

Pré-Condicionamento na Lesão por Isquemia-Reperfusão

Preconditioning in Ischemia-Reperfusion Lesion

Mariana Gatto,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,¹ Luana Urbano Pagan,¹ Mariana Janini Gomes,² Marina Politi Okoshi¹

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Botucatu, SP - Brasil
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,² Boston, MA - EUA

Minieditorial referente ao artigo: O Pré-Condicionamento com Dexmedetomidina Reduz a Lesão de Isquemia-Reperfusão do Miocárdio em Ratos, Inibindo a Via PERK

A cardiopatia isquêmica é caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo miocárdico, que reduz a relação entre oferta e demanda de oxigênio. A condição atrai a atenção da comunidade científica devido a sua grande incidência, elevada morbidade e mortalidade, e alto custo terapêutico.¹ O tratamento envolve, primariamente, a revascularização miocárdica. Paradoxalmente, a reperfusão e restabelecimento do fluxo sanguíneo podem causar dano adicional, chamado de injúria miocárdica da isquemia-reperfusão (IR).² Muitos mecanismos estão implicados na injúria da IR como, por exemplo, alterações na homeostase iônica, desajuste no trânsito intracelular de cálcio, disfunção metabólica e mitocondrial, e aumento da inflamação e da produção de espécies reativas do oxigênio.^{3,4} Esses fatores podem contribuir para o aumento da área de necrose miocárdica, do desenvolvimento de insuficiência cardíaca pós-isquemia, e do risco de morte.³

Em meados da década de 80, foi descrito o pré-condicionamento isquêmico, que consiste na aplicação de curtos períodos de isquemia coronária alternados com reperfusão; quando antecede período isquêmico maior, o pré-condicionamento isquêmico reduz o tamanho do infarto.^{5,6} O efeito benéfico do pré-condicionamento isquêmico foi demonstrado em pacientes acometidos por angina; quando os mesmos evoluíram para infarto do miocárdio, apresentaram menor tamanho da área infartada e melhor evolução clínica que pacientes assintomáticos antes do infarto.^{7,8} Adicionalmente, o pré-condicionamento de ratos com estresse físico agudo anteriormente ao período de isquemia e reperfusão reduziu o tamanho do infarto e melhorou os parâmetros hemodinâmicos.⁹

Atualmente, métodos de isquemia-reperfusão têm sido utilizados experimentalmente para avaliar se diferentes terapias farmacológicas e não farmacológicas são efetivas em

proteger o coração de eventos isquêmicos e da reperfusão. Entretanto, investigações conduzidas com fármacos como atorvastatina, anti-inflamatórios, ou antioxidantes não resultaram em cardioproteção após isquemia miocárdica.¹⁰ O ensaio clínico multicêntrico CIRCUS avaliou os efeitos da administração de ciclosporina A antes de intervenção percutânea para revascularização de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Embora tenha ocorrido redução da área infartada, não houve melhora clínica a longo prazo.¹¹ Atualmente, não existem fármacos específicos para prevenir ou atenuar a lesão da IR.

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista do receptor α_2 -adrenérgico utilizado na prática clínica para induzir, principalmente, analgesia e sedação. Em estudo experimental, o pré-condicionamento com DEX melhorou a função ventricular esquerda de ratos.¹² Entretanto, os mecanismos moleculares relacionados com a cardioproteção induzida pela DEX ainda não estão completamente esclarecidos. Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, lemos com grande interesse o estudo de Chen et al.,¹³ que avaliaram os efeitos protetores da administração de DEX previamente à isquemia-reperfusão do miocárdio de ratos. O tratamento com DEX melhorou variáveis hemodinâmicas e de função cardíaca e atenuou a área infartada em comparação aos animais não tratados. A melhora cardíaca foi relacionada com redução de apoptose miocárdica, constatada por análises morfológicas e pela inibição da expressão de proteínas da via apoptótica PERK/eIF2 α /TCF-4/CHOP. Os autores também observaram redução da expressão da proteína GRP78, importante marcador de estresse do retículo endoplasmático.

Os resultados são instigantes e mostram a necessidade de estudos adicionais para melhor esclarecer os efeitos moleculares da dexmedetomidina na cardioproteção após lesão miocárdica induzida por isquemia seguida de reperfusão.

Palavras-chave

Condicionamento Físico Animal; Tratamento Farmacológico; Reperfusão Miocárdica; Isquemia Miocárdica; Apoptose; Ratos.

Correspondência: Mariana Gatto •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu
Faculdade de Medicina - Rua Prof. Armando Alves, s/n. CEP 18618-687,
Rubião Junior, Botucatu, SP - Brasil
E-mail: mariana.gatto@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210908>

Referências

1. Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Semin Nucl Med.* 2020 May;50(3):195–207.
2. Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Apr;13(4):193–209.
3. Sprick JD, Mallet RT, Przyklenk K, Rickards CA. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. *Exp Physiol.* 2019;104(3):278–94.
4. Xu J, Hu H, Chen B, Yue R, Zhou Z, Liu Y, et al. Lycopene Protects against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Alleviating ER Stress Induced Apoptosis in Neonatal Mouse Cardiomyocytes. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136443.
5. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):1124–36.
6. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993 Mar;87(3):893–9.
7. Muller DW, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Gorman L, George BS, et al. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *Am Heart J.* 1990 Feb;119(2 Pt 1):224–31.
8. Eitel I, Thiele H. Cardioprotection by pre-infarct angina: training the heart to enhance myocardial salvage. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2013 Nov;14(11):1115–6.
9. Imani A, Parsa H, Chookalaei LG, Rakhshan K, Golnazari M, Faghihi M. Acute Physical Stress Preconditions the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury Through Activation of Sympathetic Nervous System. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):401–8.
10. Hausenloy DJ, Erik Bøtker H, Condorelli G, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Heusch G, et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 1;98(1):7–27.
11. Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015 Sep 10;373(11):1021–31.
12. Dong J, Guo X, Yang S, Li L. The effects of dexmedetomidine preconditioning on aged rat heart of ischaemia reperfusion injury. *Res Vet Sci.* 2017 Oct;114:489–92.
13. Chen Y, Cao S, Chen H, Yin C, Xu X, Yang Z. Dexmedetomidine Preconditioning Reduces Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting the PERK Pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(6):1134-1144.

