

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Agentes Vasopressores em Síndrome Vasoplégica após Cirurgia
Cardíaca: Revisão Sistemática e Metanálise de Múltiplos Tratamentos**

Vinícius Daudt Morais

Orientador: Prof^a. Dr^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, março de 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**Agentes Vasopressores em Síndrome Vasoplégica após Cirurgia
Cardíaca: Revisão Sistemática e Metanálise de Múltiplos Tratamentos**

Vinícius Daudt Morais

Orientador: Prof^a. Dr^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Março de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Daudt Morais, Vinícius

Agentes Vasopressores em Síndrome Vasoplégica após Cirurgia Cardíaca: Revisão Sistemática e Metanálise de Múltiplos Tratamentos / Vinícius Daudt Morais. -- 2014.

84 f.

Orientadora: Tatiane da Silva dal Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Síndrome vasoplégica. 2. Cirurgia Cardíaca. 3. Drogas vasoativas. 4. Vasoplegia. 5. Choque. I. da Silva dal Pizzol, Tatiane , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Carisi Anne Polanczyk, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS.

Profª Drª Eliana Márcia da Ros Wendland, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina/UFCSPA.

Dr. Márcio Manozzo Boanitti, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Saúde, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese de mestrado a minha mãe, o início de tudo, a meu pai, um despertar para os livros, e a minha esposa, meu amor e minha companheira para a vida.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, por ter criado as condições adequadas para o meu desenvolvimento como indivíduo e profissional;

Ao meu pai, por ter semeado em mim o interesse pela busca do conhecimento;

A minha irmã, pela sua singeleza e pela doce presença nas nossas vidas;

A minha esposa, por dar cor aos dias sombrios;

A minha família, particularmente meus tios Carmen e Luis Roberto;

Ao colega Leo Sekine, pela amizade e por sua dedicação na construção deste trabalho;

A Dra. Janete Brauner, pela importante contribuição neste projeto;

Aos colegas de trabalho do HNSC, especialmente Dr. Wagner Nedel, Taiani Vargas, Edson Moraes e William Dal Pra, pelo apoio;

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul por me proporcionar um ensino gratuito e de alta qualidade;

A profa. Tatiane Dal Pizzol, pelo auxílio na construção deste projeto.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	7
Resumo	9
Abstract	10
1. APRESENTAÇÃO	11
2. INTRODUÇÃO	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 . Histórico	14
3.2. Epidemiologia	14
3.3. Definição, incidência e mortalidade	15
3.4. Etiologia e aspectos hemodinâmicos	16
3.5. Farmacologia	17
3.6. Estudos clínicos	19
4. OBJETIVOS	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
6. ARTIGO	39
7. ANEXOS	
a. Figuras	55
b. Tabelas	62
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	70

ABREVIATURAS E SIGLAS

Azul: Azul de Metileno

CABG: coronary artery blood graft

CC: cirurgias cardíacas

CEC: circulação extra-corpórea

CI: cardiac index

CrI: Credible interval

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica

CVD: Cardiovascular disease

DP: desvio-padrão

EUA: Estados Unidos da América

IC: intervalo de confiança

ICU: intensive care unit

I-ECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina

ITC: Indirect treatment comparisons

LVAD: left ventricular assist device

MBP: mean blood pressure

MCI: métodos de comparação indireta

MTC meta-analysis: mixed treatment comparison metanálise

NI: não-informado

Nora: noradrenalina

OR: odds ratio

PAS; pressão arterial sistólica

RCT: Randomized clinical trials

RR: risco relativo

RVS: resistência vascular sistêmica

SV: síndrome vasoplégica

SVR: systemic vascular resistance

Vaso: Vasopressina

VR: valve replacement

TV: troca valvar

t UTI: tempo de internação na UTI

RESUMO

Introdução: A síndrome vasoplégica no pós-operatório de cirurgias cardíacas é uma entidade frequente e com significativa morbimortalidade. A droga vasoativa classicamente utilizada para o seu tratamento é a noradrenalina, a partir de evidências extraídas de outros contextos clínicos. Revisão sistemática de Eggi e cols em 2007 foi inconclusiva. A partir de diferentes mecanismos, porém com sólidas bases fisiopatológicas, foi aventado o potencial vasopressor do azul de metileno e da vasopressina para o tratamento do choque vasoplégico. **Objetivo:** Definir qual a melhor droga vasoativa para a síndrome vasoplégica. **Métodos:** Conduzimos uma revisão sistemática com metanálise de múltiplos tratamentos, envolvendo quatro tratamentos: placebo, noradrenalina, azul de metileno e vasopressina. As quatro intervenções foram comparadas entre si, direta ou indiretamente. A busca na literatura incluiu MEDLINE, Embase, Cochrane, Lilacs, Scopus, CINAHL, Google Scholar, Web of Science e IPA, de janeiro de 1980 a novembro de 2013. A partir de 796 registros encontrados, foram incluídos na revisão final 10 ensaios clínicos, perfazendo 503 pacientes. Considerou-se para análise final os desfechos de morte e pressão arterial média. Optou-se pelo modelo *Mixed Treat Comparison*, com efeito fixo, de modo a comparar simultaneamente todos os pares de tratamento e gerar um ranking de desempenho. **Resultados:** Da comparação de azul de metileno com placebo, obteve-se um RR de 0,11 para morte (CrI 95% de 0,01 a 0,97). Vasopressina, comparada a placebo, mostrou uma tendência não-significativa de redução de mortalidade. Da comparação de vasopressina com placebo, resultou uma diferença de médias de 5,67 (CrI 95% de 3,86-7,34) para o aumento da pressão arterial média. Além disso, foi observada uma diferença de médias de 6 (CrI 95% de 1,20 a 10,94) na comparação de vasopressina e noradrenalina para o aumento de PAM. O azul de metileno não obteve nenhuma diferença significativa nas comparações no que tange à PAM. Dessa forma, o azul de metileno foi a melhor opção, considerando o desfecho morte. A vasopressina foi consistentemente a droga vasoativa que obteve o melhor desempenho, considerando o incremento na pressão arterial média. **Conclusão:** Com base nestes achados, recomendamos que o azul de metileno e a vasopressina sejam terapias de primeira linha no tratamento do choque vasoplégico no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

ABSTRACT

Background: Vasoplegic syndrome (VS) after cardiac surgery is a frequently condition, with high morbidity and mortality. Norepinephrine traditionally is the vasoactive agent used to treat this complication, based on studies with not exactly the same clinical scenario. A previous systematic review from Eggi et al was inconclusive. Considering distinct mechanisms and consistent physiopathological basis, a therapeutic role was proposed to blue methylene blue and vasopressin to treat vasoplegic shock.

Objective: Our purpose was to define the best vasopressor agent to vasoplegia in cardiac postoperative patients. **Methods:** We have accomplished a bayesian mixed treatment comparison (MTC), including studies with four treatments: placebo, norepinephrine, methylene blue and vasopressin. We performed direct and indirect comparisons of the four previously mentioned vasopressors. Search strategy considered MEDLINE, Embase, Cochrane, Lilacs, Scopus, CINAHL, Google Scholar, Web of Science and IPA, from 1980 january to 2013 november. From 796 records, we have included ten clinical trials to final analysis, gathering 503 patients. Mortality and mean arterial pressure were the mains outcomes analyzed. A Mixed Treated Comparison was used, with fixed-effects model, in order to combine direct and indirect evidence and generate a performance ranking. **Results:** From the comparison of methylene blue to placebo, relative risk (RR) was 0,11 for death (CrI: 0,01-0,97). Compared to placebo, vasopressin presented a non-significant death reduction and showed a significant increase in mean arterial pressure (Mean difference: 5,67; CrI: 3,86-7,34). Furthermore, the only significant comparison, between two active treatments, has resulted from the pair vasopressin vs norepinephrine. Vasopressin has increased mean arterial pressure, as compared to norepinephrine (RR: 6; CrI: 1,20-10,94). Thus, from the perspective of mortality, the best option was methylene blue, compared to placebo. This resulted from direct comparison evidence. Vasopressin had the best performance, against placebo and norepinephrine, regarding mean arterial pressure. **Conclusion:** Based on the findings above, we consider methylene blue and vasopressin first line options in the treatment of cardiac postoperative's vasoplegic syndrome.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Agentes Vasopressores em Síndrome Vasoplégica após Cirurgia Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-análise de Múltiplos Tratamentos”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 09 de abril de 2014. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

2. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as patologias que mais óbitos causam no mundo. Aproximadamente 17 milhões de pessoas morrem a cada ano por doença cardiovascular, predominantemente infarto agudo miocárdio e acidente vascular cerebral (Mackay J, 2013).

Estimativas sugerem que 83,6 milhões de norte-americanos tenham mais de uma doença cardiovascular. Aproximadamente 15,4 milhões destes são portadores de doença coronariana. Em 2030, projeta-se que 43,9% da população americana terá alguma forma de doença cardiovascular (Go, 2014).

No que tange à mortalidade, as doenças cardiovasculares (incluindo as cardiopatias congênitas) corresponderam a 31,9% (787,650) de todas as mortes em 2010 ou 1 a cada 3 óbitos nos EUA. Em média, mais de 2,150 americanos morrem a cada dia de doenças cardiovasculares, aproximadamente 1 óbito a cada 40 segundos (Go, 2014).

Tendências recentes têm evidenciado uma redução na incidência de doença coronariana nos países desenvolvidos; entretanto, nas nações em desenvolvimento, este cenário ainda é bastante complexo, mostrando projeções crescentes. (Rambiharilal, 2013). Apesar de aumentos na sobrevivência da cardiopatia isquêmica, nos EUA, 1 em cada 4 homens e 1 em cada 3 mulheres morre dentro de 1 ano após um primeiro infarto agudo do miocárdio (WHO, 2014).

No Brasil, doenças cardiovasculares são responsáveis por até 32% das mortes segundo o DATASUS e representam a principal causa de gastos em assistência médica, respondendo por cerca de 16% do total gasto pelo Sistema Único de Saúde (Anuário Estatístico de Saúde do Brasil, 2001 e Buss, 1993).

Nas últimas décadas, houve uma grande evolução no que tange às terapêuticas clínicas e à angioplastia percutânea com uso de endopróteses coronarianas. Não obstante, a cirurgia de revascularização miocárdica ainda é um recurso terapêutico frequentemente utilizado. Além disso, inúmeras outras patologias cardíacas, tais como as valvulopatias, não raro vêm-se em face à indicação de tratamento cirúrgico (Piegas 2009; Balbinotto, 2008 e Lopez, 2006).

A síndrome vasoplégica foi descrita em 1977 por Arkin, no contexto de pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea, e se caracteriza por uma combinação de hipotensão, débito cardíaco normal ou aumentado e por uma redução da resistência vascular sistêmica, sendo muitas vezes refratária ao uso de aminas vasoativas (Arkin, 1977).

Os pacientes com síndrome vasoplégica apresentam aumento de morbidade e mortalidade, necessitando de fluidos e drogas vasoativas no período peri-operatório e pós-operatório. O tratamento padrão utilizado nestas circunstâncias é a infusão de aminas vasoativas, como noradrenalina. Entretanto, frequentemente os pacientes se mostram pouco responsivos a esta abordagem, sendo necessárias doses elevadas, podendo ocorrer efeitos adversos como isquemia periférica de extremidades, isquemia mesentérica, entre outros (Farber, 2009).

Neste contexto, esta revisão sistemática com metanálise de múltiplos tratamentos busca demonstrar o nível de evidência das práticas atuais, bem como fundamentar potenciais alternativas de tratamento para esta complicação do pós-operatório de cirurgias cardíacas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Histórico

A história da cirurgia cardíaca é recente e dessa forma o conhecimento e a prática assistencial estão em construção. Em 1882, Theodor Billroth descreveu que a realização de pericardiectomia equivaleria a “um ato de prostituição em cirurgia ou frivolidade cirúrgica”, afirmando no ano seguinte que “todo cirurgião que tentasse suturar uma ferida cardíaca deveria perder o respeito de seus colegas” (Braile, 2012).

Não demorou para que Ludwig Rehn, em 1896, obtivesse êxito ao suturar um ferimento de ventrículo direito (*End, 1993*).

Com efeito, foi somente há pouco mais de quatro décadas que a cirurgia cardíaca, nos moldes como a conhecemos hoje, começou a se delinear e, desde então o progresso tem sido vertiginoso.

A síndrome vasoplégica foi originalmente descrita em 1977. Entretanto as primeiras evidências de tratamento, provenientes de ensaios clínicos, começaram a surgir a partir do fim dos anos noventa (Arkin, 1977).

Epidemiologia

As doenças cardiovasculares (DCV) são a primeira causa de morte no Brasil, sendo responsáveis, em 2008, por 34% dos óbitos da população adulta e por 40,8% dos óbitos de indivíduos com 60 anos ou mais. Entre seus principais subgrupos, estão as doenças cerebrovasculares e as doenças isquêmicas do coração, que totalizaram mais de 60% dos óbitos por DCV (*BRASIL. Ministério da Saúde. 2008*). No ano de 2011, no Brasil, foram observadas 54 mortes por doenças isquêmicas do coração para cada 100,000 óbitos (DATASUS, 2012).

Dessa forma, as cardiopatias constituem patologias frequentes, figurando entre as principais causas de morte no Brasil. Destas, a cardiopatia isquêmica é a mais comum,

sendo a principal causa de morte no mundo (Piegas, 2009; Balbinotto, 2008 e Lopez, 2006).

O tratamento destas patologias frequentemente inclui cirurgias, tais como revascularização miocárdica, cirurgia de troca valvar, entre outras.

No ano de 2011 foram realizadas no Brasil 100 mil cirurgias cardíacas, das quais 50 mil com circulação extracorpórea (CEC) sendo mais de metade destas para revascularização miocárdica, com resultados comparáveis àqueles da literatura internacional. As operações foram realizadas em mais de 170 centros distribuídos em todos os Estados Brasileiros (Braile, 2012).

Levantamento aponta que, no período de 2005 a 2007, foram realizadas 63,529 cirurgias de revascularização miocárdica pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (Piegas, 2009). Deve-se acrescentar que esta não é a única cirúrgica cardíaca, bem como aproximadamente 21% da população brasileira possui planos de saúde da rede privada. Estima-se que o Brasil seja o segundo país do mundo em número de procedimentos cirúrgicos cardíacos.

Definição, incidência e mortalidade da síndrome vasoplégica

A vasoplegia pode ser definida como uma síndrome clínica que cursa com redução da pressão arterial sistêmica, débito cardíaco normal ou aumentado e diminuição da resistência vascular sistêmica, culminando com a necessidade de fluidos e drogas vasoativas. O resultado disso é uma redução ou incapacidade de atender à demanda tecidual de oxigênio por conta de uma redução do tônus vascular e, por conseguinte, da pressão de perfusão (Farber, 2009).

A síndrome vasoplégica, tem uma incidência estimada entre 9 e 44% no pós-operatório de cirurgias cardíacas. As estimativas de mortalidade da síndrome vasoplégica situam-se entre 11 e 27%. (Levin, 2004).

Constituem-se fatores de risco para esta condição uma reduzida fração de ejeção no pré-operatório (<35%), tempos prolongados de clampeamento aórtico, gênero masculino,

uso prévio de vasodilatadores como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uso de heparina não-fracionada e diuréticos (Egi, 2007; Byrne, 2004; Tuman, 1995; Mets, 1998 e Shieh, 1999)

Etiologia e aspectos hemodinâmicos

A etiologia desta síndrome é multifatorial. Especula-se que uma ativação patológica de inúmeras vias com efeito vasodilatador, bem como uma resistência às aminas vasoativas estejam associadas. A ativação de canais de ATP (trifosfato de adenosina) sensíveis à potássio no músculo liso, a ativação da sintase de óxido nítrico e uma redução dos níveis de vasopressina possivelmente sejam mecanismos com papel relevante na redução do tônus vascular nestas circunstâncias. (Egi, 2007; Argenziano, 1998 e Farber, 2009).

A circulação extracorpórea, condição necessária para a maioria destes procedimentos, pode induzir a um estado de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que comumente resulta em uma diminuição do tônus vascular sistêmico, clinicamente manifesto como uma diminuição da resistência vascular sistêmica. Estudos têm demonstrado que a instabilidade clínica causada pela SIRS resulta em uma síndrome de hipoperfusão. (Cremer, 1996 e Kristof, 1999).

Não obstante, possivelmente existam outros elementos desencadeantes para a SIRS e conseqüentemente para a vasoplegia. Matsura e cols observou em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sem uso de circulação extra-corpórea, que a incidência de baixa resistência vascular sistêmica e de SIRS também eram comuns (Matsuura, 2008).

Observa-se que as catecolaminas podem ter um efeito reduzido nesta patologia e nestas circunstâncias. É possível que isto ocorra pela presença de acidose celular, pela abertura de canais de ATP sensíveis, pelo efluxo de potássio e pela hiperpolarização dos miócitos, o que limita a necessária abertura dos canais de cálcio (Lehot, 2012).

Na maioria destes casos, ocorre leve instabilidade hemodinâmica com hipotensão e uso de baixas doses de drogas vasoativas, porém pode ocorrer choque com necessidade de elevadas doses de drogas vasoativas.

Gold e cols investigaram padrões hemodinâmicos durante a cirurgia de revascularização miocárdica. Os autores hipotetizaram que uma pressão arterial média no intra-operatório, abaixo de determinados níveis, comprometeria a autorregulação e consequentemente a perfusão cerebral e coronariana. Realizaram um ensaio clínico em que os pacientes foram randomizados para tratamento padrão, com pressão arterial média de 50-60 mmHg e para o grupo intervenção, com pressão arterial média de 80-100 mmHg. Para tal, foram utilizadas fenilefrina, adrenalina, noradrenalina e metaraminol. Para os 248 pacientes, a mortalidade total em 6 meses foi de 4% no grupo controle e 1,6% no grupo intervenção ($p=0,25$). A incidência geral de eventos maiores cardíacos e neurológicos foi de 12,9% no grupo controle versus 4,8% no grupo intervenção ($p=0,023$). Nenhuma outra variável foi capaz de explicar tais associações. Assim, todas as diferenças em mortalidade, desfechos cardíacos e neurológicos favoreceram ao grupo intervenção.

Parece, tanto sob o aspecto de plausibilidade biológica quanto clínica, que a pressão arterial, abaixo de determinados níveis, está associada a piores desfechos (Gold, 1995).

Dispõe-se de inúmeras opções de agentes vasoativos, como noradrenalina, fenilefrina, dopamina, adrenalina, vasopressina, azul de metileno e outras. A despeito de se tratar de uma entidade frequente e com significativa morbimortalidade, não há consenso na sua abordagem e tratamento.

É importante destacar que o choque vasodilatatório é caracterizado por redução da pressão arterial relacionada a uma diminuição da resistência vascular sistêmica. Embora sepse e cirurgia cardiovascular sejam as principais causas, vasodilatação grave pode resultar de qualquer etiologia. Nesse sentido, muitas evidências ainda citadas, cujos resultados embasam terapêuticas para síndrome vasoplégica, não provêm exatamente desse contexto, mas do cenário clínico de choque vasodilatatório. (Dunser, 2003 e Rivers, 2001).

Farmacologia

Noradrenalina:

A noradrenalina possui efeitos farmacológicos nos receptores alfa e beta1. Em doses baixas, seu efeito beta pode ser observado, havendo ainda um pequeno incremento no débito cardíaco nesta faixa. Com qualquer dose, vasoconstrição e aumento de PAM são evidentes. Esta amina vasoativa não costuma aumentar a freqüente cardíaca. O principal benefício deste droga é aumentar a perfusão orgânica, aumentando o tônus vascular (Vincent, 2011).

Adrenalina:

A adrenalina é um potente estimulador dos receptores alfa, beta 1 e beta 2. Seu efeito alfa é responsável por uma marcada vasoconstrição arterial e venosa. Esta amina aumenta predominantemente a pressão arterial sistólica. A pressão arterial diastólica é minimamente afetada e o aumento da PAM é inferior ao incremento causado pela noradrenalina. Através da sua ação em receptores beta 1, proporciona aumento da freqüência cardíaca e do inotropismo (Vincent, 2011).

Dopamina:

A dopamina possui predominantemente efeitos beta-adrenérgicos em doses baixas (< 5 microgramas/kg/min) ou moderadas (<10 mcg/kg/min). Em doses superiores a 10 mcg/kg/min, costuma haver ativação de receptores alfa-adrenérgicos e vasoconstrição. Com qualquer dose, esta amina possui potente ação cronotrópica positiva. Nesse sentido, causa mais taquicardia e pode ser mais arritmogênica que noradrenalina.

Dopamina possui efeitos neuroendócrinos complexos, podendo interferir com a função da tireóide e da hipófise, além de poder estar relacionada a uma ação imunossupressora. (Vincent, 2011).

Vasopressina:

Sintetizada pela pituitária posterior, a vasopressina é o mediador de um sistema regulatório fundamental cujo objetivo é a manutenção de água. É liberada em situações de privação de água, aumento da osmolaridade plasmática ou circunstâncias de

instabilidade hemodinâmica com hipotensão ou hipovolemia. Neste último cenário, esta substância pode se comportar como um importante vasopressor. Os efeitos celulares da vasopressina devem-se a ação em 3 receptores: V_{1A} , V_{2B} , e V_2 . Os efeitos cardiovasculares da vasopressina são complexos e ela pode ser um potente vasoconstritor, através de sua ação nos receptores V_1 . Apesar da elevada potência da vasopressina como um vasoconstritor direto, seus efeitos podem ser sentidos apenas quando as suas concentrações estão acima daquelas necessárias para um efeito anti-diurético máximo (Brunton, 2008).

Azul de Metileno:

O azul de metileno é um corante que inibe a ação da enzima óxido-nítrico sintetase, envolvida na formação de óxido nítrico, um potente vasodilatador endógeno. Atribui-se ao óxido nítrico um papel significativo na fisiopatologia da síndrome vasoplégica. Além disso, o azul de metileno inibe a guanilato-ciclase no músculo liso vascular pela competição do o óxido nítrico.

Estudos clínicos:

Os primeiros estudos com drogas vasoativas foram realizados no contexto de choque séptico e/ ou cardiogênico. A construção do conhecimento nesta área baseou-se fundamentalmente em pacientes com sepse, sendo extrapoladas tais evidências para contextos clínicos semelhantes. A seguir serão citados estudos importantes que fundamentaram as práticas atuais.

Smuylan e cols em 1964 avaliaram, em pacientes com choque séptico ou após infarto agudo do miocárdio, o uso de aminas vasoativas como Bitartarato de Levarterenol e Bitartarato de Metaraminol. Foram observados incrementos na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial de ambos os grupos. Por outro lado, houve aumento no débito cardíaco somente naqueles com choque séptico (Smuylan, 1964).

Winslon e cols descreveram o uso de aminas vasoativas em 40 pacientes com choque séptico, incluindo isoproterenol, dopamina e noradrenalina. O uso desta última resultou

em aumentos de pressão arterial média, frequência cardíaca, volume sistólico e resistência vascular sistêmica. Dopamina aumentou a pressão arterial média e a frequência cardíaca, porém não houve incremento significativo da resistência vascular sistêmica. Por fim, o isoproterenol aumentou a frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica, porém não houve aumento significativo da pressão arterial média (Winslow,1973).

Estudo de Meadows e cols em 1988 com 10 pacientes com choque séptico descreveu que, após ressuscitação volêmica associada ao uso isolado ou de forma combinada de dopamina ou dobutamina, os pacientes permaneciam com sinais de choque. Em todos os pacientes estudados, a infusão de noradrenalina isoladamente reverteu a hipotensão, aumentou a pressão arterial média, bem como a resistência vascular sistêmica e o índice de trabalho do ventrículo esquerdo ($p < .005$) (Meadows,1988)

Martin e cols, em estudo clássico, avaliaram através de ensaio clínico randomizado a capacidade de reversão das anormalidades hemodinâmicas e metabólicas de noradrenalina e dopamina em pacientes com choque séptico após ressuscitação volêmica. O objetivo deste estudo era atingir e manter por 6 horas metas hemodinâmicas como resistência vascular sistêmica, pressão arterial média, índice cardíaco e outros. No grupo da dopamina, 31% atingiu as metas hemodinâmicas, ao passo que no grupo da noradrenalina 93% o fez ($p < 0,001$). Dessa forma, noradrenalina foi mais eficaz que a dopamina em atingir tais metas, de tal forma que de 11 pacientes randomizadas à dopamina, que não obtiveram as metas hemodinâmicas, 10 destes o fizeram com noradrenalina (Martin, 1993).

O estudo SOAP, publicado em 2006, documentou que, em pacientes com sepse, as duas drogas vasoativas mais utilizadas nas UTIs da Europa eram noradrenalina ou dopamina. Este estudo observacional mostrou uma mortalidade na UTI para dopamina de 42.9% vs. 35.7% para noradrenalina ($p = .02$) e uma mortalidade hospitalar de 49.9% vs.41.7% ($p=.01$), respectivamente. A administração de dopamina se mostrou um fator de risco independente para morte em pacientes com choque séptico (Sakr, 2006).

Um consistente corpo de evidências, de caráter observacional, vinha sugerindo uma associação de dopamina com mortalidade no choque séptico (Sakr, 2006; Martin, 2000 e Boulain, 2009).

Exceção deve ser feita a estudo português que demonstrou achados no sentido reverso (Póvoa, 2009).

Em 2010, De Backer e cols publicou ensaio clínico com 1679 pacientes com choque randomizados para noradrenalina ou dopamina. Não foi observada diferença significativa de mortalidade em 28 dias, entretanto dopamina esteve associada a maior incidência de eventos adversos, particularmente no subgrupo de pacientes com choque cardiogênico (De Backer, 2010).

De Backer e cols a seguir realizou revisão sistemática com metanálise, considerando estudos observacionais e ensaios clínicos. Quanto à análise de estudos de intervenção, foi observado um risco relativo de 1,12 (IC: 1,01-1,20) para morte, favorável ao grupo da noradrenalina. Metanálise de Vasu encontrou resultados semelhantes. Estes achados foram discretamente distintos dos resultados da revisão sistemática de Havel (De Backer, 2012; Vasu, 2012 e Havel, 2011).

Diretrizes recentes destacam o protagonismo das aminas vasoativas e mais particularmente da noradrenalina no tratamento do choque séptico, como terapia de primeira linha (grau 1B de evidência) (Dellinger, 2012).

Como corolário do arrazoado acima, figura a noradrenalina como a principal droga vasoativa no cenário de choque séptico. Extrapolando-se assim, por ser a síndrome vasoplégica também um estado de choque vasodilatatório, que a noradrenalina seja a droga mais eficaz na vasoplegia.

Entretanto, mais especificamente no tratamento da síndrome vasoplégica, a literatura não traz uma conduta consensual. Há um conjunto limitado de evidências e experiência de décadas de uso de aminas vasoativas. Existem controvérsias quanto a sua eficácia. Além disso, considerando que a noradrenalina possui uma potente ação em receptores

alfa, há uma preocupação quanto a potenciais efeitos deletérios em outros tecidos, como circulação renal, cutânea, mesentérica, cardíaca e outras (Kruse, 1987; Mizock, 1987).

Gray e cols em 1981 avaliaram 9 pacientes em um estudo de “*cross-over*” em que todos os pacientes utilizaram dobutamina, dopamina ou a combinação de noradrenalina com fentolamina. Os indivíduos apresentavam uma síndrome de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgias cardíacas. A combinação de noradrenalina com fentolamina mostrou expressivo aumento da pressão arterial, bem como da resistência vascular sistêmica (Gray, 1981).

Como anteriormente citado, há historicamente uma reserva em relação às aminas vasoativas, por sua potencial ação vasoconstritora e conseqüente isquemia de tecidos. Além disso, alguns estudos sugerem que hiperlactatemia esteja relacionada a pior prognóstico (Kruse, 1987; Mizock, 1987; Cowan, 1984).

Nesse sentido, Totaro e cols propuseram-se a avaliar se a presença de acidose láctica no pós-operatório de revascularização miocárdica teria relação com o uso de adrenalina. Para testar esta hipótese, randomizaram pacientes com necessidade de vasopressor para receber noradrenalina ou adrenalina e mediram vários parâmetros cardiovasculares e metabólicos, como lactato venoso e outros. Trinta e seis pacientes foram arrolados; destes, 6 apresentaram acidose láctica, todos no grupo da adrenalina. Nenhum paciente no grupo da noradrenalina desenvolveu acidose láctica, hiperlactatemia ou uma diminuição significativa no excesso de base ou pH. A diferença na incidência de acidose láctica foi significativa ($p = .02$). Este estudo sugere que o uso de adrenalina, após cirurgia de revascularização miocárdica, está associado à acidose láctica. A hiperlactatemia resolveu-se após a suspensão da adrenalina e não houve casos no grupo da noradrenalina (Totaro, 1997).

Morimatsu e cols avaliaram o uso de noradrenalina, combinada a milrinona, em pacientes com síndrome vasoplégica em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Deve-se ressaltar a natureza retrospectiva deste estudo, mas seus achados sugerem que o uso de noradrenalina não esteve associado à piora de função renal. Além disso, não foi observado aumento da pressão arterial nem resistência vascular sistêmica no grupo tratado com noradrenalina. Em caráter analítico deve-se registrar que estes últimos achados possivelmente devem-se ao uso de milrinona (Morimatsu, 2003).

Em 1994 foi proposta uma via fisiopatológica que envolvia mecanismos GMP-cíclico-dependentes para a vasoplegia. Em sendo o azul de metileno um inibidor da guanilato-ciclase, foi proposto seu emprego como uma potencial terapêutica. (Gomes, 1994 e Andrade, 1996).

Em 2003, Leyh e cols. reportou na Alemanha um estudo não-randomizado com 54 pacientes tratados com azul de metileno, em um cenário de síndrome vasoplégica em pós-operatório de inúmeros procedimentos em cirurgia cardíaca, predominantemente revascularização do miocárdio, refratários ao uso de noradrenalina. Em todos os casos, o azul de metileno foi iniciado com uso de doses de noradrenalina não-inferiores à 0,5 microgramas/kg/minuto. Imediatamente após o início do azul de metileno, foram observados aumentos significativos da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica, acompanhados de uma expressiva redução da necessidade de noradrenalina. Em 51 pacientes, em até 1 hora do início da infusão, houve melhora consistente dos parâmetros hemodinâmicos ($p < 0,05$). Quatro pacientes não responderam à intervenção (7,4%), havendo 3 óbitos (5,6%) no estudo. Não foram observados efeitos adversos relevantes (Leyh, 2003).

Em estudo com 638 pacientes, que observou uma incidência de síndrome vasoplégica de 9%, Levin e cols randomizaram 56 pacientes para azul de metileno ou placebo.

Foi relatada uma mortalidade geral de 10,7% no grupo de pacientes com vasoplegia. Os pacientes receberam azul de metileno, 1.5 mg/Kg em infusão de 1 hora, ou placebo. Não houve mortes no grupo tratado versus 6 mortes (21,4%) no grupo placebo ($p=0,01$). Com efeito, aqueles tratados com azul de metileno, tiveram a síndrome resolvida em até 2 horas da intervenção, ao passo que os tratados com vasopressores usuais (grupo placebo) tiveram curso insidioso com evolução de mais de 48 horas (28,6%).

(Levin, 2004).

Ozal e cols avaliaram 100 pacientes submetidos à revascularização miocárdica com uso de CEC, com fatores de risco para síndrome vasoplégica. Estes foram considerados uso pré-operatório de heparina, IECA, bloqueadores de canal de cálcio. Cinquenta pacientes receberam azul de metileno 2 mg/kg, imediatamente antes da cirurgia. A resistência vascular sistêmica foi significativamente maior no grupo tratado, durante a cirurgia ($p < 0,001$). A necessidade de vasopressor, bem como de cristalóides, foram menores no

grupo intervenção ($p < 0,001$ e $p = 0,024$ respectivamente). Não houve casos de síndrome vasoplégica no grupo de 50 pacientes tratados; no grupo controle, em 50 pacientes, houve 13 casos, com 2 óbitos (Ozal, 2005).

Revisão sistemática com metanálise de Pasin e cols incluiu 5 estudos randomizados. Entretanto, nessa revisão foram considerados pacientes com sepse e pós-operatório de transplante hepático. Seu desfecho primário foi pressão arterial média 1 hora após a infusão da droga em estudo. A análise geral do desfecho primário apontou um incremento significativo da pressão arterial média com uso de azul de metileno. Esse achado se deveu a uma diferença de 7 mmHg de diferença na pressão arterial média dos grupos. Não foi observada diferença no que tange à mortalidade. Ainda que o desfecho primário do estudo tenha mostrado diferença estatisticamente significativa, certamente não há relevância clínica nesta diferença. (Pasin, 2013)

Postula-se que possa haver um defeito em um barorreflexo que norteia a secreção de vasopressina em pacientes com choque vasodilatatório. Além disso, algumas evidências sugerem que possa haver um aumento de sensibilidade à vasopressina e a seus efeitos vasoconstritores nesse contexto (Landry, 1997).

A partir da base teórica supracitada, Argenziano e cols propuseram-se a avaliar em ensaio clínico randomizado o efeito da vasopressina na síndrome vasoplégica após implante de dispositivo de assistência ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Tal população foi escolhida por ser um subgrupo de alto risco para vasoplegia no pós-operatório. Foram analisados 10 pacientes, sendo 5 destes randomizados para vasopressina e os demais para solução salina. No grupo intervenção, foi observado significativo incremento da pressão arterial média ($p < 0,01$) e da resistência vascular sistêmica ($p < 0,05$). Não houve modificação do índice cardíaco, o que reforça os resultados do estudo, atribuindo a melhora ao seu efeito vasoconstritor. Noradrenalina foi suspensa em até 15 minutos após o início de vasopressina (Argenziano, 1997).

Dunser e cols randomizaram 48 doentes críticos com choque vasodilatatório relacionado à cirurgia cardiovascular ou SIRS, com ou sem sepse, para 2 grupos: vasopressina versus noradrenalina e vasopressina. Os desfechos primários considerados foram

parâmetros hemodinâmicos durante um período de 48 horas. No grupo tratado com vasopressina, observou-se uma diminuição da frequência cardíaca, um aumento da PAM ($p < 0,001$), aumentos de volume sistólico e índice cardíaco. A necessidade de noradrenalina foi significativamente menor no grupo intervenção. Não foram observados efeitos adversos significativos em relação à vasopressina (Dunser, 2003).

Partindo de dados de que até 8% dos pacientes desenvolvem, após cirurgia cardíaca, um estado de choque distributivo mais grave, Morales e cols propuseram-se a avaliar o uso profilático de vasopressina em pacientes com alto risco para síndrome vasoplégica após revascularização miocárdica ou troca valvar. Os desfechos avaliados incluíram incidência de hipotensão, necessidade de catecolaminas e tempo de internação na UTI. O grupo intervenção teve menor necessidade de catecolaminas, tanto no que à dose quanto a tempo de uso, menor incidência de hipotensão e menor tempo de internação na UTI ($p < 0,05$ para todos estes desfechos) (Morales, 2003).

Em estudo brasileiro de Hajjar e cols, foram randomizados 82 pacientes para receber vasopressina ou noradrenalina. O desfecho primário foi tempo de internação na UTI. Desfechos secundários considerados foram mortalidade, tempo de vasopressor, incidência de disfunções orgânicas e efeitos adversos. Foi observada uma diferença significativa no tempo de internação na UTI favorável à intervenção (4.2 days vs. 7.3 days, $P < 0.005$). Não houve diferença significativa em mortalidade ou tempo de vasopressor. Além disso, o grupo tratado com vasopressina apresentou uma menor incidência de insuficiência renal (4.5% vs. 8.9%, $P < 0.001$) (Hajjar, 2009).

Papadopoulos e cols investigaram em ensaio clínico randomizado o uso profilático de vasopressina em 50 pacientes com risco elevado para síndrome vasoplégica. Isto é, fração de ejeção entre 30 e 40%, bem como uso recente de IECA. Estes pacientes foram randomizados à vasopressina ou solução salina, iniciada ainda durante a cirurgia e mantida por até 4 horas no pós-operatório. A incidência de síndrome vasoplégica foi significativamente menor no grupo intervenção (8% versus 20% com $p = 0,04$). Além disso, a mortalidade foi de 12%, exclusivamente do grupo controle ($p = 0,23$) (Papadopoulos, 2010).

Elgebaly e cols propuseram-se a avaliar se, em pacientes com disfunção ventricular leve a moderada, a infusão de vasopressina iniciada ao final da cirurgia poderia resultar em

melhora da função cardíaca e de parâmetros hemodinâmicos. O índice cardíaco e a resistência vascular sistêmica foram significativamente superiores no grupo intervenção; a pressão arterial média não apresentou diferença significativa (Elgebaly, 2012).

Revisão sistemática de 2007 reportou que, quando uma dada pressão arterial alvo não é obtida com um único agente, a adição de um segundo agente é mais eficaz para atingir metas hemodinâmicas (Egi, 2007).

As diretrizes de 2011 da *American Heart Association* sobre cirurgia de Revascularização do Miocárdio mencionam a Síndrome Vasoplégica no contexto do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina como fator de risco para tal. Entretanto, não há recomendação no que tange à terapêutica (Hillis, 2011).

Dessa forma, a terapia padrão da síndrome vasoplégica inclui ressuscitação volêmica adequada e fundamentalmente uso de vasopressores. No que tange a estes últimos, a droga de escolha é a noradrenalina, ainda que se ressalte que a sua fundamentação teórica seja em parte proveniente de outros cenários clínicos (Dunser, 2003).

A vasoplegia está inequivocamente associada a aumento de morbidade e mortalidade, particularmente quando refratária ao uso de noradrenalina. A duração da refratariedade às catecolaminas tem relação com o aumento de mortalidade. Observam-se taxas de mortalidade de até 25% quando a vasoplegia persiste por mais de 36 a 48 horas (Gomes, 1998).

Comparação simultânea de múltiplos tratamentos

As metanálises tradicionais são uma forma de sumarizar a evidência e possibilitam a comparação entre duas alternativas de tratamento pareadas em ensaios clínicos. É possível compilar dados em uma medida sumário (como risco relativo ou diferença de médias), de forma a sintetizar em um único número todos os resultados observados nos estudos considerados. No entanto, em muitos cenários clínicos, é comum encontrar uma plêiade de alternativas terapêuticas. É frequente a indisponibilidade de estudos contemplando todas as combinações possíveis de fármacos, necessárias à realização de metanálises, uma vez que estas dependem da existência de comparações diretas entre pares de tratamento para determinar a relação hierárquica de eficácia entre as escolhas disponíveis. (Caldwell 2005)

Parece lógico que a realização de ensaios clínicos que contemplem as comparações ainda inexistentes ou, ainda mais, que congreguem todas as alternativas terapêuticas para uma mesma condição clínica em único estudo seria a forma mais correta de determinar superioridade entre tratamentos ainda não comparados. No entanto, tais estudos são muitas vezes impraticáveis, seja por limitações financeiras, por razões éticas ou por falta de interesse da indústria farmacêutica (Jansen 2011). Em tais situações, é possível determinar a relação de eficácia entre diversos tipos de intervenção através de comparações indiretas.

Comparações indiretas podem ser realizadas de diversas formas. Uma forma considerada potencialmente inadequada é através da comparação das frações de resposta dos grupos randomizados de interesse em diferentes estudos, ignorando o efeito placebo e o risco basal de desfecho da amostra de cada estudo (*Naive Indirect Comparison*). Este tipo de comparação tem valor semelhante ao de estudos observacionais, não preserva o benefício da randomização, e sua utilização é, portanto, desencorajada. Outra forma de estabelecer uma relação entre resultados de estudos independentes é comparar as estimativas pontuais e intervalo de confiança de 95% das razões de chances de estudos comparando duas determinadas alternativas terapêuticas contra um tratamento 26 em comum (*Informal Indirect Comparison*). No entanto, este tipo de comparação não é capaz de determinar medidas de efeito nem estabelecer a presença de diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (Jansen 2011). Tendo em vista a imprecisão das formas de comparação indireta anteriormente citadas, foram desenvolvidos métodos capazes de preservar, ao menos em parte, a randomização dos ensaios clínicos agregados (*Adjusted/Anchored Indirect Comparison*). Seu racional é baseado no estabelecimento de relações entre estudos que, por exemplo, comparam fármacos A e C e que comparam fármacos B e C, sendo possível a partir de um ponto de relação comum (tratamento C), comparar indiretamente os fármacos A e B, e determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre seus resultados. Não obstante, necessitamos de comparações que permitam analisar múltiplos fármacos simultaneamente e, com este objetivo específico, é necessária a utilização de outras formas de comparações indiretas. Quando os dados envolvem mais de dois ensaios clínicos e mais de duas intervenções, indica-se a utilização da *Network Meta-analysis*. Existem situações onde é possível encontrar comparações diretas para os fármacos de interesse, no entanto o volume de evidência é pequeno ou inconsistente. Neste contexto,

é possível condensar comparações diretas e indiretas de forma a tornar mais robusta a evidência disponível, como no método denominado *Mixed Treatment Comparison* (MTC). Este método também oferece a vantagem de classificar os diferentes tratamentos testados em relação à probabilidade de serem efetivamente melhor em relação aos demais, segundo uma abordagem Bayesiana, o que facilitaria na tomada de decisão (Cooper 2011, Hoaglin 2011, Jansen 2011).

A utilização do MTC necessita que alguns pressupostos sejam satisfeitos (Cooper 2011, Hoaglin 2011, Jansen 2011). Isto é, os estudos a serem sintetizados devem formar uma rede onde não existam tratamentos que estejam isolados e não comparados com pelo menos um outro tratamento presente na rede. Para uma MTC, deve haver comparações diretas suficientes para serem combinadas com as indiretas. Deve haver similaridade entre os estudos agregados, ou seja, a população estudada, a definição e mensuração dos desfechos, os protocolos terapêuticos, o tempo de seguimento e a qualidade metodológica dos estudos devem ser homogêneos. O não cumprimento deste pressuposto pode levar ao viés de confundimento. Deve haver consistência entre as comparações diretas e indiretas no sentido de demonstrarem resultados semelhantes. Quando surgem discrepâncias, elas são investigadas e, caso não sejam esclarecidas, os resultados diretos devem ser considerados mais fidedignos em detrimento das comparações indiretas

Considerando-se a elevada incidência das cardiopatias, bem como a freqüente indicação do tratamento cirúrgico, insere-se assim a síndrome vasoplégica e o seu adequado tratamento como uma questão clínica relevante com importante impacto na evolução destes pacientes.

4. OBJETIVOS

1. Objetivos

Objetivo Geral

Esta revisão sistemática tem como objetivo responder a seguinte questão: “Em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca com síndrome vasoplégica, qual a melhor droga vasoativa com vistas à redução de mortalidade e suporte hemodinâmico?”.

Objetivos Específicos

Determinar o nível de evidência para o uso de noradrenalina e estabelecer alternativas terapêuticas para o tratamento da síndrome vasoplégica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alan S. Go, Dariush Mozaffarian, Véronique L. Roger, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292
2. Andrade JCS, Batista Filho ML, Evora PR. Methylene blue administration in the treatment of the vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1996;11(2):107-14.
3. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil 2001. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/saude/aplicacoes/anuario2001/index.cfm> (Buss PM. Assistência hospitalar no Brasil (1984-1991): uma análise preliminar baseada no Sistema de Informação Hospitalar do SUS. *Inf Epidemiol SUS* 1993;2:5-44.
4. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 116:973.
5. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-286-90.
6. Arkin DB, Saidman LJ, Benumof JL. Hypotension following cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1977;56:720-4.
7. Balbinotto GN, Silva EN. The costs of cardiovascular disease in Brazil: a brief economic comment. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Oct;91(4):198-9, 217-8.

8. Boulain T¹, Runge I, Bercault N, Benzekri-Lefevre D, Wolf M, Fleury C. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care*. 2009 Dec;24(4):575-82.
9. Braile DM, Godoy MF. History of heart surgery in the world. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012;27(1):125-34).
10. BRASIL. Ministério da Saúde. 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portalsaude/visualizar_texto.cfm?idxt=21377
11. Brunton LB, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
12. Buss PM. Assistência hospitalar no Brasil (1984-1991): uma análise preliminar baseada no Sistema de Informação Hospitalar do SUS. *Inf Epidemiol SUS* 1993;2:5-44)
13. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar;25(3):327-32.
14. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005 Oct 15;331(7521):897-900
15. Cooper NJ, Peters J, Lai MC, Juni P, Wandel S, Palmer S, et al. How valuable are multiple treatment comparison methods in evidence-based health-care evaluation? *Value Health*. 2011 Mar-Apr;14(2):371-80.
16. Cowan BN, Burns HJ, Boyle P, Ledingham IM. The relative prognostic value of lactate and haemodynamic measurements in early shock. *Anaesthesia*. 1984 Aug;39(8):750-5.

17. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714–20.
18. Dang NC1, Topkara VK, Kim BT, Mercado ML, Kay J, Naka Y. Clinical outcomes in patients with chronic congestive heart failure who undergo left ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Nov;130(5):1302-9.
19. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):725-30.
20. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779-89.
21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637
22. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W et al. Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2003;107:2313-2319.
23. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):715-23.
24. Elgebaly AS, Sabry M. Infusion of low-dose vasopressin improves left ventricular function during separation from cardiopulmonary bypass: A double-blind randomized study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, vol. 15:2, Apr-Jun-2012.
25. End A, Wolner E. The Heart: location of the human soul – site of surgical intervention. *J Card Surg*. 1993; 8(3):398-403.

26. Farber MA, Ford PF. Hybrid procedures for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg.* 2009 Sep;22(3):140-4.
27. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blanda MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
28. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Nov;110(5):1302-11.
29. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):942-3
30. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998 Oct;39(5):619-23.
31. Gray R, Shah PK, Singh B, Conklin C, Matloff JM. Low cardiac output states after open heart surgery. Comparative hemodynamic effects of dobutamine, dopamine, and norepinephrine plus phentolamine. *Chest.* 1981 Jul;80(1):16-22.
32. Hajjar L, Roquim A, Filho R, Galas F, Ticom T, Auler J. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery. *Critical Care* 2009, 13(Suppl 1):p185.
33. <http://saude.web.com.br/30501/brasil-e-o-segundo-pais-do-mundo-em-cirurgias-cardiacas/>
34. <http://www.who.int/en/> [internet]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf

35. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5:CD003709.
36. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jan;143(1):4-34.
37. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):429-37.
38. Indicadores e Dados Básicos - Brasil – 2012. IDB-2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>
39. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):417-28.
40. Kristof AS, Magder S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27: 1121–7.
41. Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW: Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83:77-82.
42. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro DA, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 1997.
43. Lehot JJ. Syndrome vasoplegique après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. Vasoplegic syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation Volume 31, Supplement 1, May 2012, Pages S18–S21.*

44. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ et al. methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004 Feb;77(2):496-9.
45. Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1426-31.
46. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006 May 27;367(9524):1747-57.
47. Mackay J, Mensah GA. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization & Center for Disease Control and Prevention. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
48. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993 Jun;103(6):1826-31.
49. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
50. Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Fujita H, Niitsuma Y, Miyazaki M. Low systemic vascular resistance state following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;14(1):15-21.
51. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 1988;16:663-666
52. Mets B, Michler RE, Delphin ED, Oz MC, Landry DW. Refractory vasodilation after cardiopulmonary bypass for heart transplantation in recipients on combined amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a role for vasopressin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998 Jun;12(3):326-9.

53. Mizock BA: Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. *JAMA*. 1987 Jul 24-31;258(4):497-501.
54. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR et al. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar;75(3):926-30.
55. Morimatsu H¹, Uchino S, Chung J, Bellomo R, Raman J, Buxton B. Norepinephrine for hypotensive vasodilatation after cardiac surgery: impact on renal function. *Intensive Care Med*. 2003 Jul;29(7):1106-12.
56. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005 May;79(5):1615-9.
57. Papadopoulos G, Sintou E, Siminelakis S, Koletsis E, Baikoussis NG, Apostolakis E. Perioperative infusion of low- dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Mar 28;5:17.
58. Pasin L, Umbrello M, Greco T, Zambon M, Pappalardo F, Crivellari M et al. Methylene blue as a vasopressor: a meta-analysis of randomised trials. *Crit Care Resusc*. 2013 Mar; 15(1):42-8.
59. Piegas LS, Bittar O, Haddad N. Myocardial Revascularization Surgery (MRS). Results from National Health System (SUS). *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(5):513-518.
60. Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):410-6.

61. Rambiharilal Shrivastava S, Saurabh Shrivastava P, Ramasamy J. Coronary heart disease: pandemic in a true sense. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013;5(3):125-6.
62. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
63. Rambiharilal Shrivastava S¹, Saurabh Shrivastava P, Ramasamy J. Coronary Heart Disease: Pandemic in a True Sense. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 2013, 5(3), 125-126.
64. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):589-97.
65. Shieh JP, Chu CC, Chen JY, Chen YH, Yeh FC, Hsing CH. Acute fatal vasoplegia and asystole induced by intravenous amiodarone after cardiopulmonary bypass in a patient with preoperative cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1999 Dec; 37(4):205-1.
66. Smuylan H, Cuddy RP, Eich RH. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. *JAMA.* 1964;190:188-194
67. Totaro RJ¹, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997 Oct;25(10):1693-9.
68. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995 Mar;80(3):473-9.

69. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 2012 May-Jun;27(3):172-8.
70. Vincent, JL, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP. *Textbook of Critical Care*, 6th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011.
71. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med.* 1973;54:421-425.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Medicina baseada em evidências nasceu sob a égide da cardiologia. Possivelmente, o expoente máximo desta especialidade seja a cardiopatia isquêmica. É redundante destacar que esta é a patologia que mais mortes causa no mundo. O tratamento da doença coronariana é complexo e inúmeras opções são possíveis. Entretanto, um dos pilares terapêuticos é o tratamento cirúrgico. Paradoxalmente não há na literatura recomendação consubstanciada ou diretriz quanto à abordagem de uma das principais complicações do pós-operatório de procedimentos cardíacos. Situando-se em uma interface entre a cardiologia, a cirurgia cardíaca e a medicina intensiva, a síndrome vasoplégica parece não ter merecido o devido escopo de investigação da literatura médica.

A tradição por muito tempo determinou a práxis médica. Desde o advento da medicina baseada em evidências, submetem-se a um escrutínio cuidadoso as condutas médicas. É surpreendente observar como ainda existem lacunas importantes do conhecimento médico. O uso de drogas vasoativas em síndrome vasoplégica é um cenário clínico importante em que ainda não se tem uma resposta definitiva.

O ensaio clínico e a revisão sistemática são pedras angulares do paradigma da medicina baseada em evidências. Não obstante, a pesquisa em pacientes críticos implica em geral doenças graves, com elevados riscos e cenários complexos com muitas variáveis. Frequentemente muitos tratamentos estão disponíveis para determinada condição clínica. Definir qual a melhor terapêutica é um desafio por vezes demasiadamente difícil. Nesse sentido, novas metodologias que possam fundamentar a tomada de decisão com o objetivo de agregar qualidade e segurança aos pacientes devem ser bem recebidas. O uso de modelos *mixed-treated comparisons* (MTC) é uma abordagem recente que busca contribuir na elucidação de questões clínicas sem uma resposta definitiva.

Esta revisão tem como objetivo evidenciar que são escassas as evidências que fundamentam o uso de noradrenalina neste contexto clínico. Consideramos como um resultado significativo que a principal droga utilizada no tratamento da síndrome vasoplégica – a noradrenalina - em pós-operatório de cirurgias cardíacas não foi superior nem mesmo a placebo nos dois desfechos analisados. Este resultado provém de

análise indireta. Além disso, cabe sublinhar que o azul de metileno esteve associado a redução de morte, quando comparado a placebo. Este achado é relevante uma vez que não há na literatura evidência de que noradrenalina reduza a mortalidade neste cenário. Por fim, vasopressina mostrou por análise direta que está relacionada a significativo aumento da pressão arterial média, comparada a placebo e à noradrenalina.

A literatura expressa uma preocupação quanto ao uso de evidências indiretas em pesquisa. Autores da *Cochrane Collaboration Group* referem que comparações indiretas são oriundas de grupos não-randomizados, sendo assim estudos observacionais dentro dos ensaios clínicos, com sua potencial inclinação a vieses. Deve-se registrar que métodos estatísticos apropriados, que respeitam a randomização, estão disponíveis para comparações de múltiplos tratamentos. Quando ambas as evidências, diretas e indiretas estão disponíveis, aquelas oriundas de comparação direta devem ter precedência na tomada de decisões. Quando as evidências diretas são inconclusivas, as evidências indiretas isoladamente ou de forma combinada as diretas devem fundamentar as decisões clínicas.

Não obstante, deve-se registrar que os principais achados obtidos nesta metanálise provêm de dados diretos, não cabendo às restrições citadas.

Em conclusão, a partir desta revisão sistemática, pretendemos contribuir para consubstanciar a indicação de azul de metileno e vasopressina na terapêutica da síndrome vasoplégica como tratamentos de primeira linha.