

Pré e Pós-Condicionamento Isquêmico Miocárdico

Otoni M. Gomes, Ubirajara Fernandes Valladares, Victor Murad

Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis / ServCor - BH/MG

A preservação da integridade miocárdica depende fundamentalmente da relação entre oferta e demanda dos substratos metabólicos essenciais, tendo como fator decisivo o fluxo coronário, que é responsável pelo abastecimento celular. Em circunstâncias adversas, as seguintes determinantes respondem pela capacidade de sobrevivência miocárdica:

- 1-Reserva Coronária
- 2-Reserva metabólica / Adaptação Isquêmica

O fenômeno de Reserva Coronária pode ser demonstrado por fluxometria, pela hiperemia reativa que sucede a oclusão de uma artéria coronária por intervalo de dez segundos, sendo que oclusões de apenas um segundo já determinam reperfusão com fluxo aumentado, estimando-se como normal hiperfluxo com valores cinco vezes maiores do que o basal, ou seja, de 250 ml para 1.250ml / min., ou 0,9ml/g de miocárdio para 4,5ml/g ⁽¹⁾. Arteriopatias coronárias, incluindo disfunção endotelial, e alterações no fator de resistência extravascular, dentre outros, podem alterar significativamente a Reserva Coronária.

Reserva Metabólica / Tolerância Isquêmica, é o recurso pelo qual o miocárdio é capaz de apresentar modificação sensível na sua necessidade de oxigênio para proteger-se da isquemia, seja reduzindo seu inotropismo e tensão miofilar, seja modificando vias enzimáticas para menor consumo energético. O fenômeno de Adaptação Isquêmica é bem caracterizado no Precondicionamento Isquêmico, onde está consistentemente demonstrado que, um período curto de isquemia, sucedido por outro de reperfusão, aumenta a tolerância do miocárdio para a anóxia e prolonga o tempo necessário para a degeneração com necrose. Embora um simples episódio de isquemia transitória possa produzir cardioproteção, episódios repetitivos de breve oclusão, se forem frequentes e próximos, podem determinar taquifilaxia e resultar em dano miocárdico.

Da maior ou menor expressão das propriedades de Adaptação/ Resistência Isquêmica, dependerá a evolução da isquemia miocárdica para as condições de necrose, atordimento (stunning) ou hibernação. O atordoamento, sendo a lesão ultra-estrutural máxima reversível, e a hibernação, representando a condição de sobrevivência tecidual com fluxo mínimo otimizado, pela capacidade máxima de adaptação isquêmica, ou de Reserva Metabólica mínima sustentável (Quadro 1).

Quadro 1 - MECANISMOS ANTI-ISQUÊMICOS DE DEFESA MIOCÁRDICA

- I- RESERVA CORONÁRIA / HIPEREMIA REATIVA
- II - RESERVA METABÓLICA / TOLERÂNCIA ISQUÊMICA PRECONDICIONAMENTO
 1. TRANSITÓRIO OU INDUZIDO
 2. PERMANENTE OU ESTRUTURAL

Dependendo do maior ou menor sucesso desses mecanismos de defesa, da situação de isquemia o miocárdio pode recuperar-se normalmente ou apresentar-se nas seguintes condições (Quadro 2):

Quadro 2 - RESULTANTES MIOCÁRDICAS ISQUÊMICAS

a. INFARTO

Precondicionamento ineficaz

b. ATORDOAMENTO ou LESÃO MÁXIMA REVERSÍVEL

Precondicionamento parcialmente eficaz

c. HIBERNAÇÃO

Precondicionamento otimizado para fluxo mínimo disponível

Por condicionamento isquêmico (PCI) entende-se a proteção adquirida pelo miocárdio, quando submetido a períodos intermitentes de isquemia e reperfusão (variáveis de meio minuto até cinco minutos de duração por ciclo) antes de ser exposto a período de isquemia contínua por mais de dez minutos, sendo que os seguintes efeitos benéficos estão bem demonstrados: redução da intensidade e frequência dos episódios de angina (*warm up phenomenon*), do supradesnível do Segmento ST, da depleção de ATP, da liberação enzimática (CK-MB, Troponina), da produção de ácido láctico e de radicais livres, da apoptose, do dano ultrasstrutural, da área de infarto, da incidência de arritmias, do remodelamento nocivo, da ativação de leucócitos, da hospitalização, da mortalidade e também protege o endotélio na reperfusão.

O mecanismo do PCI envolve efetores e mediadores tais como a bomba Na⁺/H⁺, adenosina, agonistas de adenosina e da PKC, abertura dos canais de K_{ATP} sensíveis, doadores de óxido nítrico, radicais livres de oxigênio, dentre outros. A ativação dos canais de K_{ATP} sensíveis é o maior mecanismo de proteção também contra a injúria microvascular causadora o fenômeno de bloqueio de reperfusão (no-reflow phenomenon).

Na evolução desses conhecimentos, Murry, Jennings e Reimer ⁽²⁾, em 1986, demonstraram pela primeira vez a capacidade de adaptação isquêmica auto-regulada do miocárdio, retardando sua necrose. Compararam, experimentalmente, a área de necrose resultante de 40 minutos de oclusão coronária, em dois grupos, com ou sem condicionamento, por quatro períodos de cinco minutos de isquemia, intercalados com quatro períodos de 5 minutos de reperfusão, seguidos de 40 minutos de isquemia, e observaram redução de aproximadamente 75% na extensão de área infartada, sem que houvesse variação significativa do fluxo coronário colateral nos dois grupos (Fig. 1).

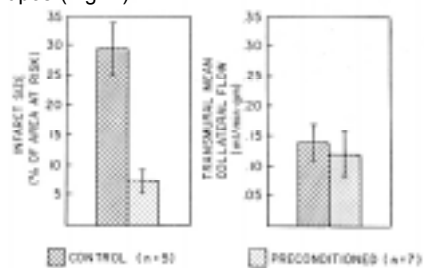


Fig.1- Diagrama de Murry et al. (2), mostrando redução acentuada na extensão da área infartada, mesmo sem variação significativa da circulação colateral.

Patel e Gross⁽³⁾, em 1990, demonstraram que o fenômeno do condicionamento está intimamente dependente da ativação dos canais de K sensíveis ao ATP (K_{ATP}), aumentando as reservas miocárdicas de energia. Estudos subsequentes de Murry et al.⁽⁴⁾, em 1990, confirmaram o condicionamento como importante mecanismo de defesa do organismo na proteção contra a isquemia aguda, motivando interesse contínuo de pesquisas correlatas. Liu et al.⁽⁵⁾, em 1991, demonstraram em corações de coelhos que o condicionamento ativa os receptores A1 de adenosina, aumentando a concentração celular de adenosina, o que favorece a preservação do ATP.

Yellon et al.⁽⁶⁾, em 1993, estudaram pacientes humanos submetidos a cirurgia cardíaca e empregaram pinçamento aórtico intermitente para condicionamento. Constataram, no grupo sem condicionamento, redução da concentração de ATP de 216 microMol para 68 microMol após 10 minutos de isquemia; no grupo condicionado a redução foi de 206 para 120 microMol. Wang et al.⁽⁷⁾ comprovaram proteção eficaz com esquema bem mais simples, utilizando 5 minutos de isquemia, seguidos de 5 minutos de reperfusão, antes de isquemia continuada de 30 minutos: constataram redução da queda de ATP e de glicogênio, redução do acúmulo de neutrófilos na região reperfundida e diminuição significativa da apoptose na área comprometida.

Goto et al.⁽⁸⁾, em 1995, ressaltaram o papel da bradicinina como indutora de condicionamento e Gray et al.⁽⁹⁾, em 1997, destacaram a importância da Proteína Kinase C (PKC) no mecanismo do fenômeno. Garlid et al.⁽¹⁰⁾, em 1997, confirmaram a abertura de canais K_{ATP} no condicionamento, associada com a inibição da ATPase. Avanço considerável proporcionaram as pesquisas, demonstrando a importância do papel dos radicais livres de oxigênio, na abertura do KATP, assinalando o vínculo entre o início da anaerobiose e o estabelecimento do condicionamento⁽¹¹⁻¹³⁾. Ghosh, Standen e Galifianes⁽¹⁴⁾ comprovaram que a proteção máxima do condicionamento é para 90 minutos de isquemia.

Do ponto de vista clínico, o condicionamento constitui defesa natural nos pacientes portadores de coronariopatias, que apresentam quadros anginosos periódicos, tornando-os mais resistentes à isquemia e mais protegidos contra os danos do infarto⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

O condicionamento pode ser induzido terapêuticamente por manobras de oclusão intermitente da aorta ou de artérias coronárias na cirurgia aberta, pela oclusão endovascular com balão pré-angioplastias e também farmacologicamente por algumas drogas como a adenosina^(8,19-21) e inibidores de benzodiazepínicos, como o flumazenil⁽²²⁾. Também tem-se demonstrado que exercícios repetidos ou taquicardia induzida promovem condicionamento⁽²³⁾.

Circunstâncias especiais, como a idade avançada, diabetes e hipotermia diminuem ou anulam a possibilidade de condicionamento. Recentemente constatou-se, em cultura de células e em corações isolados que os benzodiazepínicos⁽²⁴⁾, com enfoque no midazolam, anulam ou diminuem de modo acentuado a capacidade de defesa miocárdica pelo condicionamento. Esses fatores podem ser responsáveis pela falha de resposta condicionante em estudos de pacientes durante revascularização miocárdica⁽²⁵⁾.

Embora existam evidências bem sustentadas da eficácia de um só período de cinco minutos de isquemia sucedido de outros cinco minutos de reperfusão imediatamente antes da isquemia coronária prolongada, o benefício já foi também demonstrado com emprego de ciclos com períodos de 2 a 3 minutos de isquemia e reperfusão.

Com relação à hipertrofia miocárdica, previamente constatou-se ausência da propriedade de condicionamento, contudo, presentemente, sabe-se que a hipertrofia já é um estímulo condicionante, dando ao miocárdio hipertrófico proteção especial contra a isquemia, muito semelhante ao obtido pelo condicionamento agudo induzido^(26, 27) justificando a classificação do condicionamento, aqui adotada, em permanente ou estrutural e transitório ou induzido, para melhor entendimento do fenômeno.

Outra condição especial que adquire destaque progressivo de investigação e de perspectivas terapêuticas é o conceito de Pós-Condicionamento Isquêmico, que pode ser induzido após a isquemia miocárdica sustentada ou infarto, diminuindo acentuadamente os danos da reperfusão. Tem por fundamentos os mesmos substratos celulares do condicionamento e pode ser provocado pela seqüência de meio a um minuto de reperfusão seguido de um minuto de isquemia antes da reperfusão continuada mantida⁽²⁸⁻³⁰⁾. Diferentemente do

potencial de benefícios do condicionamento, que é recurso terapêutico propício de execução na proteção da isquemia de indução cirúrgica, o Pós-condicionamento tem aplicação máxima no tratamento clínico de salvamento de corações infartados, porque na clínica não é possível se prever o momento de início do infarto para aplicar recursos de condicionamento transitório ou induzido. Aqui, é possível conjecturar-se sobre o sucesso de esforços futuros na obtenção do condicionamento permanente ou estrutural, possivelmente por terapêutica molecular.

Uma das mais recentes e promissoras conquistas referentes ao pré e pós-condicionamento se constitui na identificação dos Poros de Transição da Permeabilidade Mitocondrial por Hausenloy et al.⁽³¹⁾ e a constatação de que o bloqueio dos mesmos é parte do mecanismo de condicionamento, observando-se que seu bloqueio no primeiro minuto da reperfusão pós-ischêmica (pós-condicionamento) reduz acentuadamente a lesão miocárdica. Novas fronteiras estão também abertas e suscitando investigações muito promissoras visando às aplicações clínicas na proteção de outros órgãos, porque já está bem evidente a capacidade de condicionamento desde a musculatura esquelética, até órgãos vitais como o cérebro, fígado, pâncreas e pulmões⁽³²⁻³⁴⁾.

Referências Bibliográficas

1. Gould KL - Coronary Artery Stenosis. New York, Elsevier, 1991 p. 23 Bell JR, Fox AC - Pathogenesis of subendocardial ischemia. Am J Med Sci 1974; 268: 2
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
3. Patel HH, Gross GJ. Mitochondrial KATP channels and cardioprotection. Drug Dev. Res 2002;55:17-21
4. Murry CI, Richard VR, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. Circ Res 1990;66:913-31.
5. Liu GS et al. - Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. Circulation 1991; 84: 350-56
6. Yellon DM, Alkhalafi AM, Pugsley WB - Preconditioning the human myocardium Lancet, 1993; 342: 276-277
7. Wang et al - Ischemic Preconditioning Reduces Neutrophil Accumulation and Myocardial Apoptosis: Ann Thorac Surgery: 1999; 67: 1689-95
8. Goto, M, Liu Y, Yang XM, Ardell JL, Cohen MV, and Downey JM. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. Circ Res 1995; 77: 611-621,
9. Gray, M, Karlner JS, and Mochly-Rosen D. A selective -protein kinase C antagonist inhibits protection of cardiac myocytes from hypoxia-induced cell death. J Biol Chem 1997; 272: 30945-51
10. Garlid K, Paucek P, Yarov-Yarovsky HN Y, Darbenzio RB, D'Alonzo AJ, Lodge NJ, Smith MA, Grover GJ - Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. Circ Res 1997; 81: 1072-1082,
11. Das, DK, Engelman RM, and Maulik N. Oxygen free radical signaling in ischemic preconditioning. Ann NY Acad Sci 87: 49-65, 1999.
12. Zhang HY, McPherson BC, Liu H, Baman TS, Rock P, Yao Z - H2O2 opens mitochondrial KATP channels and inhibits GABA receptors via protein kinase C- in cardiomyocytes. Am J Physiol Heart 2002; 282: H1395-H1403

13. Jeroudi, MO, Hartley CJ, and Bolli R. Myocardial reperfusion injury: role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidant. *Am J Cardiol* 1994; 73: 2B-7B
14. Ghosh S, Standen NB, Galifianes M - Extended Ischemic Period or Cycles Number Abolishes Protection . - www.ctsnet.org/doc/3287
15. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VJ, Junio L, Matthews RV, Burstein S, Gibson M, Poole WK, Canon CP, McCabe C, Braunwald E, for TIMI 4 investigators. Previous angina alters in-hospital outcome in Timi 4. A clinical correlate to preconditioning?. *Circulation* 1995; 91: 37-47
16. MacAlpin RN, Kattus AA - Adaptation to exercise in angina pectoris. *Circulation* 1966; 33: 183 – 201
17. Joy M, Cairns AW, Spingings D – Observation of the warm up phenomenon in angina pectoris. *Br Heart J* 1987; 58: 116 – 121
18. Antelmi I, Kalil Filho R, Lopes NHM, Fortenza LMA, Barduco MS, Albuquerque CP, Tranchesi Jr. B, Bellotti G, Pileggi F. Valor do condicionamento isquêmico na circulação colateral, função ventricular e evolução elétrica no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1996;66:11-4.
19. Forman M, Velasco C, Jackson E – Adenosine attenuates reperfusion injury following regional myocardial ischemia. *Cardiovasc res* 1993; 27: 9 - 17
20. Mosca S, Gelpi RJ, Cingolani HE – Adenosine and dipyridamole mimic the effects of ischemic preconditioning. *J Mol cell cardiol* 1994; 26: 1403 - 1409
21. Cohen, MV, Yang XM, Liu GS, Heusch G, and Downey JM. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K_ATP channels. *Circ Res* 89: 273-8,
22. Yao, Z, McPherson BC, Liu H, Shao Z, Li C, Qin Y, Vanden Hoek TL, Becker LB, and Schumacker PT. Signal transduction of flumazenil-induced preconditioning in myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1249-H1255, 2001[Abstract/Free Full Text].
23. Sánchez G, Pedroso Z, Macho P, Domenech R, Donoso P - Rol of PKCε in preconditioning Induced by tachycardia and exercise. Reported to the XIII Meeting of the ISHR Latin American Section / Satellite Meeting of the XVIII World Congress of the ISHR. Iguazu Foz, Argentina, August 1-3, 2004
24. Gomes OM, Valladares UF - Preconditioning inhibition by benzodiazepinic. Reported to the XIII Meeting of the ISHR Latin American Section / Satellite Meeting of the XVIII World Congress of the ISHR. Iguazu Foz, Argentina, August 1-3, 2004
25. Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB, Kwasnicka K, Hueb AC, Gentil AF, Coelho FF, Stolf NAG. Influência do pré-condicionamento isquêmico na proteção miocárdica em revascularização do miocárdio com pinçamento intermitente da aorta. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2001;16:7-13.
26. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA - Sarcolemmal K_ATP channel blockade does not abrogate the “natural” resistance of hypertrophic sheep hearts to ischemia-reperfusion. Reported to the XIII Meeting of the ISHR Latin American Section / Satellite Meeting of the XVIII World Congress of the ISHR. Iguazu Foz, Argentina, August 1-3, 2004
27. del Valle HF, Negroni JA, Lascano EC - Prominent action potential shortening during ischemia affords an explanation to the “natural” anti-stunning resistance in hypertrophic sheep hearts. Reported to the XIII Meeting of the ISHR Latin American Section / Satellite Meeting of the XVIII World Congress of the ISHR. Iguazu Foz, Argentina, August 1-3, 2004
28. Zao AQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J - Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(2): H579 - 88
29. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J - Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc res* 2004; 162(1): 74 – 78
30. D’Annunzio V, Donato M, Sabán M, Flor L, Gelpi RJ – Ischemic Postconditioning reduced infarct size by activation of A1 receptors and PKC in rabbit hearts. Reported to the XIII Meeting of the ISHR Latin American Section / Satellite Meeting of the XVIII World Congress of the ISHR. Iguazu Foz, Argentina, August 1-3, 2004
31. Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM - Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 617 - 625
32. Masada T, Hua Y, Xi G, Ennis SR, Keep RF - Attenuation of ischemic brain edema and cerebrovascular injury after ischemic preconditioning in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(1):22-33
33. Peralta C, Fernandez L, Pan SJ, Prats N, Sans M, Piqué JM, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*; 2001; 33(1):100-13
34. Featherstone RL, Chambers DJ, Kelly FJ - Ischemic preconditioning enhances recovery of isolated rat lungs after hypothermic preservation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):237-42