

Comentário ao artigo “The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge”

Por André Luz, Cardiologista de Intervenção do CHUP, HSA, Porto

Heusch G, Gersh BJ. Eur Heart J. 2016 Jun 26. pii: ehw224. [Epub ahead of print]

Graças ao advento da terapêutica de reperfusão, (mas também ao avanço da farmacologia e das unidades de cuidados coronários diferenciados), a mortalidade Hospitalar por enfarte agudo do miocárdio diminuiu de cerca de 20% no final da década de oitenta do Sèc XX, para cerca de 5% nas séries contemporâneas¹. Contudo, ainda se assiste a considerável variação naquelas taxas de mortalidade Hospitalar. Por exemplo, a mortalidade aos 30 dias ainda continua muito elevada nos doentes que compliquem com choque cardiogénico, ou naqueles em que a terapêutica de reperfusão não é efectuada nas primeiras horas. Por outro lado, uma parte substancial de doentes que sobrevivem à fase Hospitalar, evoluem com insuficiência cardíaca no médio/longo prazo^{1,2}.

Sabendo-se que a disfunção ventricular esquerda depende da área final do enfarte, e que em mais de metade dos doentes submetidos a angioplastia primária não se obtém reperfusão microvascular adequada apesar da reperfusão epicárdica³, importa conhecer em detalhe os determinantes que influenciam o (in)sucesso relativo da reperfusão. Um desses determinantes, que foi alvo de intenso estudo nos últimos 30 anos, é a lesão de isquemia-reperfusão (LIR). Com efeito, é hoje reconhecido que a reperfusão pode, per se, provocar a morte de cardiomiócitos que se encontravam viáveis durante a fase isquémica, podendo corresponder até 50% da área final de enfarte⁴. Por isso vale a pena visitar a fisiopatologia que envolve o enfarte agudo do miocárdio, a LIR, bem como formas de a mitigar, espelhada numa revisão de Gerd Heusch and Bernard J. Gersh publicada on line em Junho de 2016 no European Heart Journal⁵. Neste trabalho, os autores começam por resumir a fisiopatologia do enfarte agudo do miocárdio e da LIR, e identificam dois compartimentos inter-dependentes e concorrentes para lesão celular irreversível imposta pela reperfusão. O primeiro compartimento pertence ao cardiomiócito, elencando-se o edema e rutura do sarcolema, a hipercontractura e acumulação de calcio intra-celular, a abertura do poro mitocondrial de transição e a consequente activação da apoptose celular; no segundo compartimento, ou vascular, descrevem-se a microembolização atero-trombótica, o compromisso da vasomotricidade, a acumulação e aderência de polimorfonucleares (contribuindo para a estase), edema e rutura capilar. Estes dois compartimentos são igualmente contributivos do fenómeno de “no-reflow”, que é uma das expressões fisiopatológicas da LIR⁶, e responsável pela inadequada reperfusão microvascular. De seguida, os autores descrevem os fenómenos de pré e pós-condicionamento isquémico enquanto mecanismos potentes que demonstraram reduzir a LIR em modelos animais, bem como estratégias farmacológicas com potencial cardioprotector semelhante ao do condicionamento isquémico.

Nos últimos 30 anos, várias experiências permitiram identificar os mecanismos sub-celulares envolvidos na LIR, elencando-se vários alvos terapêuticos capazes de mitigar seus efeitos deletérios, com especial enfoque nas manobras do condicionamento isquémico⁷. Infelizmente, a tradução clínica da maioria das experiências em modelos animais de enfarte e reperfusão não obteve o efeito clínico antecipado, alicerçada em numerosas variáveis⁸. A causa mais importante reside no facto de os modelos experimentais não incorporarem a fisiopatologia complexa do doente com enfarte, tais como a idade, as co-morbilidades, a medicação crónica, a extensão da doença coronária ou a micrombolização atero-trombótica, todos determinantes da extensão do enfarte e da LIR. Ainda, admite-se que possa existir diferença significativa inter-espécie na resposta

quer ao insulto isquémico quer à LIR, o que pode justificar que resultados obtidos na experimentação animal não se apliquem na espécie humana. Outra causa, não menos importante, reside no momento em que estas terapêuticas ou manobras de condicionamento isquémico são efectuadas. Em primeiro lugar, e visto que a LIR se desenvolve nos momentos imediatos à reperfusão da artéria coronária ocluída, é concebível que as manobras de cardioprotecção devam ser executadas antes da reperfusão ter lugar, ao invés de durante a reperfusão. Ou seja, talvez por isso o pós-condicionamento isquémico durante a angioplastia primária tenha sido ineficaz em vários ensaios clínicos, por oposição a alguns resultados animadores observados em estudos que aplicaram o condicionamento remoto antes da reperfusão⁵. Em segundo lugar, estas manobras parecem ser eficazes apenas se aplicadas precocemente (<3-6h de sintomas), ou seja, na fase em que ainda é possível salvar miocárdio sem que a necrose seja demasiado extensa.

Em suma, sendo universalmente aceite que a reperfusão atempada da coronária epicárdica é condição necessária para reduzir a mortalidade imediata, sabe-se que afinal não é suficiente para que a reperfusão miocárdica seja eficaz na maioria dos doentes. Considerando-se que a LIR desempenhe um papel fulcral na extensão final do enfarte, procurar formas de mitigar os seus efeitos parece ser um objectivo essencial. Infelizmente, a evidência científica plasmada em vários ensaios clínicos revisitada neste artigo científico, teima em lembrar-nos que ainda estamos distantes desse objectivo.

1. Eapen ZJ, Tang WH, Felker GM, et al. Defining heart failure end points in ST-segment elevation myocardial infarction trials: integrating past experiences to chart a path forward. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):594-600.
2. Callender T, Woodward M, Roth G, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(8):e1001699.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;54(4):281-292.
4. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion. *Circulation*. 2009;120(21):2105-2112.
5. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur. Heart J*. 2016.
6. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(11):1121-1135.
7. Fordyce CB, Gersh BJ, Stone GW, Granger CB. Novel therapeutics in myocardial infarction: targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Trends Pharmacol. Sci*. 2015;36(9):605-616.
8. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur. Heart J*. 2016.