



ARTIGO DE REVISÃO

Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal*The importance of oxygen free radicals in the neonatal period*

Francisco Paulo M. Rodrigues*

Resumo

Objetivos: Os radicais livres de oxigênio são espécies químicas altamente reativas, podendo levar à injúria e à morte celular. O objetivo desta revisão é analisar os principais aspectos da bioquímica da formação dos radicais livres e seu papel como mecanismo intermediário de lesão em diversas patologias no período neonatal.

Métodos: Procedemos a um breve histórico sobre uso de oxigênio em neonatologia e suas complicações relacionadas à produção de radicais livres de oxigênio. Descrevemos sua definição e mecanismo de ação, bem como os mecanismos de defesa antioxidante. A seguir, revisamos as causas da propensão do neonato à injúria causada por essas espécies reativas tóxicas e as diversas patologias em que atuam como mecanismo patogênico.

Resultados: Apesar de desempenhar um papel crucial nos processos biológicos normais, os radicais livres de oxigênio são espécies químicas altamente reativas. Estão implicados na gênese de diversas patologias no período neonatal, tais como asfixia perinatal, broncodisplasia, enterite necrosante, hemorragia intracraniana, hipertensão pulmonar e persistência de canal arterial. O nascimento corresponde à transição para um ambiente com alta concentração de oxigênio comparado à vida intrauterina, o que leva a uma produção maior de radicais livres. O recém-nascido está mais suscetível à injúria oxidativa dessas espécies reativas tóxicas por ter uma defesa antioxidante ainda imatura.

Conclusões: A compreensão dos diversos fatores envolvidos na gênese das patologias associadas à produção de radicais livres de oxigênio propiciará o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas na prevenção e no tratamento dessas patologias neonatais.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(2):91-98: radicais livres, oxigênio, prematuro, antioxidantes, recém-nascido.

Introdução

O uso do oxigênio no período neonatal, embora necessário para o suporte da vida em diversas patologias, pode ser potencialmente tóxico a diversos tecidos e órgãos. Para uma adaptação do feto ao ambiente rico em oxigênio, é necessário o desenvolvimento de defesas antioxidantes

Abstract

Objective: Oxygen free radicals are extremely reactive species and they can lead to injury and cell death. The aim of this review is to study the main biochemical aspects of free radical formation and their role as an intermediate mechanism of injury in several neonatal diseases.

Methods: A brief history of oxygen therapy in neonatology and its relationship with complications associated with the production of free radicals. Definition, mechanism of action and antioxidant systems were described. Next, the neonatal factors of increased risk of free radical oxidative injury and the diseases associated with oxygen free radical toxicity were reviewed.

Results: Oxygen free radicals are reactive species that although crucial to normal biological processes, can lead to injury and cell death. They are implicated in the pathogenesis of many neonatal diseases such as perinatal asphyxia, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, pulmonary hypertension and persistence of ductus arteriosus. Birth is associated with transition to a hyperoxic environment in comparison with uterine environment, which leads to increased generation free radicals. The newborn has undeveloped antioxidant systems and, therefore, may be at increased risk of free radical oxidative injury.

Conclusions: The understanding of neonatal factors involved in the pathogenesis of "oxygen free radical diseases" will lead to the development of new therapies for prevention and treatment of these neonatal diseases.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(2):91-98: free radicals, oxygen, prematurity, antioxidants, newborn.

capazes de combater a citotoxicidade na transição para a respiração independente após o nascimento.

O oxigênio como medida terapêutica efetiva nos cuidados com recém-nascidos prematuros tornou-se comum somente na quarta e quinta décadas deste século¹. Com seu uso liberal ocorreu um aumento significativo da chamada então fibroplasia retrolental, descrita inicialmente por Terry², em 1942, a qual atingiu proporções epidêmicas em 1952¹. Várias teorias foram postuladas na tentativa de

* Professor Assistente, Chefe do Serviço de Neonatologia do Depto. de Pediatria da Fac. de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

elucidação de sua patogênese. Somente em 1952, Patz et al.³, num estudo clínico controlado, observaram maior incidência dessa doença em crianças que receberam altas concentrações de oxigênio.

Com a confirmação de que a retinopatia da prematuridade estava relacionada à hiperóxia, o uso de oxigênio tornou-se restrito nas unidades neonatais, provocando diminuição na incidência da doença, embora aumento da mortalidade. Em 1971, Gregory et al.⁴ introduziram o método de pressão positiva contínua das vias aéreas - CPAP - na respiração assistida em recém-nascidos. Tal fato levou a uma queda dramática na mortalidade, concomitantemente a um aumento na incidência da doença, já que o método promoveu um incremento efetivo na tensão arterial de oxigênio, mesmo quando fornecido em baixas concentrações¹.

Com o advento da ventilação assistida em recém-nascidos, associada ao uso de altas concentrações de oxigênio, observou-se a ocorrência de alterações estruturais pulmonares, levando ao aparecimento de uma doença pulmonar crônica descrita inicialmente por Nortway et al.⁵, em 1967, que a definiu então como displasia broncopulmonar.

O mecanismo de toxicidade de oxigênio é atribuído atualmente às reações de radicais livres de oxigênio com componentes celulares. Apesar de desempenharem papel crucial nos processos biológicos normais e nas reações de oxidação e redução no nível celular, essas espécies são potencialmente lesivas. Podem romper a membrana lipoprotéica, destruir as funções enzimáticas celulares, alterar o DNA e conduzir à morte celular⁶.

O radical livre é definido hoje como qualquer espécie na qual há um ou mais elétrons não pareados na órbita externa⁷. Este fato torna essas espécies extremamente reativas. Quando um radical livre reage com um não-radical livre, outro radical livre é produzido, e temos reações em cadeia. A propagação é mantida até o encontro de dois radicais livres entre si, cuja colisão produz uma ligação com dois elétrons, terminando a reação em cadeia, ou até o encontro com uma substância antioxidante ("scavenger" de radical livre).

Cerca de 95 % do oxigênio consumido pelas células segue a cadeia do citocromo mitocondrial para formar energia e água. Os restantes 5% são metabolizados na forma de espécies reativas de oxigênio: radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\bullet}). Essas espécies podem ser formadas por mecanismos enzimáticos e não enzimáticos. As reações enzimáticas são aquelas envolvidas na cadeia respiratória, nos processos oxidativos de ativação de células polimorfonucleares, na síntese de prostaglandinas e de leucotrienos, por intermédio da cascata do ácido araquidônico, e na isquemia-reperfusão, pela cascata da hipoxantina⁸. A hipoxantina é formada durante a hipóxia. Na reoxigenação há a formação de radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que reagem entre si, formando o radi-

cal hidroxila (OH^{\bullet}), sendo que esta reação é catalizada por metais de transição, principalmente o ferro⁷ (Figura 1).

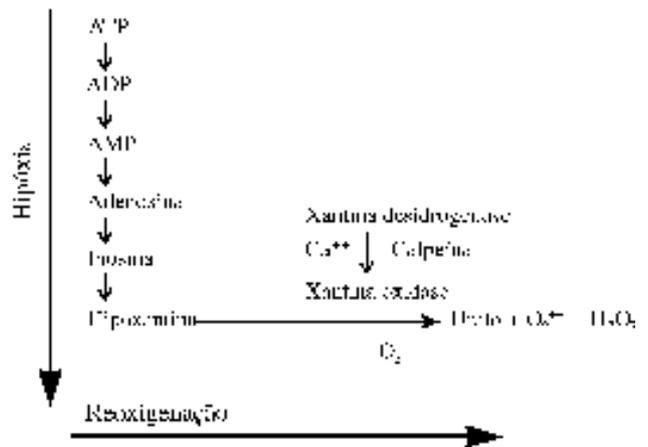


Figura 1 - Mecanismo de produção de radicais livres na síndrome da hipóxia-reoxigenação via cascata da hipoxantina. (Fonte: Mod. Cross et al. *Ann Int Med* 1987; 107:534)

O radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), apesar de serem capazes de atuar sobre proteínas, lípidos e DNA, são pobremente reativos. Porém o radical hidroxila (OH^{\bullet}) é altamente reativo, podendo causar lesões de forma direta ou indireta. As lesões diretas são produzidas sobre componentes celulares ou compostos orgânicos e requerem a presença de ferro. São elas: 1 - lesão da membrana lipoprotéica e componentes celulares, pelo processo de peroxidação lipídica; 2 - alteração da permeabilidade vascular, com lesão de capilares; 3 - alteração da estrutura de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos e carboidratos; 3 - alterações oxidativas cumulativas em moléculas de longa duração, tais como o colágeno e a elastina; 4 - degradação oxidativa de glicosaminoglicanos; 5 - fibrose arteriocapilar secundária à peroxidação lipídica da parede vascular. As lesões indiretas ocorrem devido a distúrbios de homeostase do cálcio intracelular, levando a um aumento do cálcio citossólico, com conseqüente ativação da xantina oxidase (cascata da hipoxantina), e à ativação da fosfolipase A2 (cascata do ácido araquidônico)⁹.

A injúria causada pelos radicais livres de oxigênio é comumente combatida tanto por defesas antioxidantes enzimáticas, através das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, quanto por antioxidantes não enzimáticos, entre os quais a vitamina E, a vitamina C, o ácido úrico e a bilirrubina¹⁰. O recém-nascido e principalmente o prematuro têm sua capacidade antioxidante ainda

não totalmente desenvolvida, o que aumenta sua suscetibilidade à injúria decorrente da ação dos radicais livres de oxigênio^{11,12}.

Radicais livres de oxigênio e patologias neonatais

Os radicais livres de oxigênio atuam como mecanismo patogênico comum em diversas patologias no período neonatal, entre as quais a asfíxia perinatal, a displasia broncopulmonar, a retinopatia da prematuridade, a enterite necrosante, a hemorragia intracraniana, a persistência de ducto arterioso e a hipertensão pulmonar¹³. A expressão clínica da doença difere de acordo com o órgão acometido.

Saugstad¹⁴ propôs a existência da “Doença dos radicais livres de oxigênio em neonatologia”, devido à grande propensão dos neonatos à injúria causada pelas espécies reativas tóxicas de oxigênio.

Sullivan¹⁵ sugeriu que o termo mais correto seria o de “Doença dos radicais livres de oxigênio da prematuridade”, devido à grande incidência de tais patologias no prematuro, denotando que algum aspecto da prematuridade aumenta a suscetibilidade aos efeitos tóxicos de tais espécies.

O recém-nascido está mais sujeito aos efeitos das espécies reativas tóxicas de oxigênio, pois no meio intra-uterino vive sob baixas tensões de oxigênio. Após o nascimento ocorre um aumento dramático nas concentrações de oxigênio com o início do metabolismo aeróbico, levando também a um aumento concomitante na produção de radicais livres de oxigênio na cadeia respiratória mitocondrial¹⁶.

O recém-nascido e principalmente o prematuro, além de estarem expostos à maior produção de radicais tóxicos de oxigênio, não apresentam seus sistemas de defesa antioxidante totalmente desenvolvidos. Frank & Groseclose¹⁷ observaram um aumento progressivo na atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathion peroxidase em pulmões de coelhos no final da gestação e relataram que o nascimento prematuro pode provocar falha na defesa antioxidante enzimática contra os radicais tóxicos de oxigênio.

Frank & Sosenko¹⁸ observaram também rápida elevação dos níveis dessas enzimas antioxidantes no tecido pulmonar, em paralelo com os níveis de surfactante, e com o aumento da idade gestacional em quatro espécies animais, e sugeriram que tais mudanças representam uma preparação ao nascimento, necessárias para assegurar uma adaptação adequada a um ambiente rico em oxigênio.

Friel et al.¹⁹ relataram que recém-nascidos prematuros podem apresentar maior suscetibilidade de seus eritrócitos ao estresse oxidativo, devido a baixos níveis de selênio, componente essencial da enzima antioxidante glutathion peroxidase. Tal deficiência seria decorrente de baixa reserva devido à curta gestação, baixa absorção durante o desenvolvimento precoce pós-natal e rápido crescimento.

A deficiência enzimática antioxidante também pode estar envolvida no processo de destruição de eritrócitos nos primeiros dias de vida. Bracci et al.²⁰ sugeriram que a deficiência de superóxido dismutase, catalase e glutathion peroxidase nos eritrócitos pode estar relacionada à maior hemólise e icterícia no período neonatal, por terem obtido valores de atividade enzimática significativamente menores em neonatos com níveis críticos de bilirrubinemia.

Entretanto a suscetibilidade do neonato à injúria causada pelos radicais livres de oxigênio não é somente devida à deficiência antioxidante enzimática. A interação entre os vários antioxidantes presentes no plasma também interferem. Lindeman et al.²¹ observaram baixos níveis de vitamina E, sulfidril e b-caroteno em plasma de recém-nascidos a termo e prematuros, quando comparados com níveis plasmáticos de adultos.

Sullivan & Newton²² avaliaram a atividade antioxidante do plasma de 25 recém-nascidos com peso entre 830 e 3700 gramas. Observaram baixa atividade plasmática antioxidante em recém-nascidos a termo e mais ainda em prematuros, quando comparados com adultos.

A atividade antioxidante do plasma está diretamente relacionada aos níveis de ceruloplasmina e apotransferrina. O efeito antioxidante da apotransferrina depende de sua habilidade de se ligar ao íon férrico, e o efeito da ceruloplasmina, da atividade de sua ferroxidase. Segundo Stocks et al.²³ a atividade antioxidante dessas proteínas é 200 a 500 vezes mais potente que a vitamina E.

Sullivan¹⁵ considerou que alterações na atividade antioxidante da ceruloplasmina e da transferrina estariam diretamente relacionadas à injúria dos radicais livres de oxigênio no neonato. Tal fato poderia ser explicado pelos baixos níveis plasmáticos dessas proteínas, quando comparados a padrões de adultos, além dos distúrbios no metabolismo do ferro por ocasião do nascimento, os quais levariam a um aumento substancial da saturação de transferrina, com neutralização de sua atividade antioxidante.

Assim, a capacidade de vários sistemas antioxidantes é reduzida no recém-nascido a termo e prematuro e propicia condições para o desenvolvimento de patologias nas quais os radicais livres de oxigênio atuam como mecanismo patogênico.

1 - Asfíxia perinatal

A asfíxia perinatal pode desencadear uma cadeia de processos, levando à morte celular e infarto tissular. Esse processo leva a uma injúria secundária ao insurto asfíxico primário, na qual estão envolvidos vários fatores que interagem. No nível celular, ocorre a ativação de células inflamatórias e o fenômeno de apoptose, com morte celular. No nível bioquímico, ocorre a liberação de aminoácidos excitatórios, o acúmulo de cálcio intracelular e o aumento na produção de radicais livres de oxigênio²⁴.

Durante a reperfusão tissular após a asfixia, ocorre excesso de formação de espécies reativas tóxicas de oxigênio, por meio de vários mecanismos. Com a hipóxia e a isquemia, ocorre a degradação de adenosina-trifosfato (ATP) e o acúmulo de hipoxantina. Na reoxigenação, via cascata da hipoxantina, há a formação de radicais superóxido e peróxido de hidrogênio.

No processo de isquemia, quantidades potenciais de radical superóxido podem ser produzidas por ácidos graxos livres, pelo metabolismo de prostaglandinas, pela fosforilação oxidativa prejudicada no nível mitocondrial e por neutrófilos e macrófagos ativados²⁵.

Nas alterações no nível bioquímico da asfixia ocorre ainda aumento na produção de óxido nítrico. Este é um gás radical livre derivado da L-arginina, normalmente produzido por células endoteliais, pela óxido nítrico sintetase. Na asfixia, ocorre aumento do cálcio intracelular, o que provoca um rápido acréscimo na produção de óxido nítrico. Apesar de ter efeitos benéficos como vasodilatador e inibidor de neutrófilos e de agregação plaquetária, sua reação com o radical superóxido produz peroxinitrito, que é extremamente tóxico e pode se decompor e formar o radical hidroxila e dióxido de nitrogênio^{26,27}.

A liberação de radicais superóxido, xantina oxidase, óxido nítrico e a presença de acidose metabólica promovem a mobilização de ferro, transformando-o em íon ferroso, o qual catalisa a formação de radicais livres mais lesivos, entre os quais o radical hidroxila, e pode desencadear diretamente a peroxidação lipídica²⁶.

Esse processo de injúria está presente nos diversos tecidos e órgãos, mas principalmente no tecido cerebral, onde se desenvolve uma injúria progressiva nas primeiras horas após a asfixia, independente da manutenção da homeostase cardiovascular. O reconhecimento de componentes moleculares que contribuem para a lesão microvascular tem propiciado o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, entre as quais estão o uso de enzimas antioxidantes, de inibidores da xantina oxidase, de varredores de radicais livres, de inibidores dos canais de cálcio, de quelantes de ferro e de inibidores da óxido nítrico sintetase²⁶⁻³⁰.

2 - Displasia broncopulmonar

Nortway et al.⁵, ao descreverem esta entidade, observaram que os fatores patogênicos envolvidos concentram-se na toxicidade do oxigênio, associada ao barotrauma e ao tempo prolongado de exposição do pulmão imaturo. Apesar de se discutirem vários fatores etiopatogênicos e de haver debates em relação à tríade mencionada, Saugstad³¹ relatou que tais fatores estavam diretamente relacionados ao aumento na produção de radicais livres de oxigênio, associado a uma imaturidade na defesa antioxidante.

A identificação da imaturidade do sistema surfactante pulmonar propiciou o desenvolvimento de terapêuticas com surfactante exógeno, o que promoveu um decréscimo

significativo na mortalidade e morbidade por síndrome da angústia respiratória. Porém o aumento na sobrevida pode ser atualmente responsável pelo aumento da incidência de displasia broncopulmonar³², visto que não é somente o sistema surfactante que está imaturo nesses neonatos.

O sistema antioxidante enzimático segue o mesmo padrão de desenvolvimento durante a gestação. Frank & Sosenko¹⁸ observaram um rápido aumento dos níveis de enzimas antioxidantes, concomitante ao aumento dos níveis de surfactante pulmonar em quatro espécies animais no final da gestação. Enquanto o surfactante diminui a tensão da superfície alveolar impedindo seu colapso, as enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutatión peroxidase atuam na eliminação dos metabólitos reativos de oxigênio, produzidos no campo intracelular durante o metabolismo aeróbico normal, e em excesso, sob condições de hiperóxia.

Várias são as vias de produção de radicais livres de oxigênio em prematuros com síndrome da angústia respiratória, o que propicia risco para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar. O aumento na oxigenação leva a um aumento concomitante na produção de radicais superóxido na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons. Os eventos de isquemia-reperfusão estão relacionados ao aumento na produção de radicais superóxido pela cascata da hipoxantina. A ativação do metabolismo eicosanóide também está diretamente relacionada à produção de radicais superóxido, tanto por via ciclo-oxigenase quanto por via lipo-oxigenase. O acúmulo de macrófagos e neutrófilos ativados no espaço broncoalveolar também propicia a liberação de radicais superóxido³².

Esses mecanismos interagem, levando a um aumento na injúria oxidativa. No nível molecular ocorre ativação da peroxidação lipídica e alteração na estrutura de aminoácidos e do DNA. Este processo leva à alteração na estrutura e na função protéicas pulmonares, com conseqüente injúria e liberação de mediadores inflamatórios (Figura 2).

No nível celular, ocorre injúria no metabolismo de reparação e regeneração tissular e alteração na membrana de células endoteliais. As células alveolares tipo II são extremamente suscetíveis, o que leva à inibição na síntese e liberação de fosfolípidos. Os radicais livres de oxigênio atuam também no aumento da broncoconstrição, aumento na secreção de muco, diminuição da motilidade ciliar, inibição da atividade de macrófagos e aumento na permeabilidade microvascular³².

Vários esforços estão sendo desenvolvidos para prover ao recém-nascido prematuro novas vantagens terapêuticas, que possam aumentar a habilidade de seus pulmões em combater a injúria causada pelo oxigênio. Talvez o uso de corticóide pré-natal seja a terapêutica com mais efeitos benéficos para o pulmão prematuro. Frank et al.³³ demonstraram que o uso pré-natal de dexametasona não só estimula a maturação do sistema surfactante, mas também leva à maior maturação do sistema antioxidante enzimático pulmonar.

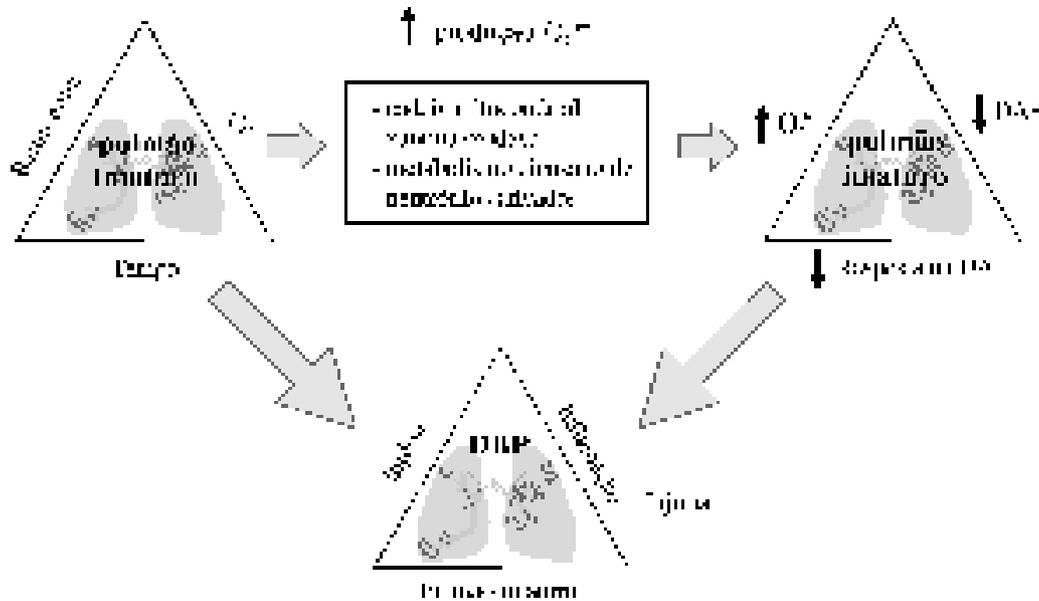


Figura 2 - Patogênese da displasia broncopulmonar pelos radicais livres de oxigênio.

(Fonte: Mod. Zimmerman. JJ Clin Perinatol 1995; 22: 430-36).

Abreviaturas: O_2 = oxigênio; $O_2^{\cdot-}$ = radical superóxido;

DAE = defesa antioxidante enzimática; DBP = displasia broncopulmonar.

A administração exógena de enzimas antioxidantes tem sido alvo de pesquisas promissoras, principalmente da superóxido dismutase, com resultados positivos já em neonatos. Rosenfeld et al.³⁴ obtiveram menor incidência de displasia broncopulmonar, com base em evidências radiológicas e clínicas, num estudo com 45 prematuros com doença grave da membrana hialina, no grupo que recebeu infusão subcutânea de superóxido dismutase de origem bovina. Rosenfeld et al.³⁵ igualmente obtiveram aumento da concentração e atividade antioxidante no plasma, aspirado traqueal e urina, em neonatos que receberam superóxido dismutase recombinante humana por via intra-traqueal.

3 - Retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade foi a primeira patologia em neonatologia referida como devida à hiperóxia¹. Hoje, entretanto, sabe-se que uma série de fatores etiológicos participam em sua etiopatogenia, entre os quais a hiperóxia, a hipóxia, a prematuridade, a duração do tratamento com oxigênio, a deficiência de vitamina E, a luz, a acidose láctica e de transfusões sanguíneas³¹. Porém muitos desses fatores estão relacionados com o aumento da produção de espécies reativas tóxicas de oxigênio, ou baixa defesa antioxidante.

Saugstad et al.¹⁴ propuseram que o sistema hipoxantina-xantina oxidase de geração de radicais livres estivesse envolvido na patogênese da retinopatia da prematuridade, visto terem obtido altas concentrações de hipoxantina no humor vítreo de recém-nascidos prematuros com síndrome da angústia respiratória. Esse fato pode justificar a importância das transfusões sanguíneas, visto que o sangue transfundido tem altas concentrações de hipoxantina³¹.

Sullivan³⁶ propôs que a retinopatia da prematuridade estivesse relacionada à exposição da retina a elevada concentração de ferro, o qual catalisaria a formação das espécies reativas tóxicas de oxigênio, por causa dos altos níveis de ferritina sérica, concomitantemente à saturação elevada de transferrina, presentes no neonato após o nascimento. Relatou, também, que as transfusões sanguíneas estariam envolvidas na etiopatogenia da retinopatia da prematuridade, devido ao fornecimento de grande quantidade de ferro durante as repetidas transfusões no prematuro.

4 - Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante é uma doença grave intestinal com altas taxas de mortalidade que tem acometido principalmente recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. De etiologia controversa, está geralmente associada à colonização bacteriana, com liberação de toxinas e ativação local de mediadores inflamatórios, como o fator de ativação plaquetária e o fator de necrose tumoral³⁷.

Porém os radicais livres de oxigênio parecem atuar como mediadores da permeabilidade microvascular, principalmente por causa da associação com asfixia perinatal, a qual faz com que ocorra acúmulo de hipoxantina e propicia formação de radicais superóxido pela xantina oxidase, no intestino pós-isquêmico. Vettenranta et al.³⁸ relataram quantidade substancial de xantina desidrogenase/oxidase no intestino fetal humano.

Alguns estudos têm evidenciado a importância do radical superóxido na patogênese das lesões de mucosa no intestino isquêmico e o emprego de superóxido dismutase como medida terapêutica a ser desenvolvida. Parks et al.³⁹ observaram atenuação de necrose de vilosidades e criptas intestinais em gatos que receberam tanto superóxido dismutase quanto halopurinol, um inibidor da xantina oxidase, antes de insulto isquêmico.

Granger et al.⁴⁰ observaram diminuição da permeabilidade capilar induzida por isquemia em gatos tratados previamente com superóxido dismutase, o que indicou ser o radical superóxido o responsável primário pela alteração da permeabilidade vascular no intestino isquêmico.

Sokol et al.³⁷ relataram também a importância de neutrófilos ativados como geradores de radicais livres de oxigênio, após sua infiltração durante o insurto isquêmico inicial.

Lelli et al.⁴¹ relataram a importância do ferro como gerador de injúria por formação de radicais livres de oxigênio no intestino isquêmico, num estudo dos efeitos da deferoxamina, um quelante de ferro, no intestino pós-isquêmico de ratos, com melhora na sobrevivência e no padrão histológico.

5 - Persistência de ducto arterioso e hipertensão pulmonar

O oxigênio exerce um potente efeito vasoconstritor do ducto arterioso. Entretanto há evidências de que os radicais livres de oxigênio levam à vasodilatação do ducto arterioso, por mediação de prostaglandinas, em particular da prostaglandina E2. Clyman et al.⁴² estudaram os efeitos dos metabólitos tóxicos de oxigênio em ductos isolados de fetos de cordeiro. Observaram que, quando expostos a altas doses de hipoxantina, ocorria vasodilatação de ductos vasoconstritos. Na presença de xantina oxidase, a vasodilatação ocorria mesmo em níveis fisiológicos de hipoxantina com simultâneo aumento na produção de prostaglandina E2. A presença tanto de catalase quanto de indometacina bloqueava o aumento de prostaglandina e a vasodilatação do ducto arterioso.

Tate et al.⁴³ relataram que os radicais livres de oxigênio atuavam estimulando o metabolismo do ácido araquidônico, com liberação de produtos vasoativos, principalmente o tromboxano A2, um potente vasoconstritor, que promo-

vem um aumento na pressão da artéria pulmonar em coelhos. Sanderud et al.⁴⁴ observaram que o sistema hipoxantina-xantina oxidase levava a um aumento da pressão na circulação pulmonar em porcos. Esse efeito era inibido pelo halopurinol, pela indometacina e pela catalase.

Esses estudos sugerem que os radicais livres de oxigênio têm um importante papel na regulação da circulação perinatal, por levar a uma vasoconstrição da circulação pulmonar e vasodilatação do ducto arterioso, correlacionando o fato da persistência de circulação fetal poder ser precipitada pela hipóxia⁴⁵.

6 - Hemorragia intracraniana

A hemorragia intracraniana representa uma das principais complicações do recém-nascido prematuro e ocorre secundariamente a alterações no fluxo sanguíneo cerebral, com injúria na matriz germinativa. Essa região subependimária, segundo Ment et al.⁴⁶, é pobremente perfundida sob condições normais e está vulnerável à injúria isquêmica. Nas situações de hipóxia, seguida por períodos de reoxigenação, ocorre excesso de formação de radicais livres de oxigênio, comumente o mecanismo envolvido na gênese da hemorragia intraventricular⁴⁷.

Wei et al.⁴⁸ observaram que o excesso de radicais livres de oxigênio na córtex cerebral levou a uma considerável dilatação arterial, a lesões de endotélio e a alterações estruturais da musculatura lisa de células arteriolares. A adição de superóxido dismutase e catalase atenuou tais alterações e confirmou a especificidade dos efeitos dos radicais livres.

Sinha et al.⁴⁹ observaram menor incidência de hemorragia intraventricular, em recém-nascidos prematuros que receberam suplementação de vitamina E nos três primeiros dias de vida, sugerindo que ela estaria atuando como varredor de radicais livres produzidos durante isquemia da região subependimária, limitando a injúria e a extensão da hemorragia periventricular na reperfusão.

Ment et al.⁴⁶ também observaram diminuição na incidência de hemorragia intraventricular em cachorros pré-tratados com superóxido dismutase e submetidos a insulto hemorrágico com reexpansão posterior. Porém não observaram alteração no fluxo sanguíneo cerebral ou nos níveis de prostaglandinas, o que sugere que a hemorragia intraventricular resulta de uma combinação de fatores, alguns mediados por prostaglandinas, que levam a alterações no fluxo sanguíneo cerebral em capilares previamente injuriados pelos radicais livres.

Chemtob et al.⁵⁰ relataram que as prostaglandinas exercem efeitos significantes na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral, sendo o recém-nascido suscetível a hemorragia intracraniana, por baixo número de receptores de prostaglandinas. Tal fato leva a uma regulação menor

desses receptores diante de níveis elevados de prostaglandina E2 e Prostaglandina F2a, de efeito vasoconstritor, com conseqüente falha na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral. Entretanto a produção de prostaglandinas pela microvasculatura cerebral envolve a conversão do ácido araquidônico em componentes endoperóxido, gerando uma nova fonte de produção de radicais livres, com potencialização da injúria e propensão a hemorragia intracraniana⁴⁸.

Referências bibliográficas:

1. James LS, Lanman JT. History of oxygen therapy and retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1976; 57: 591-635.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203.
3. Patz A, Hoek LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35:1248.
4. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 197; 1284: 1333.
5. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease (bronchopulmonary dysplasia). *N Engl J Med* 1967; 276: 357.
6. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Invest* 1982; 47, 5: 412-26.
7. Halliwell B, Gutteridge, JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2ª ed. New York: Oxford University Press, 1989. 543p.
8. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. Davis Conference. *Ann Int Med* 1987; 107: 526-45.
9. Felipe Jr. J, Percário S. Radicais livres em medicina intensiva. *Rev Bras Terap Intens* 1991; 3: 66-72.
10. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 531-54.
11. Autor AP, Frank L, Roberts RJ. Developmental characteristics of pulmonary superoxide dismutase: relationship to idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1976; 10: 154-8.
12. Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110, 1: 9-14.
13. Schlenzig JS, Bervoets K, Loewenich V, Böhles H. Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatr* 1993; 82: 202-5.
14. Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res* 1988; 23: 143-50.
15. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants, and the "oxygen radical disease of prematurity". *AJDC* 1988; 142: 1341-4.
16. Vlessis AA, Mela-Riker L. Perinatal development of heart, kidney, and liver mitochondrial antioxidant defense. *Pediatr Res* 1989; 26, 3: 220-6.
17. Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res* 1984; 18, 3: 240-4.
18. Frank L, Sosenko IRS. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J Pediatr* 1987; 110, 1: 106-10.
19. Friel JK, Andrews WL, Long DR, L'Abbé MR. Selenium status of very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1993; 34, 3: 293-6.
20. Bracci R, Buonocore G, Talluri B, Berni S. Neonatal hyperbilirubinemia. Evidence for a role of the erythrocyte enzyme activities involved in the detoxification of oxygen radicals. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 349-56.
21. Lindeman JHN, Van Zoeren-Grobbe D, Schrijver J, Speek AJ, Poorthuis BJHM, Berger HM. The total free radical trapping ability of cord blood plasma in preterm and term babies. *Pediatr Res* 1989; 26, 1: 20-4.
22. Sullivan JL, Newton RB. Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child* 1988; 63: 748-57.
23. Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL. The inhibition of lipid autoxidation by human serum and its relation to serum proteins and a-tocopherol. *Clin Sci* 1974; 47: 223-33.
24. Williams CE, Mallard C, Ian W, Gluckman, PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20, 2: 305-25.
25. Palmer C, Vannucci RC. Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia. *Clin Perinatol* 1993; 20, 2: 411-432.
26. Palmer C. Hypoxic-ischemic encephalopathy: therapeutic approaches against microvascular injury, and role of neutrophil, PAF, and free radicals. *Clin Perinatol* 1995; 22, 2: 481-517.
27. Cortey A. Lésions cérébrales hypoxiques et ischémiques du nouveau-né: mécanismes cellulaires et participation des acides aminés excitateurs. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 1192-9.
28. Thiringer K, Hrbek A, Karlsson K, Rosén KG, Kjellmer I. Postaphyixal cerebral survival in newborn sheep after treatment with oxygen free radical scavengers and a calcium antagonist. *Pediatr Res* 1987; 22, 1: 62-6.
29. Rosenberg AA, Murdaugh E, White CW. The role of oxygen free radicals in postasphyxia cerebral hypoperfusion in newborn lambs. *Pediatr Res* 1989; 26, 3: 215-19.
30. Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics* 1996; 98, 1: 103-7.
31. Saugstad OD. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 881-92.
32. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995; 22, 2: 429-56.
33. Frank L, Lewis PL, Sosenko IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75, 3: 569-74.
34. Rosenfeld W, Evans H, Concepcion L, Jhaveri R, Schaeffer H, Friedman A. Prevention of bronchopulmonary dysplasia by administration of bovine superoxide dismutase in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984; 105, 5: 781-5.

35. Rosenfeld W, Davis JM, Parton L, Richter SE, Price A, Flaster E, Kassem N. Safety and pharmacokinetics of recombinant superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 97, 6: 811-7.
36. Sullivan JL. Retinopathy of prematurity and iron: a modification of the oxygen hypothesis. *Pediatrics* 1986; 78,6, letters: 1171.
37. Sokol RJ, Hoffenberg EJ. Antioxidants in pediatric gastrointestinal disease. *Pediatric Clin N Am* 1996; 43,2: 471-88.
38. Vetteranta K, Raivio KO. Xanthine oxidase during human fetal development. *Pediatr Res* 1990; 27, 3: 286-8.
39. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982; 82: 9-15.
40. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981; 81: 22-9.
41. Lelli JL, Pradhan S, Cobb LM. Prevention of postischemic injury in immature intestine by deferoxamine. *J Surg Res* 1993; 54, 1: 34-8.
42. Clyman RI, Saugstad OD, Mauray F. Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production. *Circ Res* 1989; 64, 1: 1-8.
43. Tate RM, Morris HG, Schroeder WR, Repine JE. Oxygen metabolites production and vasoconstriction in isolated saline-perfused rabbit lungs. *J Clin Invest* 1984; 74: 608-613.
44. Sanderud J, Norstein J, Saugstad OD. Oxygen radicals produce pulmonary hypertension in pigs. *Pediatr Res* 1988; 24: 264.
45. Moss AJ, Emmanouilides GC, Adams FH, Chuang K. Response of ductus arteriosus and pulmonary and systemic arterial pressure to changes in oxygen environment in newborn infants. *Pediatrics* 1964; 33: 937-44.
46. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage. Effect of superoxide dismutase on cerebral blood flow and prostaglandins. *J Neurosurg* 1985; 62, 4: 563-9.
47. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull* 1993; 49,3: 668-78.
48. Wei EP, Christman CW, Kontos HA, Povlishock JT. Effects of oxygen radicals on cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1985; 248: 157-62.
49. Sinha S, Toner N, Davies J, Bogle S, Chiswick M. Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies. *Lancet* 1987; 1: 466-71.
50. Chemtob S, Li DY, Abran D, Hardy P, Peri K, Varma DR. The role of prostaglandin receptors in regulating cerebral blood flow in the perinatal period. *Acta Paediatr* 1996; 85: 517-24.

Endereço para correspondência:

Dr. Francisco Paulo M. Rodrigues
Rua Flórida, 90 - Apto. 92 - Brooklin
CEP 04565-000 - São Paulo - SP - Brasil
Fone/Fax: (011) 543.5233
E-mail: ateneo@hipernet.com.br