

Anestesia Inalatória e Proteção de Órgãos: A Importância do Pré-Condicionamento 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 terá implicações clínicas importantes.

Até a presente data os fármacos usados para proteção renal tem apresentado resultados desapontadores. Com a pesquisa de Murry e col¹ 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^{2,3} e em vários órgãos como coração, intestino delgado, músculo esquelético, fígado, cérebro e rins. Sabe-se, também, que este PC tem dois períodos². 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 PC².

De interesse para a anestesiologia é o acúmulo de conhecimento acerca do mecanismo molecular atuando no PC mostrando a possibilidade de modulação da isquemia/reperfusão via ação de fármacos, e, entre estes, os anestésicos inalatórios³. Este PC produzido por medicamento passou a ser chamado de pré-condicionamento farmacológico.

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

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 isquêmico⁴. 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 mitógenas- proteínas-ativadas (MAPKs). Estas cinases irão inibir a abertura do poro com permeabilidade transitória da mitocôndria (MPTP) via canal de potássio dependente da adenosina trifosfatona mitocondria ($mitoK^+_{ATP}$) 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-hidroxicanoato (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.

Ação dos anestésicos inalatórios (AI) na proteção renal

Julier e col⁵ realizaram a primeira pesquisa mostrando o efeito do pré-condicionamento do sevoflurano sobre a função renal e o miocárdio. Os pacientes foram submetidos a circulação extracorpórea para cirurgia cardíaca e foram divididos em grupo placebo (sem sevoflurano) e grupo com sevoflurano 4 vol %. O estudo foi duplo-cego e multicêntrico. Para avaliação da função renal foi usada a cistatina C e a creatinina sérica. No posoperatório os valores da cistatina C foram menores nos pacientes submetidos ao sevoflurano.

Os mecanismos de proteção de órgãos pelos anestésicos voláteis ainda não estão esclarecidos e os estudos sobre o assunto são escassos⁵⁻⁸. Pesquisas tem mostrado que os anestésicos voláteis protegem o coração via ativação dos canais de potássio dependente da adenosina trifosfato (K^+_{ATP}). Nos rins, é provável que este mecanismo não esteja envolvido. Isto porque Lee e col⁶ usando a *glibenclamida* (bloqueador dos canais de K^+_{ATP}) não conseguiram atenuar a proteção renal causada pelo sevoflurano. Outro fato observado pelos autores foi que os anestésicos inalatórios (halotano,



sevoflurano, isoflurano e desflurano) só produzem proteção renal quando utilizados durante a isquemia-reperusão. A provável explicação deste fato é o bloqueio da resposta inflamatória causada pelos AI. No período de reperusão ocorre importante lesão tubular renal determinada pela resposta inflamatória. Após a isquemia, a reperusão produz ativação de vários fatores de transcrição, incluindo o fator nuclear (NF)- κ B, que por sua vez altera a transcrição de múltiplos genes associados com a resposta inflamatória, incluindo-se a molécula com adesão celular (ICAM)-1, a interleucina (IL)-8, o fator de necrose tumoral (TNF). As Citocinas (p. ex. TNF- α), as quimiocinas (proteína monócita quimiotática [MCP]-1, a proteína inflamatória macrófaga [MIP]-2, a IL-8 e a proteína interferon- γ [IP]-10 são tóxicas para os túbulos renais. Promovem, também, a atração dos leucócitos para o local da lesão. Os autores usaram vários índices inflamatórios para avaliação da intensidade de reação e encontraram grande redução destes índices, principalmente, com o halotano, o sevoflurano e o isoflurano. Estes anestésicos inalatórios, também, causaram boa proteção renal após a isquemia-reperusão. O desflurano produziu menor bloqueio dos fatores de inflamação e conseqüentemente, menor proteção renal.

Pesquisa feita com o isoflurano⁷ mostrou a existência de pré-condicionamento (isoflurano 1,5 % por vinte minutos antes da isquemia renal) com este AI e proteção renal causada pela lesão da isquemia-reperusão. No grupo sem isoflurano, a creatinina sérica estava elevada e houve intensa lesão morfológica do tecido renal, 24 e 48 horas após a isquemia-reperusão. Foi também investigada a atividade das proteínas cinases de estresse. A JNK e a ERK estavam reduzidas no grupo submetido ao isoflurano. O mesmo não aconteceu com a p38. Possivelmente, a JNK e a ERK estejam envolvidas no mecanismo do pré-condicionamento do isoflurano.

Estudo⁸ em ratos, mostrou que o sevoflurano e o pré-condicionamento isquêmico não causaram proteção renal, determinada pela lesão da isquemia-reperusão. A possível causa deste resultado inusitado, provavelmente, seja o modelo experimental usado pelos pesquisadores, como, por exemplo, a realização de nefrectomia à direita 14 dias antes da realização do experimento.

Finalmente, este assunto é de suma relevância para a medicina e estudos encontram-se em estágio inicial, havendo necessidade de futuras pesquisas, para a completa elucidação do fenômeno, antes da sua utilização na prática clínica.

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 characteritron to clinical application – part I. *J Med*, 2004;62:353-362
3. Riksen NP, Smits P, Rongen GA – Ischaemic preconditioning: from molecular characteritron 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 A₁ adenosine receptor in rabbit heart. *Circulation*, 1991;84:350-356
5. Julier K, Silva R, Garcia C, Bestmann L et al – Preconditioning by sevoflurano decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology*, 2003;98:1315-1327
6. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH et al – Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*, 2004; 101:1313-1324
7. Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H, Matsumoto M et al – Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg* 2005;101:1584-1589
8. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Rasher K et al – Effect of sevoflurane preconditioning on ischemia/reperfusion injury in the rat kidney in vivo. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:319-326

