

O futuro da veia safena como conduto na cirurgia de revascularização miocárdica

Domingos Sávio Ramos de SOUZA¹, Walter J GOMES²

A cirurgia de revascularização miocárdica, desenvolvida no final da década de 60 por Favalaro e utilizando enxertos de veia safena, mudou drasticamente o tratamento e o prognóstico dos pacientes com doença arterial coronária isquêmica.

O objetivo principal do procedimento cirúrgico é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando os sintomas anginosos e restaurando atividade física, bem como aumentar a sobrevida em certos subgrupos de pacientes, principalmente naqueles de mais alto risco. Entretanto, fatores inerentes ao procedimento e à doença de base afetam e mesmo suprimem em longo-prazo os benefícios proporcionados pela cirurgia de revascularização miocárdica. Dentre esses fatores, a degeneração do enxerto venoso é ainda um dos grandes obstáculos.

O sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica está em grande parte relacionado com o tipo e a qualidade do enxerto empregado. Porém, isto continua sendo o nosso dilema, pois o único enxerto que tem se mostrado excelente resultado em longo prazo e considerado o padrão-ouro na revascularização cirúrgica do miocárdio é a artéria torácica interna esquerda pediculada, quando anastomosada à artéria descendente anterior.

Entretanto, a revascularização completa do miocárdio é a meta a ser alcançada, com todas as artérias coronárias com estenoses graves acarretando isquemia sendo tratadas, garantindo a remissão dos sintomas e o aumento de sobrevida. Desta maneira, a utilização de enxertos de veia safena ainda é imprescindível para se alcançar esse objetivo. Ademais, não há demonstração, até o momento, de superioridade dos enxertos arteriais (exceção aos enxertos de artéria torácica interna) sobre os enxertos de veia safena. Técnicas e estratégias de melhor preservação estrutural e funcional da veia safena seguramente poderiam contribuir para um melhor resultado, já que o aumento de patência dos enxertos correlaciona-se com maior sobrevida em longo prazo.

Os resultados superiores obtidos com a artéria torácica interna devem-se em parte ao meticuloso cuidado devotado pelo cirurgião na dissecação e na manipulação desse conduto, evitando traumas que poderiam comprometer sua patência. Entretanto, esse mesmo cuidado não é usualmente estendido

ao enxerto de veia safena, que é freqüentemente submetido a traumatismos durante sua dissecação, como trações e distensões, que acarretam alteração de sua integridade estrutural, lesão endotelial, deposição de plaquetas e indução e aceleração do processo aterosclerótico.

Com o sucesso dos enxertos de artéria torácica interna, obtendo excelente perviabilidade em longo prazo e a demonstração de resultados inferiores dos enxertos venosos, a partir do começo dos anos 80, houve uma busca intensa de outros tipos de enxertos arteriais para serem utilizados conjuntamente com uma ou ambas artérias torácicas internas e, assim, alcançar uma revascularização completa do miocárdio.

A artéria gastroepiplóica direita e a artéria epigástrica inferior, introduzidas no começo da década de 1990, por Suma et al. e Puig et al., respectivamente, não mostraram resultados tardios satisfatórios e comparáveis aos enxertos de artéria torácica interna [1], sendo que atualmente elas são utilizadas somente em casos especiais.

A artéria radial, proposta por Carpentier et al. no começo da década de 70, e que logo foi abandonada, hoje tem sido largamente utilizada pelos cirurgiões cardíacos em todo mundo. Existem vários estudos que nos levam ao convencimento de que a artéria radial é um enxerto de qualidade, quando usada em casos selecionados [2,3], embora ainda estejam faltando estudos prospectivos e randomizados para melhor análise e julgamento deste conduto.

Quanto aos enxertos sintéticos, até o momento não existe nenhum que seja capaz de substituir com a mesma eficiência os enxertos vasculares autólogos.

Por conseguinte, não há dúvida de que a veia safena continua sendo um enxerto necessário e imprescindível para a revascularização cirúrgica do miocárdio. No entanto, para que ela permaneça sendo utilizada como conduto neste tipo de cirurgia, as três mais importantes alterações patológicas que causam sua falência e diminuição da perviabilidade (*trombose, hiperplasia intimal e aterosclerose* [4]) têm que ser atenuadas, retardadas ou prevenidas.

A *trombose* é o principal mecanismo responsável pela oclusão precoce dos enxertos de veia safena, que ocorre em

3% e 12% nas primeiras semanas de pós-operatório. A lesão da parede da veia, que comumente ocorre durante a retirada na cirurgia, estimula a ativação do sistema da cascata da coagulação, resultando na formação da trombose.

A *hiperplasia intimal* é reconhecida como a principal causa da falência dos enxertos venosos em médio prazo (2 a 24 meses). A hiperplasia da íntima é representada por um aumento do número de células musculares lisas na parede da veia, que subsequente migram da camada média para a íntima, resultando em estreitamento da luz da veia. Em enxertos venosos, isto é acompanhado pelo aumento na deposição de matriz extracelular. Apesar dos esforços em reduzir a hiperplasia da íntima e as suas seqüelas clínicas, o impacto da hiperplasia no campo das intervenções vasculares é relevante, pois ela constitui o substrato para o desenvolvimento da aterosclerose, que é o estágio final do processo de oclusão do enxerto.

A recidiva dos sintomas da isquemia miocárdica causada pela *aterosclerose* do enxerto venoso não é geralmente observada antes de três anos de cirurgia. O desenvolvimento de aterosclerose nas artérias nativas requer um período de 50 a 60 anos, ao passo que nos enxertos venosos o período é de apenas 5 a 10 anos. Uma das causas fundamentais do estado acelerado da doença nos enxertos venosos é a lesão e a disfunção celular ocasionadas durante a manipulação na cirurgia. Adicionalmente, as placas de aterosclerose formadas nos enxertos venosos apresentam elevada quantidade de células esponjosas e inflamatórias, assim como também outras marcantes diferenças morfológicas, quando comparadas às artérias [4,5].

ESTRATÉGIAS ATUAIS PARA REDUZIR A FALÊNCIA DOS ENXERTOS VENOSOS

Agentes farmacológicos

Várias intervenções farmacológicas têm sido introduzidas na tentativa de melhorar a patência da veia. O uso pós-operatório de estatinas junto com agentes antiplaquetários já é estratégia estabelecida para redução da oclusão dos enxertos de veia safena. Uma recente investigação clínica demonstrou que a utilização da lovastatina reduz significativamente a taxa de oclusão das pontes de veia safena [6].

A aspirina aumenta a patência da veia até um ano após a cirurgia, quando comparada ao placebo. No entanto, após o primeiro ano, a ação benéfica da aspirina desaparece, sugerindo que o seu efeito primordial é na redução da trombose precoce [7].

Existem evidências de que a concentração da enzima óxido nítrico-sintase (NOS) é reduzida em áreas de lesão vascular e que o óxido nítrico (NO) está envolvido com a falência dos enxertos. Em particular, vasoespasmo e oclusão trombótica podem ser decorrentes de uma redução da

atividade do NO no enxerto venoso. O NO previne a adesão plaquetária e leucocitária, inibe a proliferação da musculatura lisa da parede da veia e tem atividade antioxidante. Drogas doadoras de NO que causam vasodilatação e inibição da deposição plaquetária em veia safena, como a S-nitrosoglutationa, têm sido investigadas [8]. Substâncias que reduzem hiperplasia neointimal estão também sendo estudadas como uma potencial estratégia farmacológica para prevenir a oclusão do enxerto de veia safena. A taspigargina tem sido avaliada na tentativa de inibir a formação neointimal nos enxertos de veia safena, já que atua aumentando a concentração de cálcio intracelular e a regulação da migração e proliferação de células musculares lisas [9].

Terapia gênica

Os rápidos avanços na biologia molecular nos anos recentes levaram ao desenvolvimento de técnicas de terapia genética visando à identificação de métodos que reduzam a hiperplasia do enxerto venoso [10,11]. Estudos clínicos do uso da terapia genética são esperados como potencial aplicação na prática clínica para melhorar a patência dos enxertos de veia safena. Os três principais processos envolvidos no desenvolvimento da falência dos enxertos, ou seja, trombose inicial, hiperplasia intimal e aterosclerose acelerada, todos representam potenciais alvos para agentes que possuam propriedades antitrombótica, antiproliferativa, antimigratória, pró-apoptótica e antiinflamatória.

Entretanto, um grande estudo randomizado e multicêntrico recente, o PREVENT IV [11], que analisou mais de 3.000 pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, não demonstrou benefício da aplicação da terapia genética. A taxa de oclusão dos enxertos de veia safena foi > 40% no exame angiográfico realizado entre 12 e 18 meses, tanto para o grupo que recebeu o tratamento como no grupo controle, levantando assim a hipótese de que a manipulação e o traumatismo da veia antes do seu implante são, indubitavelmente, os mecanismos precipitadores dos processos que conduzem à perda da patência.

Stents externos

Experimentalmente, os stents externos, tanto sintéticos como os biodegradáveis, têm reduzido a formação de neointima em veias porcinas que foram interpostas em artérias carótidas. Mehta et al. [12] mostraram que tanto o enxerto sintético de Dacron como os biodegradáveis de poliglactina reduzem o espessamento das camadas média e íntima. O suporte perivenoso reduz a lesão endotelial e outras alterações em estudos feitos com veias humanas que foram perfundidas com sangue (*in vitro*) [13]. No entanto, o estudo randomizado realizado em pacientes que receberam enxertos de veia safena tratados com stents externos de

poliéster mostrou que todas as veias estavam ocluídas 6 meses após a cirurgia [14].

Enxertos sintéticos

Os enxertos artificiais mais testados e usados na cirurgia cardiovascular foram os de Dacron e de politetrafluoretileno (PTFE). Estudos em pacientes com repetidas revascularizações do miocárdio, e que receberam tais enxertos devido à ausência de enxertos autólogos, mostraram resultados desapontadores, primariamente por causa da trombogenicidade e subsequente hiperplasia intimal, principalmente nas regiões das anastomoses. A patência dos enxertos de PTFE na cirurgia de revascularização miocárdica é de apenas 14% aos 45 meses [15].

As tentativas de endotelizar os enxertos artificiais por meio do implante de células endoteliais (semeadura) também não melhoraram os resultados, com patência de somente 60% aos 4 anos [15].

Engenharia de tecido

Este procedimento envolve o desenvolvimento de enxertos construídos com uma mistura de musculatura lisa vascular, colágeno e células endoteliais [15], necessita várias semanas para o preparo do enxerto e não pode assim ser aplicado na cirurgia de urgência. Este método não foi ainda avaliado clinicamente, tanto a eficácia de longo prazo quanto a taxa da patência não são ainda conhecidas. Tem sido sugerido que este método de engenharia de tecido vascular não será aceito até que resultados superiores ou comparáveis aos enxertos autólogos tenham sido demonstrados em estudos clínicos. No presente, a combinação de implante de células endoteliais com a terapia genética com eNOS parece apresentar um grande potencial para o uso de enxertos sintéticos.

Refinando o paradigma: a técnica de preparo da veia

Com os resultados desapontadores das estratégias alternativas de enxertos discutidas acima, não há dúvidas que todo o esforço deveria ser direcionado para se evitar a lesão da parede da veia durante o seu preparo e, conseqüentemente, melhorar os resultados.

Vários estudos demonstram que a lesão que ocorre durante o preparo da veia constitui um dos fatores principais do seu insucesso, quando usada como enxerto nas cirurgias de revascularização [16]. É interessante notar que a veia continua a ser preparada com a mesma técnica tradicional que foi preconizada a partir do início da cirurgia de revascularização miocárdica, há mais de 40 anos, ou seja, ela é desnudada e distendida antes do seu implante. E isto pode ter sido a falha fundamental que tenha acarretado seu relativo insucesso frente aos enxertos de artéria torácica interna.

Tem sido reconhecido por muitos anos que a pressão alta aplicada para a distensão da veia safena, com a finalidade de reverter o espasmo durante o seu preparo e checar vazamentos, é a principal causa da perda da camada endotelial e da lesão da camada média [17]. Isto é o principal fator desencadeador dos eventos patológicos, que são os responsáveis pela oclusão dos enxertos.

Recentemente, a introdução de uma nova técnica de preparo do enxerto de veia safena, a técnica “no touch”, que consiste na retirada da veia juntamente com cerca de 1 cm de tecido adiposo ao redor e mínima manipulação, representa um avanço na manutenção da integridade estrutural e fisiológica do enxerto [18]. Estudo randomizado comparando esta nova técnica com a técnica convencional mostrou uma melhora significativa da patência da veia, tanto em curto prazo (18 meses, 89% convencional vs. 95% *no-touch*; $p < 0,0025$) quanto em longo prazo (8,5 anos, 76% convencional vs. 90% *no-touch*; $p < 0,01$) [19,20].

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o sucesso desta técnica. Primeiramente, na técnica “no touch” a ocorrência do espasmo da veia pode ser evitada ou reduzida, portanto a veia neste caso não precisa ser dilatada. O tecido adiposo pode funcionar como um stent externo biológico, proporcionando assim um suporte contra o efeito deletério da pressão arterial na aorta ascendente sobre a parede da veia. Ele também protege contra a lesão causada pela manipulação direta da parede da veia com instrumentos cirúrgicos. Recentemente, foi identificado um importante número de peptídeos derivados da gordura, entre eles o fator relaxante derivado dos adipócitos, que são secretados no plasma e desempenham significativa função de regulação e homeostase vascular [21]. Em particular, a gordura perivascular é uma importante fonte de NO, contribuindo para melhora da patência da veia preparada com os tecidos gordurosos intactos. Segmentos de veias obtidos de pacientes que se submeteram a cirurgia de revascularização miocárdica demonstraram que a enzima eNOS derivada do tecido perivascular tem um papel muito importante para o melhor patência dos enxertos de veia safena preparados atraumaticamente [22]. O desnudamento da gordura perivascular, usado na técnica convencional, pode diminuir substancialmente os níveis de eNOS e contribuir assim para a piora da patência da veia safena.

Tem sido demonstrado que o endotélio da veia que é tratada com a técnica “no-touch” permanece intacto [23], com preservação da enzima eNOS, que representa um mecanismo adicional para a melhora da patência [23,24]. Além da preservação endotelial, tem sido sugerido que a proteção da rede de “*vasa vasorum*” tem fundamental importância para o sucesso desta nova técnica, pois foi demonstrado que elas penetram profundamente dentro da média e terminam na luz da veia, proporcionando assim um enchimento retrógrado dos mesmos [23]. A manutenção da

rede de “*vasa vasorum*” visa a proporcionar a restauração do fluxo sanguíneo na parede da veia, reduzindo assim a lesão isquêmica. Estes resultados sugerem que a manutenção do tecido ao redor da veia na técnica “*no-touch*”, incluindo a gordura perivascular, não somente proporciona suporte estrutural e minimiza o trauma cirúrgico, mas também exerce um papel importante na modulação do tônus vascular, manutenção da função endotelial e reduz o espessamento neointimal [22]. De particular relevância para esta evidência é o estudo prévio publicado por Gao et al. [25], que reportaram o potencial da manutenção da gordura adiposa perivascular nos enxertos de artéria torácica interna, resultando em redução da ocorrência do vasoespasm.

CONCLUSÃO

Apesar de todos os avanços verificados nas últimas décadas na cirurgia de revascularização miocárdica, a utilização do enxerto de veia safena continua imprescindível para obtenção da meta de revascularização miocárdica completa em boa parte dos pacientes, mas a falência dos enxertos venosos ainda representa um grave problema que precisa ser resolvido.

A grande maioria das estratégias sofisticadas atuais e que são usadas para melhorar os resultados do enxerto da veia safena, tanto em estudos experimentais como estudos clínicos, tem sido na tentativa de reparar os efeitos do trauma cirúrgico por meio da substituição, restauração ou inibição de fatores liberados pelo trauma vascular durante o preparo da veia.

Todavia, não há dúvidas de que a melhor conduta é prevenir a lesão vascular ao invés de tentar repará-la após a sua ocorrência, e que deveria ser começada na sala operatória, utilizando-se de técnicas cirúrgicas atraumáticas para o preparo dos enxertos.

Portanto, a utilização da técnica “*no touch*”, associada com as estratégias farmacológicas modernas, poderia contribuir para melhorar ainda mais os resultados dos enxertos de veia safena.

REFERÊNCIAS

1. Reardon MJ, Conklin LD, Reardon PR, Baldwin JC. Coronary artery bypass conduits: review of current status. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997;38(3):201-9.
2. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Gliaca F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation*. 2003;108(11):1350-4.
3. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation*. 2004;109(12):1489-96.
4. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis*. 1991;34(1):45-68.
5. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(7):1667-87.
6. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*. 1997;336(3):153-62.
7. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*. 1989;80(5):1190-7.
8. Salas E, Langford EJ, Marrinan MT, Martin JF, Moncada S, de Belder AJ. S-nitrosoglutathione inhibits platelet activation and deposition in coronary artery saphenous vein grafts in vitro and in vivo. *Heart*. 1998;80(2):146-50.
9. George SJ, Johnson JL, Angelini GD, Jeremy JY. Short-term exposure to thapsigargin inhibits neointima formation in human saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2500-6.
10. Petrofski JA, Hata JA, Williams ML, Parsa CJ, Thompson RB, Hanish SI, et al. A Gbetagamma inhibitor reduces intimal hyperplasia in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(6):1683-90.
11. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB Jr, Lorenz TJ, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2446-54.
12. Mehta D, George SJ, Jeremy JY, Izzat MB, Southgate KM, Bryan AJ, et al. External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *Nat Med*. 1998;4(2):235-9.
13. Stooker W, Niessen HW, Baidoshvili A, Wildevuur WR, Van Hinsbergh VW, Fritz J, et al. Perivenous support reduces early changes in human vein grafts: studies in whole blood perfused human vein segments. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(2):290-7.

14. Murphy GJ, Newby AC, Jeremy JY, Baumbach A, Angelini GD. A randomized trial of an external Dacron sheath for the prevention of vein graft disease: the Extent study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):504-5.
 15. Vara DS, Salacinski HJ, Kannan RY, Bordenave L, Hamilton G, Seifalian AM. Cardiovascular tissue engineering: state of the art. *Pathol Biol (Paris).* 2005;53(10):599-612.
 16. Soyombo AA, Angelini GD, Bryan AJ, Newby AC. Surgical preparation induces injury and promotes smooth muscle cell proliferation in a culture of human saphenous vein. *Cardiovasc Res.* 1993;27(11):1961-7.
 17. Angelini GD, Passani SL, Breckenridge IM, Newby AC. Nature and pressure dependence of damage induced by distension of human saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res.* 1987;21(12):902-7.
 18. Souza D. A new no-touch preparation technique. Technical notes. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;30(1):41-4.
 19. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC, Filbey D, Bodin L, Johansson B, et al. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1189-95.
 20. Souza DS, Johansson B, Bojö L, Karlsson R, Geijer H, Filbey D, et al. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomized longitudinal trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):373-8.
 21. Fernández-Alfonso MS. Regulation of vascular tone: the fat connection. *Hypertension.* 2004;44(3):255-6.
 22. Dashwood MR, Dooley A, Shi-Wen X, Abraham DJ, Souza DS. Does periadventitial fat-derived nitric oxide play a role in improved saphenous vein graft patency in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *J Vasc Res.* 2007;44(3):175-81.
 23. Souza DS, Christofferson RH, Bomfim V, Filbey D. "No-touch" technique using saphenous vein harvested with its surrounding tissue for coronary artery bypass grafting maintains an intact endothelium. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(6):323-9.
 24. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Bomfim V, Dashwood MR. Preserved endothelial integrity and nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested by a 'no-touch' technique. *Br J Surg.* 2001;88(9):1209-15.
 25. Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, Sharma AM, Abouzahr L, Cybulsky I, et al. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1130-6.
1. Cirurgião Cardíaco Consultante, Hospital da Universidade de Örebro, Suécia. PhD em Cirurgia Cardiovascular.
 2. Professor Associado Livre-Docente de Cirurgia Cardiovascular. Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Editor Associado da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.