigindo a divisão mitocondrial excessiva, promovendo o metabolismo energético mitocondrial e bloqueando a apoptose mitocondrial em miócitos cardíacos, sugerindo um potencial terapêutico em condições cardíacas. Ademais, a melatonina foi capaz de prevenir o remodelamento adverso pós-infarto do miocárdio através da via proteína 1 do homólogo do local neurogênico (Notch1)/mitofusina 2 (Mfn2), indicando um possível benefício terapêutico na recuperação pós-infarto (20,23–25).

Outras vias de sinalização molecular implicam um papel importante das sirtuínas, uma família de proteínas reguladoras que desempenham um papel crucial na regulação de processos fisiológicos e patológicos no organismo (26). Essas proteínas são classificadas como histona desacetilases dependentes de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e estão envolvidas em uma variedade de funções celulares, incluindo regulação do metabolismo, resposta ao estresse, longevidade celular, inflamação, apoptose e autofagia (27,28).

Dentre as sirtuínas mais estudadas, a sirtuína 1 (SIRT1) é uma das mais conhecidas e tem sido associada a uma série de benefícios para a saúde, incluindo proteção cardiovascular, regulação da autofagia, e potencial papel na longevidade (29). Em resumo, as sirtuínas são proteínas essenciais que desempenham um papel central na regulação de processos celulares e metabólicos, e têm sido alvo de intensa pesquisa devido ao seu potencial impacto na saúde e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para uma variedade de condições, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas (30–32).

Nessa perspectiva, a melatonina exerce efeitos protetores no IAM através de múltiplos mecanismos, incluindo a ativação de sirtuínas como a SIRT1 e sirtuína 3

(SIRT3), o que por sua vez estimula a autofagia e mitofagia, processos essenciais para a manutenção da saúde cardiovascular. Além disso, a melatonina tem sido associada à redução do estresse oxidativo, inflamação e apoptose, todos processos patológicos que contribuem para a progressão do IAM. A melatonina também demonstrou melhorar a qualidade mitocondrial, promover a biogênese mitocondrial e inibir a disfunção mitocondrial, protegendo assim o coração contra os danos causados pela isquemia e reperfusão (26–29,31,32).

Outro possível efeito cardioprotetor da melatonina é a promoção da angiogênese após o IAM. A melatonina, comprovadamente, estimula a produção de fatores de angiogênese, estimula a migração de células endoteliais e promove o remodelamento das fibras colágenas. Estes mecanismos, em conjunto, favorecem a formação de novos vasos sanguíneos no músculo cardíaco, melhorando o suprimento de oxigênio e nutrientes para o tecido cardíaco danificado, auxiliando na sua recuperação e reduzindo a área de necrose (33). No entanto, em certas circunstâncias, a melatonina pode apresentar efeitos adversos, como o aumento da deposição de colágeno e glicosaminoglicanos, assim como o aumento do tamanho da cicatriz pós-IAM (19).

Moon et al. (2023) investigou a complexa relação entre sono, características do ritmo circadiano e níveis de melatonina em idosos com e sem doença arterial coronariana (DAC). As descobertas lançaram luz sobre as diferenças observadas em indivíduos com DAC, especialmente em termos de níveis mais baixos de melatonina antes de dormir e um ritmo de sono-vigília de 24 horas diminuído em comparação com aqueles sem DAC.

Ademais, estudos mostram também que os níveis séricos de receptores tipo toll (TLRs) estão elevados em pacientes com DAC, levando à liberação de citocinas inflamatórias no sangue. Além disso, polimorfismos genéticos em TLRs estão associados a doenças das artérias coronárias (34). Esses resultados sugerem uma possível ligação entre DAC e perturbações na regulação circadiana, conforme evidenciado por alterações nos níveis de melatonina e nos padrões do ritmo circadiano (35–37).

Compreender essas associações é crucial para o manejo da DAC e para melhorar os desfechos de saúde cardiovascular. Ao reconhecer o impacto das perturbações no ritmo circadiano e nos níveis de melatonina em indivíduos com DAC, os profissionais de saúde podem adaptar intervenções para abordar essas questões

específicas. O estudo destaca a importância de considerar não apenas os fatores de risco tradicionais, mas também os fatores circadianos no cuidado abrangente de indivíduos com DAC (35).

Portanto, a melatonina pode desempenhar um papel protetor na DAC, tanto pela sua capacidade de modular a resposta inflamatória através da inibição dos TLRs, quanto pelos seus efeitos benéficos no tratamento de pacientes com DAC (34). Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias para explorar completamente o potencial terapêutico da melatonina na DAC.

Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado consistentemente os benefícios da melatonina no tratamento do IAM incluindo a redução do tamanho da área de infarto, a prevenção de arritmias cardíacas e a melhora da função cardíaca pós-reperusão. A melatonina também tem sido associada à redução do remodelamento cardíaco pós-IAM, o que pode contribuir para uma melhor recuperação e prognóstico a longo prazo dos pacientes (26).

A melatonina também atua como um antioxidante natural para estabilizar a função endotelial por meio de vários mecanismos, a saber, neutralização de radicais livres, promoção de enzimas antioxidantes, manutenção da função mitocondrial, inibição da produção de EROS, regulação de respostas inflamatórias e prevenção da piroptose endotelial (38). Dessa forma, a melatonina mostrou potencial em limitar a lesão de isquemia-reperusão e melhorar os resultados em pacientes submetidos a procedimentos como ICPP para IAMCSST (39). Ademais, nestes pacientes em específico, há uma relação entre os níveis intraplaquetários de melatonina e a taxa de fenômeno de não reperusão angiográfica, um fenômeno clínico que está intimamente relacionado a desfechos clínicos prejudicados, com estudos mostrando que os níveis intraplaquetários de melatonina são mais baixos em pacientes com não reperusão angiográfica em comparação com pacientes sem não reperusão (38).

Um estudo prospectivo, randomizado, aberto e controlado por placebo realizado em pacientes com IAMCSST que receberam ICPP com sucesso concluiu que o tratamento com melatonina está associado a uma redução na incidência de morte ou readmissão devido à insuficiência cardíaca. Os participantes incluídos no estudo foram randomizados para receber melatonina intravenosa ou um placebo, dentro de três horas após o início dos sintomas de IAM sendo acompanhados por um período de dois anos para avaliar os desfechos clínicos, incluindo a incidência de

morte ou readmissão por insuficiência cardíaca. Os níveis de MMP-9, foram medidos antes e após o tratamento com melatonina (40).

O estudo demonstrou que durante a fase aguda do IAM, o aumento da expressão e atividade do MMP-9 está associado à degradação excessiva da matriz extracelular, o que contribui para a expansão do infarto e para a disfunção cardíaca subsequente. Nesse contexto, a melatonina exerce efeitos anti-inflamatórios inibindo a expressão e atividade do MMP-9, ajudando a preservar a integridade estrutural do coração e a função cardíaca. Além disso, a melatonina também age protegendo o coração contra o estresse oxidativo e a inflamação induzidos pela reperfusão durante o IAM. Em suma, o estudo sugere que a administração precoce de melatonina, dentro de três horas do início dos sintomas de IAM, pode ser uma estratégia terapêutica adjuvante promissora para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com IAM submetidos à ICPP (40).

Ensaio clínico piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo pacientes submetidos eletivamente a cirurgia de revascularização do miocárdio, com e sem circulação extracorpórea, indicou que a melatonina pode desempenhar um papel benéfico na redução dos níveis pós-operatórios de creatinofosfoquinase fração MB (CPK-MB) e no tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Nesse estudo, o grupo controle recebeu 2 mg de lorazepam e comprimidos de placebo à noite e de manhã, além de 0,1 mg/Kg de morfina intramuscular uma hora antes da cirurgia. O grupo melatonina, além dos medicamentos de rotina, recebeu 3 mg de melatonina à noite e 3 mg de melatonina na manhã da cirurgia. Após a cirurgia os pacientes do grupo melatonina receberam 3 mg de melatonina e os do grupo controle receberam comprimido de placebo à noite por 3 dias (41).

Os resultados do estudo mostraram que os níveis séricos de CPK-MB no segundo e terceiro dia após a cirurgia de revascularização do miocárdio foram significativamente menores no grupo que recebeu melatonina em comparação com o grupo controle. No entanto, não foram observadas mudanças significativas nos níveis de troponina I, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) entre os dois grupos em diferentes períodos pós-cirúrgicos. Além disso, o estudo constatou que o tempo médio de internação na UTI foi menor no grupo melatonina em comparação com o controle. Esses resultados sugerem que a melatonina pode ser considerada como um suplemento coadjuvante para pacientes submetidos a esse tipo

de cirurgia, potencialmente reduzindo complicações pós-operatórias e melhorando os resultados clínicos (41).

Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado por placebo conduzido por Shafiei et al. (2018) chegou a conclusões semelhantes. Os cientistas recrutaram 88 pacientes, com idades entre 39 e 76 anos e elegíveis para cirurgia de revascularização do miocárdio e os randomizaram em três grupos de intervenção, um grupo controle, um grupo que recebeu a melatonina e um grupo que recebeu N-acetilcisteína. O grupo que recebeu a melatonina ingeriu comprimidos de 5 mg 24 horas antes da operação, três vezes, e uma única dose 1 hora antes do procedimento. Amostras de sangue foram coletadas antes da indução anestésica, após a incisão (antes da pinçagem aórtica), durante a isquemia global (durante a pinçagem aórtica), após a pinçagem aórtica (no início da reperfusão), 15 minutos após a reperfusão e após a recuperação na UTI (42).

A eficácia dos tratamentos foi avaliada comparando as diferenças nos níveis de marcadores de lesão cardíaca e estresse oxidativo entre os grupos durante o período de recuperação pós-operatória. O estudo revelou que a melatonina atuou como potente antioxidante, com diferenças significativas nos níveis médios de troponina I cardíaca, lactato e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) entre o grupo melatonina e o grupo controle. O tempo total médio de permanência na UTI e no hospital também foi menor no grupo que recebeu a melatonina, contudo, as doses de agentes inotrópicos para suporte do desmame dos pacientes no pós-operatório e os parâmetros gasosos sanguíneos foram os mesmos entre os grupos. Esses resultados sugerem que a administração oral de melatonina antes da cirurgia de revascularização do miocárdio parece ter um efeito benéfico na redução de danos cardíacos e do estresse oxidativo durante o processo de recuperação pós-operatória (42).

Contudo, outro ensaio clínico envolvendo 164 pacientes submetidos eletivamente a revascularização cirúrgica do miocárdio não demonstrou o mesmo resultado. Nesse estudo, os participantes foram randomizados de forma que um grupo recebeu 3 mg de comprimidos de melatonina (dose fisiológica) de três dias antes da cirurgia até o dia da alta, enquanto o grupo controle não recebeu melatonina. Biomarcadores como troponina e CPK-MB foram medidos 24 horas antes da cirurgia, 8 e 24 horas após a cirurgia, a fim de determinar o grau de lesão por isquemia-reperfusão (43).

A conclusão do estudo, conforme apresentado no documento foi que “embora a concentração fisiológica de melatonina seja protetora contra a lesão por isquemia-reperfusão, a substituição da melatonina endógena por suplemento oral, que cria concentração fisiológica, pode não prevenir a lesão por isquemia-reperfusão. Para ter efeito antioxidante, doses farmacológicas de melatonina devem ser empregadas”. Algumas limitações foram reconhecidas pelos pesquisadores, incluindo a falta de medição da capacidade antioxidante total antes e depois da intervenção com suplementação de melatonina e a ausência de um grupo placebo (43).

Ademais, meta-análise realizada por Lv et al. (2022) envolvendo 9 estudos contemplando 631 participantes sugere que a melatonina não demonstrou efeitos significativos na função cardíaca e no tamanho do infarto em pacientes com lesão de isquemia-reperfusão. No entanto, os autores reconhecem que essa conclusão foi influenciada pela limitação do número de estudos incluídos. A análise também revelou que a eficácia da melatonina como agente cardioprotetor parece ser influenciada pela via e pelo regime de administração (44).

Os resultados indicaram que a melatonina pode ser mais benéfica quando administrada precocemente em pacientes agudos. Além disso, os autores observaram efeitos positivos da melatonina na redução dos marcadores de lesão cardíaca, assim como seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Esses resultados sugerem que a melatonina pode exercer efeitos benéficos no contexto da lesão de isquemia-reperfusão, apesar de não haver impacto significativo na função cardíaca ou no tamanho do infarto (44).

Revisão narrativa produzida por Leelaviwat et al. (2022) que visava elencar os potenciais benefícios do uso da melatonina fora dos distúrbios do sono expõe que o tratamento precoce com melatonina em pacientes com IAM poderia reduzir o tamanho do infarto e melhorar a redistribuição rápida por todo o organismo (45).

Ademais, revisão elaborada por Jiki et al. (2018), que investigou os potenciais benefícios cardiovasculares da suplementação de melatonina na dieta, fortalece esses achados. Os autores constataram que o consumo de alimentos ricos em melatonina como suco de uva, vinho, cereais, frutas tropicais e nozes podem aumentar os níveis circulantes dessa substância no organismo (46).

Dentre os estudos elencados, um evidenciou que prescrever melatonina antes da cirurgia de revascularização do miocárdio reduziu os marcadores de lesão por reperfusão de maneira dose-dependente (10 mg vs 20 mg, durante 5 dias antes

da cirurgia), aumentou a fração de ejeção e reduziu a frequência cardíaca (47). Outro ensaio clínico randomizado relatou também uma redução significativa de CPK-MB em pacientes com IAM com elevação do segmento ST 6 horas após a ICPP (45,46,48,49).

Em outro estudo, pacientes submetidos à cirurgia para aneurismas da aorta abdominal receberam uma infusão de 50 mg de melatonina durante um período de 2 horas, seguida pela administração oral de 10 mg de melatonina nas três primeiras noites após a cirurgia. Ele demonstrou que a administração de melatonina protege o coração contra lesões de reperfusão, reduzindo a morbidade cardíaca, bem como a ocorrência de isquemia miocárdica após o reparo do aneurisma da aorta abdominal (46,49,50).

Outra revisão da literatura versando a respeito da aplicação clínica da melatonina para o tratamento de doenças cardiovasculares elenca múltiplos estudos que corroboram com os efeitos cardioprotetores do fármaco no contexto do IAM. O estudo destaca que a melatonina possui propriedades anticoagulantes e que sua produção noturna é reduzida em pacientes com DAC.

Diversos estudos investigaram os efeitos da melatonina em pacientes com DAC, mostrando que sua administração pode reduzir a pressão arterial e lesão cardíaca, especialmente quando administrada precocemente em paciente com IAMCSST submetidos a ICPP. Além disso, a melatonina demonstrou reduzir a oxidação celular, inflamação e tempo de hospitalização em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, além de melhorar a função cardíaca pós-infarto e reduzir a lesão de isquemia-reperfusão do miocárdio (36).

Revisão sistemática e meta-análise conduzida por Domínguez-Rodríguez et al. (2021) envolvendo diversos ensaios clínicos randomizados que avaliaram níveis de troponina e valores de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), revelou que a administração de melatonina em humanos como agente cardioprotetor atenuou a disfunção cardíaca com um efeito favorável na FEVE. Dentre os estudos, três foram realizados em pacientes com IAM tratados com ICPP e quatro em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio. Contudo, os autores apontam que a meta-análise possui limitações, a saber, pequeno número de estudos, incerteza quanto ao mascaramento dos participantes e grau moderado de inconsistência entre os estudos, com apenas dois avaliando o local de lesão por isquemia-reperfusão usando imagem por ressonância magnética cardíaca, método padrão-ouro para determinação do tamanho da área infartada (51).

Não obstante, o uso terapêutico da melatonina em condições cardíacas tem sido objeto de discussão controversa desde a divulgação dos resultados do estudo que investigou a eficácia da melatonina como um complemento no tratamento de pacientes com IAM submetidos à angioplastia primária (MARIA trial). O MARIA foi um estudo de fase IIa, prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O objetivo era avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da administração intravenosa e intracoronária de melatonina como terapia complementar para reduzir a lesão por isquemia-reperfusão em pacientes com IAMCSST submetidos à ICPP (27,52–55).

O estudo recrutou pacientes maiores de 18 anos com IAMCSST de primeira ocorrência, apresentando dor no peito resistente aos nitratos por pelo menos 30 minutos, com elevação de ST em pelo menos duas derivações contíguas e oclusão da artéria culpada com fluxo basal de trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) de grau 0-1. Os pacientes randomizados para melatonina receberam uma dose de 51,7 μmol administrada por infusão intravenosa contínua de 60 minutos imediatamente antes da ICPP, além de um bolus de 8,6 μmol de melatonina intracoronária administrado pelo cateter-guia da ICPP dentro dos primeiros 60 segundos após o restabelecimento do fluxo sanguíneo na artéria culpada. Os desfechos primários e secundários incluíram o tamanho do infarto miocárdico avaliados por ressonância magnética, alterações nos volumes e na fração de ejeção ventricular esquerda, e eventos adversos durante o primeiro ano após a ICPP (27,52).

A administração intravenosa e intracoronária de melatonina durante a ICPP para IAMCSST foi considerada segura e bem tolerada pelos pacientes do estudo. Embora a melatonina tenha demonstrado ser segura, ela não apresentou um efeito significativo na redução do tamanho do infarto miocárdico, conforme avaliado por ressonância magnética cardíaca, em comparação com o grupo controle que recebeu placebo. Ademais, o estudo indicou que a administração de melatonina pode ter um efeito prejudicial na remodelação ventricular esquerda, caracterizada por um aumento progressivo nos volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (52).

Não houve diferenças estatisticamente significativas nos eventos clínicos adversos, como mortalidade por todas as causas, reinfarto, rehospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, angina ou outras complicações cardiovasculares entre os grupos de melatonina e placebo durante o acompanhamento de curto e longo prazo (46,49,52). Contudo, a análise post hoc do ensaio clínico mostrou que a

administração de melatonina antes de 2,5 horas após o início dos sintomas reduziu o tamanho da área de infarto em aproximadamente 40% quando medido pela ressonância magnética cardiovascular. Os resultados indicam que a aplicação precoce de melatonina pode proporcionar uma proteção cardíaca mais eficaz do que a sua administração mais tardia (56).

Dessa maneira, observa-se uma discrepância nos resultados entre os diferentes estudos, a qual pode ser atribuída a uma variedade de fatores, incluindo diferenças nos protocolos de tratamento, populações de pacientes estudadas e momentos de administração da melatonina. Por exemplo, estudos sugerem que a administração precoce de melatonina, dentro de uma janela terapêutica específica após o início dos sintomas de IAM, pode ser crucial para obter efeitos cardioprotetores máximos (56). A identificação da dose ideal e do momento de administração da melatonina continua sendo uma área de pesquisa ativa.

Além disso, é importante considerar as limitações dos estudos existentes. Muitos ensaios clínicos foram pequenos em escala, apresentaram desenhos de estudo heterogêneos e tinham períodos de acompanhamento relativamente curtos. Essas limitações podem influenciar a interpretação dos resultados e destacam a necessidade de estudos prospectivos de maior escala e de longo prazo para confirmar os benefícios da melatonina na saúde cardiovascular.

Outro aspecto a ser considerado é a segurança da administração de melatonina em pacientes com condições cardiovasculares. Embora estudos tenham sugerido que a melatonina é geralmente segura e bem tolerada, são necessárias mais pesquisas para avaliar seus potenciais efeitos adversos, especialmente em populações de pacientes vulneráveis, como idosos e indivíduos com comorbidades cardiovasculares (27,46,49,52).

A compreensão dos mecanismos de ação da melatonina também continua sendo um tópico de interesse. A melatonina exerce seus efeitos benéficos por meio de uma variedade de vias moleculares, incluindo a modulação da expressão gênica, a regulação do estresse oxidativo e a interação com receptores específicos (10–12). Uma compreensão mais profunda desses mecanismos pode fornecer insights cruciais para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes no futuro.

No entanto, a tradução desses achados para a prática clínica enfrenta desafios significativos. Estudos clínicos em humanos têm produzido resultados mistos quanto à eficácia da melatonina no contexto cardiovascular. Enquanto alguns ensaios

clínicos relataram benefícios significativos, como a redução do tamanho do infarto e melhorias na função cardíaca, outros não encontraram diferenças estatisticamente significativas em desfechos relevantes, como mortalidade e readmissão por insuficiência cardíaca (42–44,47,52,56).

Em última análise, embora os estudos revisados forneçam evidências encorajadoras sobre o potencial da melatonina na saúde cardiovascular, é importante reconhecer que ainda há muito a ser explorado. Considerando que as doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte em todo o mundo, é de grande importância clínica demonstrar que os efeitos prejudiciais da lesão de isquemia-reperfusão podem ser revertidos por meio de um medicamento barato e não tóxico, como a melatonina. A melatonina está facilmente disponível em forma pura e relativamente acessível, o que a torna uma opção ideal para uso em populações com recurso limitados (49). A pesquisa contínua é necessária para esclarecer questões pendentes, como a eficácia a longo prazo, a segurança e a otimização dos protocolos de tratamento. A colaboração entre pesquisadores básicos, clínicos e industriais é essencial para impulsionar o campo e traduzir os avanços científicos em benefícios tangíveis para os pacientes.

7. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que a melatonina é um poderoso antioxidante e anti-inflamatório, capaz de neutralizar radicais livres associados à lesão de isquemia-reperfusão no miocárdio, é um fármaco bem tolerado e apresenta poucos efeitos colaterais. Assim sendo, a melatonina representa uma área promissora de pesquisa na saúde cardiovascular, com evidências sugerindo potenciais benefícios na prevenção e tratamento de condições como o IAM (42,44,47,56).

Embora desafios e incertezas persistam, a melatonina continua a atrair interesse como uma intervenção terapêutica complementar com o potencial de melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com doenças cardiovasculares. Dessa maneira, ao ressaltar a importância pela busca de novas terapias adjuvantes, como a melatonina, no sentido de aprimorar o tratamento do IAM, espera-se que este trabalho possa contribuir sobremaneira com futuros estudos sobre este tema.

REFERÊNCIAS

1. Heusch G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(12):773–89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
2. MS/SVS/CGIAE. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM [Internet]. 2020 [citado 14 de setembro de 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(18):2231–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
4. Fu Z, Jiao Y, Wang J, Zhang Y, Shen M, Reiter RJ, et al. Cardioprotective Role of Melatonin in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol* [Internet]. 29 de abril de 2020;11:1–15. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00366/full>
5. Erdemli HK, Akyol S, Armutcu F, Gulec MA, Canbal M, Akyol O. Melatonin and caffeic acid phenethyl ester in the regulation of mitochondrial function and apoptosis: The basis for future medical approaches. Vol. 148, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2016. p. 305–12.
6. Prieto-Moure B, Lloris-Carsí JM, Barrios-Pitarque C, Toledo-Pereyra LH, Lajara-Romance JM, Berda-Antolí M, et al. Pharmacology of Ischemia–Reperfusion. *Translational Research Considerations*. Vol. 29, *Journal of Investigative Surgery*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 234–49.
7. Zhou H, Ma Q, Zhu P, Ren J, Reiter RJ, Chen Y. Protective role of melatonin in cardiac ischemia-reperfusion injury: From pathogenesis to targeted therapy. Vol. 64, *Journal of Pineal Research*. 2018.
8. Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho ACDC, Sousa ACS, Mansur ADP, Bozza AEZ, et al. V guidelines of the brazilian society of cardiology on acute myocardial infarction treatment with st segment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1–105.
9. Baltatu OC, Senar S, Campos LA, Cipolla-Neto J. Cardioprotective melatonin: Translating from proof-of-concept studies to therapeutic use. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
10. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding expectations. Vol. 29, *Physiology*. American Physiological Society; 2014. p. 325–33.
11. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. Vol. 22, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 122–32.
12. Roohbakhsh A, Shamsizadeh A, Hayes AW, Reiter RJ, Karimi G. Melatonin as an endogenous regulator of diseases: The role of autophagy. Vol. 133, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2018. p. 265–76.
13. Wu Y, Jiang T, Hua J, Xiong Z, Dai K, Chen H, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: From pathogenesis to novel therapy. Vol. 361, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. p. 61–9.
14. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.

15. Lan H, Su Y, Liu Y, Deng C, Wang J, Chen T, et al. Melatonin protects circulatory death heart from ischemia/reperfusion injury via the JAK2/STAT3 signalling pathway. *Life Sci.* 1º de julho de 2019;228:35–46.
16. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. março de 2010;8(1):102–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&tlng=en
17. Ho GJ, Liew SM, Ng CJ, Shunmugam RH, Glasziou P. Development of a search strategy for an evidence based retrieval service. *PLoS One.* 1º de dezembro de 2016;11(12).
18. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: Progress in the past year [Internet]. Vol. 27, *Current Opinion in Lipidology.* 2016. p. 408–13. Disponível em: www.co-lipidology.com
19. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 1º de setembro de 2020;10(9):1–28.
20. Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy.* Springer Nature; 2023.
21. Sharafati-Chaleshtori R, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Soltani A. Melatonin and human mitochondrial diseases. Vol. 22, *Journal of Research in Medical Sciences.* Isfahan University of Medical Sciences(IUMS); 2017.
22. Ertracht O, Malka A, Atar S, Binah O. The mitochondria as a target for cardioprotection in acute myocardial ischemia. Vol. 142, *Pharmacology and Therapeutics.* Elsevier Inc.; 2014. p. 33–40.
23. Hernandez-Resendiz S, Prakash A, Loo SJ, Semenzato M, Chinda K, Crespo-Avilan GE, et al. Targeting mitochondrial shape: at the heart of cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 1º de dezembro de 2023;118(1).
24. Hernandez-Resendiz S, Prunier F, Girao H, Dorn G, Hausenloy DJ. Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection. Vol. 24, *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 6571–85.
25. Randhawa PK, Gupta MK. Melatonin as a protective agent in cardiac ischemia-reperfusion injury: Vision/Illusion? Vol. 885, *European Journal of Pharmacology.* Elsevier B.V.; 2020.
26. Wang Y, Li Y, Ding H, Li D, Shen W, Zhang X. The Current State of Research on Sirtuin-Mediated Autophagy in Cardiovascular Diseases. Vol. 10, *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
27. Favero G, Franceschetti L, Buffoli B, Moghadasian MH, Reiter RJ, Rodella LF, et al. Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology. Vol. 35, *Ageing Research Reviews.* Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 336–49.
28. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Molecular mechanisms of melatonin-mediated cell protection and signaling in health and disease. Vol. 13, *Pharmaceutics.* MDPI AG; 2021. p. 1–19.
29. Soni SK, Basu P, Singaravel M, Sharma R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, et al. Sirtuins and the circadian clock interplay in cardioprotection: focus on sirtuin 1. Vol. 78, *Cellular and Molecular Life Sciences.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2503–15.

30. Cao M, Zhao Q, Sun X, Qian H, Lyu S, Chen R, et al. Sirtuin 3: Emerging therapeutic target for cardiovascular diseases. Vol. 180, *Free Radical Biology and Medicine*. Elsevier Inc.; 2022. p. 63–74.
31. Huang X, Zeng Z, Li S, Xie Y, Tong X. The Therapeutic Strategies Targeting Mitochondrial Metabolism in Cardiovascular Disease. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.
32. Peng JF, Salami OM, Lei C, Ni D, Habimana O, Yi GH. Targeted mitochondrial drugs for treatment of myocardial ischaemia-reperfusion injury. Vol. 30, *Journal of Drug Targeting*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 833–44.
33. Rahbarghazi A, Siahkouhian M, Rahbarghazi R, Ahmadi M, Bolboli L, Keyhanmanesh R, et al. Role of melatonin in the angiogenesis potential; highlights on the cardiovascular disease. Vol. 18, *Journal of Inflammation (United Kingdom)*. BioMed Central Ltd; 2021.
34. Tamtaji OR, Mobini M, Reiter RJ, Azami A, Gholami MS, Asemi Z. Melatonin, a toll-like receptor inhibitor: Current status and future perspectives. Vol. 234, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 7788–95.
35. Moon C, Benson CJ, Albashayreh A, Perkhounkova Y, Burgess HJ. Sleep, circadian rhythm characteristics, and melatonin levels in later life adults with and without coronary artery disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 1º de fevereiro de 2023;19(2):283–92.
36. Hossein Pourhanifeh M, Dehdashtian E, Hosseinzadeh A, Seyed &, Sezavar H, Mehrzadi S. Clinical Application of Melatonin in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Current Evidence and New Insights into the Cardioprotective and Cardiotherapeutic Properties. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07052-3>
37. 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.
38. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. Vol. 393, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Springer; 2020. p. 521–36.
39. Zhang X, Zheng Y, Wang Z, Gan J, Yu B, Lu B, et al. Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Emphasis on oxidative stress. Vol. 167, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023.
40. Domínguez-Rodríguez A, Hernández-Vaquero D, Abreu-González P, Báez-Ferrer N, Díaz R, Avanzas P, et al. Early Treatment of Acute Myocardial Infarction with Melatonin: Effects on MMP-9 and Adverse Cardiac Events. *J Clin Med [Internet]*. 30 de março de 2022;11(7):1–8. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/1909>
41. Nasseh N, Khezri MB, Farzam S, Shiravandi S, Shafikhani AA. The effect of melatonin on cardiac biomarkers after coronary artery bypass graft surgery: A double-blind, randomized pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1º de outubro de 2022;36(10):3800–5.
42. Shafiei E, Bahtoei M, Raj P, Ostovar A, Iranpour D, Akbarzadeh S, et al. Effects of N-acetyl cysteine and melatonin on early reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized, open-labeled, placebo-controlled trial. *Medicine (United States)*. 1º de julho de 2018;97(30).

43. Hajhossein-Talasaz A, Dianatkah M, Ghaeli P, Salehiomran A, Dianatkah M. Possible effects of melatonin on reperfusion injury following coronary artery bypass graft surgery. *ARYA Atheroscler*. 1^o de janeiro de 2022;18(1).
44. Lv T, Yan J, Lou Y, Zhang Z, Ye M, Zhou J, et al. Evaluation of Melatonin Therapy in Patients with Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 2022, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2022.
45. Leelaviwat N, Mekraksakit P, Cross KM, Landis DM, McLain M, Sehgal L, et al. Melatonin: Translation of Ongoing Studies Into Possible Therapeutic Applications Outside Sleep Disorders. Vol. 44, *Clinical Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2022. p. 783–812.
46. Jiki Z, Lecour S, Nduhirabandi F. Cardiovascular benefits of dietary melatonin: A myth or a reality? Vol. 9, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
47. Dwaich KH, Al-Amran FGY, AL-Sheibani BIM, Al-Aubaidy HA. Melatonin effects on myocardial ischemia–reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*. 15 de outubro de 2016;221:977–86.
48. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, Mirazimi SMA, Dashti F, Amiri A, et al. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease. Vol. 9, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
49. Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: What’s new? A review. Vol. 65, *Journal of Pineal Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2018.
50. Gögenur I, Küçükakin B, Panduro Jensen L, Reiter RJ, Rosenberg J. Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Pineal Res*. 2014;57(1):10–5.
51. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Báez-Ferrer N, Reiter RJ, Avanzas P, Hernández-Vaquero D. Melatonin and Cardioprotection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2021.
52. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, Gonzalez-Gonzalez J, Garcia-Camarero T, Consuegra-Sanchez L, et al. Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocaRdial Infarction treated with Angioplasty trial. *J Pineal Res*. 1^o de janeiro de 2017;62(1).
53. Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. Vol. 2, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford University Press; 2016. p. 258–65.
54. Dominguez-Rodriguez A. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era. *World J Cardiol*. 2014;6(3):100.
55. Schwarz K, Siddiqi N, Singh S, Neil CJ, Dawson DK, Frenneaux MP. The breathing heart - Mitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease. Vol. 171, *International Journal of Cardiology*. 2014. p. 134–43.
56. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, Consuegra-Sanchez L, Piccolo R, Gonzalez-Gonzalez J, et al. Usefulness of Early Treatment With Melatonin to Reduce Infarct Size in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary

Intervention (From the Melatonin Adjunct in the Acute Myocardial Infarction Treated With Angiop. Am J Cardiol [Internet]. 15 de agosto de 2017 [citado 5 de abril de 2022];120(4):522–6. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914917308548>