



Noites interrompidas

Inflamação bloqueia temporariamente a produção de hormônio que indica ao organismo a hora de dormir | RICARDO ZORZETTO

Médicos e enfermeiros estão habituados ao desarranjo que uma temporada, ainda que curta, nos centros de terapia intensiva provoca na vida dos pacientes. Durante a recuperação de uma pneumonia aguda ou de uma cirurgia, dorme-se além do normal durante o dia ou se tem insônia à noite e a fome costuma surgir em horários diferentes dos habituais. Não é só. Também a temperatura do corpo, os batimentos cardíacos e a produção de hormônios passam a oscilar em um ritmo diferente do ciclo de 24 horas que regula a vida dos seres humanos e de diversos outros animais, como se o relógio interno parasse de funcionar de maneira adequada. Até recentemente se acreditava que essa dessincronização entre o funcionamento do organismo e o mundo externo fosse consequência da iluminação artificial dos centros de tratamento intensivo e, por essa razão, já se propôs a instalação de janelas nessas salas para que os pacientes pudessem perceber quando é dia ou noite. Mas essa estratégia se mostrou pouco eficaz e agora já é possível entender o porquê.

Experimentos conduzidos pela equipe da farmacologista Regina Pekelmann Markus, da Universidade de São Paulo (USP), indicam que a causa dessa dessincronização não é a impossibilidade de identificar se fora do hospital está claro ou escuro. A origem desse desequilíbrio parece ser a própria inflamação provocada por um agente infeccioso ou pelas lesões de uma cirurgia, que interrompe temporariamente a produção do hormônio melatonina. Produzido pela

glândula pineal, situada na base do cérebro, esse hormônio é uma espécie de senhor do tempo molecular, que ajusta os ponteiros do relógio biológico com os períodos de claro e escuro, indicando ao organismo se é dia ou noite, inverno ou verão.

Quando o sol se põe e diminui a quantidade de luz que chega aos olhos, as células da retina enviam um comando para a pineal aumentar a produção de melatonina, que cresce continuamente até o início da madrugada. Tão logo é fabricada – sempre em doses baixíssimas, que nos seres humanos chegam a cerca de 150 picogramas por mililitro de sangue –, a melatonina cai na corrente sanguínea e se espalha pelo corpo. “Esse é o sinal para que as células se preparem para as tarefas que normalmente desempenham à noite”, explica Regina. Para os seres de hábito diurno como os humanos, o aumento dos níveis sanguíneos de melatonina desacelera o ritmo do organismo e o prepara para dormir: a temperatura baixa, o coração passa a bater mais lentamente e a filtração do sangue pelos rins diminui. Já entre os roedores de hábito noturno ocorre o inverso e a melatonina prepara o corpo para outras atividades essenciais à vida, como a busca de alimentos e a reprodução.

Não foi da noite para o dia que Regina constatou o efeito da inflamação sobre as taxas de melatonina. Foram necessários dez anos de trabalho – e diversos experimentos com camundongos, ratos e seres humanos – para encaixar as peças desse complicado quebra-cabeça bioquímico que lhe foi apresentado em 1995 por uma de suas alunas de dou-

torado, Cristiane Lopes, interessada em descobrir se o nível de inflamação variava em um ritmo específico ao longo do dia, como acontece com outras funções do organismo a exemplo da produção de hormônios, os níveis da pressão sanguínea ou a digestão.

A cada 24 horas - Regina e Cristiane planejaram, então, um teste que simulava uma inflamação crônica em camundongos. Um mês após a injeção de bacilos da tuberculose na pata dos roedores, Cristiane passou a medir o inchaço e o grau de permeabilidade vascular – alguns dos parâmetros que definem a inflamação e facilitam a chegada das células de defesa à lesão –, a cada quatro horas durante dois dias. Resultado: a inflamação era menos intensa à noite, período em que é alta a concentração no sangue de melatonina, cujas propriedades antiinflamatórias já eram conhecidas. Essa variação desapareceu quando Cristiane e Regina extraíram por meio de uma cirurgia a glândula pineal dos camundongos. E retornou quando elas passaram a administrar o hormônio à noite para os bichos, como registraram em um artigo publicado no *Journal of Pineal Research* em 1997. Era o primeiro sinal de que a inflamação também seguia os ciclos da melatonina, cuja produção oscila ao longo de períodos de 24 horas.

O passo seguinte era saber se o efeito era determinado exclusivamente pela melatonina, uma vez que ao longo do dia também varia a taxa do hormônio corticosterona, outro potente antiinflamatório, produzido pela glândula supra-renal. Cristiane e Regina submetete-



ram camundongos com inflamação crônica a dois tipos de cirurgia. Extraíram a glândula pineal de um grupo de roedores e, como esperado, a inflamação tornou-se tão intensa durante o dia quanto à noite – sem a pineal, eles não fabricavam melatonina, mas ainda produziam corticosterona. Outro grupo foi submetido à extração da glândula supra-renal, situada sobre os rins, e também deixou de apresentar variação no nível da inflamação em um período de 24 horas. Tanto o inchaço quanto a permeabilidade vascular, porém, diminuíram à noite depois, quando os dois grupos de animais começaram a ser tratados com melatonina.

“Mais do que indicar que o hormônio da supra-renal também influenciava o ritmo da inflamação”, conta Regina, “esse resultado sugeriu que a corticosterona estava regulando a produção da melatonina”. O raciocínio é menos complicado do que parece. Se o principal efeito antiinflamatório fosse produzido pela corticosterona, os camundongos de que foi extraída a glândula pineal – e, portanto, não produziam melatonina – deveriam apresentar inflamação menos intensa no período noturno, o que não ocorreu. A complementação dessa resposta veio dos testes com os roedores cuja fabricação de corticosterona foi interrompida pela retirada das supra-renais. Esses camundongos não fabricavam melatonina à noite, embora mantivessem a pineal intacta, como descreveram Cristiane e Regina em artigo de 2001 na *Inflammation Research*. O único fator que poderia estar influenciando nesse caso era a ausência da produção de corticosterona.

Estava claro como o ciclo de produção dos hormônios da pineal e da supra-renal modificava a resposta inflamatória do organismo, efeito que ajudaria a entender por que quem sofre um corte profundo ou pega uma gripe percebe os sintomas piorarem durante o dia e diminuírem à noite. Mas ainda era preciso descobrir como se dava no nível molecular a ordem para a produção da melatonina. Em colaboração com Jamil Assreuy, da Universidade Federal de Santa Catarina, e Maria Christina Avelar, da Universidade Federal de São Paulo, Regina e a fisiologista Zulma da Silva Ferreira, da USP, cultivaram *in vitro* a glândula pineal de ratos. Elas constataram que, em concentrações baixas como as que se observam durante o dia nesses roedores e à noite em humanos, a corticosterona aciona o neurotransmissor noradrenalina e dispara uma cascata química que leva à produção da melatonina. Mas em doses mais elevadas, semelhantes à que se verifica em processos inflamatórios intensos, a corticosterona bloqueia a atividade da pineal.

No leite - Em outro estudo, conduzido em parceria com a pediatra Magda Carneiro-Sampaio e a imunologista Gerlândia Pontes, ambas da USP, Regina analisou a concentração de melatonina no leite de mulheres que haviam recentemente dado à luz a bebês e desenvolveram mastite não-infecciosa, inflamação que deixa as mamas sensíveis e doloridas, provocada pelo acúmulo de leite logo após o parto. A medição de hormônios no leite feita duas vezes ao dia – ao meio-dia e à meia-noite – mostrou que nas mulheres com mastite a

concentração de melatonina era continuamente baixa, sinal de que a glândula pineal não estava funcionando como deveria. Entre as mães que não haviam desenvolvido a inflamação, porém, a taxa de melatonina se mostrou baixa durante o dia e alta à noite.

O bloqueio da produção de melatonina está associado a níveis elevados no leite de uma proteína que as células de defesa lançam no sangue durante uma inflamação: o fator de necrose tumoral alfa. No local da inflamação essa proteína ajuda a combater microorganismos invasores, como bactérias e fungos, mas acaba desligando a glândula pineal, segundo resultados apresentados no final do ano passado em dois artigos do *Journal of Pineal Research*. Do ponto de vista orgânico, esse efeito faz todo o sentido. A diminuição da atividade da pineal e a conseqüente redução da taxa de melatonina, de ação antiinflamatória, permitem às células de defesa combater de maneira eficaz a inflamação seja de noite, seja de dia. “Se fosse produzida em altas doses sistêmicas, ela não deixaria a inflamação se desenvolver e solucionar o problema”, diz Regina.

Como nos processos inflamatórios agudos – tal como a mastite ou outros mais graves, que exigem cuidados intensivos – a pessoa naturalmente não produz melatonina à noite, de nada adiantariam as janelas nas salas de terapia intensiva, explica a farmacologista, que de 2003 a 2004 esteve à frente da Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Ciência e Tecnologia. Passada a fase aguda da inflamação, o organismo recupera o ritmo normal e volta a distinguir noite e dia. ■