

LESÃO POR ISQUEMIA E REPERFUSÃO HEPÁTICA: REAÇÃO EM CADEIA CAUSADA PELA AÇÃO DE RADICAIS LIVRES DURANTE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Flávio da Cunha Medeiros¹

Marcello Hemiliano Silveira²

Maraíza Silva Gomes³

Resumo: O fígado é uma glândula do corpo humano com diversas funções primordiais para manutenção da homeostase. Ele possui funções metabólicas, devido seu envolvimento no processamento de nutrientes que são absorvidos no trato gastrointestinal. Além disso, o fígado detém função imunológica desempenhada pelas células de Kupffer que são macrófagos encontrados nos sinusóides hepáticos. Alguns procedimentos cirúrgicos que esse órgão é submetido podem resultar em lesões causadas por isquemia e reperfusão que acontecem por ação alteração do fluxo sanguíneo hepático. Cirurgias hepáticas como hepatectomia e transplante apresentam grande possibilidade de perda sanguínea que pode ser evitada pelo fechamento transitório dos vasos aferentes do fígado. A lesão causada por essa ausência e retorno de fluxo sanguíneo caracteriza a lesão por isquemia e reperfusão. A fisiopatologia dessa lesão parece estar envolvida com ações desencadeadas pelos radicais livres (EROS- espécies reativas de oxigênio) produzidos principalmente durante a reperfusão. As EROS além de diversas outras ações, são capazes de estimular um processo inflamatório mediado por neutrófilos. Além disso, nessa lesão é observada uma desordem na microcirculação hepática. O estudo dessa complexa lesão se justifica pela busca de entendimento completo da fisiopatologia da lesão e de novas estratégias para minimizar os danos causados durante as cirurgias hepáticas. Nosso estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica de artigos científicos sobre o assunto. As informações colhidas sumarizam os mecanismos envolvidos no desenvolvimento lesão bem como as possíveis estratégias de controle que vem sendo estudadas.

Palavras-Chave: Lesão hepática. Isquemia e Reperfusão. Processo oxidativo. Radicais livres. Antioxidantes.

Introdução

A lesão por isquemia e reperfusão hepática representa grande preocupação para área médica devido ao acometimento de um órgão de extrema importância para o corpo. O fígado é considerado a maior glândula do corpo humano, tendo uma de suas principais funções, a função metabólica. Histologicamente, o fígado é composto basicamente por células que são chamadas de hepatócitos, separadas por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e linfáticos. As substâncias que são produzidas ou recebidas pelos hepatócitos passam pelo espaço porta composto por uma vênula, uma arteríola e um ducto biliar. Entre as placas de hepatócitos são encontrados os sinusóides que contém em seu interior os macrófagos, assim, recebendo o

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da UNIFIMES - Centro Universitário de Mineiros. E-mail: flavio.cunha.medeiros@gmail.com

² Acadêmico do Curso de Medicina da UNIFIMES - Centro Universitário de Mineiros. E-mail marcellohs22.12@gmail.com

³ Professora da UNIFIMES - Centro Universitário de Mineiros. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. E-mail: maraiza@fimes.edu.br

nome de células de Kupffer, sendo elas responsável pela função imunologia do fígado (MOORE et al. 2014).

Todos os nutrientes absorvidos no trato gastrointestinal (TGI), com exceção dos lipídios, são levados diretamente aos hepatócitos por meio da circulação porta. Por meio da metabolização de nutrientes, o fígado converte esses nutrientes em glicogênio e os armazena para uma eventual necessidade. Outra importante função do fígado é a produção de bile, sendo esta produzida durante todo o dia, e entre as refeições é armazenada na vesícula biliar. Quando o alimento chega na parte duodenal do intestino delgado, a bile é secretada auxiliando na emulsificação das gorduras proporcionando uma melhor digestão dos alimentos (GUYTON, HALL. 2017).

O fígado apresenta elevada perfusão tecidual devido a um suprimento sanguíneo duplo. Uma das fontes de suprimento sanguíneo é a artéria hepática, que traz o sangue oxigenado, representando aproximadamente 25% do fluxo sanguíneo hepático. A segunda fonte é a veia porta, que drena a circulação esplênica e representa 80% desse fluxo. (TEOH, 2011).

Durante procedimentos cirúrgicos, a principal causa de lesão e complicação no fígado posteriormente à cirurgia, é o processo de reperfusão após um período de isquemia. Miranda et al. (2014) ressalta que, em 1980, a taxa de sobrevivência após transplantes hepáticos, era de apenas 50%, enquanto no ano de 1996, com o início das investigações de novas técnicas para evitar esse tipo de lesão passou-se a ter um índice de sobrevida de 85% após 1 ano da realização do procedimento e 75% após 5 anos da realização do procedimento, como demonstrado no gráfico 1. Ressalta ainda que a lesão por isquemia e reperfusão, é um fenômeno inevitável, de modo a sempre apresentar alguma lesão mesmo que mínima devido ao tempo sem oxigenação.

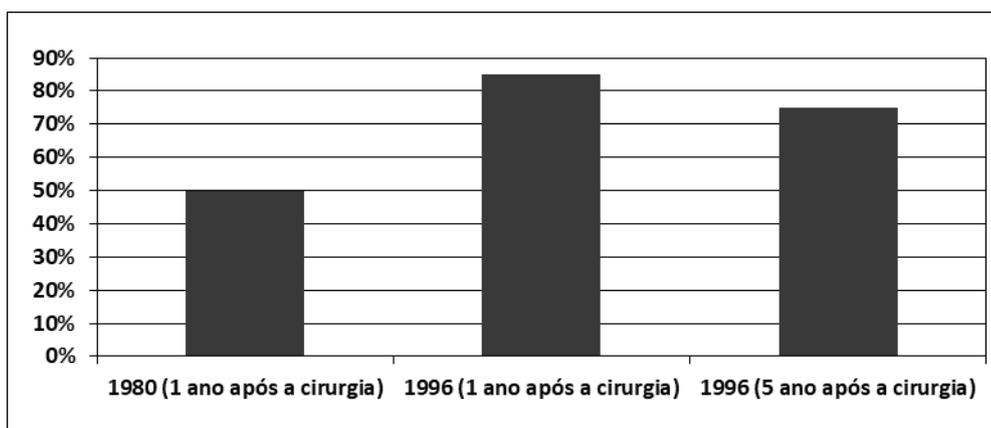


Gráfico 1: Taxa de sobrevivência após cirurgias hepáticas (MIRANDA et al, 2004).

As lesões por isquemia e reperfusão podem ocorrer de duas maneiras: lesão por isquemia e reperfusão hepática quente e a lesão por isquemia e reperfusão hepática fria. Tendo como mais comum a lesão quente, visto que esta, ocorre durante procedimentos como hepatectomia e transplantes hepáticos. As lesões desse tipo podem ser subdivididas em lesão precoce, que ocorre em menos de 2 horas após a reperfusão e lesão tardia, que ocorre de 6 a 48 horas após a reperfusão. Enquanto a lesão fria é causada durante o armazenamento do órgão para transplante (TEOH,2011).

Atualmente as informações acerca do assunto ainda são insuficientes. O estímulo de pesquisas em todo o mundo com o intuito de se encontrar novas técnicas e procedimentos para evitar a lesão por isquemia e reperfusão hepática é de grande relevância

Justificativa

A lesão hepática por isquemia e reperfusão representa um importante assunto a ser estudado visto que a mesma é a principal causa de complicações após grandes procedimentos cirúrgicos hepáticos como transplantes e hepatectomias. Esse processo é composto por complexas reações que envolvem respostas inflamatórias agudas e estresse oxidativo causado pela excessiva produção de radicais livres durante a reperfusão. Embora atualmente diversos estudos busquem técnicas capazes de reduzir os riscos de lesão por isquemia e reperfusão hepática durante procedimentos cirúrgicos, o tema apresentado ainda se encontra com poucas informações. E o entendimento dos processos fisiopatológicos ainda não foi completamente alcançado no meio acadêmico.

Objetivos

Reunir informações para melhor compreensão do processo de lesão hepática por isquemia e reperfusão bem como demonstrar alguns métodos preventivos que ajudam a evitar essa lesão. Desse modo, incentivar a pesquisa e desenvolvimento de técnicas e contribuam para a redução da lesão hepática durante a isquemia e reperfusão cirúrgica.

Metodologia

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica integrativa.

Os dados foram obtidos utilizando as seguintes palavras chave:

- Fisiologia hepática;
- Lesão hepática;
- Isquemia e reperfusão hepática;
- Processo oxidativo;
- Pré condicionamento isquêmico.

A busca foi realizada nas plataformas on-line de publicação científica disponíveis de maior relevância como: LILACS, OpenAIRE, MEDLINE, Scielo e PubMed. Sendo incluídos arquivos científicos confiáveis, com a presença de palavras chaves.

Entretanto, as informações foram analisadas em suas últimas publicações, ou seja, na mais atual, exceto em publicações menos recentes que detinham dados importantes para o desenvolvimento da revisão, que não eram apresentados nas publicações atuais. Além disso, não foram utilizados dados publicados ou informações publicadas em site sem caráter científico, como simples reportagem ou informativo.

Definição da lesão por isquemia e reperfusão

Durante procedimentos cirúrgicos realizados no fígado é comum a ocorrência de hemorragias (MYLONAS et al, 2015). A fim de minimizar esse tipo de intercorrência cirúrgica são utilizadas técnicas de clampagem, que permitem que o cirurgião execute o procedimento cirúrgico enquanto o pedículo responsável pela perfusão do segmento hepático está com o fluxo provisoriamente interrompido (PRINGLE, 1908). Segundo Seabra (2008), esse período de isquemia promovido pelo clameamento do pedículo hepático reduz o sangramento durante a cirurgia hepática reduzindo o dano no órgão. Segundo o autor os pacientes responderão melhor as lesões causadas pela isquemia e reperfusão do que os danos provenientes de hemorragias extensas.

Por outro lado, Silva Júnior et al. (2002) descrevem que embora o reestabelecimento do fluxo sanguíneo em órgãos isquêmicos, seja de grande importância para prevenir e evitar a lesão celular irreversível, esta acaba agravando a lesão celular isquêmica. De modo que a soma entre as lesões ocorridas durante o período de isquemia e o de reperfusão caracterizam a lesão por isquemia e reperfusão (I/R). Para exemplificar esta ideia, uma lesão induzida por 3 horas de isquemia intestinal seguida de uma hora de reperfusão são mais graves do que lesões induzidas por 4 horas de isquemia isolada. Deste modo, a lesão por I/R é o principal determinante de alterações na função hepática após uma hepatectomia. Essa lesão representa

ainda a causa primordial de disfunção após a enxertos e transplantes hepáticos nas duas primeiras semanas de pós-operatório. (CANEDO, et al. 2012).

Classificação das lesões por isquemia e reperfusão

A lesão por isquemia e reperfusão hepática pode ser classificada devido ao tipo de situação em que ocorrem. Sendo elas dois tipos: a lesão por isquemia e reperfusão hepática quente e a lesão por reperfusão hepática fria. Segundo Teoh (2011) a lesão por isquemia e reperfusão quente tem grande relevância clínica para cirurgia hepática, transplante de fígado, choque circulatório e alguns tipos de lesão por tóxicos, enquanto a lesão por reperfusão fria ocorre durante a preservação de órgãos para transplante.

Theo (2011) também ressalta a existência de duas fases distintas para lesões por isquemia e reperfusão hepática sendo elas: a fase precoce e a fase tardia. A fase precoce ocorre até 2 horas após a reperfusão, é corresponde a respostas produzidas pelas células de Kupffer e pelo estresse oxidativo liberado por citocinas pró-inflamatórias. Enquanto a fase tardia, corresponde a lesões causadas de 6 a 48 horas após a reperfusão, provocadas por uma desordem inflamatória mediada pelo recrutamento neutrofílico associado ao dano pela liberação de espécies reativas de oxigênio. Complementando essa ideia Miranda et al. (2004) afirma que as células de Kupffer isoladas de tecidos que sofreram lesões de isquemia e reperfusão liberam quantidades aumentadas de radicais livres denominados espécies reativas de oxigênio (ERO), além de existirem evidências de que essas células sejam as principais produtoras de citocinas em situações de isquemia e reperfusão hepática.

Durante os processos inflamatórios acarretados pela lesão por isquemia e reperfusão, são liberados níveis de interleucina 1 conhecidas por induzirem a produção de ERO por parte dos neutrófilos, além de estimular a síntese de TNF- α que acarreta uma maior liberação de interleucina 1, gerando assim um ciclo produtor de ERO. As células de Kupffer durante esse tipo de lesão agem de uma maneira semelhante, porém também são estimuladas pela liberação de interleucina 6 (KARATZAS et al. 2014).

Os efeitos da peroxidação lipídica representam uma das principais causas de lesão celular por isquemia e reperfusão exercida pelas ERO. Ocorre a formação de um radical hidroxila a partir do peróxido de hidrogênio, iniciando reações em cadeia que agem na destruição de ácidos graxos poli-insaturados presentes nas membranas celulares. O dano causado por essas reações organismo inicia um processo de defesa antioxidante, que tem a intensão de prevenir a formação de ERO (JAESCHKE; WOOLBRIGHT, 2012).

Eventos relacionados a ação e produção dos radicais livres

O início das respostas à isquemia parece estar envolvido com o comprometimento da mitocôndria. Em resposta à interrupção do suprimento de oxigênio a respiração celular é inibida na etapa da fosforilação oxidativa (KUKAN; HADDAD, 2001). O fluxo de elétrons é interrompido pela falta de um aceptor final (o próprio oxigênio), o que faz com que, seja reduzida a produção de adenosina-trifosfato (ATP). Assim, as células aumentam da glicólise anaeróbica e da fermentação láctica. Consequentemente, é observado nas células que sofreram isquemia, depleção dos estoques celulares de ATP, aceleração da glicólise, aumento da formação de lactato, e alterações na homeostase do H^+ , Na^+ e Ca^{2+} . A ausência de oxigênio juntamente com altas concentrações de cálcio contribui para formação do poro de transição de permeabilidade de membrana mitocondrial (Mitochondrial Permeability Transition- MPT) e a permeabilidade mitocondrial é alterada. Esse evento leva um maior influxo de solutos e menor viabilidade celular (KARATZAS et al., 2014). Alteração da homeostase das membranas mitocôndrias representa a maior fonte formadora de ERO (BARBOSA, et al. 2010)

Enquanto a síntese de ATP é interrompida durante a isquemia, os níveis de adenosina-monofosfato (AMP) aumentam. A AMP é rapidamente catabolizada em hipoxantina. Simultaneamente, ocorre a conversão de xantina deidrogenase, uma enzima responsável por metabolizar a hipoxantina por meio de dinucleotídeo fosfato de nicotinamida (NADH) em xantina-oxidase, a xantina oxidase necessita de oxigênio para metabolizar a hipoxantina. Sendo assim, no momento em que é fornecido o oxigênio por meio da reperfusão, ocorre a formação de espécies reativas de oxigênio como o radical superóxido que causarão a lesão tecidual ao fígado (SILVA; BELLIS, 2013).

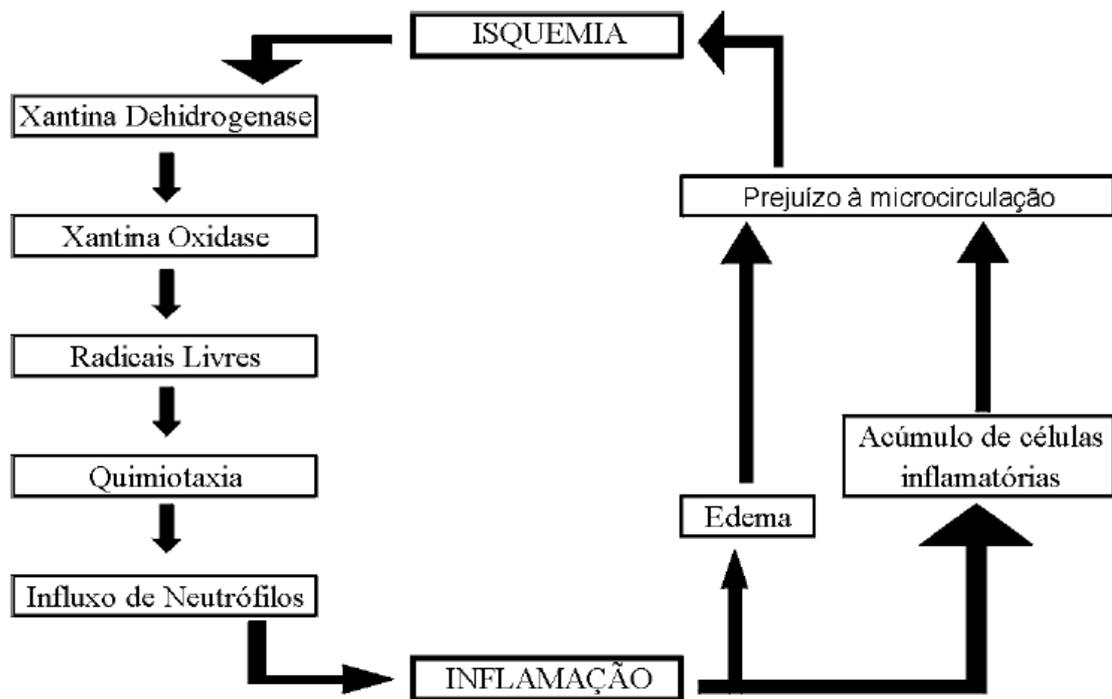


Figura 2: Sequência de eventos relacionando a lesão de isquemia e reperfusão e a lesão inflamatória (SILVA JUNIOR et al., 2002).

Na figura 2 pode-se observar que a ação de radicais livres estimula o processo de quimiotaxia, processo de estímulo da movimentação de células por meio de estímulos químicos, de modo a causar um influxo de neutrófilos nos hepatócitos lesados. Desse modo, acarretando em um processo inflamatório que por meio da formação de edema e o acúmulo de células inflamatórias levam a um prejuízo da microcirculação proporcionando mais isquemia celular no fígado reperfundido (SILVA JUNIOR et al., 2002).

As consequências da isquemia dependem primordialmente da sua duração, enquanto as lesões principais ocorreram devido à reoxigenação durante a reperfusão. Nesse período, as mitocôndrias são os alvos mais importantes dos danos provocados pelo processo de isquemia e reperfusão ocorrendo a diminuição da atividade do NADH e o carreador de ADP e ATP além do aumento na ação da fosfolipase A2. Ocorre ainda, o acúmulo de cálcio e a geração de radicais livres causando lesões e morte celular a partir da mudança de permeabilidade da membrana mitocondrial após a reperfusão (SILVA JÚNIOR et al. 2002).

Para Seabra (2008) a redução energética celular acarreta a falha do transporte ativo a membrana, gerando uma tumefação endotelial das células de Kupffer, vasoconstrição, o

acúmulo leucocitário e a agregação plaquetária dentro dos sinusóides, de modo que, ocorra a falência da microcirculação.

Por fim, na fase final da IR, há predomínio na síntese de moléculas de adesão nas células inflamatórias e nas CES. As citocinas pró-inflamatórias contribuem para o contato, a adesão ao endotélio, migração transendotelial, aderência dos leucócitos ao parênquima hepático e subsequente injúria. A isquemia e reperfusão ativa moléculas de adesão celular na superfície dos neutrófilos e das CES. Neste processo estão envolvidas as selectinas, que são responsáveis pela captura, rolamento e adesão celular. O primeiro pico da transmigração ocorre nos primeiros 20 minutos após a reperfusão. As selectinas, como a P-selectina, contribuem também para a agregação plaquetária. A E-selectina parece apresentar sua máxima atividade por volta de 5 horas após a reperfusão, sendo relacionada com o recrutamento, migração e aderência de neutrófilos (TEOH; FARRELL, 2003).

Pré condicionamento e uso de antioxidantes

Devido as diversas complicações em cirurgias que essas lesões resultam e com o intuito de proteger o fígado, vários tipos de proteção hepática começaram a ser utilizados durante os procedimentos cirúrgicos e estudos experimentais. Uso de drogas, hipotermia e o pré condicionamento estão sendo utilizados, no pré condicionamento isquêmico, o cirurgião induz a isquemia e a reperfusão sucessivas vezes por meio de clampeamento do pedículo hepático em tempos diferentes, dando como exemplo, um período de 1 minutos de isquemia seguido de 1 minutos de reperfusão, em três ciclo até completar 90 minutos do procedimento cirúrgico. Por fim comenta acerca do risco em utilizar o clampeamento intermitente, visto que esse aumenta a possibilidade de hemorragias no momento do desclampeamento (SILVA JUNIOR et al., 2002). Miranda et al. (2004) também comentam acerca do pré condicionamento, em que o procedimento utiliza do aumento na resistência por parte do órgão aos efeitos nocivos da lesão por isquemia e reperfusão, utilizando de exposições em menor tempo ao fechamento dos vasos sanguíneos. Desse modo, protegendo as células do sinusóides da morte, inibindo a ativação das células de Kupffer, reduzindo assim o estresse oxidativo.

Visto que o estresse oxidativo é grande responsável pelas lesões de I/R, outro método utilizado para evitar a lesão hepática, é o uso de antioxidantes, como o superóxido dismutase, o alopurinol, o manitol, a N-acetilcisteína e a a-tocoferol. Segundo Miranda (2004), esses antioxidantes protegem o fígado dos radicais livres, visto que, se tratam de moléculas semelhantes à hipoxantina, agindo como inibidor por competição da xantina-oxidase.

Considerações finais

Em concordância com as informações discutidas anteriormente, pode-se concluir que as enormes consequências decorrentes da lesão de isquemia e reperfusão hepática durante procedimentos cirúrgicos acarretam sérios prejuízos na prática da medicina. Diversos procedimentos não podem ser realizados sem a ação de clampeamento dos vasos do órgão com o intuito de amenizar risco de hemorragias, porém essa estratégia resulta em hipóxia tecidual. O dano causado pela isquemia acaba sendo muito inferior às lesões causadas pelo processo de reperfusão, proporcionando um paradoxo para tais procedimentos. A produção de radicais livres e a ação imunológica que provocam as lesões teciduais, são entendidas como uma forma do organismo de manter a homeostase durante o processo de hipóxia prolongada, de modo a produzir energia em condições não ideais, entretanto, ao final essas lesões acabam por prejudicar ainda mais o tecido.

Esse trabalho teve como intuito de sumarizar informações sobre a fisiopatologia da lesão por I/R. Além de estimular o meio acadêmico para que as pesquisas e estudos acerca desse processo lesivo se amplifiquem. Como consequência, incentivar novas descobertas capazes de reduzir ou inibir totalmente as reações em cadeia provocados pelo processo de isquemia e reperfusão. Desse modo, essa revisão possibilita a compreensão da importância do uso de técnicas como o pré condicionamento hepático e de antioxidantes e inibidores de radicais livres para reduzir as chances de complicações severas após cirurgias hepáticas.

Referências

ABBAS, A. K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran - Patologia: Bases Patológicas Das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr**, v.23, n.4, p. 629-643, 2010.

CANEDO, Leonardo Fernandes; LIMA, Gabriel Varjão; MACHADO, Marcel Cerqueira César. Repercussões pulmonares após isquemia hepática parcial e reperfusão: modelo experimental. **Rev. Col. Bras. Cir.**: Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, v. 39, n. 3, p.216-221, 2012. Disponível em: <<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/38667>>. Acesso em: 12 abr. 18.

FILHO, Geraldo Brasileiro. **Bogliolo Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

GOMES, Maraíza Silva. **Efeito da pirroloquinolina quinona na lesão hepática por isquemia e reperfusão normotérmica em ratos**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2015.

GUYTON, Arthur C., HALL, John E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 13ª Ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2017.

JAESCHKE, H., Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and reconditioning. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 284, n. 1, p.G15-G26, 2003.

JAESCHKE H., Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 26, p. 173-9, 2011.

JAESCHKE, H., WOOLBRIGHT, B. L. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. **Transplantation Reviews**, v.26, p. 103-114, 2012.

KARATZAS, T. et al. Rodent models of hepatic ischemia-reperfusion injury: time and percentage-related pathophysiological mechanisms. **J Surg Res**, v. 191, n. 2, p. 399-412, 2014.

KUKAN, M.; HADDAD, P. S. Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation-reperfusion injury of liver grafts. **Liver Transpl**, v. 7, n. 5, p-381-400,2001.

MIRANDA, Luiz Eduardo C. et al. As bases experimentais da lesão por isquemia e reperfusão do fígado. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 1, p.1-10, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/acb/v19n1/v19n1a01.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F.; AGUR, Anne M.R. **Anatomia Orientada para a Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MYLONAS, A.I.The effects of hemorrhagic shock secondary to hepatectomy in a swine model. **J Surg Res**, v. 195, n.1, p, 228-34, 2015.

PRINGLE, JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. **Ann Surg**, v. 48, n. 4, p- 541-9,1908.

SEABRA, André Luis Ramires. Lesão de isquemia-reperfusão após clampagem contínua ou intermitente do pedículo hepático no coelho. **Universidade Federal de Minas Gerais: Faculdade de Medicina**, Belo Horizonte, 2008. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ECJS7SDHYW/andr_luis_ramires_seabra.pdf?sequence=1>. Acesso em: 14 abr. 2018.

SILVA, Danielle Aparecida Marino da; BELLIS, Pedro Virgílio de. O Transplante de Fígado e a lesão por isquemia e reperfusão Hepática: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica da Faculdades Metropolitanas Unidas: Núcleo de ciências biológicas e da saúde**, São

Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/download/550/673>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

SILVA JUNIOR, Orlando de Castro e et al. Aspectos básicos da lesão de isquemia e reperfusão e do pré-condicionamento isquêmico. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde: Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 17, n. 2, p.96-100, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/acb/v17s3/15274.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2018.

TEOH, N. C., FARRELL, G. C. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, p. 891–902, 2003.

TEOH, N. C., Hepatic ischemia reperfusion injury: Contemporary perspectives on pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection - the good, bad and deadly. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 26, p. 180–187, 2011.

