



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Pós-condicionamento isquêmico no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST: revisão sistemática da literatura

Carlos Cezar Monteiro dos Santos Junior

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/BIBLIOTHECA GONÇALO MONIZ: MEMÓRIA DA SAÚDE BRASILEIRA

Santos Junior, Carlos Cezar Monteiro dos
S237 Pós-condicionamento isquêmico no tratamento do infarto agudo do miocárdio: revisão sistemática da literatura / Carlos Cezar Monteiro dos Santos Junior. Salvador: CCM, dos Santos Junior, 2014.

VIII; 36 fls.

Orientador: Prof. Dr. Jackson Brandão Lopes.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Pós-condicionamento isquêmico 2. Infarto do miocárdio. 3. Angioplastia. 4. I. Lopes, Jackson Brandão. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.124-005.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Pós-condicionamento isquêmico no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST: revisão sistemática da literatura

Carlos Cezar Monteiro dos Santos Junior

Professor orientador: **Jackson Brandão Lopes**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Pós-condicionamento isquêmico no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST: revisão sistemática da literatura*, de Carlos Cezar Monteiro dos Santos Junior.

Professor orientador: **Jackson Brandão Lopes**

COMISSÃO REVISORA:

- **Jackson Brandão Lopes** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Roque Aras Júnior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcus Antônio de Mello Borba**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Carolina Cunha de Oliveira**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“O aumento do conhecimento é como uma esfera dilatando-se no espaço: quanto maior a nossa compreensão, maior o nosso contato com o desconhecido.”

Blaise Pascal

Aos meus pais, **Elinéa e Carlos**

EQUIPE

- Carlos Cezar Monteiro dos Santos Junior, acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Correio eletrônico: carloscezar Monteiro@gmail.com;
- Jackson Brandão Lopes, Professor adjunto I do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade federal da Bahia

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**
- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu professor orientador, Jackson Brandão Lopes, pelo suporte no desenvolvimento deste trabalho, por todo conhecimento transmitido e pelas orientações de valorosa importância para minha formação médica.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS E FLUXOGRAMAS	2
SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Doença isquêmica do coração	6
III.2. Angioplastia coronariana primária	7
III.3. Pós-condicionamento isquêmico	8
III.4. Justificativa da pesquisa	10
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	13
V.1. Enzimas cardíacas	17
V.2. Tamanho da área de infarto medido com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)	18
V.3. Tamanho da área de infarto medido com ressonância magnética cardíaca (RMC)	19
V.4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF)	20
V.5. Índice de contratilidade segmentar (<i>Wall motion score index</i> – WMSI)	20
V.6. Desfechos clínicos no acompanhamento a longo prazo	21
VI. DISCUSSÃO	22
VII. CONCLUSÕES	27
VIII. SUMMARY	28
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
X. ANEXOS	35
ANEXO 1: Artigos não disponíveis no portal CAPES	35
ANEXO 2: Artigo excluído após leitura completa do texto	36

ÍNDICE DE QUADROS E FLUXOGRAMAS

QUADROS

Quadro 1. Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão	14
Quadro 1 (continuação). Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão	15
Quadro 2. Características das metanálises incluídas nesta revisão	15
Quadro 3. Desfechos analisados	16

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Estratégia utilizada na seleção dos estudo incluídos na revisão sistemática	13
--	-----------

SIGLAS

IAM	Infarto agudo do miocárdio
CKMB	Fração MB da creatinofosfoquinase
STEMI	<i>ST segment elevation myocardial infarction</i> (infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST)
NSTEMI	<i>Non- ST segment elevation myocardial infarction</i> (infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST)
ACP	Angioplastia coronariana primária
PosC	Pós-condicionamento isquêmico
MPTP	<i>Mitochondrial permeability transition pore</i> (poro de transição de permeabilidade mitocondrial)
RISK	<i>Reperfusion injury risk kinases</i>
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i> (fração de ejeção do ventrículo esquerdo)
WMSI	<i>Wall motion score index</i> (índice de contratilidade segmentar)
CK	<i>Creatine kinase</i> (creatinofosfoquinase)
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i> (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
EUA	Estados Unidos da América
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
CTFC	<i>Corrected TIMI frame count</i>

I. RESUMO

PÓS-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO NO TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

O pós-condicionamento isquêmico (PosC) é um procedimento realizado em associação à angioplastia coronariana primária no tratamento do infarto agudo do miocárdio, e que, segundo a literatura, poderia atenuar a lesão de reperfusão do miocárdio. **Objetivo:** Revisar dados disponíveis na literatura, oriundos de estudos originais, acerca da utilização do PosC no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em busca de estudos originais que abordassem o tema. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 estudos, sendo 20 ensaios clínicos e 4 metanálises. **Discussão:** Os artigos apontaram uma redução no tamanho da área de infarto medida através de enzimas cardíacas e tomografia computadorizada. Ainda indicaram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, após um ano, e o índice de contratilidade segmentar foram maiores nos grupos de PosC. Os resultados sobre o tamanho da área de infarto, medida com ressonância magnética cardíaca, foram discordantes e não foi possível indicar o papel do PosC nos desfechos clínicos de acompanhamento a longo prazo. **Conclusão:** O PosC parece trazer melhores resultados ao miocárdio com relação ao tamanho da área de infarto, medida com níveis de enzimas cardíacas e tomografia computadorizada, à fração de ejeção do ventrículo esquerdo e ao índice de contratilidade segmentar. O tamanho das amostras dos estudos foi um fator limitante, ressaltando a necessidade de estudos com amostra robusta.

Palavras chaves: 1. Pós-Condicionamento Isquêmico; 2. Infarto do miocárdio; 3. Angioplastia

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO:

Revisar os dados disponíveis na literatura, oriundos de estudos originais, acerca da utilização do pós-condicionamento isquêmico no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST.

SECUNDÁRIOS:

1. Avaliar se a utilização do pós-condicionamento isquêmico altera o tamanho da área de infarto.
2. Analisar se a utilização do pós-condicionamento isquêmico possui influência na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e no índice de contratilidade segmentar obtidos em curto e longo prazo.
3. Avaliar a influência da utilização do pós-condicionamento isquêmico sobre desfechos clínicos no acompanhamento de longo prazo.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Doença isquêmica do coração

A doença isquêmica do coração é uma condição responsável por uma parcela significativa dos óbitos no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a doença isquêmica do coração foi responsável por 7,3 milhões de mortes em 2008. (World Health Organization, 2011) No Brasil, a taxa de mortalidade específica por doença isquêmica do coração em 2010 foi de 52,4%. (Brasil, 2010)

O infarto do miocárdio é definido patologicamente como morte de células miocárdicas devido à isquemia tecidual. A maioria dos infartos agudos do miocárdio (IAM) são resultado do processo de aterosclerose coronariana, muitas vezes associado à trombose. A formação do trombo é causada, principalmente, por ruptura da placa aterosclerótica, que expõe o conteúdo altamente trombogênico do seu núcleo, com componentes lipídicos, fator tecidual, fragmentos de colágeno e fatores inflamatórios. O trombo pode ser formado por plaquetas, componentes de fibrina, hemácias e leucócitos e forma-se, inicialmente, na própria placa aterosclerótica, podendo progredir com expansão para o lúmen arterial e oclusão do vaso. As placas com risco futuro de eventos trombóticos são caracterizadas por possuir um núcleo lipídico ocupando mais de 50% de seu volume, cápsula fina, alta quantidade de macrófagos, níveis elevados de expressão de fator tecidual, metaloproteinases e baixa quantidade de células musculares lisas. (Davies, 2000) O processo inflamatório no interior da placa é caracterizado por ativação de linfócitos T, que resulta numa produção aumentada de interferon-gama, interrompendo a síntese de colágeno pelas células musculares lisas. Como as fibras de colágeno fazem parte da estrutura da placa aterosclerótica, o bloqueio de sua síntese gera um adelgaçamento da cápsula fibrosa da placa, aumentando a probabilidade de rompimento. Há também ação dos macrófagos produzindo quantidade elevada de metaloproteinases, que atuam como colagenases e aceleram a degradação das fibras de colágeno que compõem a placa aterosclerótica. (Giraldez et al., 2009)

O dano ao miocárdio pode ser detectado através da elevação dos níveis séricos de biomarcadores, como as troponinas cardíacas e a fração MB da creatinofosfoquinase (CKMB). Apesar da elevação dos níveis sanguíneos destes marcadores representar um sinal de necrose do miocárdio, ela não indica o mecanismo causador do dano, havendo a necessidade da correlação clínica com demais sinais e sintomas para indicação da possível etiologia. (Jaffe et al., 2006)

Devido à necessidade de avaliação e definição de uma estratégia imediata de tratamento, uma prática comum é a classificação do infarto agudo do miocárdio, com base no traçado eletrocardiográfico, em IAM com supradesnível do segmento ST (STEMI) e IAM sem supradesnível do segmento ST (NSTEMI). O NSTEMI geralmente associa-se a uma oclusão parcial do lúmen arterial, oclusão na presença de circulação colateral ou embolização coronariana distal. O STEMI geralmente está associado a uma interrupção completa da circulação em uma área extensa do miocárdio. A isquemia, que resulta da perfusão deficiente do miocárdio, provoca lesão e morte celular, disfunção ventricular e arritmias cardíacas. O diagnóstico do IAM é feito com base nos sintomas, no eletrocardiograma ou nos valores dos marcadores cardíacos. (Anderson, 2011)

III.2. Angioplastia coronariana primária

A primeira angioplastia coronariana percutânea foi realizada em 1977 (Gruntzig, 1978) e representou um feito importante para o aperfeiçoamento dos procedimentos de revascularização do miocárdio. A evolução do conhecimento na área possibilitou a implementação do uso dos *stents*, que recentemente passaram a vir associados a fármacos, e o surgimento de equipamentos de menor calibre e altamente maleáveis que possibilitam o manejo e deslocamento dentro do lúmen da artéria, minimizando a possibilidade de lesões. (Singh & Holmes, 2011)

Os pacientes com STEMI devem ser avaliados com base, principalmente, no tempo decorrido desde o início dos sintomas e em quanto tempo o tratamento poderá ser instituído, para que seja definido o possível uso de tratamento primário com agentes fibrinolíticos ou com angioplastia coronariana. (Wijns et al., 2010)

Quando a intervenção percutânea é realizada no curso de um IAM, sem o uso prévio ou concomitante de um tratamento fibrinolítico, ela é denominada angioplastia coronariana primária (ACP). Hartzler et al. (1984) introduziram a utilização da angioplastia sem o uso prévio de tratamento fibrinolítico em pacientes com IAM, técnica que ganhou destaque na prática médica pelo sucesso terapêutico e melhora do prognóstico dos pacientes. Keeley et al. (2003) mostraram que, quando comparada ao tratamento trombolítico, a ACP, em pacientes com 6 à 12h de surgimento dos sintomas, obteve melhor desfecho clínico a curto e longo prazo, com menor mortalidade, menor recorrência de infartos e menor incidência de acidentes vasculares encefálicos.

A ACP é passível de ser realizada em grande parte dos pacientes com IAM que sejam atendidos em tempo hábil. Seus critérios de exclusão são definidos com base no exame de cinecoronariografia realizado logo antes do procedimento e estão relacionados à: impossibilidade de identificação clara do vaso acometido; oclusão de ramos responsáveis pela irrigação de áreas do miocárdio com pequena extensão; presença de acometimento multiarterial severo em paciente assintomático, com indicação para a realização de revascularização miocárdica cirúrgica; presença de fluxo coronariano não interrompido, com estenose coronariana $\leq 70\%$ do vaso-alvo. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2009)

Com a evolução da técnica, surgiram novas possibilidades ao procedimento. Atualmente, investigam-se técnicas que podem ser empregadas em associação à angioplastia coronariana primária, como tratamentos farmacológicos ou mecânicos (pré e pós-condicionamento isquêmico) para minimizar a lesão ao miocárdio e melhorar o desfecho clínico do paciente.

III.3. Pós-condicionamento isquêmico

O pós-condicionamento isquêmico (PosC) é caracterizado por períodos breves de isquemia, alternados com períodos igualmente breves de reperfusão, aplicados no início do processo de reperfusão do tecido. Zhao et al. (2003) utilizaram um modelo canino no qual empregaram o PosC com três ciclos de trinta segundos de reperfusão alternados com trinta segundos de reoclusão e, com

este estudo, foram os primeiros a demonstrar que esta técnica estava associada à redução do tamanho da área de infarto do miocárdio; o grupo em que se utilizou o PosC teve área de infarto 44% menor que o grupo controle na amostra analisada. Staat et al. (2005) reportaram a primeira experiência clínica do uso de pós-condicionamento isquêmico em pacientes com STEMI tratados com ACP, mostrando que a área de infarto do miocárdio foi 36% menor no grupo da intervenção, comparado ao grupo controle.

No miocárdio que passa por um processo de isquemia-reperusão, as concentrações iônicas mudam significativamente. Em poucos minutos de isquemia no miocárdio, o valor de pH intersticial e intracelular diminui rapidamente devido ao acúmulo de prótons. Durante a reperusão, os prótons do interstício são prontamente neutralizados e o baixo pH intracelular é corrigido por ação do trocador de Na^+/H^+ , o que resulta em influxo intenso de Na^+ . (Piper et al., 1996) O acúmulo intracelular de Na^+ estimula a ação inversa do trocador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, promovendo um efluxo de Na^+ e influxo de Ca^{2+} , gerando uma sobrecarga de Ca^{2+} intracelular e consequente morte celular e disfunção contrátil do miocárdio. (Imahashi et al., 1999)

Os benefícios do pós-condicionamento isquêmico estão relacionados à manutenção do baixo pH intracelular e o reestabelecimento do fornecimento de oxigênio durante a reperusão intermitente, prevenindo contra a formação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (MPTP), mesmo após restauração do nível normal de pH. (Cohen et al., 2008) A formação do MPTP também é inibida pela via de sinalização celular RISK (*reperfusion injury risk kinases*), que é ativada no pós-condicionamento isquêmico. (Hausenloy & Yellon, 2007) Além disso, durante o período inicial da reperusão, há produção de espécies reativas de oxigênio pelo endotélio vascular, cardiomiócitos e mitocôndria, mas essa produção é atenuada com o emprego do PosC. (Sun et al., 2005)

III.4. Justificativa da pesquisa

O pós-condicionamento isquêmico é um procedimento ainda recente na prática médica, pois sua primeira aplicação clínica em pacientes com STEMI ocorreu no ano de 2005. (Staat et al., 2005) Por isso, diversos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar a aplicabilidade e a eficácia da utilização desta técnica, com relação a sua capacidade de exercer função cardioprotetora, no tratamento dos pacientes com STEMI.

As bases teóricas da aplicação deste procedimento propõem um benefício ao miocárdio, baseado na atenuação dos danos provocados pela lesão de reperfusão após um período de isquemia provocado pela oclusão arterial.

Esta revisão busca analisar os estudos originais publicados na literatura até o presente ano, a fim de avaliar se a utilização da técnica de pós-condicionamento isquêmico possui papel cardioprotetor no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST.

IV. METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma revisão sistemática da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Scopus, Cochrane (Cochrane BVS), SciELO, LILACS e Web of Science. A estratégia de busca utilizou as palavras-chave: *postconditioning*, *"ischemic postconditioning"*, *angioplasty*, *"percutaneous coronary revascularization"*, *"percutaneous coronary intervention"* e *"myocardial infarction"*. Detalhou-se a busca da seguinte forma:

- Nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Scopus, SciELO e LILACS:
 ((postconditioning) OR "ischemic postconditioning") AND (((angioplasty) OR percutaneous coronary revascularization) OR percutaneous coronary intervention) AND myocardial infarction
- Na base de dados Cochrane (Cochrane BVS):
 (postconditioning or ischemic postconditioning) and (angioplasty or percutaneous coronary revascularization or percutaneous coronary intervention) and myocardial infarction
- Na base de dados Web of Science:
 TS=((postconditioning) OR "ischemic postconditioning") AND TS=(((angioplasty) OR percutaneous coronary revascularization) OR percutaneous coronary intervention) AND TS=myocardial infarction

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- Idiomas em que o artigo foi publicado: português e inglês.
- Período de publicação: não houve limitação quanto ao ano de publicação do estudo.
- Tipo de estudo: estudo original.
- Espécie estudada: seres humanos.
- Disponibilidade: artigo completo disponível através do portal de periódicos CAPES.
- Artigo que avaliasse algum dos seguintes desfechos:

- Níveis de enzimas cardíacas (CK, CK-MB, troponina I/T); LVEF (fração de ejeção do ventrículo esquerdo); WMSI* (*wall motion score index*; índice de contratilidade segmentar, avaliado através de ecocardiografia bidimensional, representando a média de segmentos com acinesia); tamanho da área de infarto medido por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT); tamanho da área de infarto avaliado com ressonância magnética cardíaca (RMC); desfechos clínicos no acompanhamento de longo prazo.

Em alguns casos, os critérios de inclusão foram também utilizados como limites de pesquisa nas bases de dados investigadas. Foram excluídos os estudos que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

Os estudos foram selecionados, primeiramente, pela leitura dos títulos. Os estudos selecionados pelo título tiveram seus resumos lidos. Em seguida, fez-se a leitura do artigo completo dos estudos escolhidos após a leitura do resumo e foram selecionados para o presente estudo os que cumpriam os critérios de inclusão definidos. Os estudos incluídos também tiveram suas referências analisadas na busca de estudos que se adequassem aos critérios de inclusão.

Com base na Resolução CNS-MS n^o 466 de 2013, não há necessidade da análise deste estudo por Comitê de Ética em Pesquisa .

* O WMSI é um método de análise da função sistólica com base na divisão do ventrículo em segmentos, que têm sua função contrátil avaliada individualmente e graduada com um escore. Esse escore é uma classificação com cinco níveis: “1” indica normocinesia ou hipercinesia, “2” indica hipocinesia, “3” indica acinesia, “4” indica discinesia e “5” indica um aneurisma ventricular. (Ma et al., 2006) O WMSI é calculado através da soma dos escores, dividida pelo número de segmentos analisados.

V. RESULTADOS

Após utilização das estratégias de busca e limites nas bases anteriormente citadas, foram encontrados 157 artigos. Após leitura do título, foram excluídos 74 artigos, restando 83. Excluindo-se os repetidos, 30 artigos foram selecionados para leitura do resumo. Após leitura do resumo, 27 artigos foram selecionados, mas 2 destes não estavam disponíveis através do portal de periódicos CAPES. Os artigos não disponíveis encontram-se listados no ANEXO 1. Assim, 25 artigos foram obtidos para leitura (Fluxograma 1). Após a leitura completa dos artigos, 1 estudo foi excluído e 24 artigos foram incluídos nesta revisão. O artigo excluído e o motivo de sua exclusão encontram-se listados no ANEXO 2. As características dos artigos incluídos nesta revisão encontram-se resumidas no “Quadro 1” e no “Quadro 2”.

Fluxograma 1 – Estratégia utilizada na seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.



Quadro 1 – Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

Autores (Ano)	País	Periódico (Fator de impacto)	Número de pacientes	Protocolo (ciclos x tempo em segundos)
Staat et al. (2005)	França	Circulation (15,202)	30	4x60
Ma et al. (2006)	China	Journal of Interventional Cardiology (1,500)	94	3x30
Yang et al. (2007)	China	The Journal of Invasive Cardiology (1,569)	41	3x30
Laskey et al. (2008)	EUA	Catheterization and Cardiovascular Interventions (2,514)	24	2x90
Thibault et al. (2008)	França	Circulation (15,202)	38	4x60
Lin et al. (2010)	China	Chinese Medical Journal (0,901)	75	3x60 ou 3x30
Lonborg et al. (2010a)	Dinamarca	Circulation: Cardiovascular Interventions (6,543)	118	4x30
Lonborg et al. (2010b)	Dinamarca	American Heart Journal (4,497)	103	4x30
Sörensson et al. (2010)	Suécia	Heart (5,014)	76	4x60
Xue et al. (2010)	China	Clinical Cardiology (1,834)	43	4x60
Garcia et al. (2011)	EUA	Journal of Cardiovascular Translational Research (3,062)	43	4x30
Freixa et al. (2012)	Espanha	European Heart Journal (14,097)	79	4x60
Tarantini et al. (2012)	Itália	International Journal of Cardiology (5,509)	78	4x60
Thuny et al. (2012)	França	Journal of the American College of Cardiology (14,086)	50	4x60
Zhao et al. (2012)	China	The Journal of International Medical Research (0,958)	62	4x60

Continua.

Quadro 1 (continuação) – Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

Autores (Ano)	País	Periódico (Fator de impacto)	Número de pacientes	Protocolo (ciclos x tempo em segundos)
Dong et al. (2014)	China	Journal of Thrombosis and Thrombolysis (1,985)	62	3x30
Dwyer et al. (2013)	Canadá	Journal of Interventional Cardiology (1,500)	102	4x30
Elzbieciak et al. (2013)	Polônia	Polskie archiwum medycyny wewnętrznej (1,833)	39	4x60
Hahn et al. (2013)	Coreia do Sul	Circulation (15,202)	700	4x60
Sörensson et al. (2013)	Suécia	BMC Cardiovascular Disorders (1,457)	68	4x60

Quadro 2 – Características das metanálises incluídas nesta revisão.

Autores (Ano)	País	Periódico	Número de artigos analisados
Hansen et al. (2010)	Dinamarca	International Journal of Cardiology (5,509)	6
Wei et al. (2012)	China	Cardiology (1,519)	13
Zhou et al. (2012)	China	European Heart Journal (14,097)	10
Wang et al. (2013)	China	Catheterization and Cardiovascular Interventions (2,514)	13

As informações referentes aos desfechos avaliados por cada artigo encontram-se resumidas no “Quadro 3”

Quadro 3 – Desfechos analisados

Artigo (Ano)	Enzimas cardíacas			SPECT*	RMC [#]	LVEF	WMSI	Acompanhamento ^{\$}
	CK	CK- MB	Troponina					
Staat (2005)	X							
Ma (2006)	X	X					X	
Yang (2007)	X			X		X		
Laskey (2008)	X					X		
Thibault (2008)	X		X	X		X	X	
Lin (2010)						X	X	
Lonborg (2010a)			X		X	X		X
Lonborg (2010b)								X
Sorensson (2010)		X	X		X	X		
Xue (2010)		X		X		X	X	
Garcia (2011)	X	X				X		X
Freixa (2012)	X	X	X		X	X		
Tarantini (2012)			X		X			X
Thuny (2012)	X				X	X		
Zhao (2012)						X	X	
Dong (2014)		X	X			X		
Dwyer (2013)	X				X	X		
Elzbieciak (2013)					X	X		
Hahn (2013)		X						X
Sorensson (2013)					X	X		

* Tamanho da área de infarto medido com SPECT.

Tamanho da área de infarto medido com RMC.

\$ Desfechos clínicos no acompanhamento em longo prazo.

V.1. Enzimas cardíacas

Dos vinte ensaios clínicos incluídos nesta revisão, quinze analisaram desfechos relacionados ao pico ou área sob a curva dos níveis de CK, CK-MB ou troponinas.

O pico ou a área sob a curva dos níveis de CK foram avaliados em nove estudos (Staat et al., 2005; Ma et al., 2006; Yang et al., 2007; Laskey et al., 2008; Thibault et al., 2008; Garcia et al., 2011; Freixa et al., 2012; Thuny et al., 2012; Dwyer et al., 2013) e apenas os trabalhos de Freixa et al. (2012), Garcia et al. (2011) e Dwyer et al. (2013) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Os outros seis artigos obtiveram resultados concordantes, mostrando uma redução significativa no pico ou na área sob a curva dos níveis de CK nos pacientes submetidos ao PosC. Na área sob a curva dos níveis de CK, as maiores diferenças encontradas foram reduções de 40% (Thibault et al., 2008) e de 36% (Staat et al., 2005), favoráveis ao grupo de PosC. E ainda foi possível observar que para qualquer tamanho da área de miocárdio em risco (extensão de segmentos com contratilidade anormal), os pacientes tratados com PosC desenvolveram infartos com área menor, quando avaliado através do nível de CK. (Staat et al., 2005)

Sete estudos avaliaram o pico ou a área sob a curva dos níveis de CK-MB (Ma et al., 2006; Sörensson et al., 2010; Xue et al., 2010; Garcia et al., 2011; Freixa et al., 2012; Dong et al., 2014; Hahn et al., 2013) e apenas os resultados encontrados por Freixa et al. (2012) e Hahn et al. (2013) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Sörensson et al. (2010) relataram não ter encontrado diferença significativa entre os grupos com relação ao pico de CK-MB e não apresentaram dados de significância estatística para os valores encontrados da área sob a curva dos níveis de CK-MB. Nas outras quatro publicações, os resultados foram concordantes, apontando uma redução significativa no pico ou área sob a curva dos níveis de CK-MB nos pacientes tratados com PosC, com Xue et al. (2010) e Dong et al. (2014) relatando reduções de 25,9% e 9,9%, respectivamente, na área sob a curva dos níveis de CK-MB.

O pico ou a área sob a curva dos níveis de troponina foram avaliados em seis artigos. Lonborg et al. (2010a) e Tarantini et al. (2012) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Sörensson et al. (2010) relataram não haver diferença significativa entre os grupos, mas não apresentaram dados de significância estatística. Os demais artigos, os quais avaliaram os níveis de troponina I, apresentaram resultados discordantes. Thibault et al. (2008) e Dong et al. (2014) indicaram uma redução significativa da área sob a curva dos níveis de troponina I no grupo de PosC, com o primeiro apontando uma redução de 47%. Já Freixa et al. (2012) relataram níveis de troponina I significativamente maiores no grupo de PosC.

As metanálises publicadas por Hansen et al. (2010), Wei et al. (2012), Zhou et al. (2012) e Wang et al. (2013) também apontaram uma redução nos níveis de enzimas cardíacas nos pacientes submetidos ao PosC.

V.2. Tamanho da área de infarto medido com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)

O tamanho da área de infarto medido com SPECT foi avaliado em três ensaios clínicos. Os resultados foram concordantes, indicando uma redução significativa do tamanho da área de infarto no grupo de PosC. Yang et al. (2007) e Xue et al. (2010) mediram o tamanho da área de infarto uma semana após a ACP, demonstrando uma redução de 27% e 46%, respectivamente, no grupo de PosC.

Thibault et al. (2008) mensuraram o tamanho da área de infarto seis meses após a ACP, um período em que a lesão decorrente do infarto já está bem estabelecida, e encontraram uma redução de 39% no grupo de PosC. A metanálise desenvolvida por Wei et al. (2012) também apontou uma redução do tamanho da área de infarto medido com SPECT nos pacientes submetidos ao PosC.

V.3. Tamanho da área de infarto medido com ressonância magnética cardíaca (RMC)

Oito ensaios clínicos avaliaram o tamanho da área de infarto medido com RMC e os resultados apresentados foram controversos. Cinco artigos relataram não ter encontrado diferença significativa entre os grupos, sendo que três apresentaram resultados sem significância estatística para avaliações após sete dias, três meses ou seis meses (Freixa et al., 2012; Dwyer et al., 2013; Elzbieciak et al., 2013) e dois não apresentaram dados de significância estatística para avaliações após sete dias, três meses ou doze meses. (Sörensson et al., 2010; Sörensson et al., 2013).

Lonborg et al. (2010a) e Thuny et al. (2012) apresentaram resultados concordantes, apontando uma redução do tamanho da área de infarto no grupo de PosC. Lonborg et al. (2010a), na RMC realizada após três meses, encontraram uma redução no tamanho da área de infarto de 18% e de 19%, da área de miocárdio em risco. Thuny et al. (2012), na RMC realizada nos primeiros três dias, encontraram uma redução de 38%. Já Tarantini et al. (2012), na RMC realizada após vinte a quarenta dias, relatou, opostamente, um tamanho da área de infarto 29% menor no grupo controle, com resultado próximo da significância estatística ($p=0,56$). Sörensson et al. (2010) e Sörensson et al. (2013) ainda relataram uma redução do tamanho da área de infarto com o uso do PosC apenas nos pacientes com área de miocárdio em risco maior que 30% do ventrículo esquerdo. A metanálise elaborada por Wang et al. (2013) não encontrou diferença entre os grupos.

Uma medida derivada do tamanho da área de infarto, o índice de miocárdio salvo ((área de miocárdio em risco – tamanho da área de infarto)/área de miocárdio em risco), foi avaliada por Freixa et al. (2012) e Dwyer et al. (2013), também com resultados discordantes. Com o segundo mostrando índice de miocárdio salvo maior no grupo de PosC ($p=0,08$) e o primeiro mostrando resultado maior no grupo controle ($p=0,038$).

V.4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF)

Nesta revisão, quinze ensaios clínicos avaliaram a LVEF em curto ou longo prazo nos pacientes submetidos à ACP. O momento de obtenção deste dado variou entre uma semana, três meses, seis meses, um ano e três anos, com alguns dos artigos obtendo a LVEF em mais de um momento.

Na LVEF obtida na primeira semana após a ACP, sete estudos apresentaram resultados com diferença não estatisticamente significativa entre os grupos. Apenas Xue et al. (2010) e Dong et al. (2014) apresentaram resultados estatisticamente significantes, que apontaram um aumento na LVEF nos pacientes do grupo de PosC. Sörensson et al. (2010) não encontraram diferença significativa entre os grupos, mas ao analisar a LVEF relacionada à área de miocárdio em risco, observaram que nos pacientes com maior área em risco, a LVEF foi maior nos que faziam parte do grupo de PosC ($p < 0,01$). Nenhum dos três artigos que avaliaram a LVEF após três meses encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dos três estudos que avaliaram a LVEF após seis meses, apenas Zhao et al. (2012) encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apontando um aumento da LVEF no grupo de PosC.

Os três artigos que avaliaram a LVEF após um ano apresentaram resultados estatisticamente significantes e concordantes em apontar um aumento da LVEF nos pacientes do grupo de PosC. As metanálises publicadas por Hansen et al. (2010), Wei et al. (2012), Zhou et al. (2012) e Wang et al. (2013) relataram um aumento da LVEF nos pacientes dos grupos de PosC.

V.5. Índice de contratilidade segmentar (*Wall motion score index* – WMSI)

Esta revisão incluiu cinco artigos que avaliaram o WMSI. Todos os estudos encontraram resultados estatisticamente significativos que foram concordantes em indicar uma melhora do WMSI nos pacientes do grupo de PosC após uma semana (Lin et al., 2010; Xue et al., 2010), após seis meses (Zhao et al., 2012) e após um ano (Thibault et al., 2008; Lin et al., 2010), com exceção

do desfecho analisado após uma semana por Zhao et al. (2012), que não obteve significância estatística.

Ma et al. (2006) utilizaram o WMSI obtido antes da realização da ACP e após oito semanas para calcular o Δ WMSI (WMSI após oito semanas – WMSI inicial) e relataram que houve uma redução considerável nos dois grupos, mas a diferença entre as duas medidas mostrou uma melhora significativamente maior no grupo de PosC. Uma particularidade do estudo de Lin et al. (2010), foi a comparação entre dois protocolos de PosC, um com ciclos de trinta segundos e outro com ciclos de sessenta segundos, sendo que nos dois períodos analisados, uma semana e um ano, o grupo em que foram utilizados ciclos de sessenta segundos foi superior ao grupo em que utilizaram-se ciclos de trinta segundos.

V.6. Desfechos clínicos no acompanhamento a longo prazo

Cinco ensaios clínicos avaliaram desfechos clínicos no acompanhamento em longo prazo. Lonborg et al. (2010a) relataram que, após três meses, 29% dos pacientes do grupo de PosC desenvolveram insuficiência cardíaca classe funcional 2 à 4 (*New York Heart Association* - NYHA), contra 47% dos pacientes do grupo controle ($p=0,05$). Garcia et al. (2011) e Hahn et al. (2013) acompanharam os pacientes, em média, por 3,4 anos e 1 mês, respectivamente, mas não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Lonborg et al. (2010b) relataram uma tendência para redução do número de pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional 2 à 4 no grupo de PosC após quinze meses, mas o resultado não alcançou significância estatística ($p=0,06$). Tarantini et al. (2012) não encontraram diferença significativa entre os grupos após seis meses, mas após exclusão dos pacientes diabéticos, identificaram uma tendência a uma maior quantidade de eventos cardíacos (morte e recorrência de infarto, hospitalização ou revascularização) nos pacientes do grupo controle, ainda sem significância estatística ($p=0,08$).

VI. DISCUSSÃO

Enzimas cardíacas

As enzimas cardíacas são marcadores com importante papel no diagnóstico do IAM. Além disso, estudos evidenciaram sua função, quando obtidas após a ACP, na avaliação de risco e no prognóstico a longo prazo, correlacionando-as com eventos cardíacos adversos durante o acompanhamento da doença (morte e reincidência de infarto, revascularização ou hospitalização por evento cardíaco), com o tamanho da área de infarto e com LVEF, nos pacientes submetidos à angioplastia coronariana. (Abdelmeguid et al., 1996; Lindahl et al., 2000; Halkin et al., 2006)

Os estudos que apresentaram resultados estatisticamente significantes avaliando o tamanho da área de infarto, medido a partir dos níveis de CK e CK-MB, apontaram uma redução dos seus níveis nos pacientes do grupo de PosC. Mas, os artigos que avaliaram o tamanho da área de infarto medida a partir dos níveis de troponina I apresentaram resultados discordantes.

Uma das possíveis explicações para essa discordância entre os resultados dos ensaios clínicos, que utilizaram dosagens de enzimas cardíacas, pode ser exemplificada pelo estudo de Freixa et al. (2012) no qual a prevalência de pacientes diabéticos foi maior que nos outros estudos, e isto pode ter afetado a atuação do PosC na redução da lesão de reperfusão. Em estudos realizados com modelos roedores, o PosC teve sua eficácia reduzida na presença de diabetes. (Vinten-Johansen et al., 2011)

Esta discordância também foi destacada na metanálise desenvolvida por Hansen et al. (2010), que, apesar de indicar uma redução dos níveis de enzimas cardíacas nos pacientes submetidos ao PosC, destacou a contradição existente nos resultados referentes aos níveis de troponina.

Em relação ao tamanho da área de infarto, os resultados encontrados apontam para uma redução desta, quando avaliado através de enzimas cardíacas - principalmente CK e CK-MB - nos pacientes submetidos ao PosC. O estudo de Halkin et al. (2006) demonstrou que o pico de CK após

a ACP tem correlação com a mortalidade após um ano e é inversamente proporcional à recuperação da função do ventrículo esquerdo. Além disso, Abdelmeguid et al. (1996) mostraram que os níveis de CK-MB após a ACP correlacionam-se diretamente com as taxas de mortalidade e reincidência de infarto, revascularização ou hospitalização no longo prazo. Estes estudos demonstram, também, que a utilização do PosC tem potencial para trazer benefícios aos pacientes submetidos à ACP.

Contudo, Thibault et al. (2008) ressaltou que a liberação de enzimas cardíacas depende, em grande parte, da taxa de reperfusão, e a recuperação do miocárdio se estende por várias semanas após a reperfusão e, por isso, não pode ser descartada a hipótese de que o PosC possa apenas postergar, e não reduzir realmente, a morte celular causada pela lesão de reperfusão.

Tamanho da área de infarto medido com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)

Os resultados encontrados nos estudos que avaliaram o tamanho da área de infarto medido com SPECT foram consistentes com a redução nos níveis de enzimas cardíacas obtidos nos primeiros dias após a reperfusão, sugerindo que a proteção ao miocárdio se mantém até, pelo menos, uma semana.

O resultado obtido por Thibault et al. (2008) na avaliação a longo prazo também sugere que a proteção ao miocárdio alcançada nos primeiros dias após a ACP se mantém quando avaliada após seis meses, reforçando a hipótese de redução da morte celular causada pela lesão de reperfusão nos pacientes submetidos ao PosC.

Tamanho da área de infarto medido com ressonância magnética cardíaca

Os resultados encontrados pelos artigos incluídos nesta revisão não foram concordantes em apontar os efeitos do PosC no tamanho da área de infarto, quando medido com ressonância magnética cardíaca.

A discordância nos resultados encontrados pode ser decorrente da variação dos métodos empregados nos artigos. Houve variação no período de obtenção das medidas, com dados mensurados nos primeiros três dias, após uma semana, após três meses, após seis meses ou após um ano. Diferentes abordagens também foram empregadas na quantificação da área de infarto a partir da RMC, como: a técnica de delineamento manual da área ou técnicas auxiliadas por computador.

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF)

A função contrátil do ventrículo esquerdo é um importante indicador, de acompanhamento a longo prazo, da eficácia das terapias de reperfusão do miocárdio e preditor de eventos cardíacos no acompanhamento de pacientes que sofreram um IAM. (Moller et al., 2006)

Estudos incluídos nesta revisão indicaram que pacientes do grupo de PosC obtiveram uma melhora na LVEF obtida após a primeira semana e após seis meses. Mas Thibault et al. (2008) acreditam que a função do ventrículo esquerdo deve ser melhor avaliada após um ano de ocorrência do IAM, pois o remodelamento do ventrículo esquerdo ocorre de maneira mais lenta que a recuperação do infarto.

Nos três estudos que avaliaram a LVEF após um ano, a melhora da LVEF nos pacientes do grupo de PosC foi uma provável consequência da redução da área de infarto nestes pacientes, não um efeito benéfico direto na função contrátil do miocárdio. (Thibault et al., 2008) A influência direta do PosC sobre a função contrátil ainda é desconhecida em seres humanos, mas estudos em modelos animais relataram que o PosC não possui efeito direto sobre a mesma. (Zhao et al., 2003; Couvreur et al., 2006)

Apesar de relatar uma melhor LVEF nos pacientes do grupo de PosC, Wang et al. (2013) ressaltaram que a diferença de média ponderada encontrada, de 3,22%, possuía significado clínico pouco relevante, pois consideraram que uma melhora significativa, em pacientes com LVEF fora dos padrões de normalidade, seria uma variação maior que 5%. Hansen et al. (2010) destacaram que

pacientes com relato de angina em momento prévio ao IAM devem ser menos suscetíveis ao PosC, pois estes episódios de angina geralmente estão associados, de certa forma, à um pré-condicionamento isquêmico, o que atenuaria os efeitos do PosC (Zhao & Vinten-Johansen, 2006).

Índice de contratilidade segmentar (*wall motion score index* – WMSI)

Moller et al. (2006) indicaram a importância do WMSI como preditor de eventos cardíacos no acompanhamento de pacientes acometidos por um IAM, ressaltando seu maior poder como preditor, quando comparado com a LVEF.

Ma et al. (2006) relacionaram o Δ WMSI com o CTFC (*corrected TIMI frame count*), um marcador para estimar indiretamente o nível de perfusão dos miócitos durante a cinecoronariografia, baseado no número de *frames* necessários para o contraste alcançar um ponto determinado do vaso acometido. Ao relacionar o Δ WMSI com o CTFC, identificaram que pacientes com CTFC mais rápido obtiveram uma melhor recuperação da função ventricular. O resultado observado, de que os pacientes do grupo de PosC obtiveram uma melhora significativamente maior do Δ WMSI, sugere que estes pacientes obtiveram uma melhor perfusão do miocárdio.

Os resultados encontrados nos estudos que avaliaram o índice de contratilidade segmentar sugerem que a utilização do PosC traz benefícios na proteção ao miocárdio, com melhora da função cardíaca, quando comparado ao tratamento convencional.

Desfechos clínicos no acompanhamento a longo prazo

Eventos clínicos a longo prazo como: morte, insuficiência cardíaca e recorrência de infarto; representam os efeitos tardios do IAM e servem como forma de avaliar a eficácia de novas abordagens no tratamento de reperfusão do miocárdio.

Dos estudos que avaliaram desfechos clínicos no acompanhamento a longo prazo, apenas Lonborg et al. (2010a) encontraram resultados estatisticamente significantes, porém, destacaram

que a classificação da NYHA é um método subjetivo e que ainda não era possível definir se o resultado encontrado foi decorrente de um efeito do PosC.

Os dados obtidos nos artigos incluídos nesta revisão não são suficientes para indicar o efeito do PosC sobre os desfechos clínicos no acompanhamento a longo prazo.

Limitações

Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão avaliaram o potencial da utilização do PosC em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, mas houve variação nos métodos empregados por alguns artigos. Observou-se a presença de variação no protocolo de PosC utilizado, na técnica de ACP e nos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes nos estudos (tempo de início dos sintomas, presença de circulação colateral e uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa). Esta variação pode ser um dos motivos de alguns artigos apresentarem resultados discordantes em relação a alguns desfechos.

A variação entre os estudos também tem influência sobre as metanálises incluídas nesta revisão, que se mostraram limitadas em relação à heterogeneidade. Na maior parte das avaliações a medida de heterogeneidade (I^2) foi superior a 60%, mostrando que um percentual elevado da variação entre os estudos é decorrente de diferenças reais, e não do acaso, o que torna limitada a compilação destes estudos numa metanálise.

Além disso, outra limitação dos ensaios clínicos analisados foi o tamanho pequeno das amostras, que também tem influência nos resultados das metanálises. LeLorier et al. (1997) mostraram que, em 35% das vezes, os resultados encontrados em grandes ensaios clínicos não foram corretamente previstos por metanálises de pequenos estudos realizadas anteriormente. Isto justifica uma conclusão apresentada pela maioria dos artigos, de que ainda são necessários grandes ensaios clínicos para melhor avaliar os efeitos do PosC na prevenção da lesão de reperfusão do miocárdio.

VII. CONCLUSÕES

1. O pós-condicionamento isquêmico parece reduzir o tamanho da área de infarto, quando medido através dos níveis de enzimas cardíacas.
2. Os estudos não apresentaram resultados concordantes sobre a influência do pós-condicionamento isquêmico no tamanho da área de infarto medido com ressonância magnética cardíaca.
3. O pós-condicionamento isquêmico parece reduzir o tamanho da área de infarto, quando medido através de SPECT após uma semana e após seis meses.
4. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo após um ano parece ser maior nos pacientes tratados com pós-condicionamento isquêmico.
5. O índice de contratilidade segmentar parece ser maior no grupo de pós-condicionamento isquêmico após uma semana, após seis meses e após um ano.
6. Os estudos não apresentaram dados com potencial de indicar um efeito do pós-condicionamento isquêmico sobre os desfechos clínicos no acompanhamento de longo prazo.
7. A variação na metodologia e o tamanho das amostras dos estudos foram fatores limitantes, ressaltando a necessidade de novos estudos com maior tamanho amostral para melhor avaliar os efeitos do pós-condicionamento isquêmico na prevenção da lesão de reperfusão do miocárdio.

VIII. SUMMARY

ISCHEMIC POSTCONDITIONING FOR ST SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW.

Ischemic postconditioning (PosC) is a procedure executed in association with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction treatment and, according to medical literature, it could attenuate reperfusion injury of the myocardium. **Objective:** Review literature data, from original studies, about the usage of PosC for ST segment elevation acute myocardial infarction treatment.

Methods: A literature review was developed, searching for original studies related to the subject.

Results: After the search, 24 articles were selected, including 20 clinical trials and 4 meta-analysis.

Discussion: The articles pointed a reduction in infarct size, measured with cardiac enzymes and computed tomography. Also, they indicated that left ventricular ejection fraction, after one year, and wall motion score index presented better results in PosC groups. The results about the infarct size measured with cardiac magnetic resonance were discordant and the influence of PosC on long term clinical outcomes was not conclusive. **Conclusion:** It appears that PosC is benefic to the myocardium, according to infarct size, measured with cardiac enzymes and computed tomography, left ventricular ejection fraction and wall motion score index. Small size of studies populations was an important limitation, therefore additional studies, with bigger populations, are needed.

Keywords: 1. Ischemic postconditioning; 2. Myocardial infarction; 3. Percutaneous coronary intervention.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996;94(7):1528-36.
2. Anderson JL. ST segment elevation acute myocardial infarction and complications of myocardial infarction. In: Goldman L, Shafer A, editores. *Cecil Medicine*. 24 ed. United States of America: Elsevier; 2011. p. 434 - 47.
3. Brasil. Datasus: taxa de mortalidade específica por doenças isquêmicas coração segundo Unidade da Federação. Brasil: Ministério da Saúde; 2010. Acessado em: 09/06/2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c08.def>.
4. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success. *Bas Res Cardiol* 2008;103(5):464-71.
5. Couvreur N, Lucats L, Tissier R, Bize A, Berdeaux A, Ghaleh B. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(3):H1345-50.
6. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83(3):361-6.
7. Dong M, Mu N, Guo F, Zhang C, Ren F, Li J, et al. The beneficial effects of postconditioning on no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:208-14.
8. Dwyer NB, Mikami Y, Hilland D, Aljizeeri A, Friedrich MG, Traboulsi M, et al. No cardioprotective benefit of ischemic postconditioning in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013;26(5):482-90.

9. Elzbieciak M, Wita K, Grabka M, Chmurawa J, Doruchowska A, Turski M, et al. Effect of postconditioning on infarction size, adverse left ventricular remodeling, and improvement in left ventricular systolic function in patients with first anterior STsegment elevation myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123(6):268-76.
10. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33(1):103-12.
11. Garcia S, Henry TD, Wang YL, Chavez IJ, Pedersen WR, Lesser JR, et al. Long-term follow-up of patients undergoing postconditioning during ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4(1):92-8.
12. Giraldez RRCV, Serrano Junior CV, Nicolau JC. Síndromes Coronárias Agudas. In: Serrano Junior CV, Ramires JAF, editores. *Clínica Médica*. 1^a ed. Brasil: Manole; 2009. p. 199-211.
13. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263.
14. Hahn JY, Song YB, Kim EK, Yu CW, Bae JW, Chung WY, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013;128(17):1889-96.
15. Halkin A, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Rutherford BD, Esente P, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):951-61.
16. Hansen PR, Thibault H, Abdulla J. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;144(1):22-5.
17. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53(12):117c-21c.

18. Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007;12(3-4):217-34.
19. Imahashi K, Kusuoka H, Hashimoto K, Yoshioka J, Yamaguchi H, Nishimura T. Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury. *Circ Res* 1999;84(12):1401-6.
20. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):1-11.
21. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
22. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(2):212-20.
23. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Eng J Med* 1997;337(8):536-42.
24. Lin XM, Zhang ZY, Wang LF, Zhang L, Liu Y, Liu XL, et al. Attenuation of tumor necrosis factor-alpha elevation and improved heart function by postconditioning for 60 seconds in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2010;123(14):1833-9.
25. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2000;343(16):1139-47.

26. Lonborg J, Holmvang L, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, et al. ST-Segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance. *Am Heart J* 2010b;160(6):1085-91.
27. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010a;3(1):34-41.
28. Ma X, Zhang X, Li C, Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2006;19(5):367-75.
29. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151(2):419-25.
30. Piper HM, Balsler C, Ladilov YV, Schafer M, Siegmund B, Ruiz-Meana M, et al. The role of Na⁺/H⁺ exchange in ischemia-reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1996;91(3):191-202.
31. Singh IM, Holmes Junior DR. Myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention: past, present, and the future. *Curr Probl Cardiol* 2011;36(10):375-401.
32. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(6 Supl 2):e179-264.
33. Sörensson P, Rydén L, Saleh N, Tornvall P, Arheden H, Pernow J. Long-term impact of postconditioning on infarct size and left ventricular ejection fraction in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:22.
34. Sörensson P, Saleh N, Bouvier F, Böhm F, Settergren M, Caidahl K, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96(21):1710-5.

35. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112(14):2143-8.
36. Sun HY, Wang NP, Kerendi F, Halkos M, Kin H, Guyton RA, et al. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca²⁺ overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(4):H1900-8.
37. Tarantini G, Favaretto E, Marra MP, Frigo AC, Napodano M, Cacciavillani L, et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. *Int J Cardiol* 2012;162(1):33-8.
38. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037-44.
39. Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(24):2175-81.
40. Vinten-Johansen J, Granfeldt A, Mykytenko J, Undyala VV, Dong Y, Przyklenk K. The multidimensional physiological responses to postconditioning. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(5):791-810.
41. Wang L, Wang J, Xu H, Li B. Postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: an updated meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82(5):E662-71.
42. Wei Y, Ruan L, Zhou G, Zhao L, Qi B, Ouyang P, et al. Local ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Cardiology* 2012;123(4):225-33.
43. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55.

44. World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: WHO, 2011.
45. Xue F, Yang X, Zhang B, Zhao C, Song J, Jiang T, et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010;33(7):439-44.
46. Yang XC, Liu Y, Wang LF, Cui L, Wang T, Ge YG, et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007;19(10):424-30.
47. Zhao CM, Yang XJ, Yang JH, Cheng XJ, Zhao X, Zhou BY, et al. Effect of ischaemic postconditioning on recovery of left ventricular contractile function after acute myocardial infarction. *J Int Med Res* 2012;40(3):1082-8.
48. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(2):H579-88.
49. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res* 2006;70(2):200-11.
50. Zhou C, Yao Y, Zheng Z, Gong J, Wang W, Hu S, et al. Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33(24):3070-7.

X. ANEXOS

ANEXO 1: Artigos não disponíveis no portal CAPES

Título	Autores	Ano	País	Periódico
Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction	Ma XJ, Zhang XH, Li CM, Luo M.	2006	China	<i>Scandinavian Cardiovascular Journal</i>
Ischemic postconditioning may increase serum fetuin-A level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous intervention	Liu SH, Huo YE, Yin BY, Li XH, Wang YF.	2013	China	<i>Clinical Laboratory</i>

ANEXO 2: Artigo excluído após leitura completa do texto

Título	Autores	Ano	País	Periódico	Motivo da exclusão
Effects of Myocardial Postconditioning on the Recruitment of Endothelial Progenitor Cells	Jung <i>et al.</i>	2012	Suécia	<i>Journal of Interventional Cardiology</i>	Avaliou como desfecho o recrutamento de progenitores de células endoteliais, não se enquadrando nos critérios de inclusão desta revisão.