



ARTIGO DE REVISÃO

## Pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio: dos mecanismos fisiopatológicos à aplicação na prática clínica

José F. Costa<sup>a</sup>, Ricardo Fontes-Carvalho<sup>a,b</sup>, Adelino F. Leite-Moreira<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorrástica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Cirurgia Cardiorrástica, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal

Recebido a 20 de fevereiro de 2013; aceite a 21 de fevereiro de 2013

Disponível na Internet a 11 de outubro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Pré-condicionamento isquémico do miocárdio;  
Isquemia do miocárdio;  
Lesão de reperfusão no miocárdio;  
Enfarte do miocárdio

**Resumo** Curtos períodos de isquemia do miocárdio seguida de reperfusão induzem um mecanismo de cardioproteção quando este é depois submetido a um período de isquemia prolongada, um fenómeno designado pré-condicionamento isquémico.

Além da sua aplicação local no miocárdio, o pré-condicionamento isquémico também pode ser induzido por breves interrupções da circulação sanguínea em outros órgãos, nomeadamente no músculo esquelético. De uma forma não invasiva, a indução de isquemia transitória através da insuflação de um braçal num dos membros, seguida de reperfusão, leva à diminuição dos danos causados no miocárdio pela interrupção da circulação coronária.

O pré-condicionamento isquémico remoto envolve a ativação de vias humorais e/ou neuronais que, atuando no miocárdio, provocam a abertura de canais de potássio mitocondriais sensíveis ao ATP e o encerramento do poro de transição de permeabilidade mitocondrial, tornando os cardiomiócitos menos sensíveis à morte celular causada pela isquemia.

Este mecanismo cardioprotetor pode já ser transposto para a prática clínica, havendo resultados positivos em vários estudos clínicos realizados na cirurgia coronária, cirurgia de reparação de aneurismas da aorta abdominal, cirurgia de substituição valvular e intervenção coronária percutânea. Contudo, existem alguns fatores que atenuando os mecanismos subcelulares do pré-condicionamento – idade, comorbilidades, medicação, protocolo anestésico – parecem explicar a heterogeneidade de resultados nalguns estudos.

Finalmente, é de esperar que a compreensão detalhada das vias envolvidas na cardioproteção induzida pelo pré-condicionamento isquémico possam permitir o desenvolvimento de novos fármacos que permitam reduzir as consequências da isquemia prolongada.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [amoreira@med.up.pt](mailto:amoreira@med.up.pt) (A.F. Leite-Moreira).

**KEYWORDS**

Myocardial ischemic preconditioning;  
Myocardial ischemia;  
Myocardial reperfusion injury;  
Myocardial infarction

**Myocardial remote ischemic preconditioning: From pathophysiology to clinical application**

**Abstract** Short periods of myocardial ischemia followed by reperfusion induce a cardioprotective mechanism when the myocardium is subsequently subjected to a prolonged period of ischemia, a phenomenon known as ischemic preconditioning.

As well as its application in the myocardium, ischemic preconditioning can also be induced by brief interruptions of blood flow to other organs, particularly skeletal muscle. Transient ischemia induced noninvasively by inflating a cuff on a limb, followed by reperfusion, helps reduce the damage caused to the myocardium by interruption of the coronary circulation.

Remote ischemic preconditioning involves activation of humoral and/or neural pathways that open mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the myocardium and close mitochondrial permeability transition pores, making cardiomyocytes less vulnerable to ischemia-induced cell death.

This cardioprotective mechanism is now being translated into clinical practice, with positive results in several clinical trials in coronary artery bypass surgery, surgical repair of abdominal aortic aneurysms, valve replacement surgery and percutaneous coronary intervention. However, certain factors weaken the subcellular mechanisms of preconditioning - age, comorbidities, medication, anesthetic protocol - and appear to explain the heterogeneity of results in some studies.

Detailed understanding of the pathways involved in cardioprotection induced by ischemic preconditioning is expected to lead to the development of new drugs to reduce the consequences of prolonged ischemia.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introdução**

O corpo humano é capaz de recrutar vários mecanismos protetores que permitem manter a homeostasia em resposta a diferentes agressões.

Quando há interrupção da circulação coronária o tamanho do enfarte é proporcional à duração da isquemia<sup>1</sup>. Paradoxalmente, mesmo a revascularização precoce causa lesão tecidual, um fenómeno chamado de lesão de isquemia-reperusão<sup>2</sup>, e que se estima ser responsável por até 30% do tamanho do enfarte<sup>3</sup>. Tal facto levou à procura de mecanismos citoprotectores que possam tornar o miocárdio menos sensível a esta lesão, não só em situações agudas (revascularização no contexto da síndrome coronária aguda), como também após procedimentos cirúrgicos que impliquem a interrupção temporária da circulação coronária, nomeadamente na cirurgia cardíaca com clampagem da aorta ou no transplante cardíaco.

Em 1986, Murry et al.<sup>4</sup> observaram que animais submetidos a curtos episódios de isquemia coronária antes da oclusão prolongada da mesma artéria tinham uma redução da extensão do enfarte em 75%. A equipa colocou a hipótese de que curtos períodos de isquemia não letal do miocárdio, seguidos de reperusão, o poderiam proteger de episódios subsequentes de isquemia prolongada, fenómeno a que chamaram de pré-condicionamento isquémico do miocárdio (PIM).

Posteriormente, a investigação dos mecanismos no pré-condicionamento isquémico permitiu a descrição de dois outros fenómenos: per-condicionamento isquémico<sup>5</sup> e pós-condicionamento isquémico<sup>6</sup>, em que o estímulo

cardioprotetor isquémico é provocado durante ou após a oclusão coronária prolongada, respetivamente.

Przyklenk et al.<sup>7</sup> fizeram evoluir o conceito pré-condicionamento ao provar que a oclusão breve e repetida de uma artéria coronária protege não só o território que diretamente irriga, como sugerido por Murry, mas também o restante miocárdio. A esta proteção intracardiaca chamaram pré-condicionamento isquémico regional do miocárdio. Neste seguimento levantou-se a hipótese da citoproteção poder ser induzida por isquemia em órgãos à distância, o que foi confirmado pela descrição do pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio (PIRM) em que o estímulo, inicialmente, era a isquemia renal e mesentérica<sup>8</sup>. Apesar do interesse experimental desta descoberta, os rins e, em menor grau, o intestino são vulneráveis mesmo a curtos períodos de isquemia<sup>9</sup> e não estão acessíveis para aplicação clínica.

O grande avanço na investigação do PIRM deu-se com a utilização de músculo esquelético como território isquémico<sup>10</sup>. O uso de um garrote ou braçal insuflado num dos membros permitiu a aplicação do PIRM sem necessidade de procedimentos invasivos ou de impedir o suprimento sanguíneo a órgãos vitais<sup>11</sup>.

Assim, o pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio é um mecanismo através do qual a isquemia transitória de territórios vasculares à distância aumenta a resistência dos cardiomiócitos a situações de isquemia coronária prolongada e à lesão de isquemia-reperusão.

Este artigo de revisão tem como objetivo descrever os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio, bem como exemplificar possíveis formas de aplicação na prática

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1126243>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1126243>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)