

# Atualidade do Pré-Condicionamento e Proteção Renal

---

*Pedro Thadeu Galvão Vianna\**

### **Introdução**

A lesão isquêmica do rim é associada de alta morbidade e mortalidade. Melhora na capacidade deste órgão para tolerar esta lesão isquêmica terá implicações clínicas importantes.

Até a presente data os fármacos usados para proteção renal têm apresentado resultados desapontadores. Com a pesquisa de Murry e col<sup>1</sup> surgiu grande potencial na proteção de órgãos por meio do denominado pré-condicionamento isquêmico. Consistiu este estudo de 4 ciclos de 5 minutos, alternados entre isquemia/reperfusão da artéria coronária antes da oclusão coronariana pelo período de 40 minutos. O resultado foi a redução na área de infarto em 75% no grupo de cães que sofreram a influencia destes pequenos períodos de oclusões prévias e que passou a ser denominado pré-condicionamento(PC). Demonstrou-se haver PC isquêmico em praticamente todos os mamíferos<sup>2,3</sup> e em vários órgãos como coração, intestino delgado, músculo esquelético, fígado, cérebro e rins. Sabe-se, também, que este PC tem dois períodos<sup>2</sup>. O primeiro, é chamado de inicial ou PC clássico e que produz proteção do órgão imediatamente após o estímulo pré-condicionante e o segundo é o PC tardio que surge até 72 horas após o emprego do PC. Foi também observado que o PC isquêmico é capaz de causar proteção tecidual em local distante do em que se realizou o PC<sup>2</sup>.

De interesse para a anestesiologia é o acúmulo de conhecimento acerca do mecanismo molecular atuando no pré-condicionamento mostrando a possibilidade de modulação da isquemia/reperfusão via ação de fármacos, e, entre estes, os anestésicos inalatórios e os opióides (tabela 1)<sup>3</sup>. Este pré-condicionamento passou a ser chamado de farmacológico.

---

\* Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP

**Tabela 1** - Fármacos com capacidade para produzirem ou inibirem o pré-condicionamento farmacológico (PCF)

<b>Causam o PCF</b>	<b>Inibem o PCF</b>
Agonistas receptores da Adenosina Adenosina	Antagonistas dos receptores da Adenosina Teofilina, aminofilina, bamifilina
Aumentam a adenosina endógena Dipiridamidamole	
Abrem o canal de $K_{ATP}$ Nicorandil Diazoóxido	Bloqueiam o canal de $K_{ATP}$ Glibenclamida
Agonistas opióides Morfina Fentanil	Antagonistas dos receptores opióides Naloxona
Agonistas dos receptores $\alpha_1$ adrenérgicos Fenilefrina Noradrenalina	Antagonistas dos receptores $\alpha_1$ adrenérgicos Fentolamina
Agonistas dos receptores $\alpha_1$ adrenérgicos Isoproterenol	Antagonistas dos receptores $\alpha_1$ adrenérgicos
Agonista do receptor $\alpha_2$ adrenérgico Bradicinina	
Inib enz conversora da angiotensina (ACE) Captopril Lisinopril	
Antagonista do receptor Angiotensina II Losartan	
Anestésicos Inalatórios Isoflurano Halotano Sevoflurano Enflurano Desflurano	Anestésicos venosos Tiopental R-cetamina Pentobarbital
Doador de óxido nítrico Nitroglicerina	
Estatinas Prevastatina	
Etanol Vinho (Resveratrol)	
Corticosteroides	Inibidores da Cox-2 Celecoxib
Eritropoetina e análogos	

**Como agiria o pré-condicionamento isquêmico e/ou farmacológico?**

A primeira e mais poderosa substância identificada foi a *adenosina nucleosida endógena*. Em 1991, descobriu-se que a estimulação do receptor  $A_1$  é essencial para a proteção do órgão no

PC isquêmico e a injeção venosa deste fármaco causou o PC farmacológico, cujo resultado foi semelhante ao do PC isquêmico<sup>4</sup>. Posteriormente, foi observado *in vivo* e *in vitro* que a estimulação do receptor  $A_3$ , também contribuía para o pré-condicionamento (PC). No PC várias substâncias são liberadas ativando complexa cascata de substâncias incluindo-se, a cinase-fosfadil-inositol-3 (cinase  $PI_3K$ ), a proteína cinase C (PKC), a proteína tirosina cinase (PTC), as cinases mitogénas-proteínas-ativadas (MAPKs). Estas cinases irão inibir a abertura do poro com permeabilidade transitória da mitocôndria (MPTP) via canal de potássio dependente da adenosina trifosfato na mitocôndria ( $mitoK_{ATP}^+$ ) e ROS (reactive oxygen species). Há, também, a liberação de várias outras substâncias, como a bradicinina, os opióides endógenos, a noradrenalina e o ROS. Após a fase de liberação destas substâncias, é produzida no espaço intracelular a enzima intracelular cinase C (PKC). A PKC é mediada via cinase-fosfadil-inositol-3 ( $PI_{3K}$ ). A  $PI_{3K}$  vai ativar a cinase serina/treonina denominada Akt. Esta por sua vez inativa a cinase-3 pro-apoptótica glicogênio sintetase ( $GSK-3$ ). Em alguns modelos, a inibição da PKC irá abortar o pré-condicionamento (PC). Isto é sugestivo de que a PKC age no pré-condicionamento (PC), como mediador. Estão também envolvidas no processo do pré-condicionamento, subfamílias das MAPKs, como a cinase com receptor extracelular (ERK), cinase c-jun (JNK) e a MAPK p38.

No coração, o canal de potássio dependente da adenosina trifosfato (canal de  $K_{ATP}^+$ ) é essencial ao mecanismo de proteção do pré-condicionamento. O canal de  $K_{ATP}$  abre-se com o declínio de ATP. Há canais localizados no sarcolema (canal do  $sarcK_{ATP}^+$ ) e na mitocôndria (canal da  $mitoK_{ATP}^+$ ). Ambos os canais são bloqueados pela *glibenclamida*, mas, somente a  $mitoK_{ATP}$  é bloqueada pela 5-hidroxidecanoato (5-HD). O diazóxido abre o canal  $mitoK_{ATP}^+$  com maior afinidade do que o  $sarcK_{ATP}^+$ . Isto mostra que estes canais apresentam diferenças farmacológicas. A administração de diazóxido mimetiza o pré-condicionamento e o 5-HD causa inibição deste fenômeno. A proteção do órgão causada pelo pré-condicionamento pode ser completamente bloqueada pela administração da *glibenclamida*. Isto demonstra a importância destes canais para o pré-condicionamento (PC).

Finalmente, os efetores finais do PC denominados proteínas do choque térmico (“heat shock protein” – HSP)  $HSP_{27}$  e  $HSP_{70}$  são responsáveis pela inibição da troca sódio/hidrogênio, pela prevenção do edema osmótico e da destruição do cito-esqueleto. Estes efeitos irão preservar a célula e evitar a apoptose, na fase da reperfusão.

### Pré-condicionamento clássico ou farmacológico na isquemia-perfusão renal<sup>5</sup>

O precursor do óxido nítrico L-arginina foi usado sob a forma de infusão e quando injetado antes da isquemia-reperfusão causou proteção a função tubular e a glomerular<sup>6</sup>.

No pré-condicionamento renal foi observado que houve aumento da expressão indutora do óxido nítrico sintase (iNOS), do NOS endotelial (eNOS) e da expressão da proteína do choque de calor ( $HSP_{25}$ ). O tratamento com N $\beta$ -nitro-L-arginina (L-NNA) que é inibidor da síntese de NO, torna o rim mais vulnerável ao episódio isquêmico<sup>7</sup>.

O resveratrol é um composto fenólico, disponível na uva e no vinho possuindo diversas ações bioquímicas e fisiológicas, incluindo efeitos estrogênicos, antiplaquetários e antiinflamatórios. Foi demonstrado que o resveratrol tem ação protetora nos rins, coração e cérebro após o episódio de isquemia-reperfusão. O possível mecanismo do pré-condicionamento do resveratrol é o aumento da produção de NO<sup>8</sup>.

Atualmente, a eritropoetina (EPO) tem sido alvo das atenções dos pesquisadores sobre a sua utilização como protetor de órgãos<sup>9</sup>. Relacionado a este efeito protetor está o mecanismo de



oxi-redução do óxido nítrico, do ROS (reactive oxygen species) e dos fatores de crescimento induzidos pela hipoxia (“hypoxia inducible factor”- HIF e o “vascular endotelial growth factor” – VEGF). Havendo, também, o envolvimento da EPO na complexidade do episódio isquemia-reperusão. Estudos comprovam o efeito protetor da eritropoetina no cérebro<sup>10</sup> e no coração<sup>11</sup>. O mesmo acontece no rim<sup>12</sup> quando foram usados 300 U.kg<sup>-1</sup> de eritropoetina, antes da isquemia (45 minutos de clampeamento bilateral das artérias renais) e após a reperusão. A EPO causou proteção renal avaliada pela histologia, pela concentração da creatinina plasmática e pela inibição da ativação *in vivo* das caspases -3, -8 e -9. Do ponto de vista clínico, o resultado mais relevante nesta pesquisa, foi a proteção renal observada 30 minutos após a reperusão. Outra pesquisa<sup>13</sup> mostrou que na isquemia-reperusão a eritropoetina tem efeito protetor renal com o aumento da HSP<sub>70</sub>. Deve ser enfatizado que este efeito protetor tecidual da eritropoetina é independente da sua ação hematopoética. Isto foi demonstrado por Leist e col<sup>14</sup> que observaram acentuado efeito neuroprotetor ao usarem a EPO carbamilada (CEPO) que não possui ação eritropoética. Com os resultados da EPO e da CEPO fica aberta a perspectiva de novas estratégias terapêuticas na medicina regenerativa. Devido a esta capacidade de diretamente proteger o rim e preservar a função renal, o tratamento com a EPO pode representar novo alento na conduta para minimizar os efeitos das lesões causadas pela isquemia-reperusão.

### Referências Bibliográficas

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA – Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986;74:1124-1136
2. Riksen NP, Smits P, Rongen GA – Ischaemic preconditioning: from molecular characterition to clinical application – part I *J Med*, 2004;62:353-362
3. Riksen NP, Smits P, Rongen GA – Ischaemic preconditioning: from molecular characterition to clinical application – part II *J Med*, 2004;62:409-423
4. Liu GS, Thornton J, Winkle DM van, Stanley AW et al – Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A<sub>1</sub> adenosine receptor in rabbit heart. *Circulation*, 1991;84:350-356
5. Bonventre JV – Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002;11:43-48
6. Dagher F, Pollina RM, Rogers DM, Gennaro M et al – The value and limitations of L-arginine infusion on glomerular and tubular function in the ischemic/reperfused kidney. *J Vasc Surg*, 1995;21:453-459
7. Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI et al – Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem*, 2003;278:27256-27286
8. Chander V, Chopra K – Role of nitric oxide in resveratrol-induced renal protective effects of ischemic preconditioning. *J Vasc Surg* 2005;42:1198-1205
9. Brines M, Cerami A – Discovering erythropoietin’s extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. *Kidney Int*, 2006; 70:246-250
10. Digicaylioglu M, Lipton SA – Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF $\kappa$ B signaling cascades. *Nature*, 2001;412:641-647
11. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU et al – A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest*, 2003;112:999-1007
12. Sharples EJ, Patel N, Brown P, Mota-Philipe et al – Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15:2115-2124
13. Yang CW, Li C, Jung JY, Shin SJ et al – Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB J*, 2003; 17:1754-5
14. Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R et al – Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science*, 2004; 305:239-242