

Pedro Lima Souza¹
Thamara Cunha Nascimento Amaral¹
Marcelo Martins Coelho¹
Patrícia Fernandes Trevisan²
Mateus Camaroti Laterza¹
Daniel Godoy Martinez¹

¹Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

✉ Daniel Martinez

Universidade Federal de Juiz de Fora, R. José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ danielgmartinez@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O pré-condicionamento isquêmico (PCI) tem demonstrado efeito protetor aos tecidos contra danos isquêmicos subsequentes, já que aparenta estar relacionado aos mecanismos vasodilatadores vasculares. Sabe-se que uma sessão aguda de PCI traz efeitos vasodilatadores endotélio dependente. **Objetivo:** Revisar sistematicamente o efeito crônico da realização do PCI sobre a função vascular. **Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas *Medline, Cochrane, Embase, Lilacs, SciElo, Web of Science e Scopus*, sendo considerados ensaios clínicos controlados publicados até fevereiro de 2022. As buscas foram realizadas utilizando os descritores: *Ischemic preconditioning; Preconditioning, Ischemic; Ischemic Pre-Conditioning; Ischemic Pre Conditioning; Pre-Conditioning, Ischemic; Regional blood flow; Vascular Endothelium; Vasodilatation; Endothelium, vascular*. Os artigos incluídos após análise de elegibilidade tiveram sua qualidade metodológica avaliada por meio da escala de classificação *Downs and Black*. **Resultados:** Foram encontrados 622 artigos dos quais apenas 11 preencheram os critérios de elegibilidade. Os 11 artigos possuíam uma população heterogênea composta por jovens saudáveis, pessoas com diagnóstico de diabetes Mellitus, doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular encefálico, além de tabagistas. Foi demonstrado melhora da função vascular após a aplicação do protocolo de PCI de forma crônica. Adicionalmente, cinco desses artigos demonstraram a melhora da função vascular por via dependente do endotélio, três por via endotélio independente e outros três estudos melhora tanto de forma dependente quanto independente. **Conclusão:** O PCI aplicado de forma crônica parece melhorar a função vascular, tanto por via endotélio dependente como independente.

Palavras-chave: Isquemia; Vasodilatação; Circulação Cerebrovascular.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic preconditioning (PCI) has shown a protective effect on tissues against subsequent ischemic damage, as it appears to be related to endothelial vasodilator mechanisms. An acute PCI session is known to have endothelium-dependent vasodilator effects. **Objective:** To systematically review the chronic effect of performing PCI on vascular function. **Methods:** Bibliographic research was performed in the electronic databases *Medline, Cochrane, Embase, Lilacs, SciElo, Web of Science and Scopus*, being considered controlled clinical trials published until February 2022. The searches were performed using the following descriptors: *Ischemic preconditioning; Preconditioning, Ischemic; Ischemic Pre-Conditioning; Ischemic Pre Conditioning; Pre-Conditioning, Ischemic; regional blood flow; Vascular Endothelium; Vasodilatation; Endothelium, vascular*. The articles included after eligibility analysis had their methodological quality assessed using the *Downs and Black* classification scale. **Results:** 622 articles were found, of which only 11 met the eligibility criteria. The 11 articles had a heterogeneous population composed of healthy young people, people diagnosed with diabetes Mellitus, coronary artery disease, arterial hypertension and stroke, in addition to smokers. Improvement in vascular function has been demonstrated after chronic application of the PCI protocol. In addition, five of these articles showed improvement in vascular function via the endothelium-dependent pathway, three via the independent endothelium pathway and three other studies improved both in a dependent and independent manner. **Conclusion:** The PCI applied in a chronic way seems to improve vascular function, both via dependent and independent endothelium.

Key-words: Ischemia; Vasodilation; Cerebrovascular Circulation.

Submetido: 25/03/2022

Aceito: 17/11/2022



INTRODUÇÃO

O pré-condicionamento isquêmico (PCI) consiste em 3 ou 4 breves e repetidos episódios de oclusão circulatória seguidos por períodos de reperfusão e tal manobra tem demonstrado melhora na função vascular. Assim, o PCI parece proteger o tecido quando realizado anteriormente a um episódio prolongado de isquemia.¹ Estudos têm demonstrado que uma única sessão de PCI pode alterar agudamente a função vascular. Este efeito agudo, parece estar relacionado aos mecanismos vasodilatadores dependentes do endotélio.^{2,3} Sabe-se que a função do endotélio vascular está comumente relacionada com a vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD), que ocorre em resposta ao estresse de cisalhamento na parede dos vasos e a consequente produção e liberação do óxido nítrico (NO).^{4,5}

Além dos efeitos endoteliais agudos promovidos pelo PCI, alguns autores demonstraram a existência de uma janela de proteção que provavelmente persiste por 3 a 4 dias após uma única sessão de PCI.⁶ Sendo assim, repetidos episódios de PCI usados de forma crônica poderiam somar essas janelas de proteção, o que justificaria a realização de estudos com aplicação crônica do PCI na função vascular.

Desta forma, considerando a importância dos efeitos vasodilatadores dependente e independente do endotélio ao se realizar o PCI, acredita-se que várias sessões podem conferir melhores resultados. Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente evidências científicas que apontam o efeito crônico do PCI sobre a função vascular.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) e cadastrada na plataforma PROSPERO sob o número de registro CRD42020215906.⁷ A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Medline, Cochrane, Embase, Lilacs, SciElo, *Web of Science* e Scopus. Foram incluídas publicações realizadas até fevereiro de 2022 e selecionados artigos escritos na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Foram ainda adotados como critérios de inclusão artigos classificados como estudo clínico controlado, que utilizaram do PCI de forma crônica como intervenção e que avaliaram a função vascular. Cabe ressaltar que foi considerado como aplicação crônica quando o PCI era repetido em dias diferentes e com pelo menos uma semana de seguimento entre avaliação e reavaliação da função vascular. Além disso, foram selecionados apenas estudos realizados com indivíduos adultos. Artigos que não descreveram detalhadamente a metodologia ou utilizavam o PCI em combinação com outras técnicas de

intervenção proposta foram excluídos do estudo.

A estratégia de busca se deu a partir da associação dos descritores relacionados com a intervenção "*Ischemic preconditioning*"; "*Preconditioning, Ischemic*"; "*Ischemic Pre-Conditioning*"; "*Ischemic Pre Conditioning*"; "*Pre-Conditioning, Ischemic*" com os descritores de desfecho "*regional blood flow*"; "*Vascular Endothelium*"; "*Vasodilatation*"; "*Endothelium, vascular*", sendo os termos definidos a partir do *Medical Subject Headings* (Mesh) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) dependendo da base utilizada. Sendo assim, em todas as bases de dados pesquisadas foi utilizada a mesma combinação de busca ("*Ischemic preconditioning*") OR ("*Preconditioning, Ischemic*") OR ("*Ischemic Pre-Conditioning*") OR ("*Ischemic Pre Conditioning*") OR ("*Pre-Conditioning, Ischemic*") AND ("*Regional blood flow*") OR ("*Vascular Endothelium*") OR ("*Vasodilatation*") OR ("*Endothelium, Vascular*").

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois revisores independentes (PLS e TCNA) e as discordâncias foram decididas por consenso. De início, a seleção foi realizada e após a retirada dos duplicados, foram selecionados através da leitura dos títulos os artigos que mencionavam a utilização do PCI e função vascular. Posteriormente, foram lidos os resumos dos selecionados pelo título a fim de identificar os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Por fim, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados para identificar possíveis informações não descritas no resumo e título, além de extrair os dados de interesse para a revisão. As referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram analisadas a fim de buscar estudos potencialmente relevantes para compor esta pesquisa.

Os artigos incluídos na revisão tiveram sua qualidade metodológica avaliada por meio da escala de classificação *Downs and Black*.⁸ Esta ferramenta é composta por 27 perguntas, sendo 10 relacionadas a clareza na descrição metodológica, 3 avaliando validação externa, 13 validação interna e viés de seleção e 1 avaliando o poder da amostra. A pontuação varia entre 0 e 32, sendo que quanto maior a pontuação melhor a qualidade metodológica do artigo em estudo. Vale ressaltar que apesar de a escala conter 27 itens, há a possibilidade de alguns itens pontuarem acima de um, o que justifica a pontuação máxima de 32. A classificação foi feita pelos revisores, os quais os classificaram de forma independente, sendo as divergências resolvidas em consenso. Uma síntese narrativa sistemática, na forma de texto e tabelas, foi utilizada para apresentar os resultados da presente revisão.

RESULTADOS

Utilizando os descritores selecionados foram encontrados 838 (oitocentos e trinta e oito) estudos

nas bases de dados. Destes, 216 (duzentos e dezesseis) foram excluídos por duplicidade. Para isso, foi utilizado do *software* EndNote X9. Desta maneira, restaram 622 (seiscentos e vinte e dois) artigos para análise de título e resumo. Destes 602 (seiscentos e dois) foram excluídos pelo título e 8 (oito) pelo resumo, sendo assim 12 (doze) atenderam aos critérios de elegibilidade e foram analisados na íntegra. Destes, ainda foi excluído 1 (um) por não atender aos critérios de elegibilidade. Ao final, 11 (onze) artigos foram elegíveis para esta revisão sistemática (Figura 1).

Os artigos selecionados foram analisados quanto a sua qualidade metodológica, apresentando uma pontuação variante mínima de 20 e máxima de 27 em um total de 32 pontos possíveis. Os domínios mais pontuados foram o poder da amostra, onde todos obtiveram pontuação total, e clareza nos métodos, onde oito estudos pontuaram 10 em 11 pontos, sendo que apenas Nakamura et al⁹, Tong et al¹⁰ e Luca et al¹¹ tiveram pontuações inferiores. Outro domínio

de destaque positivo foi validação interna com foco em análise de viés, onde dois artigos apresentaram pontuação total,^{11,12} quatro obtiveram pontuação 6 e cinco apresentaram pontuação 5 de um total de 7 pontos possíveis.^{9,10,13,14,15-19} Os domínios de validação externa e validação interna com foco em viés de seleção foram os itens com pior desempenho. Na validação externa apenas Liang et al¹⁸ foi pontuado, apresentando 2 pontos em 3 possíveis. Na avaliação de viés de seleção, um estudo apresentou pontuação 5,¹² seis estudos obtiveram pontuação 3,^{10,13-15,18,19} três obtiveram pontuação 2 e um estudo pontuação 1 de um total de 6 pontos possíveis (Tabela 1).^{11,16,17,9}

Dos estudos analisados, seis verificaram o efeito crônico no grupo experimental (realizado PCI) comparado com um grupo controle (não realizado PCI).^{9,15,17-19} Três estudos utilizaram o sistema crossover para intervenção e controle.¹¹⁻¹⁴ Outros dois estudos avaliaram apenas o efeito crônico do PCI no grupo intervenção.^{10,16} A amostra total avaliada foi de 274 indivíduos, sendo

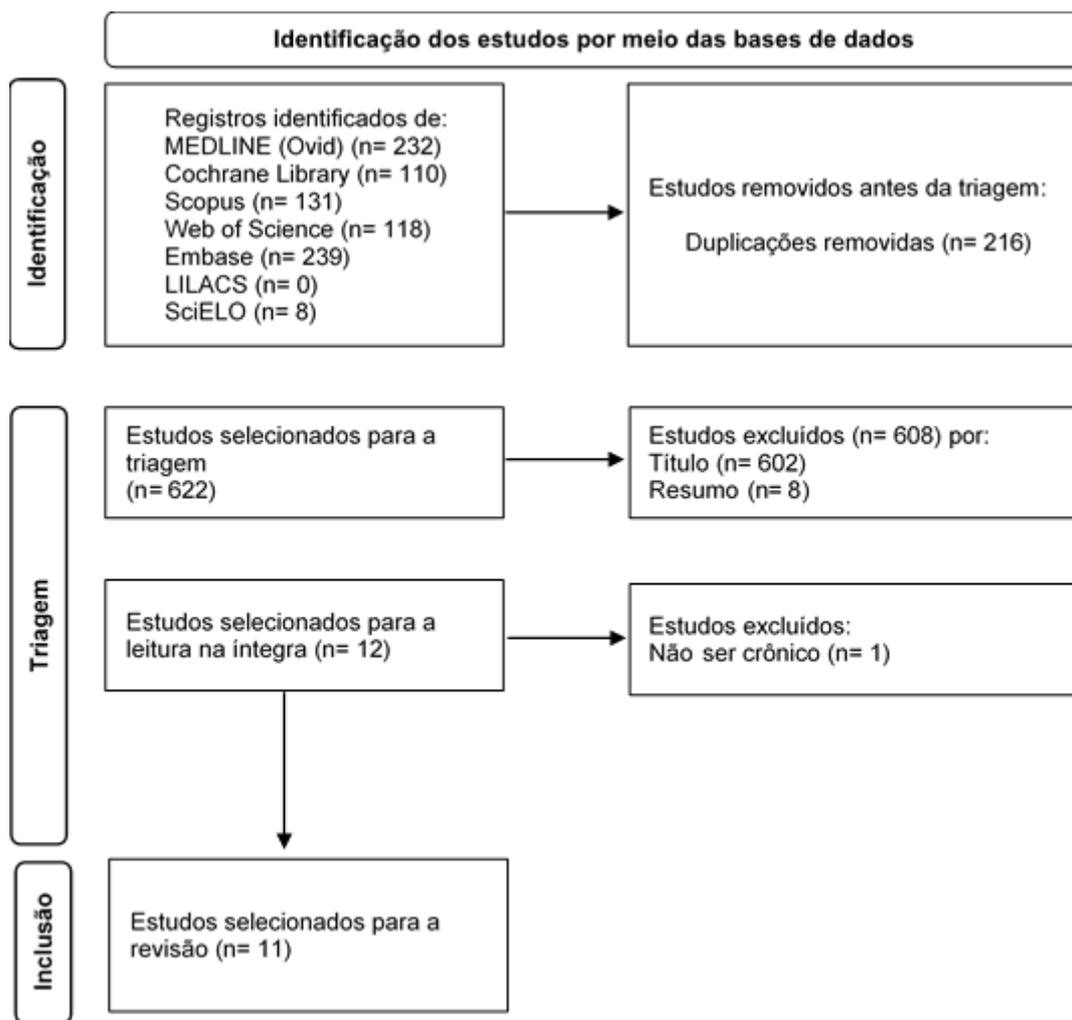


Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA.

Tabela 1: Qualidade metodológica dos trabalhos baseadas na escala *Downs and Black*.

Estudo	Qualidade	Validação externa (3 pontos)	Validação interna: viés (7 pontos)	Validação interna: viés de seleção (6 pontos)	Poder da amostra (5 pontos)	Total (32 pontos)
Kim et al ¹⁶	10	0	5	2	5	22
Lang et al ¹⁴	10	0	6	3	5	24
Jones et al ¹⁵	10	0	5	3	5	23
Kimura et al ¹⁷	10	0	5	2	5	22
Maxwell et al ¹⁹	10	0	5	3	5	23
Jones et al ¹³	10	0	6	3	5	24
Liang et al ¹⁸	10	2	5	3	5	25
Luca et al ¹¹	6	0	7	2	5	20
Tong et al ¹⁰	8	0	6	3	5	22
Nakamura et al ⁹	9	0	6	1	5	21
Hyingstrom et al ¹²	10	0	7	5	5	27

composta por diferentes populações. Seis estudos incluídos foram realizados em uma população jovem e saudável.^{11,13-17} Destes, quatro investigavam apenas pessoas do sexo masculino enquanto outros dois analisavam ambos os sexos.^{11,13-17} Os demais estudos analisaram o efeito crônico do PCI em pacientes com diabetes *Mellitus* tipo 2,¹⁹ com doença arterial coronariana,¹⁸ hipertensos grau 1,¹⁰ outro avaliou tabagistas e um outro sobreviventes de acidente vascular encefálico cortical ou subcortical unilateral em estado crônico.^{9,12} Nos estudos que avaliaram indivíduos saudáveis, a média de idade foi inferior a 30 anos e nos estudos que avaliaram algum tipo de doença, a média de idade foi superior a 50 anos.

A função vascular foi avaliada de formas diferentes. Três artigos utilizaram Doppler ultrassom como equipamento de avaliação,^{11,14,18} enquanto quatro a Pletismografia de oclusão venosa.^{9,10,17,19} Além disso, um artigo utilizou o contraste de mancha para sua análise e dois utilizaram tanto a pletismografia quanto o doppler ultrassom.^{16,13,15} Vale ressaltar que em um dos artigos foi utilizado a contagem de monócitos CD34+ por meio de citometria de fluxo e quantificação de óxido nítrico sintetase endotelial.¹⁸

Para induzir e analisar um possível aumento na função vascular, foram utilizadas as técnicas de: dilatação fluxo mediada aquecimento local;^{9-11,19,13,15} infusão de fármacos;¹⁷ associação de aquecimento local e a infusão de fármacos;^{14,16} lesão isquêmica seguida de reperfusão e a hiperemia reativa.^{11,19,18}

Dois artigos avaliaram a diferença na aplicação do protocolo de PCI entre uma semana ou mais de uma

semana,^{15,16} sendo demonstrado que não há diferenças significativas. Portanto, sugere-se que uma semana seja suficiente para observar respostas benéficas na função vascular. Quanto ao número de repetições, tempo de oclusão e reperfusão e pressão de oclusão, a maioria realizou o procedimento utilizando: 4 repetições com 5 minutos de oclusão com pressão 220 mmHg seguido de reperfusão (Tabela 2).

Todos os artigos demonstraram melhora da função vascular após a aplicação crônica de PCI. Quanto à justificativa desta melhora, quatro relacionaram seus achados com via dependente do endotélio, mais especificamente pela via produção de óxido nítrico.^{9,17-19} Dois estudos utilizaram da dilatação fluxo mediada por meio da pletismografia de oclusão venosa para verificar a função vascular dos indivíduos, um por meio do ultrassom e um através dilatação fluxo mediada por meio de infusão de fármacos. Um outro estudo demonstrou seus resultados pela via endotélio independente, aplicando calor local e por infusão de nitroprussiato de sódio.¹⁴ Apenas um estudo evidenciou melhora na função vascular tanto de forma dependente quanto independente do endotélio.¹⁶ Kim et al¹⁶ associaram os resultados, mais especificamente, ao aquecimento local como o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e o uso de nitroprussiato de sódio.¹⁶

Em hipertensos, Tong et al¹⁰ identificaram que hSDF-1 α pode ser um fator humoral protetor induzido pela intervenção de PCI na hipertensão arterial, que é paralelo à melhora da função endotelial microvascular. Já Luca et al¹¹ demonstraram efeito protetor do PCI e sugerem que esse efeito é gerado por uma via diferente

Tabela 2: Características dos estudos selecionados.

Estudo	Amostra estudada (população, idade e sexo)	Forma de avaliação da função vascular	Protocolo PCI	Frequência	Resultado
Kim et al ¹⁶	Saudáveis; G1: 25±4 anos e G2: 22±2 anos; 54,1% homens; N= 24	AL e infusão de nitroprussiato de sódio e acetilcolina por meio de sensor de contraste de manchas	4 x 5 min oclusão (220 mmHg) /5 min reperfusão	G1= 7 x/ semana durante 1 semana G2= 6x/ semana durante 2 semanas	Aumentou a vasodilatação dependente e independente do endotélio. Sem diferença entre a realização de uma ou duas semanas de PCI
Lang et al ¹⁴	Saudáveis; 23±1 anos; 60% homens; N= 10	AL e infusão de nitroprussiato de sódio por meio de Doppler ultrassom	4 x 5 min oclusão (220 mmHg) /5 min reperfusão	7 x/semana durante 1 semana	Aumentou a vasodilatação máxima independente do endotélio. Sem melhora expressiva da vasodilatação dependente do endotélio
Jones et al ¹⁵	Saudáveis; GI: 22,4±2,3 anos e GC: 26,0±4,8 anos; 100% homens; N=18	AL por pletismografia de oclusão venosa e Doppler ultrassom	4 x 5 min oclusão (220 mmHg) /5 min reperfusão	3x/semana durante 8 semanas	Aumentou a vasodilatação máxima dependente do endotélio
Kimura et al ¹⁷	Saudáveis; GI: 27,9±4,0 anos e GC: 28,3±3,6 anos; 100% homens; N= 30	Infusão de acetilcolina e nitroprussiato por meio de pletismografia de oclusão venosa	1 x 5 min oclusão (200 mmHg)	6x/dia durante 4 semanas	Aumentou a vasodilatação dependente do endotélio
Maxwell et al ¹⁹	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2; GI: 58,8±7,4 anos e GC: 59,7±9,6 anos; 51,9% homens; N=21	DFM por meio de Pletismografia de oclusão venosa	3 x 5 min oclusão (220 mmHg) /5 min reperfusão	7x/semana durante 1 semana	Aumentou a vasodilatação dependente do endotélio
Jones et al ¹³	Saudáveis; 21,5±2,2 anos; 100% homens; N=13	AL por pletismografia de oclusão venosa e Doppler ultrassom	4 x 5 min oclusão (220 mmHg) /5 min reperfusão	7x/semana durante 1 semana	Aumentou a vasodilatação dependente do endotélio tanto local como remotamente. Aumento de fluxo em repouso observada mesmo 8 dias após a finalização da intervenção
Liang et al ¹⁸	Doença arterial coronariana; 64 anos; 51,6% homens; N=60	HR por meio de Doppler ultrassom e contagem de monócitos CD34 + por citometria de fluxo	4 x 5 min oclusão (200 mmHg) /5 min reperfusão	3x/dia durante 20 dias	Aumentou a vasodilatação dependente do endotélio, maior ativação de STAT-3 e aumento nas células progenitoras endoteliais

Luca et al ¹¹	Saudáveis; 20-31 anos; 100% homens N=30	DFM por meio de Doppler ultrassom	3 x 5 min oclusão/ 5 min de reperfusão (pressão de oclusão não informada)	G1= sem PCI G2= 1x G3= 7x/ semana durante 1 semana	Proteção do endotélio contra a disfunção endotelial causada por isquemia reperfusão
Tong et al ¹⁰	Hipertensos grau 1; 44,33± 8,99 anos, 67% homens; N=15	DFM por meio de Pletismografia de oclusão venosa	3 x 5 min oclusão/ 5 min de reperfusão (pressão de oclusão não informada)	1x/dia durante 1 mês	Aumentou a vasodilatação dependente do endotélio
Nakamura et al ⁹	Fumantes e não fumantes; NF: 27,5±4,5 anos e FU: 28,2±4,1 anos; 100% homens; N=30	DFM por meio de pletismografia de oclusão venosa	5 minutos de oclusão (200mm/Hg)	6x/dia durante 4 semanas	Confere proteção endotelial de vasos periféricos. No entanto, fumar abole o aumento da vasodilatação dependente do endotélio induzido pelo PCI
Hyingstrom et al ¹²	Sobreviventes de sobreviventes de acidente vascular encefálico crônico; GI: 60 ± 16 e GC: 60 ± 18; 60,8% mulheres; N=23	DFM por meio de um sistema de ultrassom	5 x 5 min oclusão/ 5 min de reperfusão (225 mm/Hg)	1x/dia durante 2 semanas	Duas semanas de PCI aumentou a vasodilatação dependente do endotélio em Sobreviventes de acidente vascular encefálico cortical ou subcortical unilateral em estado crônico

PCI: pré-condicionamento isquêmico; GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; NF: grupo não fumante; FU: grupo fumante; G1: grupo 1; G2: grupo 2; AL: aquecimento local; DFM: dilatação fluxo mediada; HR: hiperemia reativa.

dos efeitos agudos do PCI. Porém, os próprios autores sugerem novas pesquisas para identificar essa outra via.

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a revisar de forma sistemática os efeitos de várias sessões de PCI sobre a função vascular. Os artigos selecionados mostraram resultado promissor acerca dos benefícios dessa intervenção na função vascular de diferentes populações.

Apesar da heterogeneidade populacional, a maioria da população estudada eram jovens saudáveis, sendo uma minoria com alguma patologia associada e população idosa. Os resultados foram positivos em todos os estudos. Contudo, o mecanismo com que essa melhoria acontece ainda é conflitante. Alguns apontam melhoras via endotélio dependente, outros via endotélio independente e outros apontam melhoras por ambas as vias. Vale ressaltar que mais de 70% dos estudos analisaram esse efeito apenas na população masculina. Maxwell et al¹⁹ analisando indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, observaram melhora via endotélio dependente, assim como Kimura et al¹⁷ que observaram

o mesmo efeito, porém em jovens saudáveis e Hyingstrom et al¹² que observaram o mesmo desfecho via endotélio dependente em sobreviventes de acidente vascular encefálico cortical ou subcortical unilateral em estado crônico. Vale ressaltar o efeito positivo em três diferentes populações. Por outro lado, Lang et al¹⁴ observaram efeito positivo na função vascular de forma independente do endotélio em uma população jovem. Em contrapartida, Kim et al¹⁶ observaram desfecho positivo em jovens saudáveis via endotélio dependente e independente. Já em comparação entre jovens tabagistas e não tabagistas, Nakamura et al⁹ mostrou que o tabaco é capaz de suprimir os efeitos positivos do PCI via endotélio dependente.

Observamos que a maioria dos estudos utilizaram protocolo semelhante de PCI, onde realizavam 4 ciclos de 5 minutos de oclusão seguidos por 5 minutos de reperfusão.¹³⁻¹⁸ Esse tipo de protocolo já se mostrou eficaz aumentando a performance durante o ciclismo além de aumentar a força muscular e diminuir a pressão arterial em pessoas com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica.^{20,21} A frequência semanal utilizada foi bastante variada, sendo a frequência de 7 dias

por semana a mais utilizada.^{11,13,14,16,19} Porém, alguns utilizaram de menores frequências com a justificativa de que existe uma janela de proteção que duram até 3 dias e,⁷ portanto, não seria necessário episódios diários para obter resultados máximos.¹⁵

Com relação a duração dos estudos, os resultados também foram bastante distintos, variando entre uma e oito semanas de duração. Kin et al¹⁶ compararam os resultados de um grupo que realizou o PCI por uma semana com os de um grupo que realizou o mesmo procedimento por duas semanas e a melhora vascular foi semelhante entre os dois grupos. Seguindo nessa mesma linha, Jones et al¹⁵ demonstraram melhora na dilatação fluxo mediada após duas semanas de PCI e, essa melhora ainda foi observada na oitava semana de aplicação do protocolo de PCI, o que não foi observado no grupo controle. Portanto, sugere-se que uma semana de PCI seja suficiente para promover adaptações vasculares significantes, seja endotelial ou não.

Vale ressaltar que as diferentes metodologias e tempos diferentes de avaliação empregados pelos estudos podem apresentar fatores de confusão quanto aos resultados. Estudos têm mostrado que após uma única sessão de PCI remoto, existe uma janela de proteção imediata, ou seja, logo após a aplicação do PCI e proteção tardia, quando ainda consegue ver resultados após alguns dias de uma única sessão de PCI. Bolli⁶ em sua revisão de literatura mostrou alguns mecanismos capazes de provocar esses efeitos e que provavelmente persistem por 3 a 4 dias. Seguindo o mesmo raciocínio, há estudo que mostre um efeito cardioprotetor do PCI após 24h e 48h a aplicação do PCI seguido de uma isquemia induzida e encontraram uma maior vasodilatação após esse período, sugerindo que os efeitos agudos perduram por mais dias após a aplicação.²² Com isso, adotando como característica principal dos estudos verificar o efeito crônico da aplicação de PCI e sendo o desfecho principal a vasodilatação, alguns achados dos artigos incluídos avaliam os resultados 24 horas após a última sessão e isso pode vir a gerar um fator de confusão.^{9-11,16,17}

Os mecanismos acerca da utilização crônica do PCI ainda não estão bem esclarecidos e precisam de maiores investigações. Vale ressaltar que os mecanismos envolvidos nas respostas agudas do PCI são diferentes daqueles envolvidos nos efeitos crônicos.^{5,10} Embora não seja o objetivo principal dessa revisão, podemos citar algumas especulações que podem justificar os resultados apresentados acima.

Os mecanismos que possivelmente explicam os efeitos crônicos do PCI podem ser devidos a estímulos sistêmicos ou marcadores circulantes que podem aumentar o fator de crescimento endotelial vascular e aumento nas células progenitoras endoteliais,¹⁷ que podem melhorar a função endotelial em áreas remotas.²³ Além disso, o acúmulo dos efeitos agudos explicados

pela via humoral e neural,^{5,24} resultando em proteção contra o estresse oxidativo, que reduz os níveis de radicais livres de oxigênio e promove proteção contra a apoptose, diminuição dos genes pró inflamatórios e efeito anti-inflamatório nos leucócitos presentes na corrente sanguínea.^{5,24-26}

O que ainda não é muito claro diz respeito a contribuição do NO nesses efeitos endoteliais. Kimura et al¹⁷ acreditam no aumento do NO na função vascular. Já Helen Jones et al¹³ defendem que o NO não tenha papel decisivo nos aumentos de fluxo sanguíneo após aplicação de PCI. Utilizando a técnica de aquecimento local, Lang et al¹⁴ encontraram que as adaptações crônicas ao PCI são independentes do endotélio, porém, sugere-se que possam ser moduladas por outros fatores dependentes como o EDHF.

Contudo, algumas limitações foram encontradas durante a análise dos artigos incluídos nessa revisão sistemática. Alguns estudos não apresentam comparação entre o grupo submetido ao procedimento de PCI com um grupo controle.^{13,14,16} Apesar desses estudos utilizarem membro contralateral e outros locais do corpo como controle do experimento,^{13,14} todos os integrantes da amostra receberam a intervenção PCI. Além disso, dois outros artigos foram estudo piloto e seus dados devem ser analisados com cuidado devido ao tamanho amostral.^{10,19} Outro fator limitante aconteceu em 2 estudos onde o procedimento de PCI foi realizado pelos próprios voluntários sem a supervisão de um pesquisador responsável.^{12,19} Outro ponto importante foi a baixa pontuação apresentada pelos estudos no quesito validação externa da avaliação metodológica, contudo a baixa pontuação nesse quesito é compreensível uma vez que a utilização do PCI ainda não é tão difundida dentro da prática clínica. Além disso, a faixa etária restrita da população dos artigos incluídos promoveu uma baixa pontuação da validade externa da avaliação metodológica. Assim, os resultados dos artigos incluídos devem ser extrapolados com cautela em populações de diferentes idades.

Ao que tudo indicia, o PCI realizado de forma crônica traz resultados promissores para a função vascular, em especial para a função endotelial. Apesar de poucos estudos avaliarem modificações na função vascular, os achados que eles trazem podem ser de grande valia para a inserção dos protocolos de PCI nas práticas clínicas devido ao seu baixo custo e praticidade de aplicação. Todos os estudos demonstraram de alguma forma melhora nessa função e isso leva a acreditar no potencial do PCI crônico. Estudos longitudinais, controlados e randomizados que analisem os efeitos da aplicação crônica do PCI na função vascular são necessários para termos clareza dos reais dos seus efeitos. Além disso, futuras investigações acerca dos mecanismos envolvidos nesse processo são necessárias.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o PCI parece melhorar a função vascular, em especial pela função endotelial, em jovens adultos saudáveis, portadores de diabetes e pessoas com doença arterial coronariana e sobreviventes de acidente vascular encefálico cortical ou subcortical unilateral e além de promover proteção vascular em hipertensos. Vale ressaltar que a nicotina pode abolir esses efeitos vasodilatadores dependentes do endotélio. Contudo, as vias responsáveis por essa melhora endotelial ainda são conflitantes, sendo essencial a realização de novos estudos acerca dessa temática.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – *Finance Code* 001. D.G.M. e M.C.L. foram apoiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (APQ-00435- 18, recebido por D.G.M. e APQ-02877-18, recebido por M.C.L.) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 425702/2018-9, recebido por DGM).

REFERÊNCIAS

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KAJC. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. 1986; 74(5):1124-36.
2. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. 2001; 103(12):1624-30.
3. Moro L, Pedone C, Mondì A, Nunziata E, Incalzi RAJA. Effect of local and remote ischemic preconditioning on endothelial function in young people and healthy or hypertensive elderly people. 2011; 219(2):750-2.
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler HJC. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? 2004; 109(21 suppl 1):II-27-II-33.
5. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. 1986; 8(1):37-44.
6. Bolli RJC. The late phase of preconditioning. 2000; 87(11):972-83.
7. Moher D, Liberati AJBA, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. 2009; 339:b2535.
8. Downs SH, Black NJOE, Health C. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. 1998; 52(6):377-84.
9. Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K et al. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. 2009; 53(4):674-81.
10. Tong X-Z, Cui W-F, Li Y, Su C, Shao Y-J, Liang J-W et al. Chronic remote ischemic preconditioning-induced increase of circulating hSDF-1 α level and its relation with reduction of blood pressure and protection endothelial function in hypertension. 2019; 33(12):856-62.
11. Luca MC, Liuni A, McLaughlin K, Gori T, Parker DJJotAHA. Daily ischemic preconditioning provides sustained protection from ischemia-reperfusion induced endothelial dysfunction: a human study. 2013; 2(1):e000075.
12. Hyngstrom AS, Nguyen JN, Wright MT, Tarima SS, Schmit BD, Gutterman DD et al. Two weeks of remote ischemic conditioning improves brachial artery flow mediated dilation in chronic stroke survivors. 2020; 129(6):1348-54.
13. Jones H, Hopkins N, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Thijssen DHJAjoh. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. 2014; 27(7):918-25.
14. Lang JA, Kim J, Franke WD, Vianna LCJTJop. Seven consecutive days of remote ischaemic preconditioning improves cutaneous vasodilatory capacity in young adults. 2019; 597(3):757-65.
15. Jones H, Nyakayiru J, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Sprung VS et al. Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males. 2015; 22(8):1083-7.
16. Kim J, Franke WD, Lang JAJAJoP-H, Physiology C. Improved endothelial-dependent and endothelial-independent skin vasodilator responses following remote ischemic preconditioning. 2020; 318(1):H110-H5.
17. Kimura M, Ueda K, Goto C, Jitsuiki D, Nishioka K, Umemura T et al. Repetition of ischemic preconditioning augments endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-derived nitric oxide and endothelial progenitor cells. 2007; 27(6):1403-10.
18. Liang Y, Li Y, He F, Liu X, Zhang JJBJoM, Research B. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease. 2015; 48(6):568-76.

19. Maxwell JD, Carter HH, Hellsten Y, Miller GD, Sprung VS, Cuthbertson DJ, et al. Seven day remote ischaemic preconditioning improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised pilot study. 2019; 1(aop).
20. Jeffries O, Evans DT, Waldron M, Coussens A, Patterson SDJ, Joss. Seven-day ischaemic preconditioning improves muscle efficiency during cycling. 2019; 37(24):2798-805.
21. Pryds K, Nielsen RR, Jorsal A, Hansen MS, Ringgaard S, Refsgaard J et al. Effect of long-term remote ischemic conditioning in patients with chronic ischemic heart failure. 2017; 112(6):67.
22. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJJ, JotACoC. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. 2005; 46(3):450-6.
23. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. 2003; 348(7):593-600.
24. Costa JF, Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AFJR, PdC. Pré-condicionamento isquêmico remoto do miocárdio: dos mecanismos fisiopatológicos à aplicação na prática clínica. 2013; 32(11):893-904.
25. Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, Cherepanov V, Cheung MM, Wearden P, et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. 2010; 158(1):155-61.
26. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. 2004; 19(1):143-50.