

O Condicionamento Farmacológico pode ser Resgatado pela Dexmedetodina: Como um Sedativo pode Mitigar Lesões de I/R?

Pharmacological Conditioning is Salvageable by Dexmedetomidine: How a Sedative Can Mitigate I/R Injuries?

Leonardo Maciel^{1,2} 

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Campus Professor Geraldo Cidade Universidade Federal do Rio de Janeiro, Duque de Caxias,² RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Pré-Condicionamento com Dexmedetomidina Atenua a Lesão de Isquemia/Reperusão Miocárdica em Ratos, Suprimindo a Mitofagia Via Ativação do Receptor α_2 -Adrenérgico

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma condição grave que afeta milhões de pessoas em todo o mundo.¹ Durante o IAM, o suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco é interrompido, reduzindo a disponibilidade de nutrientes e oxigênio. Restaurar o fluxo sanguíneo é essencial para salvar o músculo cardíaco; paradoxalmente, a reperfusão não é um mecanismo inteiramente benigno e induz lesões de reperfusão.² Portanto, tratamentos para atenuar lesões de isquemia-reperfusão (I/R) são necessários. Até o momento, não existem tratamentos farmacológicos totalmente eficazes para aliviar lesões de I/R em pacientes com IAM. No entanto, o condicionamento farmacológico com Dexmedetomidina, medicamento utilizado principalmente como sedativo e analgésico, tem sido relatado como um agente cardioprotetor promissor contra lesões de I/R.

Devido aos seus efeitos sedativos e analgésicos, a Dexmedetomidina é um agonista seletivo do receptor alfa-2 adrenérgico (α_2 -AR) comumente utilizado em hospitais, especialmente em unidades de terapia intensiva e salas cirúrgicas. Embora sua associação com proteção cardíaca tenha sido sugerida em estudos anteriores,³⁻⁷ o trabalho de Chen et al.,⁸ tema deste minieditorial, aprofundou-se na compreensão do mecanismo subjacente de cardioproteção da Dexmedetomidina. Assim, além de demonstrar que o pré-condicionamento farmacológico com Dexmedetomidina melhora a função cardíaca e reduz a área de infarto do miocárdio após I/R, um dos achados mais significativos deste estudo foi a relação entre Dexmedetomidina e mitofagia.⁸

A mitofagia é um processo fundamental para a manutenção adequada da saúde celular, envolvendo a degradação de mitocôndrias danificadas⁹ e desempenhando um papel crítico na preservação da função cardíaca e na prevenção de lesões de I/R.^{10,11} Chen et al. demonstraram que a Dexmedetomidina melhora a manutenção do equilíbrio adequado da mitofagia, suprimindo a degradação excessiva das mitocôndrias funcionais.⁸ Isto resultou em

mitocôndrias mais intactas pós-I/R, com manutenção do potencial de membrana mitocondrial e consequentemente redução da produção de espécies reativas de oxigênio. Esses achados são cruciais, uma vez que a manutenção estrutural e funcional das mitocôndrias é essencial para a sobrevivência e funcionamento celular.^{2,9} Além disso, se espera que a cardioproteção esteja intimamente envolvida com a homeostase mitocondrial pós-isquêmica.⁹ A Dexmedetomidina também reduziu a formação de autofagossomos, um marcador de mitofagia excessiva. Isto sugere que a Dexmedetomidina poderia modular significativamente a mitofagia, preservar as mitocôndrias funcionais e proteger os cardiomiócitos contra lesões de I/R.

A ativação dos receptores α_2 -AR parece crucial para os efeitos cardioprotetores da Dexmedetomidina. Quando a ioimbina, um bloqueador do receptor α_2 -AR, foi administrada com Dexmedetomidina, o efeito cardioprotetor foi revertido. Isto enfatiza a contribuição dos receptores α_2 -AR para a resposta cardioprotetora contra lesão de I/R. Outros estudos já demonstraram o envolvimento da ativação deste receptor.^{3,6} De facto, é relatado que a jusante da ativação deste receptor pode culminar na ativação de PI3K/AKT.³ AKT é conhecido por ser um regulador e indutor da mitofagia, mas ainda não se sabe como a mitofagia é regulada com precisão pela AKT para prevenir danos à célula. No entanto, o potencial da membrana mitocondrial parece desempenhar um papel na indução do refinamento da mitofagia. Quando o potencial de membrana mitocondrial é mais positivo, a proteína serina/treonina quinase (Pink1) acumula-se na membrana externa, normalmente danificada, através da formação de um grande complexo com a proteína TOM e sofre autofosforilação intermolecular, levando à sua ativação, resultando na ubiquitinação de proteínas da membrana mitocondrial externa e ativação da autofagia.¹² Curiosamente, a AKT também pode regular a autofagia mitocondrial seletiva¹⁰ através de mecanismos que envolvem a manutenção do potencial de membrana mitocondrial¹³ e a regulação de Pink1;¹⁰ também pela ativação do mTOR, que regula a autofagia e o controle de qualidade mitocondrial.¹⁴

Em resumo, este estudo fornece evidências promissoras do potencial da Dexmedetomidina como tratamento contra lesão de I/R miocárdica. Ao suprimir a mitofagia excessiva e preservar a função mitocondrial, a Dexmedetomidina pode ser crucial na proteção do coração contra danos resultantes de I/R. No entanto, é essencial reconhecer que este estudo foi realizado num modelo animal, sendo necessárias mais pesquisas para confirmar estes resultados. Os próximos passos deverão evoluir para modelos pré-clínicos utilizando animais de grande porte, como porcos, e depois serem analisados em ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave

Dexmedetomidina; Pharmacology; Mitofagia.

Correspondência: Leonardo Maciel •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - CCS - UFRJ. Av. Carlos Chagas Filho, 373 – CCS, Bloco G – Ilha do Fundão. CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: leonardomaciel@biof.ufrj.br

Artigo recebido em 06/10/2023, revisado em 18/10/2023, aceito em 18/10/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230696>

Referências

1. Heusch G. Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection in Perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):773-89. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y.
2. Heusch G. Molecular Basis of Cardioprotection: Signal Transduction in Ischemic Pre-, Post-, and Remote Conditioning. *Circ Res.* 2015;116(4):674-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.
3. Li J, Chen Q, He X, Alam A, Ning J, Yi B, et al. Dexmedetomidine Attenuates Lung Apoptosis Induced by Renal Ischemia-Reperfusion Injury Through α 2AR/PI3K/Akt Pathway. *J Transl Med.* 2018;16(1):78. doi: 10.1186/s12967-018-1455-1.
4. Yu P, Zhang J, Ding Y, Chen D, Sun H, Yuan F, et al. Dexmedetomidine Post-Conditioning Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats by Ferroptosis Inhibition Via SLC7A11/GPX4 Axis Activation. *Hum Cell.* 2022;35(3):836-48. doi: 10.1007/s13577-022-00682-9.
5. Yang J, Wu Y, Xu Y, Jia J, Xi W, Deng H, et al. Dexmedetomidine Resists Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling. *J Surg Res.* 2021;260:350-58. doi: 10.1016/j.jss.2020.11.041.
6. Tao WH, Shan XS, Zhang JX, Liu HY, Wang BY, Wei X, et al. Dexmedetomidine Attenuates Ferroptosis-Mediated Renal Ischemia/Reperfusion Injury and Inflammation by Inhibiting ACSL4 via α 2-AR. *Front Pharmacol.* 2022;13:782466. doi: 10.3389/fphar.2022.782466.
7. Wang Z, Yao M, Jiang L, Wang L, Yang Y, Wang Q, et al. Dexmedetomidine Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion-Induced Ferroptosis Via AMPK/GSK-3 β /Nrf2 Axis. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113572. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113572.
8. Chen Y, Chen H, Chen Y, Yang Z, Zhou T, Xu W. Dexmedetomidine Preconditioning Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Suppressing Mitophagy Via Activating α 2-Adrenergic Receptor. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220750>. *Arq Bras Cardiol.* 2023; 120(10):e20220750.
9. Pickrell AM, Youle RJ. The Roles of PINK1, Parkin, and Mitochondrial Fidelity in Parkinson's Disease. *Neuron.* 2015;85(2):257-73. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007.
10. Wang S, Kandadi MR, Ren J. Double Knockout of Akt2 and AMPK Predisposes Cardiac Aging without Affecting Lifespan: Role of Autophagy and Mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1865-75. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.011.
11. Titus AS, Sung EA, Zablocki D, Sadoshima J. Mitophagy for Cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2023;118(1):42. doi: 10.1007/s00395-023-01009-x.
12. Tanaka K. The PINK1-Parkin Axis: An Overview. *Neurosci Res.* 2020;159:9-15. doi: 10.1016/j.neures.2020.01.006.
13. Xie X, Shu R, Yu C, Fu Z, Li Z. Mammalian AKT, the Emerging Roles on Mitochondrial Function in Diseases. *Aging Dis.* 2022;13(1):157-74. doi: 10.14336/AD.2021.0729.
14. Chen YH, Su CC, Deng W, Lock LF, Donovan PJ, Kayala MA, et al. Mitochondrial Akt Signaling Modulated Reprogramming of Somatic Cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):9919. doi: 10.1038/s41598-019-46359-6

