

Perspectivas na terapia da isquemia e reperfusão

Prospects for management of ischemia and reperfusion

Carlos Eli Piccinato^{1*}

Apesar dos avanços no estudo da fisiopatologia da isquemia e reperfusão (I/R), ainda há muito a se investigar. Persistem enormes desafios na compreensão dos mecanismos da lesão e, evidentemente, na introdução de novas terapias. Diante de um paciente com isquemia aguda de membro, a preocupação do Cirurgião Vascular será sempre no sentido de propiciar a revascularização, sabendo-se dos riscos deste procedimento em situações mais graves. Estabelecer o limite da viabilidade da célula é muito difícil, principalmente pelo exame clínico; desta circunstância, decorre a tendência do Cirurgião em promover a revascularização para tentar o salvamento do membro isquêmico.

O primeiro passo da terapia de pacientes com isquemia aguda não traumática de membro é a instituição de terapia anticoagulante, geralmente com a heparina. O objetivo da anticoagulação é evitar a propagação do trombo durante o período em que o paciente está sendo avaliado, ressuscitado e preparado para a intervenção, seja cirurgia aberta ou endovascular. Apesar dos vários dados experimentais indicando componentes metabólicos, inflamatórios e trombóticos da lesão de I/R, que se inicia localmente no membro isquêmico antes da reperfusão, os estudos clínicos convencionais não têm instituído medidas metabólicas e tratamentos anti-inflamatórios antes da reperfusão. Assim, a maioria dos estudos clínicos tem usado agentes terapêuticos que têm ação específica única, seja inflamatória, metabólica ou pró-coagulante, apesar da evidência comprovada dos múltiplos componentes envolvidos na I/R.

Quando o sangue oxigenado retorna aos tecidos durante a reperfusão, numerosas espécies reativas de oxigênio (ERO) são geradas, além daquelas causadas pela isquemia. Intervenções antioxidantes têm sido extensivamente investigadas, com o objetivo de impedir a ação das ERO. Varredores de radicais livres, incluindo alupurinol, superóxido dismutase, catalase, dimetil sulfoxido e outros, têm sido examinados e mostraram atenuar as lesões de I/R em vários experimentos animais. Entretanto, há também relatos negativos. Melatonina, liberada pela glândula pineal, tem ganhado importância como varredor de

ERO em diferentes órgãos e tecidos, incluindo o músculo esquelético.

O pré-condicionamento isquêmico (PCI) é o fenômeno no qual breves episódios de isquemia e reperfusão desencadeiam um mecanismo de adaptação, que protege os tecidos contra a lesão de isquemia sustentada subsequente à reperfusão. Após as observações de Murry et al. (1986)¹, o entusiasmo com a investigação sobre o PCI – não só no miocárdio, mas também em outros órgãos e tecidos – aumentou substancialmente. Duas fases da proteção do PCI têm sido descritas: a fase precoce da proteção aparece imediatamente após o estímulo da PCI, mas desaparece dentro de duas horas; a fase tardia da proteção surge ao redor de 12 a 24 horas após o PCI e dura de dois a três dias². A maioria dos estudos na literatura focaliza a fase precoce da proteção. Entretanto, é na fase tardia que o PCI provê proteção, quando a maior parte dos problemas microcirúrgicos se origina.

Do ponto de vista clínico, o PCI pode ser aplicado para algumas cirurgias eletivas, como transferência de tecido livre ou tecido composto no alotransplante, em que a isquemia pode ser controlada pelo Cirurgião. Por exemplo, após o isolamento de retalho livre, antes de se seccionar o pedículo vascular, manobras de PCI podem ser aplicadas para promover proteção contra a lesão de reperfusão. A questão mais importante, entretanto, é se o PCI é capaz de produzir boa proteção para o ser humano. Até agora, ensaios clínicos de PCI – nos campos das cirurgias hepática, cardíaca e pulmonar – têm demonstrado resultados favoráveis³. Outra manobra em investigação é o pós-condicionamento isquêmico (Pós-C) ou reperfusão intermitente, que consiste de três ciclos alternativos não oclusão/reoclusão aplicadas ao pedículo vascular, após isquemia sustentada. Zhao et al. (2003)⁴ relataram que uma manobra (que consistia de três episódios de 30 segundos alternativos de não oclusão e reoclusão) aplicada sobre a artéria coronária descendente anterior, após 60 minutos de isquemia sustentada, reduziu significativamente o infarto do miocárdio de cães. Clinicamente, o Pós-C pode ser usado para o salvamento de membros

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

devascularizados ou amputados, nos quais a isquemia já ocorreu e a janela de oportunidade do PCI já fechou. Esta manobra é simples e segura; no entanto, seria aplicada no início da reperfusão, uma vez que a lesão de reperfusão é iniciada dentro de minutos de refluxo.

Recentemente, a teoria do PCI tem sido estendida para um novo conceito de pré-condicionamento isquêmico remoto (PCIR), que é definido por breves períodos alternativos de isquemia e reperfusão num órgão ou tecido, que provê proteção contra lesão de reperfusão em outros órgãos ou tecidos à distância⁵. Resultados favoráveis foram descritos, também, quando ciclos de 4/4 minutos aplicados na coxa reduziram a lesão de cardioplegia em 81 adultos operados por substituição valvular⁶. Entretanto, em relação ao músculo esquelético humano, o papel do PCIR carece de publicações a respeito.

Nitrito é um metabólito oxidativo inerte de óxido nítrico(NO), encontrado na circulação em níveis micromolares. Estudos recentes têm mostrado que a administração de nitritos por via endovenosa previamente à reperfusão exerce significativa proteção terapêutica contra lesão de I/R no miocárdio e no fígado⁷. No endotélio vascular, a óxido nítrico sintase (eNOS) converte a L-arginina à L-citrulina, para gerar NO, que é largamente reconhecido como fator protetor para a homeostase vascular.

Recentemente, sulfeto de hidrogênio foi estudado por Henderson et al. (2010)⁸. Esses autores mostraram que a liberação pré-isquêmica de sulfeto de hidrogênio limita a lesão de I/R em músculo esquelético. Pesquisa com vista ao benefício de antioxidantes sobre lesão de I/R também tem ressurgido. Alguns trabalhos demonstraram que vitamina E tem efeito protetor, evitando lesão de I/R em músculo esquelético⁹. Drogas que agem sobre o endotélio e a reatividade vascular têm sido estudadas. Assim, o cilostazol e a pentoxifilina, utilizados em isquemia crônica, além de outras, como a pravastatina e a sinvastatina, usadas na redução do colesterol, têm demonstrado atenuar lesões de I/R de músculo esquelético.

A oxigenioterapia hiperbárica (HBO) foi investigada por alguns autores no tratamento de lesão I/R. Embora a eficácia clínica da HBO tenha sido reconhecida em pequenos ensaios clínicos, o potencial mecanismo ainda é incerto.

A hipotermia comumente é usada para manter tecidos amputados, previamente ao reimplante. Hipotermia local demonstrou ser protetora quando aplicada durante a fase precoce da reperfusão de

músculo esquelético, sugerindo uma estratégia clínica potencial para minimizar as lesões de I/R¹⁰.

Resultados promissores têm sido relatados recentemente sobre a capacidade do laser de baixa potência em proteger as lesões de I/R de músculo esquelético¹¹ e de retalhos randômicos de pele de ratos¹².

Tentando-se evitar a reperfusão do membro isquêmico com o sangue normal, sugeriu-se, por meio de um sistema simplificado de perfusão, administrar solução modificada (hiperosmolar, hiperoncótica, hipocalcêmica, enriquecida de substrato energético e baixa pressão) por 30 minutos e, a seguir, com o fluxo sanguíneo, com o objetivo de evitar as complicações locais e sistêmicas da lesão de I/R. Relataram-se resultados clínicos favoráveis utilizando-se esta técnica¹³, mas, em estudo multicêntrico recente, estes não se confirmaram¹⁴.

Apesar de todos os avanços em experimentos animais descritos objetivando a terapia da I/R de membros, ainda assim a aplicação em humanos é um pouco restrita, uma vez que faltam pesquisas a respeito. Por outro lado, a lesão de I/R é de interesse de outros Cirurgiões envolvidos em transplante de órgãos e transferência de tecido livre, e o seu estudo pode ter impacto significativo no sucesso global destes procedimentos. Para atenuar as lesões de I/R, as intervenções descritas como PCI, Pós-C e a PCIR podem ser aplicadas em procedimentos de transplante de órgãos ou tecidos. Estas manobras são simples, seguras e aparentemente inofensivas, mas carecem ainda de estudos multicêntricos randomizados para verificar a eficácia destas intervenções.

■ REFERÊNCIAS

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>. PMID:3769170
2. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 1993;72(6):1293-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.72.6.1293>. PMID:8495557
3. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart*. 1997;77(4):314-8. PMID:9155608.
4. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(2):H579-88. PMID:12860564.
5. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*.

- 1993;87(3):893-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.87.3.893>. PMID:7680290
6. Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res*. 2010;164(1):e21-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2010.06.016>. PMID:20850778
 7. Gonzalez FM, Shiva S, Vincent PS, et al. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(23):2986-94. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748814>. PMID:18519850
 8. Henderson PW, Singh SP, Weinstein AL, et al. Therapeutic metabolic inhibition: hydrogen sulfide significantly mitigates skeletal muscle ischemia reperfusion injury in vitro and in vivo. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6):1890-8. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f446bc>. PMID:21124129
 9. Piccinato CE, De Domenico A Jr, Jordão AA, Vannuchi A. Skeletal muscle ischemia and reperfusion increase lipid peroxidation in rats. *Acta Cir Bras*. 2004;19(5):578-81. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502004000500018>.
 10. Mowlavi A, Neumeister MW, Wilhelmi BJ, Song YH, Suchy H, Russell RC. Local hypothermia during early reperfusion protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(1):242-50. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-200301000-00041>. PMID:12496585
 11. Avni D, Levkovitz S, Maltz L, Oron U. Protection of skeletal muscles from ischemic injury: low-level laser therapy increases antioxidant activity. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(3):273-7. <http://dx.doi.org/10.1089/pho.2005.23.273>. PMID:15954814
 12. Prado R, Neves L, Marcolino A, et al. Effect of low-level laser therapy on malondialdehyde concentration in random cutaneous flap viability. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(3):379-84. <http://dx.doi.org/10.1089/pho.2009.2535>. PMID:19877823
 13. Beyersdorf F, Matheis G, Krüger S, et al. Avoiding reperfusion injury after limb revascularization: experimental observations and recommendations for clinical application. *J Vasc Surg*. 1989;9(6):757-66. [http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214\(89\)90081-5](http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214(89)90081-5). PMID:2657120
 14. Heilmann C, Schmoor C, Siepe M, et al. Controlled reperfusion versus conventional treatment of the acutely ischemic limb: results of a randomized, open-label, multicenter trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):417-27. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000371>. PMID:23881815

*Correspondência

Carlos Eli Piccinato

Av. Bandeirantes, s/n, Monte Alegre

CEP 14048-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil

E-mail: cepiccin@fmrp.usp.br

Informações sobre o autor

CEP é professor titular e chefe da Divisão de Cirurgia Vasculare Endovascular, FMRP-USP, São Paulo, Brasil.