

Isquemia e reperfusão em músculo esquelético: mecanismos de lesão e perspectivas de tratamento

Ischemia and reperfusion in skeletal muscle: injury mechanisms and treatment perspectives

Marcos da Silveira¹, Winston Bonetti Yoshida²

Resumo

Apesar dos avanços da medicina, persiste alta a incidência da oclusão arterial aguda dos membros, decorrente do aumento da longevidade e, conseqüentemente, da aterosclerose. É uma doença grave que apresenta, inclusive, frequência elevada de amputações dos membros e de óbito. A isquemia leva à falência energética da célula muscular, à reação inflamatória e a alterações bioquímicas. Essas lesões são agravadas pela reperfusão, que desencadeia grande produção de radicais livres do oxigênio e ativação de neutrófilos, que acentuam as lesões locais e sistêmicas. Muitas pesquisas têm sido feitas no sentido de se esclarecerem os pormenores das alterações decorrentes da isquemia-reperfusão e também de se buscarem alternativas terapêuticas mais eficientes para essa doença. O objetivo do presente artigo é rever o conhecimento atual da fisiopatologia e as perspectivas terapêuticas de atenuação das lesões decorrentes da isquemia e reperfusão da musculatura esquelética, na oclusão arterial aguda dos membros, bem como rever os modelos experimentais usados para estudar essas alterações.

Palavras-chave: isquemia, reperfusão, radicais livres, músculo esquelético.

Dentre as urgências vasculares, a oclusão arterial aguda (OAA) é a mais comum, correspondendo a cerca de 10 a 16% de todos os atendimentos. Estima-se que a incidência da OAA não traumática seja em torno de 14/100.000 habitantes, e esse número tende a elevar-se devido ao aumento da longevidade da população e à crescente incidência da doença aterosclerótica¹⁻³.

Abstract

In spite of the advances in medicine, the incidence of acute limb arterial occlusion and consequent atherosclerosis remains high due to increased longevity. This disease causes serious problems including many limb amputations and death. Ischemia leads to muscle cell energy failure, inflammatory reaction, and biochemical alterations. These are worsened by reperfusion, which triggers high free radical production and neutrophil activation, making local and systemic lesions more severe. There have been many studies trying to better understand alterations caused by ischemia and reperfusion, and to search for more efficient therapeutic alternatives. The objective of this study is to review current knowledge on the physiopathology and the different therapies used to reduce injuries caused by skeletal muscle ischemia and reperfusion in acute limb arterial occlusion as well as to review the experimental models used to study these alterations.

Key words: ischemia, reperfusion, free radicals, skeletal muscle.

Trata-se de uma condição grave, que acomete preferencialmente o idoso, o qual pode ser também portador de diabetes, hipertensão, coronariopatia ou doença pulmonar, aumentando a morbidade da doença. Os riscos de amputação do membro são de 10 a 30%, e os de óbito são de 15% dos pacientes, aproximadamente².

A OAA é importante causa de prolongamento de internação, o que aumenta o gasto dos escassos recursos da saúde pública; o custo social é elevado, pois o paciente amputado fica extremamente dependente dos familiares e da assistência social.

Os fenômenos fisiopatológicos envolvidos na OAA estão intimamente relacionados aos da isquemia e reperfusão da musculatura esquelética, daí nossa preocupação em revisar extensivamente a literatura sobre esse tema, bem como investigar a progressão de novas opções terapêuticas para essa grave doença.

1. Mestre, Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Botucatu, SP.

2. Doutor. Professor adjunto livre-docente, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP com auxílio financeiro da FAPESP.

Artigo submetido em 28.07.04, aceito em 19.11.04.

Fisiopatologia

Isquemia

A oclusão de uma artéria desencadeia, de imediato, intenso vasoespasmto distal, seguido de trombose secundária proximal e distal que, em função da estase e perda da função endotelial, se estende e oclui a circulação colateral, agravando a isquemia. Paralelamente, pode ocorrer trombose venosa profunda, em decorrência do fluxo venoso lento e da hipóxia, o que piora a perfusão tecidual¹⁻³.

A intensidade da isquemia dependerá do nível da oclusão, da circulação colateral e do grau de demanda de oxigênio dos tecidos envolvidos¹⁻³. Nesse sentido, o tempo de isquemia é um fator crucial na determinação da intensidade das lesões e na viabilidade do membro¹⁻³. O tecido muscular responde por, aproximadamente, 80% da massa do membro inferior e tem resistência intermediária à isquemia; enquanto os nervos são os mais sensíveis, os tendões, ossos e pele são os mais resistentes^{1,3}. A baixa atividade metabólica em repouso, a grande reserva de glicogênio e fosfatos de alta energia na forma de creatina e a capacidade de manter funções celulares básicas por meio da glicólise anaeróbica justificam essa maior resistência do tecido muscular à isquemia em relação aos nervos^{4,5}.

No início do período de isquemia, as alterações bioquímicas das funções celulares básicas são reversíveis, no entanto, quando essa isquemia se prolonga, outra seqüência de reações ocorre como consequência da falência energética da célula^{4,5}. Em até 2 horas de isquemia, o metabolismo anaeróbico prevalece, levando ao aumento do lactato e fosfato inorgânico e à redução do pH, do trifosfato de adenosina (ATP) e da creatina em 40% do normal. Após 3 horas de isquemia, os níveis de ATP reduzem-se drasticamente e há piora da acidose. Acredita-se que a reperfusão feita até esse período (em até 3 horas de isquemia) seja capaz de restabelecer os níveis de ATP, sem gerar lesões teciduais⁶⁻⁸. O intervalo de tempo para que esgotem os estoques de ATP é impreciso, mas está demonstrado que períodos de isquemia superiores a 5 horas, geralmente, produzem lesões irreversíveis⁹⁻¹¹.

O ATP sintetizado pelo metabolismo anaeróbico mantém as bombas iônicas, o potencial de membrana e a função contrátil, apesar da produção de ácido láctico, que se difunde para o interstício, causando edema e acidemia¹²⁻¹⁴. Com o esgotamento dessa fonte energética, há falência das bombas e, conseqüentemente, o gradiente iônico das células altera-se, com saída de

potássio e magnésio e entrada de sódio e cálcio para o meio intracelular, causando edema celular, da matriz e das cristas mitocondriais^{6,13,15}. A maior oferta de cálcio intracelular ativa as proteases citoplasmáticas (calpaína) que, combinadas com a grande concentração de hipoxantina, resultante da degradação ininterrupta do ATP, convertem a enzima xantina desidrogenase para a forma oxidase, enzima essa que, como se verá adiante, tem importância nas lesões de reperfusão. O cálcio ativa também as enzimas lisossômicas, que lesam diretamente as organelas, e a enzima fosfolipase A2, que degrada o ácido aracônico, dando origem aos mediadores da inflamação: leucotrienos, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos^{6,8,13,14} (Figura 1a). O leucotrieno B4, gerado pela via lipooxigenase, liga-se a receptores específicos, na superfície dos neutrófilos, o que leva à sua adesão e ativação, por meio do complexo CD11/CD18 (*clusters of differentiation*). De outro lado, os leucotrienos C4 e D4 causam vasoconstricção, piorando a perfusão^{6,12-14}. A via ciclooxigenase produz prostaciclina (PGI-2) no endotélio e possui ação antiagregante plaquetária e vasodilatadora. Por essa via, nas plaquetas, é produzido, em grande quantidade, o tromboxano A2, potente vasoconstrictor, agregador e ativador das plaquetas e dos neutrófilos, comprometendo a microcirculação^{6,12-14}. Não obstante, dos efeitos antagônicos de alguns dos mediadores endoteliais e teciduais, prevalecem, na isquemia, a vasoconstricção, a lesão endotelial, a agregação plaquetária, a quimiotaxia e a ativação de neutrófilos^{6,12-14} (Figura 1b).

Reperfusão

Paradoxalmente, a reperfusão, embora necessária para reverter o estado isquêmico, piora as lesões já presentes no período de isquemia. A formação de quantidades excessivas de radicais livres (RL), principalmente pelo sistema xantina oxidase, associada à intensa participação dos neutrófilos, amplifica a reação inflamatória, com conseqüente edema muscular, necrose tecidual, agravamento das condições clínicas sistêmicas e, por vezes, levando a inviabilização do membro e até a morte^{13,16,17} (Figura 2).

Em situações fisiológicas, a nicotinamida adeni-na fosfato (NADPH) é o aceptor final de elétrons na cadeia respiratória, onde se terá a água como produto e a participação da enzima xantina desidrogenase catalisando essa reação. Nos tecidos pós-isquemia, há o acúmulo da enzima xantina oxidase, demonstra-

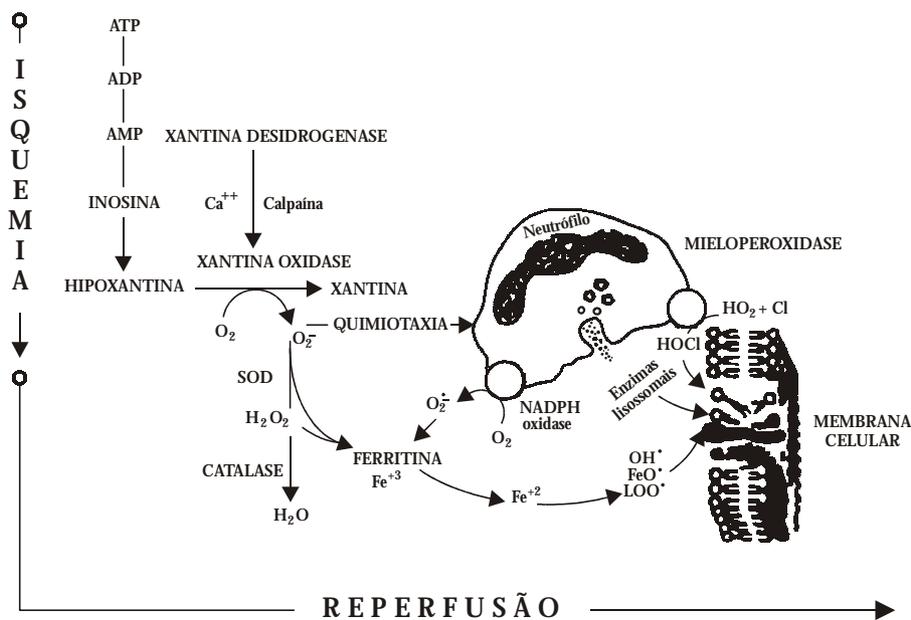


Figura 1a - Eventos bioquímicos da isquemia e reperfusão, ativação de neutrófilos e mecanismos de lesão.

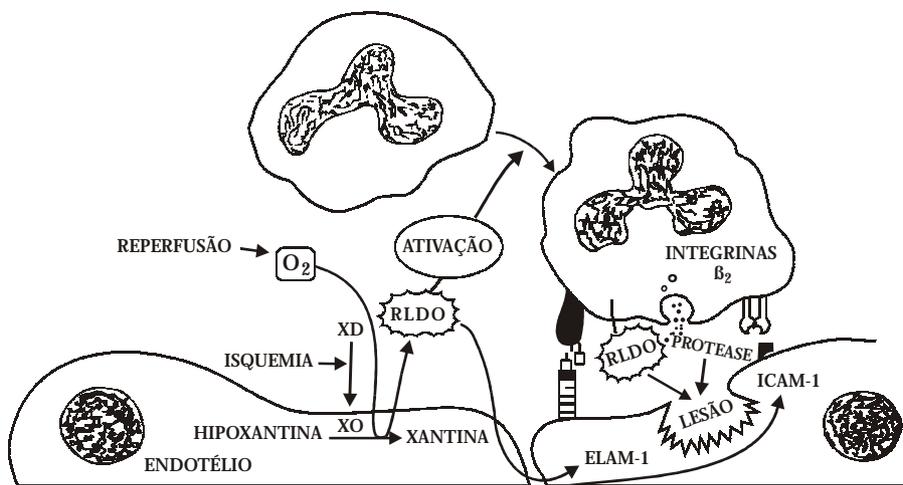


Figura 1b - Eventos bioquímicos, interação de neutrófilos ativados com o endotélio e mecanismos de lesão na isquemia e reperfusão.

do anteriormente. Essa enzima utiliza o oxigênio molecular, agora disponível como aceptor final de elétrons. Nessa reação, há produção de moléculas de oxigênio *singlet* (univalente), que é uma forma química extremamente instável. A partir do oxigênio *singlet*, por meio de reações químicas secundárias, são produzidos os radicais superóxido, peróxido de

hidrogênio e hidroxila; esses, por sua vez, são os principais RL responsáveis por iniciar a peroxidação lipídica (Figura 3), culminando com a desintegração das membranas e conseqüente rotura e morte celular. Outras vias de produção de RL conhecidas são a autooxidação de catecolaminas e a enzima NADPH-oxidase neutrofilica^{6,12-14,16-20} (Figura 1a).

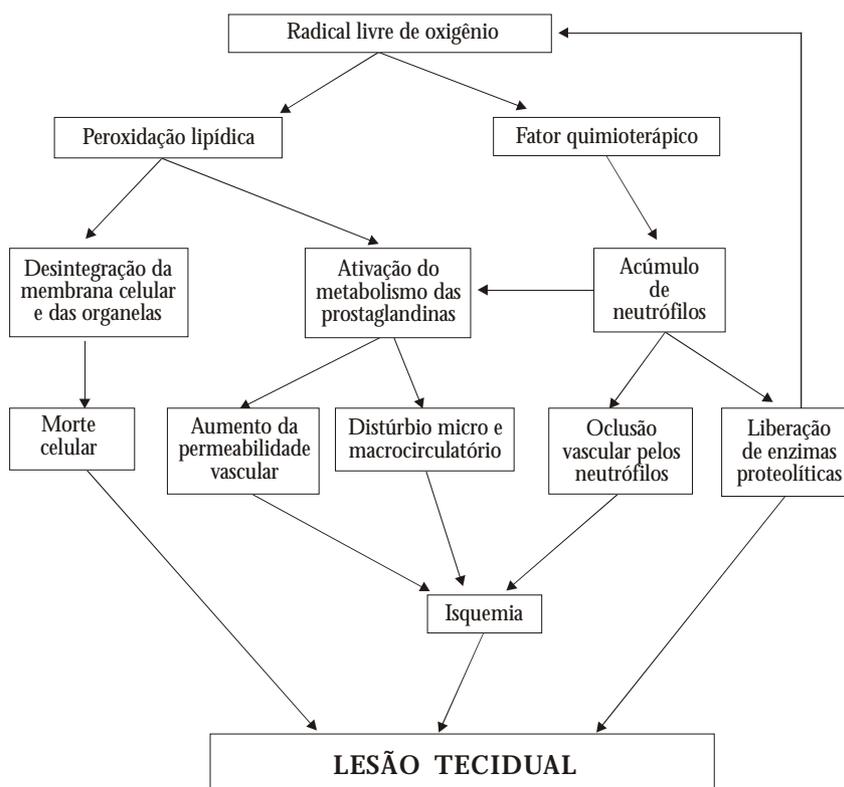


Figura 2 - Esquema resumido das vias de atuação direta e indireta dos radicais livres.

Os RL e os produtos da reação inflamatória atraem os neutrófilos, que se aderem ao endotélio por meio da interação das proteínas de adesão nele presentes, como as selectinas (ELAM-1 e GMP-140) e imunoglobulinas (ICAM-1 e VCAM-1), e daquelas presentes na superfície do neutrófilo, chamadas de integrinas leucocitárias (CD11 e CD18). As proteínas de adesão endotelial têm sua função modulada por citocinas, principalmente a interleucina e o fator de necrose tumoral (TNF), enquanto as integrinas leucocitárias são moduladas pelos leucotrienos LTB₄, pelo sistema complemento C5a e pelo fator de ativação plaquetário (PAF)^{12,13,19} (Figura 1b).

Os neutrófilos, uma vez aderidos ao endotélio, são ativados e liberam várias enzimas proteolíticas, tais como mieloperoxidase, proteases, collagenases e elastases, que causam destruição tecidual e descamação do endotélio. Dentre essas enzimas, destaca-se a mieloperoxidase, que pode catalisar a reação entre o peróxido de

hidrogênio e o íon cloreto, formando hipoclorito, potente agente oxidante^{12,13,16,21-24} (Figuras 1a e 1b).

Citocinas de ação sistêmica, como o TNF e a interleucina-1, e metabolitos do ácido aracdônico também são liberados pelos neutrófilos ativados e acabam amplificando a resposta inflamatória, recrutando outras células. Desse modo, os mastócitos, presentes no interstício, são ativados e liberam seus grânulos contendo histamina, proteases, proteoglicanos, prostaciclina, leucotrienos e cininas. Essas substâncias alteram a permeabilidade capilar, acentuando o edema muscular e intersticial. Nos pulmões, os mastócitos, ativados pela circulação sistêmica dos mediadores inflamatórios, são responsáveis pelo edema e comprometimento da hematose, contribuindo para a insuficiência respiratória observada nos casos graves de síndrome pós isquemia-reperfusão (IR)^{25,26}. O mastócito sintetiza e libera o óxido nítrico (NO), gás radical livre com ação vasodilatadora, antiagregante plaquetário e tóxico para bacté-

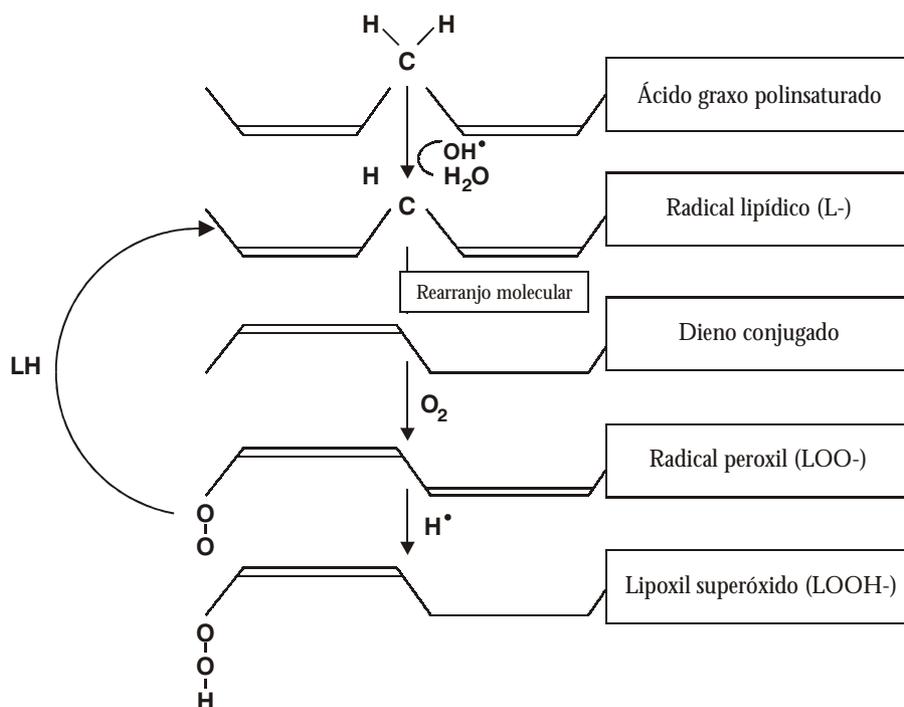


Figura 3 - Representação esquemática da peroxidação lipídica dos ácidos graxos da membrana celular. O radical livre OH^\bullet retira um hidrogênio do ácido graxo, dando origem ao radical lipídico. Este, por ser instável, sofre um rearranjo molecular e forma um dieno conjugado, o qual pode reagir com uma molécula de oxigênio e formar um radical peróxido. O radical peróxido retira um hidrogênio do ácido graxo, dando origem a uma reação em cadeia.

rias. Paradoxalmente, o NO pode causar dano tecidual, pois, em contato com o superóxido, gera uma reação que produz peroxinitrito e dióxido de nitrogênio, podendo, assim, iniciar a peroxidação lipídica e potencializar as lesões inflamatórias das células endoteliais²⁵⁻²⁷.

A propagação da resposta inflamatória, com a liberação de grandes quantidades de mediadores com efeito quimiotático, causa uma intensa migração leucocitária para os vasos sanguíneos dos tecidos isquêmicos e conseqüente adesão endotelial e ativação, podendo levar à obstrução da microcirculação, piorando a isquemia.

Concluindo, as lesões da isquemia seguida de reperfusão são decorrentes da falência energética da célula, da produção de RL e da reação inflamatória, com a participação de mediadores teciduais, dos neutrófilos e dos

mastócitos, atuando interdependentemente e potencializando as lesões (Figura 2).

Tratamento – modelos experimentais

Vários modelos experimentais de IR do músculo esquelético estão descritos na literatura: músculo grácil de cães²⁸, músculo cremáster de ratos²⁹, músculo da pata traseira do cão³⁰, músculo da pata traseira isolada do rato^{31,32}, e modelo do torniquete aplicado à raiz da pata posterior³³. Nesses modelos, foram avaliados músculos de características metabólicas diferentes, ou seja, músculos aeróbicos de contração lenta e anaeróbicos de contração rápida, os quais, submetidos a IR, apresentaram resultados conflitantes em relação à resistência, embora essas lesões fossem sempre agravadas pela reperfusão, independentemente das características

metabólicas do músculo^{8,18,34-41}. Assim sendo, no estudo da IR da musculatura esquelética, vários fatores devem ser considerados, tais como: animal estudado, tipo de músculo, método de avaliação, tempo de isquemia e tempo de reperfusão^{18,41}.

Nesses trabalhos experimentais, estudaram-se diferentes drogas e métodos, usados com o objetivo de atenuar os mecanismos de lesão da IR. De certa forma, esses estudos permitiram melhor compreensão da fisiopatologia da IR e do potencial dos possíveis tratamentos.

Foram estudadas várias substâncias capazes de neutralizar os RL. Assim, Moreno¹², em modelo murino de IR de membro com 4 horas de isquemia seguidas de 2 horas de reperfusão, constatou que o alfa-tocoferol impediu a formação de edema, mas não evitou o aparecimento de lesões histológicas na musculatura. Contudo, em outro estudo, o tocoferol, usado previamente à isquemia, aumentou a concentração de fosfatos de alta energia, aumentou a resistência à isquemia e amenizou as lesões teciduais⁴². Na mesma linha de neutralizadores, a solução polivitamínica (tocoferol, ácido ascórbico, retinol e complexo B), testada em IR de membro posterior de coelhos, mostrou resultados favoráveis apenas quando usada antes da isquemia, com redução do edema e do malondialdeído (MDA) e melhora da microcirculação. Esses efeitos não foram observados quando a solução foi administrada antes da reperfusão⁴³.

A enzima superóxido dismutase, que age sobre os radicais superóxidos, convertendo-os em água e oxigênio, foi o agente neutralizador endógeno mais estudado experimentalmente. Lu et al., trabalhando com ratos transgênicos hiperprodutores de superóxido dismutase e submetendo-os a IR do membro posterior, verificaram redução das lesões, provavelmente em função da neutralização do radical superóxido, e, assim, a inibição das moléculas de adesão CD11b/CD18, ICAM-1⁴⁴. Por outro lado, Bowler & McLaughlin testaram o uso de superóxido dismutase recombinante, em modelo de IR de músculo cremáster de ratos, observando função muscular preservada (testada por estímulos elétricos), nas primeiras 48 horas. Contudo, após 7 dias de reperfusão, os resultados apresentaram-se semelhantes ao controle⁴⁵.

Diversas drogas de uso rotineiro para tratamento clínico de várias doenças foram também testadas^{21,42,43,46-56}. Dentre elas, destaca-se a pentoxifilina, uma xantina inibidora da fosfodiesterase que, aumen-

tando a disponibilidade da AMP-c (adenosina monofosfato cíclico), diminui a liberação de citocinas, aumenta a liberação de prostaciclina e diminui a produção de RL, atenuando, assim, as lesões decorrentes da IR. Em modelo de IR da musculatura esquelética de ratos e cães, a AMP-c melhorou o potencial transmembrana e a microcirculação, reduziu o edema e a adesão leucocitária^{46,47} e diminuiu a área de necrose e a produção do PAF⁴⁸.

O carvedilol é um bloqueador não seletivo de receptores beta-adrenérgicos, com propriedades antioxidantes, empregado na clínica cardiológica para tratamento da insuficiência cardíaca. Sua utilização, em IR do membro posterior de ratos, reduziu áreas de necrose após 3 horas e 15 minutos de isquemia e 72 horas de reperfusão⁴⁹. O verapamil, um antiarrítmico de uso rotineiro em cardiologia, foi comparado à desferoxamina, um quelante do ferro, melhorando a função muscular (força e tempo de contração), em modelo de IR de membros em ratos⁵⁰, sem superioridade em relação à desferoxamina^{51,52}.

Outra vertente de experimentos enfocando o tratamento da IR muscular analisou os aminoácidos essenciais, dentre os quais a glicina, um aminoácido neutro com características citoprotetoras, demonstradas no rim, intestino delgado e fígado. Ascher et al., trabalhando com músculo grácil isolado de cães submetidos a IR, demonstraram que, no grupo tratado com glicina, houve redução do edema (peso antes e após 48 horas de reperfusão) e das áreas de necrose, com preservação da contractilidade e da força muscular em relação ao controle, medidas por meio de transdutores de tensão ligados aos tendões e de análise à resposta a estímulos elétricos⁵³. Os bons resultados foram atribuídos à maior oferta de ATP, em decorrência dos maiores estoques de energia na forma de creatina-fosfato, preservando a integridade mitocondrial e mantendo os mecanismos de defesa celular mais efetivos.

Brigitte & Brisson⁵⁴ utilizaram o pré-tratamento com adenosina para estudar seus efeitos na IR do músculo grácil de cães, avaliando a produção de RL por meio da ressonância paramagnética de elétron. A adenosina é um inibidor da transformação da xantina desidrogenase em xantina oxidase, com consequente redução na produção de RL. Após provocar 4 horas de isquemia e 15 minutos de reperfusão, os autores constataram que o pré-tratamento com adenosina foi capaz de reduzir sensivelmente a produção dos RL, mas sem atenuar as alterações histológicas.

Nessa linha de pesquisa, testou-se também a inosina, um metabolito da quebra da adenosina pela enzima adenosina-diaminase, que, em relação à adenosina, possui maior atividade, estabilidade e meia vida mais longa⁵⁵. A inosina se acumula nos músculos esqueléticos, quando injetada por via endovenosa. Em condições normais, quase não é detectável e aumenta em inflamações, possui ação antiinflamatória e inibe a produção de citocinas, atuando nos mesmos receptores da adenosina. No membro posterior de ratos submetidos a 2 horas de isquemia e 3 horas de reperfusão, a inosina reduziu determinadas citocinas (TNF-alfa; MIP-2), a mieloperoxidase e a intensidade do edema tecidual, em relação ao grupo controle⁵⁵.

Inúmeros relatos têm ressaltado a importância do NO na função endotelial, na proteção da microcirculação e na angiogênese. Dentro desse conceito, o aumento da produção de NO reduziria as lesões teciduais da IR. A quercetina, um bioflavonóide neutralizador de superóxido e gerador de NO, usada em modelo de IR, na musculatura esquelética de coelhos, melhorou a microcirculação analisada pela morfometria, reduziu a produção de RL (dosagem de superóxido) e manteve os níveis de NO mais elevados em relação ao controle⁵⁶.

Ratos transgênicos com superexpressão do gene NO-sintetase endotelial foram submetidos a IR de membro, mas, devido à superprodução do NO, não houve aumento do radical superóxido. Constatou-se, ainda, a redução da expressão das proteínas de adesão leucocitária (ICAM1 e VCAM1). Houve, também, incremento da coesão entre as células endoteliais e diminuição da invasão tecidual de neutrófilos e do extravasamento de líquidos para o interstício, conseqüente da redução da permeabilidade vascular. A análise de viabilidade tecidual (sais tetrazolium) mostrou-se consideravelmente melhor nos ratos transgênicos que em ratos controle⁵⁷. Essa técnica de avaliação da viabilidade tecidual foi baseada no fato dos sais tetrazolium corarem diferentemente tecidos viáveis e tecidos necróticos, podendo ser avaliados quantitativamente pela microscopia ou morfometria e pelo método colorimétrico em espectrofotômetro (lisado tecidual); por isso ela vem sendo usada largamente nos protocolos de pesquisa da IR.

A utilização de prostaglandina E1, outro potente agente vasodilatador, antes ou durante a reperfusão de músculo esquelético de coelhos submetidos a 2 horas e 30 minutos de isquemia seguidas de 2 horas de reperfu-

são, mostrou reduzir as concentrações de superóxido e peroxinitrito, em relação ao controle, e manteve as concentrações do NO próximas aos valores pré-isquêmicos. A prostaglandina E1 atuaria no endotélio, preservando a função da enzima NO-sintetase e mantendo níveis adequados do NO para a proteção celular, sem gerar dano adicional⁵⁸. A L-Arginina, aminoácido precursor do NO, foi testada em modelo murino de 4 horas de isquemia e 24 horas de reperfusão, em relação a um conhecido inibidor da enzima NO-sintetase, o L-NAME. Os resultados confirmaram a citoproteção do NO nos testes de viabilidade tecidual⁵⁹.

Outra abordagem visando à redução de lesões decorrentes da IR diz respeito ao condicionamento dos tecidos. Em alguns estudos, foi observado que o tecido muscular, quando submetido a ciclos repetitivos de IR de curta duração e seguidos de longos períodos de IR, apresentava menor intensidade de lesões, quando comparado ao grupo sem condicionamento^{60,61}. Saita et al.⁶⁰ mostraram que três a cinco ciclos de IR de 10 minutos cada geravam maior proteção que um ou dois ciclos precedendo um período longo de 4 horas de isquemia e 24 horas de reperfusão da extremidade posterior de ratos Wistar, quando avaliada a viabilidade da musculatura, pela técnica dos sais tetrazolium. O condicionamento aumentaria a disponibilidade de adenosina, um produto da degradação do ATP, mediador da ativação do receptor A1, que estimularia a abertura dos canais de potássio ATP sensíveis, favorecendo a entrada do potássio na célula e hiperpolarizando a membrana. Outros possíveis benefícios seriam: aumento do fluxo sanguíneo colateral, redução dos RL dos neutrófilos, aumento da produção endotelial de NO⁶² e prostaciclina, intensificação da produção e liberação de proteínas de estresse, que aumentariam a resistência ao infarto, além do provável envolvimento de uma proteína C quinase (PKC)⁶⁰. Downey & Cohen⁶³ propuseram um outro esquema para explicar o mecanismo protetor desencadeado pelo condicionamento. Nele, os receptores de superfície das células seriam ativados e juntariam uma proteína G à fosfolipase C, formando diacilglicerol, que ativaria a PKC, a qual conferiria efeito antiinflamatório local e sistêmico e protegeria também o pulmão.

Os neutrófilos têm grande importância nos mecanismos de lesão da IR. Os anticorpos neutralizadores da proteína de adesão e ativação CD18 foram testados com sucesso, em períodos curtos de isquemia muscular. No

entanto, em períodos longos, superiores a 45 minutos de pinçamento da aorta terminal, em ratos, a ativação dos neutrófilos ocorreu independentemente do complexo CD18^{64,65}.

Um dos mecanismos pelos quais a IR induz à morte celular é a ativação da cascata da caspase (proteases derivadas da cisteína), determinando lesões celulares irreversíveis pela quebra do DNA. Nesse contexto, foi testado um inibidor de protease z-VAD (Z-Val-Ala-DL-Asp-fluorometilquetone), em modelo de IR de ratos, por clampeamento da aorta infra-renal. Foram comparados grupos tratados com bloqueadores CD18 e z-VAD, constatando-se que o inibidor de proteases, medido pela intensidade de lesão do DNA e pelas dosagens de creatinofosfoquinase, foi mais eficaz na proteção celular, independentemente do tempo de isquemia, que variou de 15 a 120 minutos. Esse experimento deve abrir novas frentes de pesquisa quanto à utilização clínica dessas proteases⁶⁴.

Outra possível alternativa de tratamento é a imunoglobulina G-anti-Pecam1, que diminuiu a migração transendotelial do neutrófilo, reduzindo a produção do peroxinitrito neutrofilico e suas lesões. Essa droga foi testada em modelo experimental de IR de membro posterior de coelhos submetidos a 3 horas de isquemia por pinçamento da artéria ilíaca e 2 horas de reperfusão. A metodologia de avaliação dos resultados baseia-se na quantidade da nitrotirosina tecidual. Essa substância é um precursor do peroxinitrito, assim, indiretamente, pode-se quantificar a redução do peroxinitrito e suas lesões, uma vez que esse ânion é significativamente produzido a partir do superóxido neutrofilico e do óxido nítrico. Tratando o tecido muscular com anticorpos monoclonais antitirosina e usando a morfometria computadorizada, foi possível a comparação entre os grupos tratados e o controle, entretanto, a utilização clínica desta droga dependerá de mais estudos⁶⁶.

A reperfusão gradual controlada constitui uma técnica alternativa desenvolvida com a finalidade de oxigenar lentamente os tecidos isquêmicos, diminuindo, assim, as lesões de reperfusão, com custo reduzido e fácil execução⁶⁷⁻⁷⁰. Unal & Ozmen⁶⁷ produziram isquemia no membro posterior de ratos, por 150 minutos, pelo pinçamento da artéria femoral. Os autores compararam grupos com reperfusão rápida a grupos com reperfusão gradual, liberando, a cada 30 segundos, 25% do fluxo sanguíneo arterial inicial. Avaliando MDA, mieloperoxidase e histologia. Nesse estudo, foi concluído que essa técnica atenuou os efeitos da IR, por

reduzir a ativação leucocitária e a produção de radicais superóxidos⁶⁷.

Partindo de um princípio semelhante, a reperfusão controlada tem sido empregada para prevenir a amputação do membro e reduzir as alterações sistêmicas. Consiste em iniciar a reperfusão com fluxo sanguíneo reduzido e uso de soluções de reperfusão que contemplem a abordagem multifatorial da agressão da IR. A composição dessas soluções visa limitar o influxo de cálcio, controlar a hiperosmolaridade, diminuir a produção de RL, aumentar a concentração de glicose, restabelecer os aminoácidos precursores de intermediários do ciclo do ácido cítrico (aspartato e glutamato) e reverter a acidose tecidual com uma solução tampão [tris(hidroximetil) metilamina]⁷¹. Além dessas, outras drogas foram testadas na solução de reperfusão, como a prostaglandina E1 (vasodilatador) ou o oxipurinol (inibidor da xantina oxidase), em trabalho experimental com ratos, mostrando atenuação da lipoperoxidação tecidual, avaliada pela dosagem de MDA, e alterações histológicas em relação ao grupo controle⁷². Um antagonista do receptor da endotelina, o bosentan, foi utilizado, com bons resultados, na reperfusão controlada de membros, reduzindo a necrose tecidual por aumentar o número de capilares pérvios, ou seja, reduzindo o espasmo gerado pela endotelina⁷³.

Além do tipo de solução a ser misturada, durante a reperfusão controlada, propõe-se o controle das condições da pressão de reperfusão (menor que 50 mmHg), temperatura controlada a 37 °C e tempo prolongado (30 minutos), antes de atingir fluxo sanguíneo normal para a extremidade operada^{69,71}.

Em vários artigos científicos, relata-se o uso experimental de muitas outras substâncias, com a finalidade de atenuar as lesões da IR: reperfusão com sangue pobre em leucócitos⁷⁴; fator ácido de crescimento de fibroblastos (aFGF), pela sua ação na regulação do influxo de cálcio⁷⁵; ciclosporina A, pelo efeito imunodepressor²¹; alopurinol, usado por inibir a xantina oxidase^{76,77}; inibidor do TNF-alfa⁷⁸; inibidor de tromboxane sintetase, que reduz a ativação leucocitária⁷⁹; albumina sérica humana-s-nitroso e s-nitroso-n-acetilcisteína, substâncias sintéticas que aumentam a disponibilidade de NO e com ação antioxidante⁸⁰⁻⁸². Além disso, paradoxalmente, até mesmo a oxigenioterapia hiperbárica foi testada, apresentando bons resultados por reduzir as lesões à histologia e melhorar a microcirculação^{83,84}.

Tratamento – trabalhos clínicos

Apesar da grande quantidade de trabalhos experimentais mostrando enorme potencial de diversas drogas e/ou técnicas na atenuação das lesões de reperfusão, após isquemia dos membros, poucos são os estudos clínicos nessa área.

O manitol talvez tenha sido a droga mais utilizada, ao longo dos anos, devido à sua ação benéfica na microcirculação, e neutralizadora de radicais hidroxila, porém, vários trabalhos experimentais demonstraram que ele não é capaz de reduzir as lesões teciduais ou a aderência e infiltração de neutrófilos, e a melhora da perfusão tecidual se dá apenas até 60 minutos de reperfusão. Assim, foi praticamente abandonado para essa finalidade⁸⁵.

O propofol, um anestésico endovenoso com ação antioxidante, foi usado com a intenção de atenuar as lesões decorrentes de 60 minutos de isquemia seguidos de 20 minutos de reperfusão, em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica. A droga era injetada em bolus durante a isquemia, na dose de 5 mg/kg de peso⁸⁶. Nesse estudo, compararam-se as concentrações de MDA, ácido úrico e catalase, no tecido muscular, detectando-se redução dos dois primeiros, no grupo tratado, em relação ao controle; as dosagens de catalase não se alteraram entre os grupos com isquemia, mostrando que o propofol é eficaz na redução dos produtos da peroxidação lipídica⁸⁶.

Ihnken et al.⁸⁷ relataram caso clínico, empregando solução e técnica de reperfusão controlada em um paciente de 16 anos, que apresentava, como complicação de procedimento cirúrgico (plastia valvar), isquemia de 6 horas do membro inferior direito, obtendo restabelecimento total da função do membro e sem alterações sistêmicas.

Vogt et al.⁸⁸ também relataram caso clínico em que um paciente idoso, com oclusão da aorta terminal por 24 horas, foi submetido a revascularização aorto-femoral concomitante à reperfusão com solução pobre em potássio, semelhante à solução de cardioplegia. Obteve bom resultado, com recuperação total da função do membro, sem necessidade de fasciotomia e sem complicações sistêmicas.

Bayersdorf et al.^{68,70} publicaram casuística maior em que 19 pacientes com isquemia grave e prolongada dos membros inferiores, após cirurgia cardíaca, que foram tratados por reperfusão controlada. O autor relata sucesso em 84% dos casos, preservando

o membro com função normal e sem complicações sistêmicas ou síndrome compartimental, indicando, talvez, um caminho a ser seguido, na tentativa de melhor evolução desses casos graves.

Conclusão

A fisiopatologia da IR é multifatorial e interdependente e, por isso, o tratamento ideal deve contemplar o maior número possível de mecanismos de lesão, ou seja, melhorar a resistência dos tecidos à isquemia, ser capaz de reduzir a produção de RL e neutralizá-los, inibir a ativação dos neutrófilos e suas citocinas, bem como dos mediadores inflamatórios teciduais, ser neutralizador de toxinas geradas pelo metabolismo anaeróbio e, ainda, realizar todas essas ações no início da reperfusão, pois é nesse momento que o paciente recebe o tratamento.

Na extensa revisão dos artigos experimentais sobre esse tema, chama atenção a ausência de um padrão em relação ao animal estudado, técnica de produção da isquemia, tempos de IR e métodos de avaliação dos resultados obtidos, o que torna muito difícil a comparação dos trabalhos e a eleição de drogas ou métodos a serem utilizados na clínica ou em grandes trabalhos multicêntricos.

Conclui-se que se deve adotar uma metodologia padrão do estudo da IR dos membros, para que se teste e compare, objetivamente, a verdadeira utilidade de cada droga ou método, pois é importante que tratamentos com maior eficácia sejam desenvolvidos para as complicações cirúrgicas dessa doença grave e mutilante.

Referências

1. Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA. Doenças Vasculares Periféricas. 2ª ed. São Paulo: Medsi; 1995. p. 387.
2. Dormandy J, Heeck L, Vig S, et al. Acute limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999;12:148-53.
3. Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness Jr DE, Towne JB. *Vascular Surgery – Principles and techniques*. 3rd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1985. p. 330-408.
4. Perry MO. Compartment syndromes and reperfusion injury. *Surg Clin N Am*. 1988;68:853-64.
5. Quinones BWJ, Saleh S. Acute arterial occlusion. In: Moore WS. *Vascular Surgery. A Comprehensive Review*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1991;33:578-97.
6. Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement J. Mitochondria as target for antiischemic drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;49:151-74.

7. Barie PS, Mullins RJ. Experimental methods in the pathogenesis of limb ischemia. *J Surg Res* 1988;44:284-307.
8. Swartz WM, Cha CJ, Clowes GH Jr, Randall HT. The effect prolonged ischemia on high energy phosphate metabolism in skeletal muscle. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:872-76.
9. Ferrari R. Pathophysiological vs biochemical ischaemia: a key to transition from reversible to irreversible damage. *Eur Heart J Supp* 2001;3 Suppl:C2-C10.
10. Perry MO, Shires III GT, Albert SA. Cellular changes with graded limb ischemia and reperfusion. *J Vasc Surg* 1984;1:5 36-40.
11. Strock PE, Majno GM. Microvascular changes in acutely ischemic rat muscle. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:1213-24.
12. Moreno JB. Efeito de alfa tocoferol na atenuação da lesão de isquemia-reperfusão em membro posterior do rato [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP; 1991.
13. Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. *Cir Vasc e Angiol* 1996;N12:82-95.
14. Francischetti I. Estudo da ação do ácido trissódio-cálcio-dietileno-triaminopenta acético (CaNa3DTPA) nas lesões de isquemia e reperfusão em membro posterior de rato [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP; 2001.
15. Brooks B. Pathologic changes in muscle as a result of disturbances of circulation: an experimental study of Volkmann's ischemic paralysis. *Arch Surg* 1922;5:188-216.
16. Gute DC. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;179:169-87.
17. Zimmermann BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72:65-83.
18. Makitie J, Teravainem H. Histochemical studies of striated muscle after temporary ischemia in rat. *Acta Neuropathol* 1977;37:101-10.
19. Welbourn CRB, Goldman G, Peterson JS, Valeri CR. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78:651-5.
20. Kirshner RE, Fantini GA. Role of iron and oxygen derived free radicals in ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Surg* 1994;170:103-17.
21. Mowlavi A, Ghavami A, Song YH, Neumeister M. Limited use of cyclosporin A in skeletal muscle ischemia – reperfusion injury. *Ann Plast Surg* 2001;46:426-30.
22. Oredson S, Ovarfordt P, Plate G. Polymorphonuclear leucocytes increase reperfusion injury in skeletal muscle. *Int Angiol* 1995;14:80-8.
23. Stenberg WC, Tuttle TM, Makhoul RG. Postischemic extremities exhibit immediate release of tumor necrosis factor. *J Vasc Surg* 1994;20:474-81.
24. Jerome SN, Akimitsu T, Korhthius RJ. Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994;267(4 Pt 2):H1329-36.
25. Mukundan C, Gurish MF, Austen KF. Mast cell mediation of muscle and pulmonary injury following hindlimb ischemia-reperfusion. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1055-6.
26. Messina A, Knight KR, Dowsing BJ. Localization of inducible nitric oxide synthase to mast cells during ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle. *Lab Invest* 2000;80:423-31.
27. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico. *Rev Acta Cir Bras* 2002;17(6):16-34.
28. Kuzon WM Jr, Walker PM, Mickle DA, Harris KA, Pynn BR, McKee NH. A isolated skeletal muscle model suitable for acute ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res* 1986;41:28-37.
29. Suval WD, Duran WN, Boric MP, Hobson RW 3rd, Berendsen PB, Ritter AB. Microvascular transport and endothelial cell alterations preceding skeletal muscle damage in ischemia and reperfusion injury. *Am J Surg* 1987;154:211-18.
30. Diana JN, Laughlin HM. Effect of ischemia on capillary pressure and equivalent pore radius in capillaries of the isolated dog hind limb. *Circ Res* 1974;35:77-101.
31. Sexton WL, Kortius RJ, Laughlin MH. Ischemia – reperfusion in isolated rat hindquarters. *J Appl Physiol* 1990;68:387-92.
32. Beyersdorf F, Matheis G, Kruger S, et al. Avoiding reperfusion injury after limb revascularization: experimental observations and recommendations for clinical application. *J Vasc Surg* 1989;9:757-66.
33. Strock PE, Majno G. Vascular responses to experimental tourniquet ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:309-18.
34. Gardner VO, Caiozzo VJ, Long ST, Stoffel J, McMaster WC, Prietto CA. Contractile properties of slow and reperfusion of rat fast and slow twitch skeletal muscles. *Am J Sports Med* 1984;12:417-23.
35. Idstrom JP, Soussi B, Elander A, Bylund-Fellenius AC. Purine metabolism after in vivo ischemia and reperfusion in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1990;258:H1668-75.
36. Carvalho AJ, McKee NH. Active and passive forces during ischemia and reperfusion of rat fast and slow twitch skeletal muscles. *Adv Exp Med Biol* 1992;311:365-74.
37. Sternbergh WC, Adelman B. Skeletal muscle fiber type does not predict sensitivity to postischemic damage. *J Surg Res* 1992;53:535-42.
38. Welsh DG, Lindinger MI. Energy metabolism and adenine nucleotide degradation in twitch-stimulated rat hindlimb during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1993;264:E655-66.
39. Harris K, Walker PM, Mickle DA, et al. Metabolic response of skeletal muscle to ischemia. *Am J Physiol* 1986;20:H213-20.
40. Perry MO, Fantini MD. Ischemia: profile of an enemy reperfusion injury of skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1987;6:231-4.
41. Dahlbach L, Rais O. Morphologic changes in striated muscle following ischemia. *Acta Chir Scand* 1988;131:430-40.
42. Punz A, Nanobashvili J, Fuegl A. Effect of alpha-tocopherol pretreatment on high energy metabolites in rabbit skeletal muscle after ischemia-reperfusion. *Clin Nutr* 1998;17:85-7.
43. Punz A, Nanobashvili J, Neumayer C. Multivitamin administration before ischemia reduces ischemia-reperfusion injury in rabbit skeletal muscle. *Clin Nutr* 1999;18:219-26.
44. Lu S, Wang X, Wen L, Han Z. Effect of superoxide dismutase on adhesion molecules expression in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury in rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:840-3.
45. Bowler DJ, McLaughlin R. Recombinant human manganese superoxide dismutase attenuates early but not delayed skeletal muscle dysfunction following reperfusion injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:216-21.

46. Kishi M, Tanaka H, Seiyama A. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. *Am J Physiol* 1998;274(5 Pt 2):H1:435-42.
47. Hanazawa S, Prewitt RL, Terzis JK. The effect of pentoxifylline on ischemia and reperfusion injury in the rat cremaster muscle. *J Reconstr Microsurg* 1994;10:21-6.
48. Adams JG, Dhar A, Shukla SD, Silver D. Effect of pentoxifylline on tissue injury and platelet-activating factor production during ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1995;21:742-9.
49. Hvaal K, Mathisen SR, Svindland A. Carvedilol reduces ischaemic skeletal muscle necrosis. *J Orthop Res* 1999;17:720-4.
50. Salm T, Sutter PM, Marx A. Effects of verapamil on skeletal muscle function following ischemia and reperfusion. *Eur Surg Res* 1996;28:75-9.
51. Zavitsanos G, Huang L, Panza W. Limiting impairment of muscle function following ischemia and reperfusion in rabbits. *J Reconstr Microsurg* 1996;12:183-7.
52. Grossfeld S, Firrel JC. The effect of deferoxamine on ischemic changes in rat skeletal muscle: a preliminary study. *J Invest Surg* 1992;5:375-81.
53. Ascher E, Hanson JN, Cheng W. Glycine preserves function and decreases necrosis in skeletal muscle undergoing ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 2001;129:231-5.
54. Brigitte A, Brisson DMV. Effects of adenosine pretreatment on detection of free radicals in ischemic and reperfused canine gracilis muscle flaps by use of spin-trapping electron paramagnetic resonance spectroscopy. *AJVR* 2002;63.
55. Wakai AMB, Winter DC. Inosine attenuates tourniquet-induced skeletal muscle reperfusion injury. *J Surg Res* 2001;99:311-15.
56. Huk I, Brovkovich V, Nanobasch Vili J. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. *Br J Surg* 1998;85:1080-5.
57. Ozaki M, Kawashima S, Hirase T. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells is protective against ischemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscle. *Am J Pathol* 2002;160:1335-44.
58. Huk I, Brovkovich V, Nanobashvili J. Prostaglandin E1 reduces ischemia/reperfusion injury by normalizing nitric oxide and superoxide release. *Shock* 2000;14:234-42.
59. Meldrum DG, Stephenson LL. Effects of L-NAME and L-arginine on ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:935-40.
60. Saita Y, Yokoyama K, Nakamura K. Protective effect of ischaemic preconditioning against ischaemia-induced reperfusion injury of skeletal muscle: how many preconditioning cycles are appropriate? *Br J Plast Surg* 2002;55:241-5.
61. Adanali G, Ozer K. Early and late effects of ischemic preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1344-51.
62. Wang WZ, Guo SZ, Anderson GL. The initiating factors of the late preconditioning in skeletal muscle. *J Surg Res* 2001;99:92-9.
63. Harkin DW, Barros D'Sa AA. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia-reperfusion protects against acute lung injury. *J Vasc Surg* 2002;35:1264-73.
64. Iwata A, Harlan JM. The caspase inhibitor z-VAD is more effective than CD18 adhesion blockade in reducing muscle ischemia-reperfusion injury: implication for clinical trials. *Blood* 2002;100:2077-80.
65. Iwahori Y, Ishiguro N, Shimizu T. Selective neutrophil depletion with monoclonal antibodies attenuates ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *J Reconstr Microsurg* 1998;14:109-16.
66. Farooq MM, Serra A, Newman PJ. PECAM-1/IgG attenuates peroxynitrite-mediated extremity reperfusion injury. *J Vasc Surg* 2001;34:555-8.
67. Unal S, Ozmen S. The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg* 2001;47:412-6.
68. Beyersdorf F, Mitrev Z, Ihnken K. Controlled limb reperfusion in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:873-81.
69. Mitrev Z, Beyersdorf F, Hallmann R. Reperfusion injury in skeletal muscle: controlled limb reperfusion reduces local and systemic complications after prolonged ischemia. *Cardiovasc Surg* 1994;2:737-48.
70. Beyersdorf F, Sarai K, Mitrev Z. New surgical treatment for severe limb ischemia. *J Invest Surg* 1994;7:61-71.
71. Moreno JB, Francischetti I, Hafner L. Lesões de isquemia-reperfusão em músculos esqueléticos: fisiopatologia e novas tendências de tratamento, com ênfase em reperfusão controlada. *J Vasc Br* 2002;1:113-20.
72. Luther B, Lehmann C, Grune T. Controlled reperfusion of ischemic extremity musculature to prevent free radical induced lesions. *Zentralbl Chir* 1999;124:336-43.
73. Herbert KJ, Hickey MJ, Lepore DA. Effects of the endothelium receptor antagonist Bosentan on ischemia/reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 2001;424:59-67.
74. Schag MG, Harris KA. Role of leukocyte accumulation and oxygen radicals in ischemia reperfusion-induced injury in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1716-21.
75. Fu X, Cuevas P, Gimenes-Gallego G. Acidic fibroblast growth factor reduces rat skeletal muscle damage caused by ischemia and reperfusion. *Chin Med J* 1995;108:209-14.
76. Oredsson S, Plate G, Ovarford P. Allopurinol a free radical scavenger reduces reperfusion injury in skeletal muscle. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:47-52.
77. Erdogan D, Omeroglu S, Sarban S. Prevention of oxidative stress due to tourniquet application. Analysis of the effects of local hypothermia and systemic allopurinol administration. *Acta Orthop Belg* 1999;65:164-9.
78. Gaines GC, Welborn MB, Moldawer LL. Attenuation of skeletal muscle ischemia/reperfusion injury by inhibition of tumor necrosis factor. *J Vasc Surg* 1999;29:370-6.
79. Cambria RA, Anderson RJ, Dikdan G. Thromboxane synthetase inhibition decreases polymorphonuclear leukocyte activation following hindlimb ischemia. *Am Surg* 1991;57:76-9.
80. Hallstron S, Gasser H, Neumayer C. S-nitroso human serum albumin treatment reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle via nitric oxide release. *Circulation* 2002;105:3032-8.

81. Chou CH, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Effect of a nitric oxide donor on microcirculation of acutely denervated skeletal muscle during reperfusion. *J Reconstr Microsurg* 2002;18:53-60.
82. Liu K, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. S-nitroso-N-acetylcysteine protects skeletal muscle against reperfusion injury. *Microsurgery* 1998;18:239-305.
83. Haapaniemi T, Nylander G, Sirsjo A. Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:602-7.
84. Sirsjo A, Lehr HA, Nolte D. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock* 1993;40:9-13.
85. Schlag MG, Clarke S, Carson MW. The effect of manitol versus dimethyl thiourea at attenuating ischemia/reperfusion-induced injury to skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1999;29:511-21.
86. Corbucci G, Marchi A, Velluti C. Antioxidant property of propofol in the ischemic and reperfused human skeletal muscle. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:13-6.
87. Ihnken K, Wildhirt S, Hill B. Skeletal muscle reperfusion injury: reversal by controlled limb reperfusion – a case report. *Vasc Surg* 2001;35:149-55.
88. Vogt PR, von Segesser LK, Pagotto E, Lijovic T, Turina MI. Simplified, controlled limb reperfusion and simultaneous revascularization for acute aortic occlusion. *J Vasc Surg* 1996;23:730-3.

Correspondência:

Marcos da Silveira

Rua Arthur Verri, 411, Nova Jaboticabal

CEP 14887-018 – Jaboticabal, SP

Tel.: (16) 3202.0683

E-mail: mda@unimedjaboticabal.com.br

Atualização de endereços

Prezado associado,

Se você mudou de endereço e não comunicou a SBACV, seu exemplar está sendo enviado ao endereço antigo. É fundamental que envie seu novo endereço à Secretaria da SBACV para garantir o recebimento do J Vasc Br.

SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular

Av. Tancredo Neves, 1632 salas 501/502

Condomínio Salvador Trade Center

CEP 41820-020 - Salvador, BA

Fone: (71) 271.5368

E-mail: secretaria@sbacv-nac.org.br