

Condicionamento anestésico e cardioproteção

Anesthetic conditioning and cardioprotection

Leonardo Padovani Trivelato¹, Raphael Faria-Silva², Daniel Câmara de Rezende³

RESUMO

O envelhecimento populacional e suas consequências aumentaram progressivamente a necessidade de o médico anestesiológico realizar técnicas capazes de reduzir o risco cardiovascular durante o per e o pós-operatório. É cada vez mais forte a evidência dos benefícios anestésicos sobre o aparelho cardiovascular, por ativação de vias protetoras intracelulares. Esse benefício mimetiza a resposta do organismo frente a um evento isquêmico. Este artigo objetiva a descrição dos fenômenos de pré e pós-condicionamento isquêmico e anestésico. Aborda as possíveis vias de ativação do fenótipo protetor das células, descrevendo e comentando as principais evidências experimentais e clínicas das quais dispomos no momento, tanto para o aparelho cardiovascular, quanto possíveis benefícios em outros órgãos e sistemas.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Isquemia; Comportamento de Redução do Risco; Terapêutica; Anestésicos.

¹ Anesestesiologista do Hospital Felício Rocho

² Mestre em Fisiologia e Farmacologia pela UFMG; Especialista em Clínica Médica; ME-CET Hospital Felício Rocho

³ TSA/SBA; Corresponsável CET Hospital Felício Rocho; Especialista em Clínica Médica e Medicina Intensiva

ABSTRACT

Ageing and its consequences progressively increased the physician's needs to perform anesthesia techniques able to reduce the cardiovascular risk during per and postoperative period. The evidence from the anesthetic benefits on the cardiovascular system increases with time, through activation of protective intracellular pathways. These benefits mimic the body's answer for an ischemic event. The aim of this paper is to describe the ischemic and anesthetic pre and post conditioning phenomena, the possible activation pathways of the protective cell phenotype and the main experimental and clinical evidence available nowadays, for the cardiovascular system and other organs.

Key words: Cardiovascular Diseases; Ischemia; Risk Reduction Behavior; Therapeutics; Anesthetics.

INTRODUÇÃO

A isquemia miocárdica perioperatória e o infarto do miocárdio representam fatores de elevado risco para complicações em pacientes cirúrgicos, incluindo aumento de mortalidade, aumento de tempo de permanência hospitalar, aumento do tempo de terapia intensiva e utilização de recursos.¹ O anestesiológico atual depara, muito frequentemente, com o paciente em risco de desenvolvimento de isquemia miocárdica no per ou pós-operatório. O aumento da expectativa de vida de uma população que sofre de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e obesidade associadas a hábitos de vida como sedentarismo e tabagismo resulta frequentemente em doença coronariana.

Instituição:

Serviço de Anestesiologia do Hospital Felício Rocho
Belo Horizonte, MG - Brasil

Endereço para correspondência:

Av. do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto
Belo Horizonte, MG - Brasil
CEP: 30110-934

E-mail: danielrezende5@hotmail.com

Até o momento, o planejamento anestésico para prevenção e/ou redução de eventos isquêmicos enfoca medidas terapêuticas que atuam na balança oferta/consumo de oxigênio no miocárdio, como o uso de β -bloqueadores² e α 2-agonistas. Crescentes evidências são encontradas na literatura, nas últimas duas décadas, de um novo alvo de atuação que leva em conta o metabolismo intracelular.

Em 1986, Murry *et al.*³ demonstraram, em estudo experimental com cães, que curtos períodos de isquemia (5') precedendo período de isquemia letal ou possível de causar necrose muscular miocárdica (40') era capaz de reduzir a área de infarto em 25% comparado a outro grupo submetido diretamente ao período mais longo de isquemia. Esse fenômeno de proteção foi chamado de pré-condicionamento isquêmico. Os mesmos autores ressaltaram, posteriormente, que um único período de isquemia é suficiente para levar ao condicionamento miocárdico. Mostrou-se, ainda, mais interessante a redução da eficácia protetora se o tempo entre o primeiro e o segundo períodos de isquemia é superior a duas horas.⁴ Entretanto, se o intervalo entre o pré-condicionamento isquêmico e o período de isquemia se estende além de 24 horas, o fenótipo protetor retorna, apesar de com menos intensidade, fenômeno chamado segunda janela⁵, com duração estimada em três a quatro dias.

Dados experimentais reforçados por alguns ensaios clínicos mais recentes indicam que drogas como os anestésicos halogenados⁶ e a morfina possuem propriedades cardioprotetoras que vão além de seu efeito hemodinâmico. O uso dessas drogas parece induzir nas células do miocárdio uma resposta adaptativa semelhante àquela provocada pelo pré-condicionamento isquêmico. Apesar de ainda não plenamente compreendido, vias de sinalização celular com características protetoras parecem ser ativadas pelo uso dessas drogas.

Seguindo a descrição inicial realizada por Murry *et al.*³, em 1986, o número de estudos que tratam do assunto na literatura médica ultrapassa 5.000 publicações, o que destaca o interesse em buscar estratégias para lidar com esses pacientes de altíssimo risco e, mais especificamente, estudar o fenômeno do pré-condicionamento. Logo, tornou-se claro que o pré-condicionamento é poderosa ferramenta de proteção miocárdica, sendo extremamente reprodutível nos diversos estudos e em diferentes espécies.⁷

Este artigo objetiva a descrição dos fenômenos de pré e pós-condicionamento isquêmico e anestésico,

abordando as possíveis vias de ativação do fenótipo protetor celular, descrevendo e comentando as principais evidências experimentais e clínicas de que dispomos no momento.

ISQUEMIA-REPERFUSÃO

A isquemia reduz a força contrátil dos miócitos em segundos e interrompe a contração em poucos minutos. Na persistência da isquemia por mais de 15 minutos, ocorrem necrose e morte celular (apoptose) progressiva, mesmo se o suprimento sanguíneo for restituído. Ainda que o insulto isquêmico não desencadeie necrose e morte celular, a função contrátil não retorna imediatamente na reperfusão, permanecendo um déficit chamado miocárdio hibernante.

Durante o evento isquêmico, as células cardíacas são expostas a uma série de eventos sequenciais, deletérios ao parênquima, que podem ser divididos em dois momentos: a isquemia e a reperfusão. Parece que o dano causado pela reperfusão é proporcional ao dano causado pela isquemia.⁸ A rápida restauração do fluxo sanguíneo (reperfusão) do tecido em sofrimento é o tratamento mais eficaz para o salvamento do tecido. Com a interrupção da isquemia busca-se não só o salvamento do tecido em sofrimento, como também a prevenção (ou atenuação) de todos os processos posteriores a ela, como, por exemplo, a indução da apoptose celular ou morte celular programada. No entanto, durante o período de reperfusão do tecido isquêmico, existe grande potencial de indução de lesão adicional, o que ocorre pela liberação de elementos tóxicos presentes no parênquima em sofrimento. Apesar de a reperfusão representar o final do processo isquêmico e ser essencial para a restauração das funções normais da célula, esta pode paradoxalmente amplificar a lesão secundária ao processo isquêmico. Clinicamente, não é possível distinguir um processo do outro. Além disso, como a isquemia é frequentemente acompanhada de reperfusão, as lesões celulares são chamadas indistintamente de lesões de isquemia-reperfusão.

Em situações de isquemia, a oferta de oxigênio regional está abaixo das necessidades metabólicas teciduais, o que resulta na depleção de reservas celulares de adenosina trifosfato (ATP). A consequência é a redução na eficiência das bombas de sódio (Na^+) e potássio (K^+) dependentes de ATP, com aumento dos níveis de Na^+ intracelular. Hidrogênio iônico (H^+) in-

tracelular acumula-se como resultado da diminuição na eliminação de resíduos metabólicos, da diminuição da oxidação mitocondrial de NADH_2 e da quebra do ATP. O acúmulo de H^+ intracelular promove aumento da troca de H^+ por Na^+ como tentativa de manter o pH celular, elevando os níveis intracelulares de Na^+ , o que causa aumento nos níveis intracelulares de cálcio (Ca^{+2}) devido à troca de Na^+ por Ca^{+2} . Níveis aumentados de Ca^{+2} intracelular promovem ativação de cinases proteicas, com degradação de proteínas e fosfolípides e diminuição da força máxima dos miofilamentos cálcio-dependentes. A produção de radicais livres derivados dos neutrófilos e mitocôndrias também contribui para a degradação de proteínas e fosfolípides. Na reperfusão, o H^+ é rapidamente reduzido, alcançando níveis normais; e o Na^+ intracelular é trocado pelo Ca^{+2} extracelular para equilibrar o potencial eletroquímico transmembrana, acentuando a sobrecarga intracelular de Ca^{+2} . Essa sobrecarga parece ativar enzimas proteolíticas seletivas, resultando em proteólise das miofibrilas. Associadamente, verifica-se importante aumento na produção de radicais livres de oxigênio (superóxido, hidroxila e peróxido de hidrogênio) devido à reperfusão, com lesão de todos os componentes celulares de maneira indistinta, aumentando as lesões celulares induzidas pela isquemia.⁹

MECANISMOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO DO MIOCÁRDICO _____

Curto períodos isquêmicos são capazes de induzir a liberação de substâncias como adenosina, bradicinina, endotelina e endorfinas. Essas substâncias ligam-se a seus receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR) nos cardiomiócitos e desencadeiam uma série de processos intracelulares em cascata, que incluem liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação de fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3-K)-Akt e cinase extracelular sinal regulada (Erk 1/2), a transcrição de fatores induzidos pela hipóxia (HIF 1) e atenuação da ativação do fator nuclear $\kappa\beta$.¹⁰ A ativação desses mediadores converge na mitocôndria, onde se abrem canais de potássio ATP-dependentes, um dos componentes principais no processo de condicionamento miocárdico. A abertura desses canais de potássio ATP-dependentes ocasiona o efluxo celular de K^+ , impedindo o influxo de Ca^{++} e seu acúmulo no intracelular, um dos principais mecanis-

mos da apoptose celular.¹⁰ Outras cinases sinalizadas, como a proteína cinase C (PKC), são ativadas. A PKC é uma das responsáveis pelo fenômeno de memória do tecido cardíaco isquêmico, participando, então, da segunda janela do pré-condicionamento.

PRÉ-CONDICIONAMENTO ANESTÉSICO _____

Apesar de o pré-condicionamento ser inicialmente descrito como resposta a um estímulo isquêmico, logo surgiram estudos mostrando que o fenótipo cardioprotetor poderia ser induzido por outros estímulos.

Diversos agentes farmacológicos parecem estar envolvidos em um processo de proteção do tecido miocárdico que mimetize o pré-condicionamento isquêmico, muitos dos quais com relevância clínica. Agonistas de GPCR, como a adenosina, bradicinina, agonistas α -adrenérgicos, muscarínicos, endotelina, agonistas opioides, doadores de óxido nítrico e inibidores da fosfodiesterase (PDE) produzem efeito semelhante ao do pré-condicionamento isquêmico.

O pré-tratamento com drogas inibidoras da HMG-CoA-redutase (estatinas) mostrou-se capaz de reduzir a lesão de isquemia-reperfusão em animais submetidos à oclusão de vasos coronarianos, melhorando a função ventricular e a perfusão tecidual¹¹, mesmo sem haver redução dos níveis séricos de colesterol.

Pelo menos três classes de agentes anestésicos, incluindo os opioides, anestésicos halogenados (AH) e hipnóticos do grupo etanol (hidrato de cloral), apresentaram propriedades como agentes indutores de pré-condicionamento miocárdico. Destacam-se, entre eles, os opioides e anestésicos halogenados em função do uso frequente em anestesia clínica, representando poderosa ferramenta de prevenção ou modulação de eventos isquêmicos no perioperatório.

O potencial para proteção miocárdica dos anestésicos halogenados é conhecido antes mesmo do desenvolvimento do conceito de condicionamento miocárdico. Em 1988, Waltier *et al.*¹² demonstraram que o pré-tratamento com halotano ou isoflurano melhorava a função ventricular após 15 minutos de oclusão da artéria coronária descendente anterior em cães. Alguns anos depois, Cason *et al.*¹³ evidenciaram que a curta exposição a concentrações clínicas de isoflurano anterior a um período de isquemia desencadeava uma resposta sinalizadora celular que protegia o miocárdio contra a injúria isquêmica, introduzindo o conceito de pré-condicionamento anes-

tésico. Desde então, crescente número de estudos experimentais salientou, de forma inequívoca, que a exposição a anestésicos halogenados previamente a um episódio isquêmico é capaz de proteger o miocárdio contra a injúria de isquemia-reperfusão, com melhor recuperação da função contrátil e redução da área de infarto. Esses efeitos benéficos no miocárdio hibernante ou isquêmico já foram descritos para todos os anestésicos halogenados de uso clínico.

O pré-condicionamento anestésico tem comportamento semelhante ao pré-condicionamento isquêmico, verificando-se uma primeira janela (até 2-3 horas) altamente eficaz contra a lesão isquemia-reperfusão e inibição da apoptose celular e uma segunda janela (após 24 e até 72 horas), com grande potencial para melhora da função contrátil do miocárdio, reduzindo a ocorrência do miocárdio hibernante. Existem fortes indícios de que a proteção ocasionada pelos agentes anestésicos halogenados é diretamente proporcional ao tempo e concentração de exposição à droga.¹⁴

Aparentemente, a indução desse fenótipo protetor, tanto pelo estímulo isquêmico como pela exposição a agentes halogenados, parece compartilhar várias fases, apesar de não plenamente compreendidas. A sequência de eventos parece iniciar-se com a produção de reduzida concentração de espécies reativas de oxigênio (ROS), com subsequente ativação de várias proteases, como a proteína quinase C (pkC) e MAPK. A ação primária desses mensageiros intracelulares parece ser os canais de potássio ATP-dependentes presentes na membrana celular e na parede mitocondrial, concorrendo para a normalização da homeostase do cálcio nas células.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Uma questão-chave a ser respondida é até que ponto os efeitos cardioprotetores dos anestésicos halogenados observados nos diversos estudos experimentais são aplicáveis na prática clínica. Um grande obstáculo na realização de trabalhos para resolver tal questão é a necessidade de ocorrência de isquemia miocárdica de maneira previsível e reprodutível para aplicação de protocolos de pré-condicionamento miocárdico anestésico. A cirurgia cardíaca representa o modelo mais próximo do ideal para aplicação de tais protocolos, apesar das inúmeras variáveis envolvidas.

Em contraste com as fortes evidências encontradas em estudos experimentais, os ensaios clínicos

abordando protocolos de pré-condicionamento mostraram resultados variáveis. Em boa parte deles, a análise de parâmetros indiretos - como concentração de Ck-MB e troponina I (marcadores de lesão miocárdica), necessidade de suporte inotrópico no pós-operatório, tempo de permanência em terapia intensiva e hospitalar - foi favorável aos anestésicos halogenados em comparação com uma técnica de anestesia venosa total (TIVA).¹⁵⁻¹⁸ Entretanto, faltam dados que sustentem de maneira inequívoca a redução de morbimortalidade com uso de anestésicos halogenados no peroperatório.

Seccareccia *et al.*¹⁹ conduziram estudo longitudinal de 34.310 cirurgias de revascularização miocárdica, realizado em 64 centros italianos de cirurgia cardíaca entre 2002 e 2004. Eles estimaram taxa de mortalidade risco-ajustada para cada centro. Outra pesquisa nacional italiana nos mesmos 64 centros investigou quando o uso de anestésicos voláteis naquele período descrito mostrava correlação com a taxa de mortalidade risco-ajustada. Concluíram que a mortalidade risco-ajustada para 30 dias é significativamente menor quando os anestésicos halogenados são usados durante cirurgia cardíaca. Isoflurano, a droga mais barata e antiga entre aquelas incluídas no estudo, mostrou os resultados mais consistentes. Em particular, a taxa de mortalidade risco-ajustada foi mais baixa naqueles centros que usam anestésicos halogenados na maioria de seus procedimentos cirúrgicos cardíacos e mais alta naqueles centros que usam anestesia venosa total na maioria de seus procedimentos²⁰.

Metanálise recentemente publicada por Landoni *et al.*²¹ enfatizou que desflurano e sevoflurano reduzem a mortalidade (4/977[0,4%] no grupo AH x 14/872[1,6%] no grupo TIVA, OR = 0,31[0,12-0,80], p=0,02) e a incidência de infarto do miocárdio (24/979[2,4%] no grupo AH x 45/874[5,1%] no grupo TIVA, OR = 0,51[0,32-0,84], p=0,02) no pós-operatório de cirurgia cardíaca, com significantes vantagens em termos de liberação de troponina, necessidade de suporte inotrópico, tempo de ventilação mecânica e terapia intensiva e permanência hospitalar. Esse foi o primeiro estudo a mostrar que a escolha de um anestésico específico pode resultar em redução na taxa de mortalidade e morbidade em pacientes cirúrgicos. Os autores identificaram 22 estudos randomizados que comparavam anestesia venosa total (TIVA) com um plano que incluía a administração de desflurano ou sevoflurano em pacientes candidatos à cirurgia

cardíaca sem restrição de dose e tempo de administração. Os 22 trabalhos incluíram 1.922 pacientes (904 randomizados para TIVA e 1.018 randomizados para sevoflurano ou desflurano). Foram realizados 15 estudos em CRVM com CEC, seis em CRVM sem CEC e apenas um em cirurgia de troca mitral.

Entretanto, permanece controverso o quanto os anestésicos halogenados melhoram os resultados em cirurgia cardíaca. Em estudo retrospectivo não randomizado incluindo 10.535 pacientes de cirurgia cardíaca, Jakobsen *et al.*²² compararam sevoflurano com TIVA, não encontrando diferenças entre os grupos. Apenas os pacientes sem angina pré-operatória ou IAM recente tiveram redução da mortalidade pós-operatória. Esse estudo carrega uma série de limitações em seu desenho, mas trata de elevado número de pacientes e seus resultados não podem ser desprezados.

Previamente à publicação do estudo de Landoni, outras duas metanálises^{23, 24} incluindo estudos comparando os resultados em CRVM com uso de anestésicos halogenados não exibiram benefícios consistentes em termos de mortalidade e ocorrência de IAM pós-operatório. Symons *et al.*²³ identificaram 27 estudos em pacientes submetidos à CRVM com e sem CEC, todos eles comparando uma técnica de TIVA com uso de anestésico halogenado (desflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano). O grupo que recebeu anestésicos halogenados ressaltou índice cardíaco significativamente superior ao grupo TIVA no período pós-CEC, redução de necessidade de suporte inotrópico, do tempo de ventilação mecânica, do tempo de internação hospitalar e da dosagem de troponina no período pós-operatório. Entretanto, não houve diferença no que se refere à taxa de mortalidade e à ocorrência de IAM pós-operatório. Yu *et al.*²⁴ encontraram 32 estudos nos quais era possível identificar um ou mais grupos de pacientes candidatos à CRVM com técnica anestésica envolvendo uso de anestésicos halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano e sevoflurano) e grupos-controles de TIVA com o total de 2.841 pacientes alocados. Esses autores referiram redução estatisticamente significativa na diminuição de dosagem de troponina no pós-operatório no subgrupo de pacientes que usaram desflurano e sevoflurano, suscitando a possibilidade de diferença entre o potencial protetor entre os anestésicos halogenados. No subgrupo que usou enflurano, houve aumento significativo na taxa de IAM pós-operatório, levantando a dúvida se esse halogenado específico é dotado de capacidade de

indução de condicionamento miocárdio e proteção cardíaca. Houve baixa incidência de mortalidade de todas as causas no grupo randomizado para uso de anestésicos halogenados, mas tal diferença não atingiu significância estatística.

Todos esses estudos carregam limitações inerentes à metodologia de trabalho utilizada. A agrupação de pequenos trabalhos de instituições diferentes, em épocas diferentes, com protocolos de tratamento diversos e a realização de alguns deles mesmo antes do conhecimento da ocorrência de pré-condicionamento anestésico dificultam as conclusões em relação à aplicação clínica do fenômeno de condicionamento miocárdico anestésico.

PÓS-CONDICIONAMENTO

Para obtenção de seu potencial cardioprotetor, o pré-condicionamento deve ser implementado antes da injúria isquêmica, o que limita sua aplicação a situações em que o período de isquemia possa ser antecipado, como é o caso da cirurgia cardíaca. Grande esforço tem sido despendido no estudo da instituição tanto do condicionamento isquêmico como anestésico após o ápice do período isquêmico ou durante a reperfusão. Tal medida terapêutica tem sido chamada de pós-condicionamento, conceito inicialmente introduzido por Zao *et al.*²⁵, que demonstraram redução da área de infarto com a instituição de três períodos de 30 segundos de oclusão da artéria descendente anterior posteriormente ao período de oclusão sustentada de uma hora. A aplicação desse protocolo proporcionou aos autores resultados em termos de redução da área de infarto semelhantes aos encontrados em estudos experimentais com o pré-condicionamento isquêmico.

Analogamente ao condicionamento isquêmico, os anestésicos halogenados têm comprovado potencial cardioprotetor quando instituídos durante o período de reperfusão, o que tem sido chamado de pós-condicionamento anestésico.

O fenômeno de pós-condicionamento acontece num estágio precoce da reperfusão e envolve diversos mediadores: adenosina, a via do óxido nítrico e do GMPc, canais de potássio ATP-dependentes mitocondriais e vias de cinases de reperfusão (através da PI3-K/Akt e MAP cinases).²⁶ A maioria das intervenções que minimizam a destruição celular causada pela reperfusão parece ser mediada pela indução

da síntese de óxido nítrico. A indução da via de pós-condicionamento pela bradicinina também parece ser mediada pela ativação do óxido nítrico sintase.²⁶

Outro mecanismo de ativação do pós-condicionamento depende da ativação dos canais de potássio ATP-dependentes nas mitocôndrias. O uso de agentes que bloqueiam esses canais (como a glibenclamida) é capaz de abolir o efeito protetor isquêmico. Outra via fundamental é pela ativação da proteína cinase dependente de cGMP (PKG). Os efeitos de muitas intervenções realizadas no momento de reperfusão baseiam-se na ativação dessas chamadas “vias de sobrevivência” dos tecidos em sofrimento. Essas vias incluem a sinalização mediada pela insulina e outros fatores de crescimento. É importante enfatizar a importância da manutenção de um meio ácido durante a reperfusão como mecanismo que reduz a depuração de substâncias cardioprotetoras que estão presentes no tecido em sofrimento, evitando a lesão celular irreversível.

Acredita-se que os períodos curtos de isquemia mantêm o pH tecidual baixo enquanto o coração passa a ser reoxigenado. Em meio ácido, não há a formação de poros na membrana mitocondrial, que levariam essa estrutura intracelular à destruição. O pH baixo inibe a formação de poros, enquanto a transdução de sinais intracelulares ativada pela isquemia pode condicionar o coração.

ANTICONDICIONAMENTO

Já foram descritos elementos que são capazes de retardar ou mesmo contrapor o desenvolvimento do pré-condicionamento. O envelhecimento, por exemplo, já foi descrito em algumas espécies animais como um impedimento. No entanto, ainda não há evidências de que o envelhecimento possa ser um fator restritivo ao pré-condicionamento em humanos.²⁷

Em pacientes diabéticos, comumente encontrados no grupo de coronariopatas, o pré-condicionamento também pode ser inibido. Esses pacientes apresentam mais suscetibilidade do coração às lesões induzidas pelo processo de isquemia/reperfusão, sugerindo interferência do diabetes nas vias da cardioproteção. Não está claro se toda a cascata está corrompida nesse perfil de pacientes ou se isso ocorre em apenas um passo do processo. Em trabalhos experimentais, houve a necessidade de expor o coração ao maior número de eventos isquêmicos para

que o coração diabético pudesse adaptar-se e promover o pré-condicionamento.

Também em pacientes diabéticos, o uso de certas classes de drogas pode contrapor-se ao desenvolvimento do fenótipo protetor. A abertura dos canais de potássio ATP-dependentes é um passo crítico na via de sinalização para deflagrar o processo. Muitos coronariopatas também diabéticos são tratados com bloqueadores dos canais de potássio (glibenclamida, tolbutamida), que estimulam a liberação de insulina pelo pâncreas. O uso de secretagogos de insulina pelos diabéticos parece aumentar seu risco cardiovascular. Essas drogas aumentam a mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos à angioplastia.²⁶ Esses pacientes seriam resistentes a qualquer técnica de condicionamento que dependesse da ativação dos canais de potássio. Ao contrário da glibenclamida, o uso de um antagonista mais seletivo para os canais de potássio nas ilhotas pancreáticas, como a glimepirida, parece promover menos interferência nas vias de sinalização.

Existem diversos agentes que são capazes de bloquear o pré-condicionamento isquêmico, como inibidores de cinases e antagonistas de receptores opioides.²⁸ Os receptores do subtipo $\delta 1$ parecem ser os principais envolvidos no mecanismo de condicionamento.²⁹

Esses agentes podem eliminar a proteção induzida pelo pré-condicionamento, sem, no entanto, aumentar a área de infarto no coração não pré-condicionado. O coração voltaria ao seu estado basal, sujeito a um evento isquêmico sem a adaptação, como um estado não condicionado. É importante salientar o fato de que a ativação de um determinado receptor, mesmo que temporária, pode regredir o tecido cardíaco a um estado não condicionado, aumentando a vulnerabilidade à necrose tecidual.

PRÉ-CONDICIONAMENTO ANESTÉSICO EM CIRURGIA NÃO CARDÍACA

Apesar de a *American Heart Association/American College of Cardiology*³⁰ indicar o uso de anestésicos halogenados no peroperatório de cirurgia não cardíaca em pacientes de alto risco para isquemia miocárdica, não existem dados na literatura que defendam o uso de tal estratégia de maneira definitiva. O benefício demonstrado em pacientes submetidos à CRVM sem CEC com uso de anestésicos halogenados pode inferir a possibilidade de extensão de tal bene-

fício a pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. Entretanto, essa afirmativa ainda aguarda confirmação por ensaios clínicos.

Fochi *et al.*³¹, em metanálise incluindo 79 estudos envolvendo 6.219 pacientes em cirurgia não cardíaca (2.768 pacientes para TIVA e 3.541 para desflurano ou sevoflurano em seu plano anestésico), não registraram a ocorrência de IAM ou morte no pós-operatório em nenhum dos grupos. Deve ser ressaltado que nenhum dos estudos alocados foi realizado com o intuito de avaliar a ocorrência de eventos cardíacos maiores.

PERSPECTIVAS

São crescentes as evidências de que a deflagração de mecanismos adaptativos em nível celular desencadeados, seja pelo insulto isquêmico seja pelo uso de drogas, é uma via de atuação promissora no atendimento a pacientes de alto risco de desenvolvimento de isquemia miocárdica.

Novas linhas de pesquisa indicam que tais mecanismos adaptativos não estão presentes exclusivamente nos cardiomiócitos, mas em outros tipos de células, como cérebro, retina, medula espinhal, fígado, rim, estômago e intestino.³²⁻³⁵ Sendo assim, a atuação pelos mecanismos de pré e pós-condicionamento podem inibir ou atenuar a lesão de isquemia-reperusão em outros órgãos, o que se tem chamado de condicionamento remoto.

A confirmação dessas propriedades em estudos prospectivos randomizados e multicêntricos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e não cardíaca abre inúmeras possibilidades de atuação. A aplicação de técnicas de pré e pós-condicionamento em transplantes, por exemplo, oferece nova janela de atuação, que pode influenciar de maneira objetiva a função dos diversos órgãos no receptor.

CONCLUSÃO

Os anestésicos halogenados, os opioides e as estatinas mimetizam o pré-condicionamento isquêmico, um poderoso fenômeno cardioprotetor descrito há mais de 20 anos, que representa resposta adaptativa celular a curtos períodos de isquemia, promovendo proteção contra um período de isquemia prolongado subsequente. Uma questão chave é quando os efeitos cardioprotetores desses anestésicos são clinicamen-

te aplicáveis e associados à melhora da função cardíaca e, conseqüentemente, melhor prognóstico em pacientes com doença coronariana.

Os dados disponíveis na literatura atualmente comprovam a ideia de que esses efeitos protetores dos anestésicos são dependentes da interação de fatores, que incluem protocolos de administração, escolha de agentes específicos, uso concomitante de outras drogas e o manuseio adequado das variáveis determinantes da balança oferta/consumo de oxigênio.

Aguarda-se a realização de grandes estudos randomizados e multicêntricos incluindo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e pacientes de alto risco submetidos à cirurgia não cardíaca, para demonstração definitiva da aplicação clínica dessas propriedades de cardioproteção induzidas pelo condicionamento anestésico.

REFERÊNCIAS

1. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*. 1990; 72:153-84.
2. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996; 335:1713-20.
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74:1124-36.
4. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditionamento. *Am J Physiol*. 1991; 260:H796-804.
5. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 1993; 72:1293-9.
6. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with Volatile Anesthetics: Mechanisms and Clinical Implications. *Anesth Analg*. 2005; 100(6):1584-93.
7. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003; 83:1113-51.
8. Pasqualin RC, Auler JOC. Proteção Miocárdica pelo Pré- e Pós-Condicionamento Anestésico. *Rev Bras Anestesiologia*. 2008; 58:506-19.
9. Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC. Proteção Miocárdica em Cirurgia Cardíaca. *Rev Bras Anestesiologia*. 2005; 55(5):558-74.
10. Huffmyer J, Raphael J. Physiology and Pharmacology of Myocardial Preconditioning and Postconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 13:5-18.
11. Wright DG, Lefer DJ. Statin mediated protection of the ischemic myocardium. *Vascul Pharmacol*. 2005 Apr-May; 42(5-6):265-70.

12. Wartier DC, Al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology*. 1988; 69:552-65.
13. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87:1182-90.
14. De Hert S, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004; 101:299-310.
15. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002; 97(1):42-9.
16. De Hert S, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003; 99:314-23.
17. Van der Linden P, Daper A, Trenchant A, De Hert S. Cardioprotective effects of volatile anaesthetics in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2003; 99:516-7.
18. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2003; 99:826-33.
19. Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arca M, Fusco D, Rosato S, et al. The Italian CABG Outcome Study: Short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29:56-62; discussion 62-4.
20. Bignami E, Landoni G, Fochi O, Calabro MG, Scandroglio AM, Mizzi A, et al. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery: A metaregression on 34,310 Italian patients. *Milan: SMART*; 2008.
21. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 21:502-11.
22. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 21:664-71.
23. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetics agents during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006; 97:127-36.
24. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: A meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006; 53:906-18.
25. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: a comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285:H579-H588.
26. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev*. 2007 Dec; 59(4):418-58.
27. Downey JM, Cohen MV. Why do we still not have cardioprotective drugs? *Circ J*. 2009; 73:1171-7.
28. Downey LM. Anti-Preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95:11.
29. Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM, Smith RM, Yellon DM, Opie LH. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2000 Feb; 95(1):1-10; discussion 11.
30. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007; 116:e418-e499.
31. Fochi O, Bignami E, Landoni G, Pappalardo F, Calabrò MG, Giardina G, et al. Cardiac Protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery: A meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2007; 73:26.
32. Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem*. 2001; 276:11870-6.
33. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, Shapiro JJ. Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail*. 1999; 21(2):135-45.
34. Cheung RT. Ischemic preconditioning and tolerance in human brain. *Stroke*. 2000; 31:2272-3.
35. Nilsson B, Friman S, Gustafsson BI, Delbro DS. Preconditioning protects against ischemia/reperfusion injury of the liver. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4(1):44-9.