Ciclo do cálcio nos cardiomiócitos: da fisiologia à insuficiência cardíaca

Larissa Andrade dos Santos[1] ORCID: 0009-0004-1706-4817
Luisa Santos Mercês[2] ORCID: 0009-0001-9298-2157
Catarina Luiza Rêgo Silva[1] ORCID: 0009-0006-9570-8993
Bruno Sousa dos Santos[1] ORCID: 0009-0001-9564-4970
Uilma Sacramento Santana[3] ORCID: 0000-0002-1445-771X
Marvyn de Santana do Sacramento[1,2,4] ORCID: 0000-0003-0851-9950

1. Faculdade Atenas, Valença, BA, Brasil.
2. Faculdade Centro de Treinamento em Anatomia, São Paulo, SP, Brasil.
3. Centro Universitário Adventista de Ensino do Nordeste. Capoeiruçu, BA, Brasil.
4. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

Resumo

A Insuficiência Cardíaca (IC) representa a fase terminal de diversas doenças cardiovasculares, configurando um desafio relevante à saúde pública. Dentre as disfunções celulares envolvidas, o ciclo do Ca2+ nos cardiomiócitos exerce papel central, uma vez que o Ca2 é essencial para a contração e relaxamento cardíaco. Esta revisão aborda os mecanismos fisiológicos de captação, liberação e remoção do Ca2+ nas células cardíacas, destacando as proteínas chave como a cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a), fosfolambano, rianodina (RyR2), o trocador de Na+ Ca2+ (NCX) e a junctofilina-2. Também discute as alterações que ocorrem na IC, como a redução da atividade da SERCA2a, dessensibilização β-adrenérgica e disfunção mitocondrial, com possíveis consequências relacionadas a diminuição da contratilidade, relaxamento ineficiente e maior risco de arritmias. Por fim, apresentam-se perspectivas terapêuticas promissoras, incluindo terapia gênica e intervenções não farmacológicas como o exercício físico, que visam restaurar a homeostase do Ca² e melhorar a função cardíaca.

INTRODUÇÃO

No Brasil, entre 2019 e 2023, foram registradas mais de 940 mil internações por insuficiência cardíaca (IC), afetando principalmente homens com idade entre 70 e 79 anos [1]. A IC é a via final para a maioria das doenças cardiovasculares, que se desenvolve de forma crônica e progressiva, caracterizada pela incapacidade de o coração bombear sangue de forma eficiente para atender às necessidades metabólicas do organismo [2].

Na IC, os mecanismos que controlam a entrada e o armazenamento do cálcio (Ca2+) dentro das células do coração sofrem alterações, comprometendo a contratilidade e o relaxamento miocárdico [3]. As alterações na função cardíaca são responsáveis pelo prejuízo de ordem sistêmica e funcional associados a baixa perfusão tecidual. Por exemplo, a diminuição do débito cardíaco pode contribuir para a instalação da doença renal crônica [4] e, da mesma forma a diminuição no aporte de sangue para a periferia, pode promover redução da função mitocondrial e, consequentemente, da capacidade aeróbica [5].

Dessa forma, compreender essas alterações é fundamental para esclarecer os mecanismos fisiológicos envolvidos na captação e no ciclo do Ca2+ no miocárdio. Portanto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura científica sobre o ciclo do Ca2+ nos cardiomiócitos e sua relevância na IC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão da literatura, com busca realizada na MEDLine via PubMed, aplicando os seguintes descritores: Heart Failure AND “Serca2a” OR “Calcium Metabolism Disorders” OR “Junctophilin” OR “Sarcoplasmic Reticulum Calcium-Transporting ATPases”. Foram selecionados estudos relevantes para a pergunta de pesquisa sem restrição temporal ou de idioma. Foram excluídos artigos duplicados, relatos de caso e séries de casos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ciclo do cálcio nos cardiomiócitos saudáveis

O ciclo do Ca2+ inicia-se com a despolarização espontânea do cardiomiócito, provocada pela corrente Funny (If), uma corrente que é formada pelo influxo dos íons positivos (sódio e potássio) através dos canais ativados por hiperpolarização, controlado por nucleotídeo cíclico. A despolarização abre os canais de Ca2+ tipo L dependentes de voltagem localizados no sarcolema. O influxo de Ca2+ extracelular, apesar da baixa quantidade, é a chave para estimular a liberação de Ca2+ armazenado no retículo sarcoplasmático (RS) por meio do receptor de rianodina (RyR2), amplificando o sinal de Ca2+ intracelular em um processo conhecido como liberação de cálcio induzida por Ca2+. Esse aumento de Ca2+ no citoplasma permite a interação entre os filamentos de actina e miosina, potencializando a força da contração cardíaca. [6,7].

O relaxamento cardíaco é igualmente dependente de um sistema eficiente de recaptura de Ca2+. Mais de 70% do Ca2+ citosólico é sequestrado de volta ao RS pela ação da Ca² -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a), uma proteína que sofre regulação negativa a partir da fosfolambano (PLN), quando esta última se encontra desfosforilada. Dessa forma, em condições fisiológicas, a eficiência desse sistema de regulação do Ca2+ garante a integridade da função cardíaca, permitindo que o coração se adapte a diferentes níveis de exigência metabólica. Durante o exercício físico, por exemplo, ocorre elevação do trabalho cardíaco marcado principalmente pelo aumento do inotropismo e cronotropismo para atender a demanda periférica. Para que tais eventos ocorram (efeito inotrópico e cronotrópico positivo) é necessário um incremento na ativação dos canais de Ca2+ do tipo L, que aumentam a entrada de Ca2+ nos cardiomiócitos, e dos RyR2, que liberam Ca2+ do retículo sarcoplasmático para o citosol. Da mesma forma, o ciclo de aproveitamento do Ca2+ deve garantir que o relaxamento ocorra de forma eficiente entre os batimentos. Assim, a fosforilação da PLN via sinalização adrenérgica aumenta a recaptação de Ca2+ de volta para o RS. Ademais, o excesso do Ca2+ é direcionado para fora da célula pelo trocador sódio-Ca2+ (NCX) ou pelas cálcio ATPases do sarcolema [7,8,9]. A figura 1 esquematiza os processos envolvidos na despolarização do cardiomiócitos e parte das sinalizações envolvendo o ciclo do Ca2+.

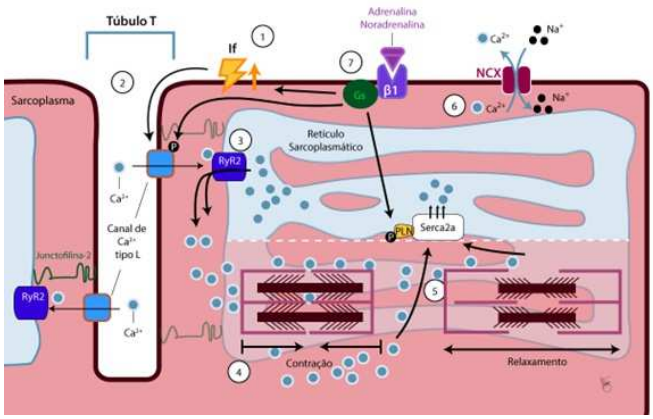


Figura 1. Regulação do ciclo do Ca2+ no cardiomiócitos. 1. Ativação da corrente Funny (If) na presença da hiperpolarização celular. 2 Ativação dos canais de cálcio tipo L, permitindo a entrada do Ca2+ extracelular no cardiomiócito. 3. A entrada do Ca2+ sinaliza o receptor de Ryanodina, favorecendo a liberação do Ca2+ que está armazenado no retículo sarcoplasmático. 4. O Ca2+ liberado no sarcomplasma permite o início da contração cardíaca por remover o bloqueio da troponina I entre os filamentos de actina e miosina. 5 - No final da contração, o Ca2+ é recaptado pela Serca2a para o retículo sarcoplasmático, favorecendo o relaxamento dos cardiomiócitos; 6- Parte do Ca2+ disponível no sarcoplasma é lançado para fora da célula em troca da entrada de 3 íons de sódio, através do trocador de Na+ e Ca2+ (NCX). 7- A estrimulação adrenérgica através da proteína G estimulante (Gs) aumenta a atividade da corrente If, dos canais de cálcio do tipo L e da proteína fosfolambano (PNL), as duas últimas por fosforilação.

Na IC, esse equilíbrio está profundamente comprometido, levando a disfunções que podem afetar tanto a fase sistólica quanto a fase diastólica do ciclo cardíaco. Alterações na expressão e na função de proteínas reguladoras do Ca2+, como a SERCA2a, PLN, RyR2, NCX e junctofilina 2 constituem características marcantes da doença [8,10].

Na doença isquêmica cardíaca, que é uma das principais causas da IC, existe aumento da atividade adrenérgica, que de

forma aguda compensa a função cardíaca ao potencializar a força de contração miocárdica. O mecanismo para resposta cronotrópica e inotrópica positiva frente à ativação adrenérgica, está atrelado à sinalização dos receptores metabotrópicos B1, que possuem resposta orquestrada pela ativação da proteína Gs. A ativação das proteínas Gs no coração estimula a corrente If, que é responsável pela despolarização das células de marcapasso, ativação dos canais do tipo L (no cardiomiócitos e nas células de marcapasso). Além disso, a proteína Gs favorecer a desinibição da PLN para recaptação de Ca2+ e torna a troponina I mais sensível ao mesmo ao Ca2+ [11].

No entanto, de forma crônica, o estado hiperadrenérgico provocado pela doença, promove dessensibilização dos receptores B-adrenérgicos. Essa modificação nos receptores reduz a produção da adenosina monofosfato (AMP), que é um ativador da PLN, via proteína cinase A (PKA). Como resultado, há redução da captação de Ca2+ pelo retículo sarcoplasmático, que pode culminar em diminuição da capacidade contrátil, e também na dificuldade no relaxamento cardíaco [12].

A fase de relaxamento é coordenada majoritariamente pela atividade da Serca2a. No entanto, na IC, a capacidade de recaptação do Ca2+ pode estar prejudicada devido à redução na expressão gênica da Serca2a, associado à preservação da PNL. Com isso, o Ca2+ leva mais tempo para ser recolhido, prejudicando o relaxamento e causando sintomas como cansaço, dispneia, principalmente durante os esforços físicos [3,12]. Neste sentido, a revisão de Shooshtarian et al., [13] sobre a Serca2a, levanta a terapia gênica como alternativa para o tratamento da IC, e reforça a função dessa proteína na velocidade da resposta de relaxamento do miocárdio. Objetivando a Serca2a, outras intervenções como o exercício físico tem chamado atenção. O estudo experimental com roedores, conduzido por Morissette et al., [14] demonstrou que o programa de exercício aumentou em 53% os níveis de proteína Serca2a no ventrículo esquerdo, ao passo que reduziu em 23% a quantidade da PLN modulados pela AMP.

Outro aspecto clínico importante no ciclo do Ca2+ é a propensão ao surgimento de arritmias. A sobrecarga de Ca2+ livre no sarcoplasma pode favorecer a liberação espontânea de Ca2+ pelo retículo sarcoplasmático favorecendo a instabilidade elétrica do miocárdio e agravando para o risco de arritmias malignas [15]. Mais uma vez, a terapia genética tem levantado possibilidades promissoras no tratamento da IC. A revisão de Sikkel et al., [16] apresentou dados relevantes sobre a estratégia, demonstrando o risco no uso de inotrópicos positivos baseados, por exemplo, no uso de agonistas dos receptores B-adrenérgicos, enquanto a terapia genética esteve relacionada a melhora da função contrátil e a proteção de eventos arrítmicos em modelos pré-clínicos.

De acordo com Da Costa et al., [17], condições como câncer de mama podem promover disfunção cardíaca por meio da desregulação de proteínas responsáveis pelo manuseio intracelular de Ca2+, incluindo a SERCA2a e o RyR2. Os autores reforçam que a redução da expressão de SERCA2a e o aumento da fuga de Ca2+ pelo RyR2 contribuem para a diminuição da capacidade de recaptura de Ca2+ pelo retículo sarcoplasmático (RS) e para a exaustão do conteúdo luminal de Ca2+, prejudicando tanto a força de contração quanto o relaxamento cardíaco.

A ação de quimioterápicos como a Doxorrubicina também pode favorecer a disfunção mitocondrial. As mitocôndrias representam mais de um terço do volume dos cardiomiócitos, o que reforça a sua importância para o metabolismo celular cardíaco, principalmente por atender a necessidade de fornecimento contínuo de energia pela via aeróbia. [18] Nas mitocôndrias o Ca2+ é um íon responsável por media diversas sinalizações metabólicas, dentre elas o incremento da síntese de ATP por estimular enzimas do ciclo de Krebs. No entanto, essa resposta é bifásica e o excesso de Ca2+ pode orquestrar o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, o

que favorecem o estresse oxidativo, dano ao material genético e a morte celular [19].

As alterações presentes na IC, incluindo o estresse oxidativo, também podem afetar proteínas de estabilização, como a junctofilina-2. A junctofilina-2 tem função no desenvolvimento e maturação dos túbulos T, servindo de ancoramento entre o túbulo e o retículo sarcoplasmático. Além disso, mantém a distância juncional entre as estruturas citadas, favorecendo o acoplamento e excitação com a entrada do Ca2+. Na IC a junctofilina-2 pode estar alterada, notando-se maior espaçamento e/ou desalinhamento das estruturas, o que reflete em maior dificuldade para promover excitação celular e atingir uma resposta inotrópica satisfatória [10].

Todos os mecanismos discutidos até aqui versam sobre a entrada e deslocamento do Ca2+ no sarcoplasma ou entre as organelas, no entanto, a saída do Ca2+ também é importante e está alterada na IC. A SERCA2a é crucial para a recaptura do Ca^{2} intracelular durante o relaxamento muscular, promovendo a sua reentrada no retículo sarcoplasmático, o que permite a preparação do músculo cardíaco para a próxima contração. Na IC, a função da SERCA2a pode estar prejudicada, resultando em uma capacidade diminuída de retirar o Ca2+ do sarcoplasma e de armazená-lo no retículo sarcoplasmático. Esse comprometimento leva a um acúmulo de Ca^{2} intracelular, o que pode desencadear diversos efeitos patológicos, como a disfunção contrátil, aumento da rigidez miocárdica e disfunção diastólica [20].

Para compensar a falha da SERCA2a, o trocador de sódio e Ca2+ (NCX) desempenha um papel importante, promovendo a remoção do excesso de Ca^{2} intracelular através da troca com sódio (Na), utilizando o gradiente de sódio para expulsar o Ca2+ da célula. Embora esse mecanismo possa ajudar a evitar o acúmulo excessivo de Ca2+, ele não é tão eficiente quanto a SERCA2a e, além disso, pode levar a um balanço iônico alterado, já que a entrada de Na no interior da célula pode contribuir para a sobrecarga de sódio, afetando o potencial de ação e aumentando a carga de trabalho do coração. Na IC o trocador de Na /Ca^{2} pode estar hiperativado para compensar a disfunção da SERCA2a, no entanto, o acúmulo de sódio também induzir inversão na função do trocador, que passará a lançar Ca2+ para o meio intracelular em troca da liberação do sódio. O excesso de sódio intracelular pode induzir uma sobrecarga de volume a nível celular por induzir maior entrada de água no cardiomiócito, prejudicando ainda mais a contratilidade. Por fim, o acúmulo de sódio também pode aumentar o risco de arritmias, o que se explica pelo aumento das cargas positivas no meio intracelular, que reduz o potencial de membrana e, consequentemente aproxima as células cardíacas do limiar de despolarização [21].

Assim, a combinação de uma SERCA2a disfuncional e um trocador de Na /Ca^{2} excessivamente ativado contribui para o desequilíbrio do Ca2+ intracelular e a progressão da insuficiência cardíaca, exacerbando tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica, além de aumentar a predisposição a arritmias e outras complicações clínicas [20,21,22].

Conclusão

O ciclo do Ca2+ tem papel fundamental nas respostas inotrópica, dromotrópica e cronotrópica cardíaca. Na insuficiência cardíaca, as proteínas de controle do ciclo do Ca2+ podem sofrer alterações na sua função ou na sua expressão tecidual, o que resulta em falhas na recaptação ou vazamento desse íon. Desta forma, o conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos envolvendo o ciclo do Ca2+ abrem novas janelas de estudo e, futuramente, novas possibilidades terapêuticas voltadas à pessoa com IC.

REFERENCIAS

1. Soares FL, Junqueira MB, Silva DG, Sampaio KRF, Braz JPMR, Araújo GRPT, et al. Epidemiological profile of hospitalizations due to heart failure in Brazil between 2019 and 2023. Braz. J. Implantol. Health Sci. 2024;6(4):887–896. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n4p887-896

2. Ren AJ, Wei C, Liu YJ, Liu M, Wang P, Fan J, et al. ZBTB20 regulates SERCA2a activity and myocardial contractility through phospholamban. Circulation Research. 2024;134(3): 252–265. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323798.

3. Kho C. Targeting calcium regulators as therapy for heart

failure: focus on the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase pump. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10: 1185261. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1185261.

4. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2004;13(2):163–170. DOI:10.1097/00041552-200403000-00004.

5. Knowlton, Anne A, Chen, Phd L, Malik, Zulfiqar A. Heart failure and mitochondrial dysfunction: the role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2014;63(3):196–206. DOI: 10.1097/01.fjc.0000432861.55968.a6.

6. Weber DK, Reddy UV, Wang S, Larsen EK, Gopinath T, Gustavsson MB, et al. Structural basis for allosteric control of the SERCA-phospholamban membrane complex by Ca² and phosphorylation. elife 2021;10: e66226. DOI: 10.7554/eLife.66226.

7. Sarma S, MacNamara JP, Hieda M, Howden EJ, Lawley J, Livingston S, et al. SERCA2a agonist effects on cardiac performance during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. JACC: Heart Failure. 2023;11(7):760–771. DOI:10.1016/j.jchf.2023.02.006.

8. Wu T, Yao H, Zhang B, Zhou S, Hou P, Chen K, et al. κ opioid receptor agonist inhibits myocardial injury in heart failure rats through activating Nrf2/HO-1 pathway and regulating Ca² -SERCA2a. Oxid Med and Cell Longev. 2021;Article ID 7328437. DOI:10.1155/2021/7328437.

9. Ottolia M, John S, Hazan A, Goldhaber JL. The cardiac Na Ca² exchanger: from structure to function. Comprehensive Physiology. 2022;12(1): 1–37. DOI:10.1002/cphy.c200031.

10. Beavers DL, Landstrom AP, Chiang DY, Wehrens XHT. Emerging roles of junctophilin-2 in the heart and implications for cardiac diseases. Cardiovascular Research. 2014;103(2):198–205. DOI:10.1093/cvr/cvu151.

11. Brum PC, Rolim NPL, Bacurau AVN, Mendeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. Anais Acad. Bras. Cienc. 2006;78(3):485–503. DOI:10.1590/S0001-37652006000300009.

12. Lehnart SE, Maier L S, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. Heart Failure Reviews. 2009;14(4):213–224. DOI:10.1007/s10741-009-9146-x.

13. Shooshtarian AK, Gallagher KO, Shah AM, Zhang M. SERCA2a dysfunction in the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: a direct role is yet to be established. Heart Failure Reviews. 2025;30(3):545–564. DOI:10.1007/s10741-025-10487-1.

14. Morissette MP, Susser SE, Stanners AN, Moffatt TL, Wigle JT, Wigle TJ, et al. Exercise-induced increases in the expression and activity of cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase 2 is attenuated in AMPKα2 kinase-dead mice. Can J. Physiol Pharmacol. 2019;97(8):786–795. DOI:10.1139/cjpp-2018-0737.

15. Landstrom AP, DOBREV D, Wehrens XHT. Calcium signaling and cardiac arrhythmias. Circulation Research. 2017;120(12):1969–1993.DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.

16. Sikkel MB, Hayward C, Macleod KT, Harding SE, Lyon AR. SERCA2a gene therapy in heart failure: an anti-arrhythmic positive inotrope. Br J Pharmacol. 2014;171(1):38–54. DOI: https://doi.org/10.1111/bph.12472.

17. Costa TSR, Urias U, Negrão MV, Jordão CP, Passos CS, Santos ILG, et al. Breast cancer promotes cardiac dysfunction through deregulation of cardiomyocyte Ca² -handling protein expression that is not reversed by exercise training. J. of the American Heart Assoc. 2021;10(5): e018076. DOI: 10.1161/JAHA.120.018076.

18. Mares DM, Andrade MG, Villanueva MGA, Landeros MMV, Meza HV. Mitochondrial calcium: effects of its imbalance in disease. Antioxidants. 2022;11(5): 801. DOI:10.3390/antiox11050801.

19. Wu BB, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-targeted therapy for doxorubicin-induced cardiotoxicity. Int. J. Molecular Scie. 2022;23(3): 1912.DOI:10.3390/ijms23031912.

20. Katz AM. Physiology of the heart. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

21. Bers DM.Cardiac excitation–contraction coupling. Nature. 2002;415(6868):198–205 DOI:10.1038/415198a.

22. Pott C, Eckardt L, Goldhaber JI. Triple threat: the Na /Ca² exchanger in the pathophysiology of cardiac arrhythmia, ischemia and heart failure. Curr Drug Targets. 2011;12(5):737–747. DOI:10.2174/138945011795378559.