

---

# Padrão eletrocardiográfico e de pressão arterial em ratos recuperados de desnutrição tratados com melatonina

*Electrocardiographic and blood pressure patterns of melatonin-treated malnutrition recovery rats*

Carlos Alberto da Silva<sup>1</sup>, Bruno Ferreira Gonçalves e Silva<sup>2</sup>, Maria Carolina Basso Sacilotto<sup>3</sup>, Alexandre Reis Taveira de Souza<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Metodista de Piracicaba e Curso de Ciências Biológicas da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil; <sup>2</sup>Curso de Veterinária da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil; <sup>3</sup>Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil; <sup>4</sup>Curso de Ciências Biológicas da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Avaliar a ação da MEL sobre parâmetros do sistema cardiovascular, em ratos recuperados de desnutrição proteica. **Métodos** – Foram utilizados 40 ratos Wistar, divididos em 4 grupos denominados, Controle (tratado com dieta normoproteica 12% caseína), Tratados com melatonina (tratado com dieta normoproteica 90 dias e tratado com melatonina 10mg/Kg, últimos 15 dias), Recuperados de desnutrição (tratados com dieta hipoproteica contendo 6% de caseína durante 45 dias e sequencialmente tratados durante mais 45 dias com dieta normoproteica) e Recuperados de desnutrição tratado com melatonina (tratados com dieta hipoproteica durante 45 dias e sequencialmente tratados durante mais 45 dias com dieta normoproteica sendo tratados com melatonina 10 mg/Kg nos últimos 15 dias). Foram avaliados o peso corporal, frequência cardíaca (FC), o eletrocardiograma (ECG) e a pressão arterial (pletismógrafo BP-2000), após o período experimental. A estatística foi realizada aplicando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov seguido do teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). **Resultados** – Os grupos tratados com MEL apresentaram redução na FC e concomitante adaptação temporal nos intervalos PR, no QTc e QRS do ECG bem como na pressão arterial média. **Conclusão** – A MEL pode atuar no sistema nervoso central promovendo redução no tônus simpático, bem como atuar localmente no coração ajustando o tempo de condução das ondas eletrocardiográficas, manifestando ação cardioprotetora, condição importante também em indivíduos recuperados de desnutrição que apresentam tônus simpático elevado.

**Descritores:** Melatonina; Eletrocardiografia; Ratos wistar; Pressão arterial

## Abstract

**Objective** – To evaluate the action of MEL on parameters of the cardiovascular system in rats recovered from protein malnutrition. **Methods** – Wistar rats were divided into groups: Control (treated with a 12% casein diet), Treated with melatonin (treated with a 90-day normoproteic diet and treated with melatonin 10 mg/kg, last 15 days), Recovered from malnutrition (treated with a hypoproteic diet containing 6% casein for 45 days and sequentially treated for a further 45 days with normoproteic diet) and Recovered from malnutrition treated with melatonin (treated with a hypoproteic diet for 45 days and sequentially treated for a further 45 days with normoproteic diet being treated with melatonin 10 mg/kg in the last 15 days). The following parameters were evaluated: Body weight, heart rate (HR), electrocardiogram (ECG) and blood pressure (BP-2000 plethysmograph) after the experimental period. Statistical analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov normality test followed by the Tukey's test ( $p < 0.05$ ). **Results** – The groups treated with MEL presented a reduction in HR and concomitant temporal adaptation in the PR intervals, QTc and QRS of ECG as well as mean arterial pressure. **Conclusion** – MEL can act in the central nervous system promoting a reduction in sympathetic tonus, as well as acting locally in the heart, adjusting the conduction time of the electrocardiographic waves, manifesting cardioprotective action, an important condition also in individuals recovered from malnutrition with high sympathetic tonus.

**Descriptors:** Melatonin; Electrocardiography; Rats wistar; Blood pressure

---

## Introdução

Modelos experimentais em animais são ferramentas importantes que a comunidade científica utiliza, buscando auxiliar no entendimento das diferentes dinâmicas fisiológicas<sup>1-2</sup>.

No aspecto eletrocardiográfico, a experimentação animal tem demonstrado que o rato apresenta orientação anatômica do coração similar a humana. Nesse sentido, o eixo elétrico cardíaco mostra-se verticalmente entre +60° e +90°. Cabe salientar que já foi descrito que a ação do sistema nervoso autônomo no coração dos ratos é similar ao dos humanos<sup>3-4</sup>.

A melatonina (MEL) é um hormônio produzido pela glândula pineal cuja secreção acompanha o ciclo claro-escuro<sup>5-6</sup>. Além da luz, outros sistemas promovem modificação na secreção de melatonina, como por exemplo,

o sistema renina-angiotensina<sup>7</sup>. O mecanismo de ação da MEL depende de receptores de membrana denominados MT1, MT2 e MT3, sendo os dois primeiros expressos tanto no coração quanto em artéria de ratos<sup>5-8</sup>.

Estudos em ratos verificaram que a MEL produziu efeito cardioprotetor frente a cardiotoxicidade induzida por agente quimioterapêutico e, recentemente foi reiterado a amplitude do efeito protetor cardíaco exercido pela MEL<sup>9,6</sup>.

A desnutrição proteica, nas fases iniciais do desenvolvimento, promove alterações morfológicas e funcionais em diferentes sistemas afetando-os quanto à metabolização de nutrientes, constituição corporal, atraso na evolução ponderal, retardo do crescimento e hipofunção órgãos, com reflexo na morfologia e dinâmica cardíaca<sup>10</sup>.

Através de avaliação histoquímica e de análise digital de imagem, foi avaliado o perfil do coração de ratos Wistar submetidos à desnutrição proteica, sendo demonstrado que o número médio de vasos é significativamente menor, apresenta aumento do tônus vasomotor, além de alterações morfológicas<sup>11</sup>. Neste aspecto, foi relatado que ratos recuperados de desnutrição proteica não apresentam significativa recuperação de funções orgânicas e/ou estruturais, sendo um processo lento e que pode deixar sequelas, tais como aumento na quantidade de colágeno, alterando a dinâmica cardíaca<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar, em ratos recuperados após desnutrição, o perfil eletrocardiográfico cardíaco bem como o perfil pressórico frente ao tratamento com melatonina.

## Métodos

Foram utilizados ratos Wistar provenientes da empresa ANILAB – Paulínia-SP – Brasil. Os animais foram adquiridos com 21 dias de vida e mantidos no Biotério da UNIMEP/Piracicaba em gaiolas coletivas contendo 5 animais/cada, recebendo água e dieta específica em ambiente com temperatura controlada de  $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , com ciclo claro/escuro de 12 horas, com luz acesa a partir das 6 horas. O estudo foi aprovado pela CEUA da UNIMEP pelo protocolo 09/2015. Os animais foram aleatoriamente divididos em grupos experimentais contendo 10 animais cada e denominados: Controle (C; alimentados com dieta normoproteica contendo 14% de proteína durante 90 dias), tratados com melatonina (T, alimentados com dieta normoproteica e melatonina 10mg/Kg nos últimos 15 dias), recuperados de desnutrição (R, tratados com dieta contendo 6% de proteína (hipoproteica) durante 45 dias e sequencialmente tratados durante mais 45 dias com dieta normoproteica) e recuperados de desnutrição tratado com melatonina (RT, tratados com dieta hipoproteica durante 45 dias e sequencialmente tratados durante mais 45 dias com dieta normoproteica sendo tratados com melatonina 10mg/Kg nos últimos 15 dias). As dietas hipoproteica (6% caseína) e normoproteica (12% caseína) foram adquiridas na PragSoluções Serviços e Comércio Ltda de Jaú-SP e oferecida *ad libitum* durante o período experimental. As massas dos animais foram determinadas semanalmente através de uma balança eletrônica (Filizola®). Para coleta dos registros eletrocardiográficos e pressóricos, após os 90 dias do experimento, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40mg/kg/ip) devido ao anestésico não alterar a homeostasia do sistema cardiovascular. Para o registro eletrocardiográfico, os eletrodos foram conectados ao eletrocardiógrafo *Heart Ware System* interfaciado e ao corpo do animal para registro das ondas P-QRS-T nas derivações do plano frontal (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) com velocidade de 50mm/s (Figura 1). O intervalo QT foi corrigido pela frequência cardíaca usando a fórmula de Bazett. A pressão arterial foi verificada após o tratamento entre 8:00 e 12:00h, por meio da conexão de um ple-

tismógrafo (BP-2000 *Blood Pressure Analysis System*<sup>TM</sup>) à cauda dos animais, em sala com isolamento acústico e diminuição de quaisquer fontes de ruído que pudessem interferir nesta avaliação. Após o período experimental, os animais foram eutanasiados por aprofundamento anestésico seguido de deslocamento cervical como indicado pela CEUA/UNIMEP e de acordo com normatização do CONCEA, autorizado sob protocolo 09/2015 – adendo. Após constatação da morte foram coletadas, através da artéria renal, amostras do sangue para dosagem de Albumina e Proteínas totais através de Kit de aplicação laboratorial. A análise estatística foi realizada aplicando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov seguido do teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

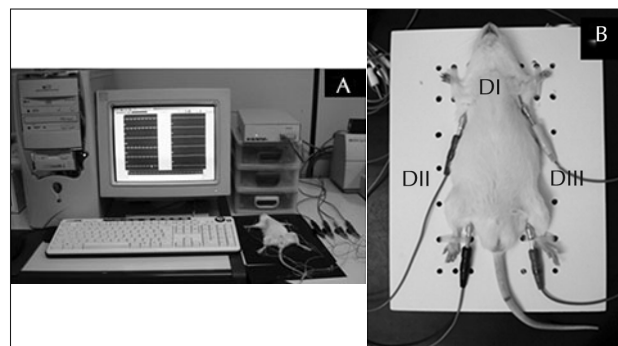


Figura 1. Obtenção do registro eletrocardiográfico. A) Eletrocardiógrafo HEART WARE utilizado para a captação dos sinais elétricos cardíacos; B) Posicionamento dos eletrodos no corpo do animal.

## Resultados

Na análise da massa corporal foi constatado que o grupo tratado com dieta normoproteica apresentou crescente ganho de peso até completar a sexta semana, sendo representado por valores 84%, 21%, 35%, 15%, 18% (2<sup>a</sup> – 6<sup>a</sup> semana, ao considerar a primeira semana quando os animais foram transferidos da ANILAB para o biotério de pesquisa). No intervalo da 7<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semana, o ganho de peso foi menor estabilizando no percentual de 9% semana.

Nos ratos desnutridos, a variação de peso foi pequena não ultrapassando 2% nas 6 semanas iniciais, não sendo significativo se comparados semanalmente. Já na fase de recuperação nutricional (7<sup>a</sup> – 12<sup>a</sup> semana) os valores foram progressivamente maiores e representados por valores 22%, 23%, 33%, 23%, 23,4% e 23,9%, respectivamente (Figura 2).

Caracterizando a recuperação nutricional, foram avaliadas as concentrações plasmáticas de proteínas totais (PT) e Albumina (A), sendo verificado que a concentração de PT do grupo recuperado apresentou valores 29% menores, se comparado ao grupo controle, representado por  $8,24 \pm 0,8\text{g/dL}$  controle X  $5,83 \pm 0,7\text{g/dL}$  recuperado, enquanto a concentração plasmática de A do grupo recuperado apresentou valores 36% menores, se comparado ao controle e representado por  $3,44 \pm 0,5\text{g/dL}$  controle X  $2,20 \pm 0,3\text{g/dL}$  re-

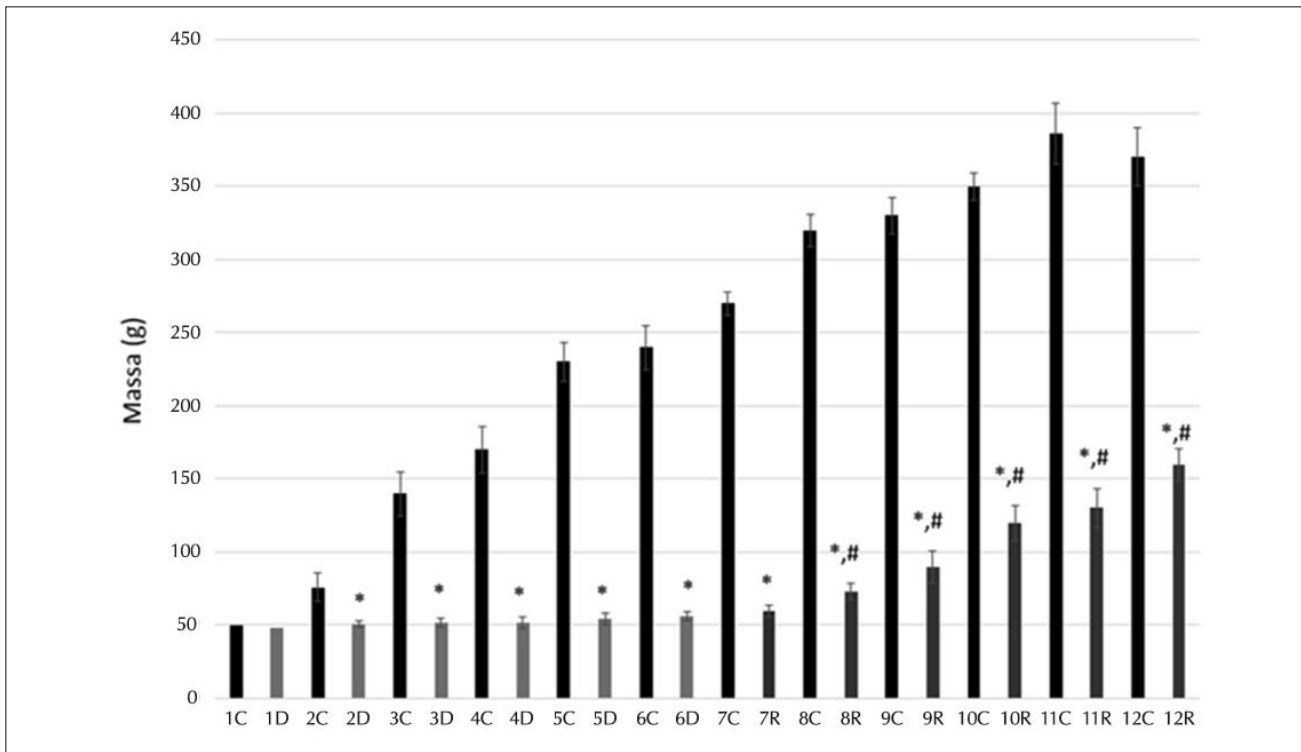


Figura 2. Massa semanal dos grupos controle (C), desnutridos (D) e recuperados de desnutrição (R). Os valores correspondem a média  $\pm$  dp, n=10. Os números na abscissa indicam as semanas. \*p<0,05 comparado ao grupo controle. #p<0,05 comparado ao grupo desnutrido

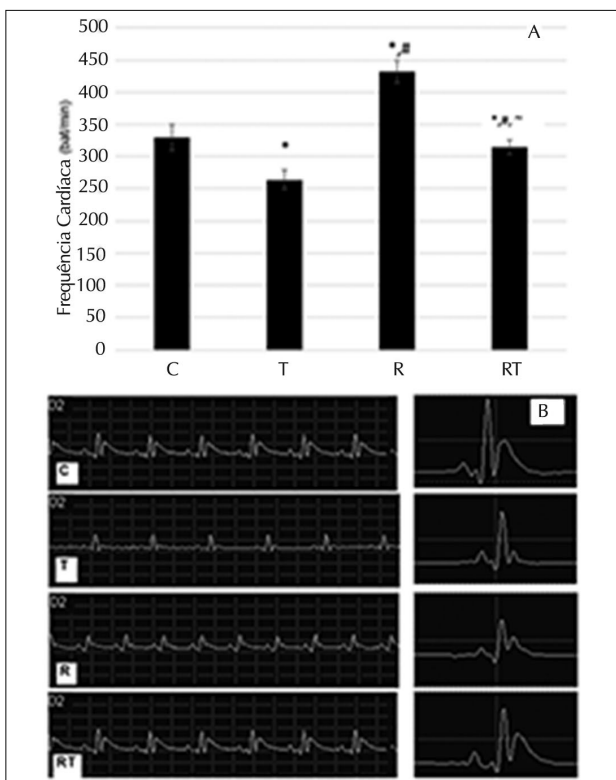


Figura 3. (A) Frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (C), tratados com melatonina (T), recuperados de desnutrição (R) e recuperados de desnutrição tratados com melatonina (RT). Os valores correspondem a média  $\pm$  dp, n=10. \*p<0,05 comparado ao grupo controle. #p<0,05 comparado ao grupo tratado, ~p<0,05 comparado ao recuperado. (B) Ondas eletrocardiográficas na derivação D2 e representação gráfica de um batimento cardíaco em cada condição experimental. N=10

cuperado, fato indicando que no processo de recuperação nutricional, não são todos os sistemas que retomam a normalidade.

Na avaliação da frequência cardíaca (FC), o grupo tratado com MEL apresentou valores 28% menores se comparado ao controle, por outro lado, no grupo recuperado, os valores de FC foram 33% maiores se comparado ao controle. No grupo recuperado tratado com MEL foi observado valores 25% menores se comparado ao recuperado não tratado, como pode ser verificado na Figura 3A.

Na representação do ECG (Figura 3B), pode-se verificar o efeito bradicardizante da melatonina no grupo controle tratado e no grupo recuperado tratado. Verifica-se que concomitante a mudança na frequência cardíaca houve adaptação no parâmetro temporal das ondas ajustando-se as mudanças.

Na avaliação dos segmentos e ondas do ECG foi verificado que a melatonina promoveu redução na temporização (ms) atingindo 33% no intervalo PR, 14% no QTc e no complexo QRS, sem interferência na amplitude (mV) das ondas. O grupo recuperado também diferenciou-se do controle apresentando menor temporização das ondas e segmentos apresentando valores 50%, 21% e 42% menores no Intervalo PR, QTC e no QRS, respectivamente. No grupo recuperado tratado com MEL houve redução nos parâmetros similares aos descritos nos grupos tratados, representado por valores 25% maiores no PR, 54% no QTc e 50% no QRS, se comparado ao recuperado não tratado, indicando que o tratamento propiciou um rearranjo na temporização dos registros acompanhando as mudanças na FC (Tabela 1).

**Tabela 1. Intervalo PR, QTc e QRS (ms) dos grupos controle (C), tratados com melatonina (T), recuperados de desnutrição (R) e recuperados de desnutrição tratados com melatonina (RT). Os valores correspondem a média  $\pm$  dp, n=10. \*p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado ao tratado, ~p<0,05 comparado ao recuperado. N=10**

	PR (ms)	QTc (ms)	QRS (ms)
C	36 $\pm$ 6	140 $\pm$ 6	57 $\pm$ 3
T	24 $\pm$ 2*	120 $\pm$ 8*	65 $\pm$ 2*
R	18 $\pm$ 2*	110 $\pm$ 12	33 $\pm$ 6*,#
RT	25 $\pm$ 2*~	170 $\pm$ 8*#,-	50 $\pm$ 7*,-

Por fim, na análise da pressão arterial foi observado que o grupo tratado com MEL apresentou pressão arterial média 19% menor se comparado ao controle, e ainda no grupo recuperado, a pressão arterial média foi 13% maior do que o controle, porém, no mesmo contexto, o grupo recuperado tratado com MEL apresentou valores 17% menores se comparado ao recuperado não tratado, não diferenciando do controle (Tabela 2).

**Tabela 2. Pressão arterial (mm/Hg) dos grupos controle (C), tratados com melatonina (T), recuperados de desnutrição (R) e recuperados de desnutrição tratados com melatonina (RT). Os valores correspondem a média  $\pm$ dp, n=10. \*p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05, comparado ao tratado, ~p<0,05 comparado ao recuperado. N=10**

Pressão arterial (mm/Hg)	Sistólica	Diastólica	Média
C	140 $\pm$ 4	140 $\pm$ 6	57 $\pm$ 3
T	122 $\pm$ 5*	120 $\pm$ 8*	65 $\pm$ 2*
R	1154 $\pm$ 5*#	110 $\pm$ 12	33 $\pm$ 6*,#
RT	121 $\pm$ 10*~	170 $\pm$ 8*#,-	50 $\pm$ 7*,-

## Discussão

Na literatura há consenso que o rato Wistar desnutrido apresenta peso inferior se comparado ao rato controle tratados com dieta normoproteica. Este estudo acompanha a literatura ao demonstrar que não houve ganho de peso na fase de tratamento com dieta hipoproteica a qual restringiu o crescimento, uma vez que, a falta de aminoácidos na dieta impede maturação das estruturas básicas tais como hormônios, neurotransmissores e até bainhas de mielina<sup>13</sup>.

No que se refere a recuperação nutricional, tem se gerado a hipótese de otimização do crescimento do cérebro, no intuito de melhorar as chances de sobrevivência<sup>14</sup>. Estudos têm analisado o perfil cardiovascular de animais submetidos à desnutrição proteica nas fases iniciais da vida, modelo utilizado neste trabalho, sendo descrito elevação do tônus vasomotor simpático, aumento na frequência cardíaca e pressão arterial e expressivas modificações na modulação da atividade autonômica eferente, comprometendo o sistema cardiovascular<sup>15</sup>.

Dentre as novas opções no tratamento de complicações cardiovasculares, a utilização do hormônio melatonina que é secretado pela glândula pineal de acordo com o ciclo claro/escuro, tem se revelado importante devido aos seus efeitos moderadores dos sintomas inerentes às diversas enfermidades do sistema

cardiovascular<sup>16</sup>. Tem sido descrito a presença de receptores de melatonina tipo MT1 no sistema cardiovascular em especial no coração e artéria caudal de ratos. Além disto, foi verificado que a melatonina foi eficiente em reduzir os efeitos da isquemia induzida no coração de ratos<sup>17-18</sup>.

Neste estudo está demonstrado que o tratamento com MEL promoveu redução da frequência cardíaca em animais controle, evento que também se manifestou no grupo recuperado, o qual apresentou elevados valores da pressão arterial quando não tratado. Recentemente foi descrito que a melatonina induziu redução na pressão arterial bem como na frequência cardíaca em ratos hipertensos e/ou humanos<sup>19</sup>.

Nunes<sup>20</sup> demonstrou que ratos tratados com dieta hipoproteica apresentaram desregulação do sistema nervoso autônomo com elevação na dinâmica autonômica simpática. Acompanhando o estudo supracitado, este trabalho mostra que a desregulação autonômica persiste mesmo após renutrição e pode acometer o equilíbrio homeostático do sistema cardiovascular, reforçando a importância do uso da melatonina como coadjuvante no tratamento de disfunções cardiovasculares.

No estudo de Sant'Helena<sup>15</sup> realizado com ratos desnutridos foi verificado que a administração de melatonina promoveu redução da amplitude da onda P indicando diminuição da sobrecarga atrial direita, melhora na condução elétrica ventricular, além de ausência do bloqueio de ramo direito, sugerindo que a MEL pode atuar no sistema nervoso central melhorando a relação dinâmica/resposta dos pressoreceptores, reduzindo o tônus simpático e com isto a frequência cardíaca<sup>6</sup>. Recentemente esta resposta foi reiterada ao se demonstrar que ratos tratados durante 30 dias com melatonina, manifestaram menores frequências cardíacas<sup>4</sup>.

Um ponto merecedor de destaque e demonstrado neste trabalho, é que a MEL promoveu redução no tempo dos principais intervalos (PR e QTc) e complexos do eletrocardiograma, indicando alteração no tempo de condução, como reflexo da redução da frequência cardíaca, assim, fica notório que a melatonina exerce um importante mecanismo cardioprotetor também na condição recuperado de desnutrição, onde há alterações cardiovasculares<sup>21</sup>. Esta conclusão pode ser respaldada em um trabalho onde foi demonstrado que a melatonina protegeu o coração das alterações geradas pelo agente anabólico stanozolol<sup>22</sup>.

Recentes estudos observaram que o tratamento com melatonina foi efetivo frente as diferentes alterações cardíacas, tais como: infarto, angina e hipertensão<sup>23</sup>.

## Conclusão

Corroboramos com a sugestão que a melatonina é um hormônio importante com ação indireta na variabilidade da frequência cardíaca e sugerimos que haja um efeito direto de cunho biofísico, atuando no sistema de geração e propagação do sinal elétrico no músculo cardíaco<sup>21</sup>.

## Referências

1. Riezzo I, De Carlo D, Neri M. Heart disease induced by AAS abuse, using experimental mice/rats models and the role of exercise-induced cardiotoxicity. *Rev Med Chem*. 2011; 11(5):409-24.
2. Tucci PJ. Pathophysiological characteristics of the post-myocardial infarction heart failure model in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(5):420-4.
3. Lanza GA. The electrocardiogram as a prognostic tool for predicting major cardiac events. *Progr Cardiovasc Dis*. 2007; 50(2): 87-111.
4. Ramos LA. Efeito da melatonina sobre parâmetros cardiovasculares em ratos portadores de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina (Dissertação de mestrado). Campinas: Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas; 2008.
5. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacımuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eur J Med*. 2016; 48(2):135-41.
6. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondripping heart rate as potential targets for melatonin: a review. *J Pineal Res*. 2016; 61:127-37.
7. Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci*. 2003; 8:1093-108.
8. Jockers R, Delagrangre P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, *et al*. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review. *Br J Pharmacol*. 2016; 173:2702-25.
9. Farías JG, Zepeda AB, Calaf GM. Melatonin protects the heart, lungs and kidneys from oxidative stress under intermittent hypobaric hypoxia in rats. *Biol Res*. 2012; 45(1):81-5.
10. Valadares CT. Efeitos da desnutrição proteica pós-natal no desempenho de ratos em diferentes tarefas de aprendizagem e memória (tese de doutorado) Ribeirão Preto-SP: Universidade de São Paulo; 2006.
11. Araújo-Filho JLS, Melo-Júnior MR, Veiga RKA, Marcos MCFP, Patu VJRM, Pontes-Filho NT. Análise histomorfométrica do coração de ratos expostos indiretamente ao etanol e à desnutrição crônica durante o período perinatal. *Rev Cienc Med Biol*. 2007; 6:17-25.
12. Cicogna AC. Natural evolution of the myocardial remodeling: from injury to symptoms. *Rev Soc Cardiol*. 2000; 10(1):8-16.
13. Silva EM, Oliveira LM, Almeida SS. Desnutrição proteica precoce reduz o intervalo entre tentativas de ratos em tarefa de discriminação condicional. *Rev Bras Análise Comportamento*. 2014; 10(2):165-74.
14. Pezolato VA, Forti G, Dias R, Silva CA. Perfil hematológico de ratos submetidos a desnutrição proteica e recuperação nutricional. *Biomotriz* 2015; 9(2):63-79.
15. Sant'Helena BRM. Pressão arterial, frequência cardíaca e sua modulação autonômica em ratos malnutridos em diferentes idades (Dissertação de Mestrado). Recife (PE): Univ Fed de Pernambuco; 2008.
16. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27(4):408-13.
17. Yu L, Sun Y, Cheng L, Jin Z, Yang Y, Zhai M, *et al*. Melatonin receptor mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1. *J Pineal Res*. 2014; 57(2):228-38.
18. Reiter RJ. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Ann Med*. 2010; 42(4):276-85.
19. Favero G, Franceschetti L, Buffoli B, Moghadasian MH, Reiter RJ, Rodella LF, *et al*. Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology. *Ag Res Rev*. 2016; 22: S1568-1637.
20. Nunes ML. Effects of early malnutrition and nutritional rehabilitation in rats. *J Pediatr*. 2002; 78(1):39-44.
21. Rechciński T, Trizos E, Wierzbowska-Drabik K. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res*. 2010; 33(1):56-61.
22. Santos GB. Melatonina reduz o estresse oxidativo e as alterações cardiovasculares induzidas pelo estanozolol em ratos submetidos ao exercício de natação (dissertação de mestrado), Campinas-SP: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
23. Zaslavskaja RM, Shcherban EA, Lilitsa GV. Melatonin in the combined treatment of cardiovascular diseases. *Klin Med*. 2010; 88(3):26-30.

### Endereço para correspondência:

Bruno Ferreira Gonçalves e Silva  
Rua Salomão Mussi, 381 – Barão Geraldo  
Campinas-SP, CEP 13084-773  
Brasil

E-mail: brufgsilva@outlook.com

Recebido em 19 de março de 2017  
Aceito em 27 de julho de 2017