

## Efeitos Antioxidantes do *Euterpe Oleracea* Mart. (Açaí) na Lesão de Isquemia-Reperfusão do Miocárdio em Ratos: Essa seria uma Boa Abordagem a ser Seguida?

*Antioxidant Effects of Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Would it Represent a Good Way To Follow?*

Allan Kardec Nogueira de Alencar<sup>1</sup> 

Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP),<sup>1</sup> Petrópolis, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Euterpe Oleracea* Mart. (Açaí) Reduz o Estresse Oxidativo e Melhora o Metabolismo Energético da Lesão de Isquemia-Reperfusão Miocárdica Em Ratos

A oclusão abrupta de uma artéria coronária epicárdica pode resultar em infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, pois o miocárdio foi submetido a um processo isquêmico.<sup>1</sup> Isso promove danos aos cardiomiócitos, principalmente devido a distúrbios metabólicos na geração de ATP com subsequente morte celular e necrose miocárdica. Além disso, níveis reduzidos de ATP intracelular levam a uma sobrecarga das concentrações citosólicas de  $Ca^{2+}$  e  $Na^+$  e comprometimento da função cardíaca.<sup>2</sup> Seria esperado que a restauração do fluxo sanguíneo na área isquêmica do miocárdio diminuisse a lesão, mas a reperfusão também pode induzir danos às células cardíacas, um fenômeno descrito como lesão de isquemia-reperfusão<sup>3</sup> (I/R), o qual contribui para o aumento da área de infarto e disfunção microvascular, sendo algumas vezes letal.<sup>4</sup> A lesão de I/R do miocárdio envolve várias características que potencializam o dano final no coração. Morfologicamente, as lesões de I/R apresentam bandas de contração, cariólise, perturbação das mitocôndrias, ruptura de sarcolema, destruição microvascular, hemorragia intersticial e inflamação.<sup>5</sup> Além disso, no período da reperfusão, uma elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) tem papel importante na extensão da lesão I/R.<sup>6</sup> A cadeia respiratória e as NADPH oxidases, da família NOX, são as principais fontes de ROS que desencadeiam a abertura do poro de permeabilidade mitocondrial, causando danos irreversíveis aos cardiomiócitos.<sup>6</sup> Geralmente, a ruptura do ateroma e a obstrução parcial ou completa de uma artéria coronária epicárdica é seguida de reperfusão espontânea ou intervencionista. Contudo, às vezes a reperfusão pode não ocorrer.<sup>7</sup> Assim, podemos perceber que esses fatores aumentam o tamanho final do infarto e que é complicado reproduzi-los utilizando modelos animais, considerando as vastas diferenças anatômicas e fisiológicas do cenário humano. No entanto, a maior parte do conhecimento atual sobre dano miocárdico induzido por I/R deriva de estudos

experimentais em animais,<sup>5</sup> e modelos de roedores com lesão de I/R podem ajudar a esclarecer possíveis mecanismos fisiopatológicos e identificar novos alvos para o tratamento dessa condição clínica. Nesse contexto, modelos de infarto do miocárdio e lesão de I/R em ratos vem investigando, no campo da pesquisa pré-clínica o potencial terapêutico de agentes naturais em inúmeras doenças. O efeito antioxidante observado em alguns componentes de plantas pode ser útil para propor sua aplicabilidade na indução de cardioproteção, e essa característica pode ser, em parte, comprovada pela administração de produtos naturais, por exemplo, em ratos com lesão cardíaca induzida experimentalmente.

A *Euterpe Oleracea* Mart., popularmente conhecida como “açaí”, é uma fruta amplamente cultivada na região Norte do Brasil, especificamente na Amazônia. Essa fruta roxa foi estudada quimicamente e foram encontradas diversas substâncias antioxidantes em sua composição.<sup>8,9</sup> Além disso, o açaí possui efeitos anti-inflamatórios e vasodilatadores.<sup>9,10</sup>

Um trabalho recente foi realizado por Alegre et al.,<sup>11</sup> em que os autores abordam que a suplementação com açaí evita a desregulação do metabolismo em um modelo agudo de ratos com lesão miocárdica de I/R. Este estudo mostra que o tratamento preventivo com açaí atenua o estresse oxidativo, mas não diminui a área infartada nem melhora a função ventricular esquerda após uma I/R global. Os autores descreveram um efeito benéfico do açaí apenas no metabolismo das células cardíacas, discutindo que a redução do estresse oxidativo seria seguida por uma melhora na função ventricular esquerda. No entanto, eles observaram que o tratamento com açaí piorou a função diastólica após a I/R, levando-os a inferir que a disfunção cardíaca esquerda depende de outros mecanismos além do dano oxidativo. Além disso, apesar das alterações observadas nas enzimas antioxidantes nesse trabalho, a suplementação com açaí não influenciou a expressão do fator transcricional NF- $\kappa$ B, Nrf2, SIRT1 e FOXO1, proteínas relacionadas ao estresse oxidativo, regulação da produção de enzimas antioxidantes e equilíbrio celular ao atuar na apoptose, biogênese mitocondrial, inflamação, glicose e metabolismo lipídico. Entendo que esses dados possam ser justificados pelo protocolo utilizado nesse trabalho, pois provavelmente não houve tempo suficiente para a lesão de I/R estimular a transcrição de proteínas. No entanto, na minha opinião, o tratamento preventivo com açaí por seis semanas deveria ter evitado, pelo menos parcialmente, as alterações nos níveis de alguns desses marcadores após lesão

### Palavras-chave

*Euterpe Oleracea* Mart.; Estresse Oxidativo; Metabolismo Energético; Isquemia/reperfusão miocárdica; Ratos.

Correspondência: Allan Kardec Nogueira de Alencar •

Av. Barão do Rio Branco, 1003. CEP 25680-120, Petrópolis, RJ – Brasil  
E-mail: allankdc@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190770>

global de I/R em corações de ratos, pois ele atua como um agente antioxidante.

Aborda-se também o fato de que a suplementação com açaí levou a uma atividade maior das enzimas  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase e citrato sintase, o que pode caracterizar maior oxidação de ácidos graxos. Além disso, houve menor atividade da fosfofrutocinase, a enzima da glicólise.<sup>11</sup> Os autores explicam que a suplementação com açaí alterou a seleção de substratos para oxidação mitocondrial, na reperusão, de glicose para ácidos graxos, mantendo o metabolismo energético mais próximo de uma situação fisiológica. A esse respeito, percebi uma discussão contraditória dos resultados apresentados, pois os autores defendem que o tratamento com açaí pode ser benéfico ao alterar a produção de ATP da glicólise para a oxidação de ácidos graxos, mas posteriormente, na discussão, eles assumem que a mudança no metabolismo energético que ocorre em situações de estresse têm papel protetor no miocárdio e que a prevenção do uso de glicose induzida pela suplementação com açaí pode ter interferido negativamente nesse mecanismo protetor adaptativo.

Finalmente, os autores comentam que a quantidade de açaí ingerida por ratos em seu estudo é equivalente a 600 mg para um ser humano de 60 kg; assumindo que, através dos dados obtidos nesse trabalho, a quantidade de açaí seja viável para a ingestão humana, e extrapolam de forma imprecisa seus achados, quando eles destacam, ao final da discussão, que o açaí pode ser uma estratégia potencial para atenuar a lesão de I/R no cenário clínico. Como pode a dose de açaí, administrada em ratos com lesão cardíaca, que promoveu agravamento da função diastólica, ser adequada para uso humano? Isso foi discutido superficialmente pelos autores quando mencionaram os achados de um trabalho anterior que investigou os efeitos do extrato de antocianina no coração de ratos com lesões de I/R globais, sugerindo que essa substância, presente na composição do açaí, era cardioprotetora em doses baixas mas poderia ser cardiotóxica em doses altas.<sup>12</sup> No entanto, esse tópico da discussão não deixou claro como esse argumento poderia justificar os efeitos da administração de uma ração padrão suplementada com 5% de açaí em ratos,

por seis semanas, uma vez que a concentração de antocianinas não foi avaliada no estudo em questão, o tratamento com açaí não promoveu proteção contra lesões de I/R e os autores continuaram propondo que a dose de açaí usada no protocolo experimental poderia ser usada em humanos.

Alguns pontos relevantes devem ser considerados, quando experimentos pré-clínicos são desenvolvidos. Isso foi bem discutido por Ibáñez et al.,<sup>5</sup> quando abordam a importância de comparar resultados de diferentes modelos de I/R ou até mesmo diferentes laboratórios. A hora do dia em que a lesão cardíaca de I/R é induzida tem uma influência significativa na tolerância do coração a essa lesão.<sup>5</sup> Além disso, a estação do ano e o dia da semana podem influenciar os resultados observados em modelos animais e a resposta de possíveis novas terapias cardioprotetoras.<sup>5</sup> É importante notar que isso também é observado em pacientes, pois o ciclo circadiano influencia vários processos fisiopatológicos cardiovasculares, incluindo a incidência de infarto agudo do miocárdio.<sup>13</sup>

Os produtos naturais (ervas) possuem inúmeras substâncias em sua composição. Esses compostos interagem com vários alvos biológicos. Assim, é de extrema importância identificar as associações entre os componentes bioativos das ervas e seus alvos nas células. Muitas substâncias à base de plantas atualmente utilizadas não foram submetidas a avaliações científicas minuciosas e isso pode promover efeitos tóxicos potenciais e graves, devido a possíveis interações medicamentosas e/ou relacionadas à dose administrada.

Apesar do importante progresso nas avaliações de ensaios pré-clínicos e clínicos de novos agentes cardioprotetores, é bem reconhecido pelo campo da cardiologia que existe um enorme desafio no desenvolvimento de novos fármacos contra a lesão de I/R, o qual consiste em realizar ensaios maiores de fase III para elucidar as respostas clínicas a essas novas substâncias no contexto de I/R letais. Assim, concordo que valeria a pena o esforço de aperfeiçoar as estratégias terapêuticas já disponíveis, em vez de tentar identificar novos tratamentos para danos ao miocárdio promovidos após um episódio de I/R.

## Referências

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980;303(16):897-902.
2. Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2013;113(4):428-38.
3. Juhaszova M, Zorov DB, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Sollott SJ. Role of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in cardioprotection. *Circ Res.* 2009;104(11):1240-52.
4. Przyklenk K. Lethal Myocardial "Reperfusion Injury": The Opinions of Good Men. *J Thromb thrombolysis.* 1997;4(1):5-6.
5. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1454-71.
6. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med.* 2018 Mar;117:76-89.
7. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz.* 2008; 33(2): 88-100.
8. Rodrigues RB, Lichtenthaler R, Zimmermann BF, Papagiannopoulos M, Fabricius H, Marx F, et al. Total oxidant scavenging capacity of Euterpe oleracea Mart. (acai) seeds and identification of their polyphenolic compounds. *J Agric Food Chem.* 2006;54(12):4162-7.
9. Schauss AG, Wu X, Prior RL, Ou B, Huang D, Owens J, et al. Antioxidant capacity and other bioactivities of the freeze-dried Amazonian palm berry, Euterpe oleracea mart. (acai). *J Agric Food Chem.* 2006;54(22):8604-10.
10. Rocha AP, Carvalho LC, Sousa MA, Madeira SV, Sousa PJ, Tano T, et al. Endothelium-dependent vasodilator effect of Euterpe oleracea Mart.

## Minieditorial

- (Açaí) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. *Vascul Pharmacol.* 2007;46(2):97-104.
11. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduz o estresse oxidativo e melhora o metabolismo energético da lesão de isquemia-reperfusão miocárdica em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1):78-86.
  12. Ziberna L, Lunder M, Moze S, Vanzo A, Tramer F, Passamonti S, et al. Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10(4):283-94.
  13. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97(12):970-6.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons