

**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, Abril 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

Prof.^a Dr.^a Carisi Anne Polanczyk, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS.

Prof.^a Dr.^a Eliana Márcia da Ros Wendland, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina/UFCSPA.

Dr. Márcio Manozzo Boniatti – 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;

A Dra. Patricia Ziegelmann, pela fundamental participação neste trabalho;

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
Lista de tabelas	11
Lista de figuras	19
1. APRESENTAÇÃO	25
2. INTRODUÇÃO	26
3. REVISÃO DA LITERATURA	28
3.1 . Histórico	28
3.2. Epidemiologia	28
3.3. Definição, incidência e mortalidade	29
3.4. Etiologia e hemodinâmica	30
3.5. Farmacologia	32
3.6. Estudos clínicos	33
4. OBJETIVOS	43
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
6. ARTIGO	52
7. ANEXOS	
a. Figuras	68
b. Tabelas	75
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	83

ABREVIATURAS E SIGLAS

Azul: Azul de Metileno

CABG: coronary artery blood graft

CC: cirurgias cardíacas

CEC: circulação extracorpórea

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 freqüente 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.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca no MEDLINE (novembro de 2013).

#	Descrição	Opção A	Resultados opção A	Opção B	Resultados opção B
1	Choque Vasoplégico	((("Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR "Cardiogenic Shock")) OR ((("Vasoplegia"[Mesh] OR "Vasoplegias" OR "Postoperative Vasoplegic Syndrome" OR "Vasoplegic Syndrome" OR "Post-operative Vasoplegic Syndrome" OR "Post operative Vasoplegic Syndrome" OR "Post-operative Vasoplegic Syndromes" OR "Syndrome, Post-operative Vasoplegic" OR "Syndromes, Post-operative Vasoplegic" OR "Vasoplegic Syndrome, Post-operative" OR "Vasoplegic Syndromes, Post-operative"))	9.745	vasoplegic[All Fields] OR "vasoplegic shock"[All Fields] OR ("vasoplegia"[MeSH Terms] OR "vasoplegia"[All Fields]) OR "low systemic vascular resistance"[All Fields] OR "low perfusion"[All Fields]	878
2	Cirurgia Cardiovascular	((("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Procedure, Cardiac Surgical" OR "Procedures, Cardiac Surgical" OR "Surgical Procedure, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Heart" OR "Cardiac Surgical Procedure" OR "Heart Surgical Procedures" OR "Procedure, Heart Surgical" OR "Procedures, Heart Surgical" OR "Surgical Procedure, Heart" OR "Heart Surgical Procedure"))	175.928	"thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR	319.245

				("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "Heart Surgery"[All Fields] OR "coronary bypass"[All Fields] OR "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Cardiac Valve Annuloplasty"[Mesh] OR "Coronary Artery Bypass"[Mesh]	
3	Drogas vasopressoras	((((("Vasoconstrictor Agents"[Mesh] OR "agents, Vasoconstrictor" OR "Vasoconstrictor Drugs" OR "Drugs, Vasoconstrictor" OR "Vasoconstrictors" OR "Vasoactive Agonists" OR "Agonists, Vasoactive" OR "Vasopressor Agents" OR "Agents, Vasopressor")) OR (("Cardiotonic Agents"[Mesh] OR "Cardiac Stimulants" OR "Inotropic Agents, Positive Cardiac" OR "Cardiotonic Drugs" OR "Cardiotonics" OR "Myocardial Stimulants" OR "Cardioprotective Agents")) OR (("Norepinephrine"[Mesh] OR "Noradrenaline" OR "Levarterenol" OR "Levonorepinephrine" OR "Levophed" OR "Levophed Bitartrate" OR "Bitartrate, Levophed" OR "Abbott Brand of Levophed Bitartrate" OR "Noradrenaline tartrate renaudin" OR "renaudin, Noradrenaline tartrate" OR "tartrate renaudin, Noradrenaline" OR "Renaudin Brand of Norepinephrine Bitartrate" OR "Norepinephrine Bitartrate" OR "Bitartrate, Norepinephrine" OR "Norepinephrine l-Tartrate (1:1)" OR Noradrenaline)) OR ("Dopamine"[Mesh] OR "Hydroxytyramine"	479.821	-	-

		<p>OR</p> <p>"3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR "3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR</p> <p>"4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol" OR "Dopamine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dopamine" OR "Intropin")) OR</p> <p>(("Norepinephrine"[Mesh] OR "Noradrenaline" OR "Levarterenol" OR "Levonorepinephrine" OR "Levophed" OR "Levophed Bitartrate" OR "Bitartrate, Levophed" OR "Abbott Brand of Levophed Bitartrate" OR "Noradrenaline tartrate renaudin" OR "renaudin, Noradrenaline tartrate" OR "tartrate renaudin, Noradrenaline" OR "Renaudin Brand of Norepinephrine Bitartrate" OR "Norepinephrine Bitartrate" OR "Bitartrate, Norepinephrine" OR "Norepinephrine l-Tartrate (1:1)" OR Noradrenaline)) OR ("Dopamine"[Mesh] OR "Hydroxytyramine" OR</p> <p>"3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR "3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR</p> <p>"4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol" OR "Dopamine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dopamine" OR "Intropin")) OR</p> <p>(("Vasopressins"[Mesh] OR "beta-Hypophamine" OR "beta Hypophamine" OR "Antidiuretic Hormones" OR "Pitressin" OR "Parke-Davis Brand of Vasopressin (USP)" OR "Monarch Brand of Vasopressin" OR "Vasopressin Monarch Brand" OR "Vasopressin (USP)" OR "American Regent Brand of Vasopressin" OR "Vasopressin" OR</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>"American Pharmaceutical Brand of Vasopressin")) OR (("Isoproterenol"[Mesh] OR "Isoprenaline" OR "Isopropylnorepinephrine" OR "Isopropylarterenol" OR "Isopropylnoradrenaline" OR "4-(1-Hydroxy-2-((1-methylethyl)amino)ethyl)-1,2-benzenediol" OR "Isopropyl Noradrenaline" OR "Noradrenaline, Isopropyl" OR "Isadrine" OR "Isadrin" OR "Isoproterenol Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Isoproterenol" OR "Novodrin" OR "Isuprel" OR "Izadrin" OR "Norisodrine" OR "Euspiran" OR "Isoproterenol Sulfate" OR "Sulfate, Isoproterenol")) OR ("Dobutamine"[Mesh] OR "Dobutamin Fresenius" OR "Fresenius Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin Hexal" OR "Hexal Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin Solvay" OR "Solvay Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin-ratiopharm" OR "Dobutamin ratiopharm" OR "ratiopharm Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamina Inibsa" OR "Inibsa Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamina Rovi" OR "Rovi Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamine (+)-Isomer" OR "Dobutamine Hydrobromide" OR "Hydrobromide, Dobutamine" OR "Dobutamine</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dobutamine" OR "Dobutamine Lactobionate" OR "Lactobionate, Dobutamine" OR "Dobutamine Phosphate (1:1) Salt, (-)-Isomer" OR "Dobutamine Tartrate" OR "Tartrate, Dobutamine" OR "Dobutamine Tartrate (1:1),(S-(R*, R*))-Isomer" OR "Dobutamine Tartrate (1:1),(R-(R*, R*))-Isomer" OR "Dobutamine, (-)-Isomer" OR "Dobutamine, Phosphate (1:1) Salt (+)-Isomer" OR "Dobutrex" OR "Irisfarma Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Lilly Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Eli Lilly Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Lilly 81929" OR "Oxiken" OR "Kendrick Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Posiject" OR "Boehringer Ingelheim Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobucor" OR "Juste Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobuject" OR "Pisa Brand of Dobutamine Hydrochloride")) OR (("Milrinone"[Mesh] OR "Win-47203" OR "Win 47203" OR "Win47203" OR "Primacor" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Milrinone Lactate" OR "Sanofi Winthrop Brand of Milrinone Lactate" OR "Sanofi Brand of Milrinone Lactate" OR "Corotrope" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Milrinone" OR "Corotrop" OR "Milrinone Lactate" OR "Lactate, Milrinone")) OR (("Simendan"[Mesh] OR "((4-(1,4,5,6-tetrahydro-4- methyl-6-oxo-3-pyridaziny l)phenyl)hydrazono)propa nedinitrile" OR</p>			
--	--	---	--	--	--

		"Levosimendan" OR "OR-1855" OR "Simadax" OR "Abbott brand of Levosimendan" OR "dextrosimendan" OR "OR- 1259" OR "OR-1259") OR ("Phosphodiesterase Inhibitors"[mesh]))))			
--	--	--	--	--	--

Busca final	
#A1 AND #A2 AND #3	156
#A1 AND (#A2 or #3)	9745
#B1 AND (#A2 or #3)	278
#B1 AND (#A1 or #3)	55
#A1 AND (#B2 OR 3)	220

Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Idade*	Cirurgia	Intervenção	Controle	n	Desfecho	Seguimento
Argenziano et al (1997)	52	LAVD	Vaso	Placebo	10	PAM, IC, RVS	36 hs
Dunser et al (2003)	68	NI	Vaso	Nora	48	FC, PAM, IC, RVS	48 hs
Elgebaly et al (2012)	60/ 58	CRM	Vaso	Placebo	20	IC, RVS	1 h
Hajjar et al (2009)	NI	CRM	Vaso	Nora	82	t UTI, morte	NI
Levin et al (2004)	60/59	CRM, TV	Azul	Placebo	56	PAM, IC, RVS	96 hs
Maslow et al (2006)	69/68	CRM, TV	Azul	Placebo	30	PAM	1 h
Morales et al (2003)	60/62	CRM, TV	Vaso	Placebo	33	PAM	1,5 h
Ozal et al (2005)	65/64	CRM	Azul	NI	100	SV, morte, t UTI	6 hs
Papadopoulos et al (2005)	66/62	CRM	Vaso	Placebo	50	PAM, SV, RVS, IC	24 hs
Totaro et al (1997)	62	CRM	Adrenalina	Noradrenalina	36	PAM	22-30 hs

Tabela 3. Qualidade metodológica e risco de viés nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Geração sequenciada aleatória	Alocação sigilosa	Cegamento paciente	Cegamento terapeuta	Cegamento avaliadores dos desfechos	Perdas e Exclusões	Intenção de tratamento
Argenziano, 1997	S	S	S	NI	NI	N	NI
Elgebaly, 2012	NI	S	S	S	NI	S	NI
Dunser, 2003	NI	S	S	S	NI	N	NI
Hajjar, 2009	S	S	NI	NI	NI	NI	NI
Levin, 2004	N	N	NI	NI	NI	NI	NI
Maslow, 2006	N	S	S	N	N	N	NI
Morales, 2003	S	S	S	S	S	S	NI
Ozal, 2005	S	N	NI	NI	NI	NI	NI
Papadopoulos, 2005	S	S	S	S	S	NI	NI
Totaro, 1997	NI	S	N	N	N	S	N

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação e seleção dos ensaios clínicos de acordo com *PRISMA statements*.

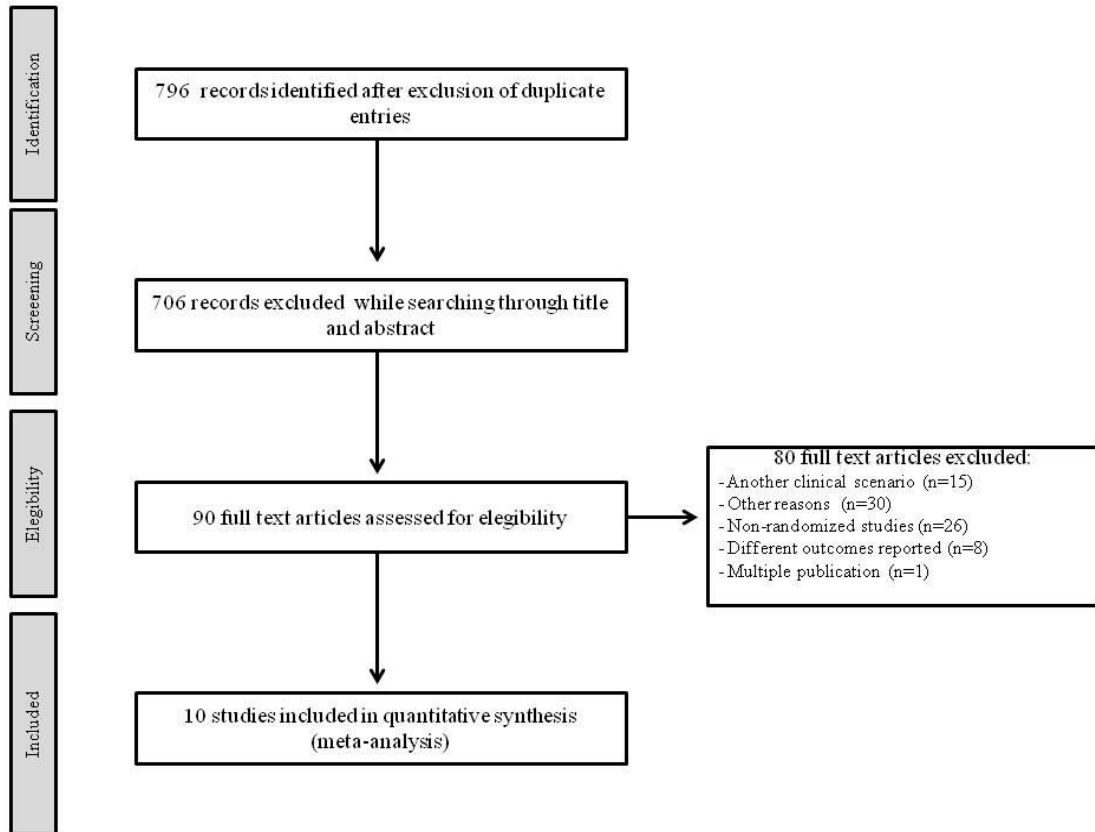


Figura 3. Análise de múltiplos tratamentos para o desfecho morte.

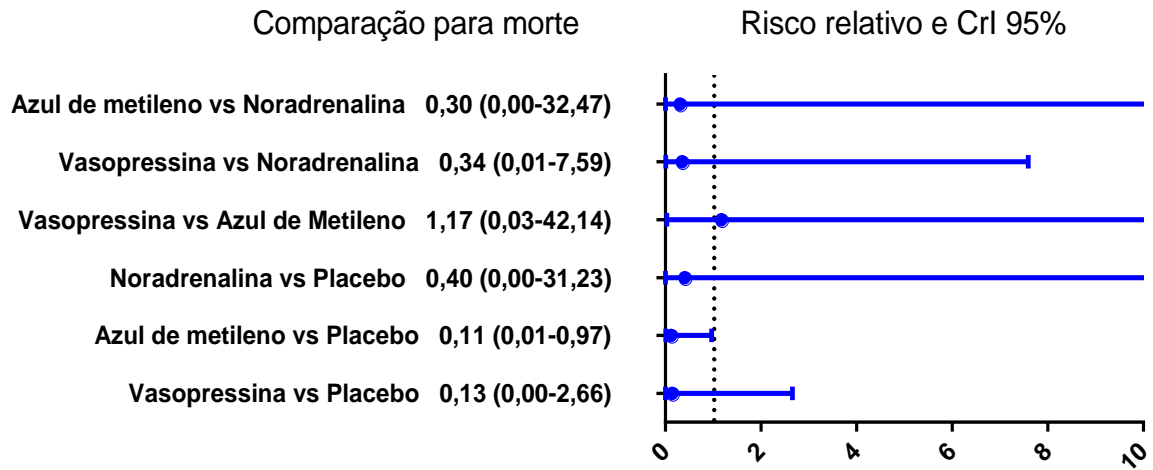


Figura 4. Análise de múltiplos tratamentos para o desfecho pressão arterial média.

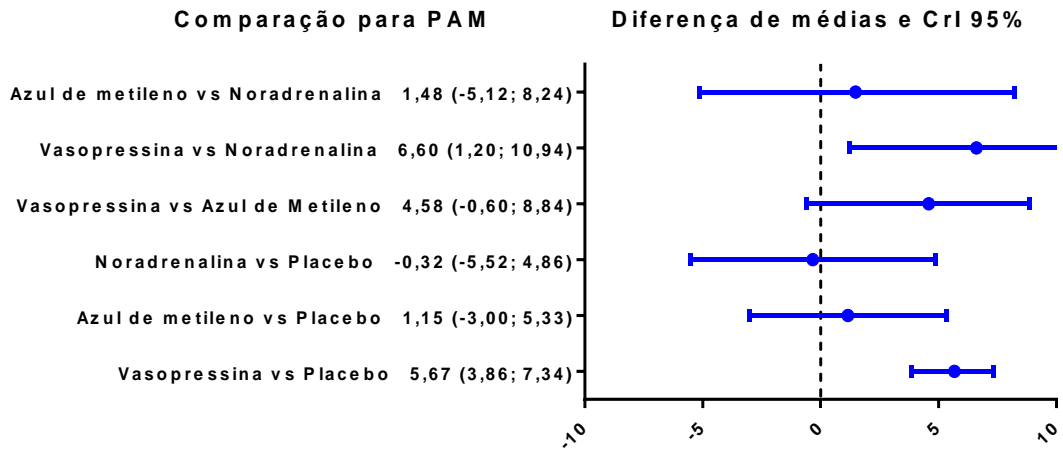


Figura 5. Ranking de aumento de morte

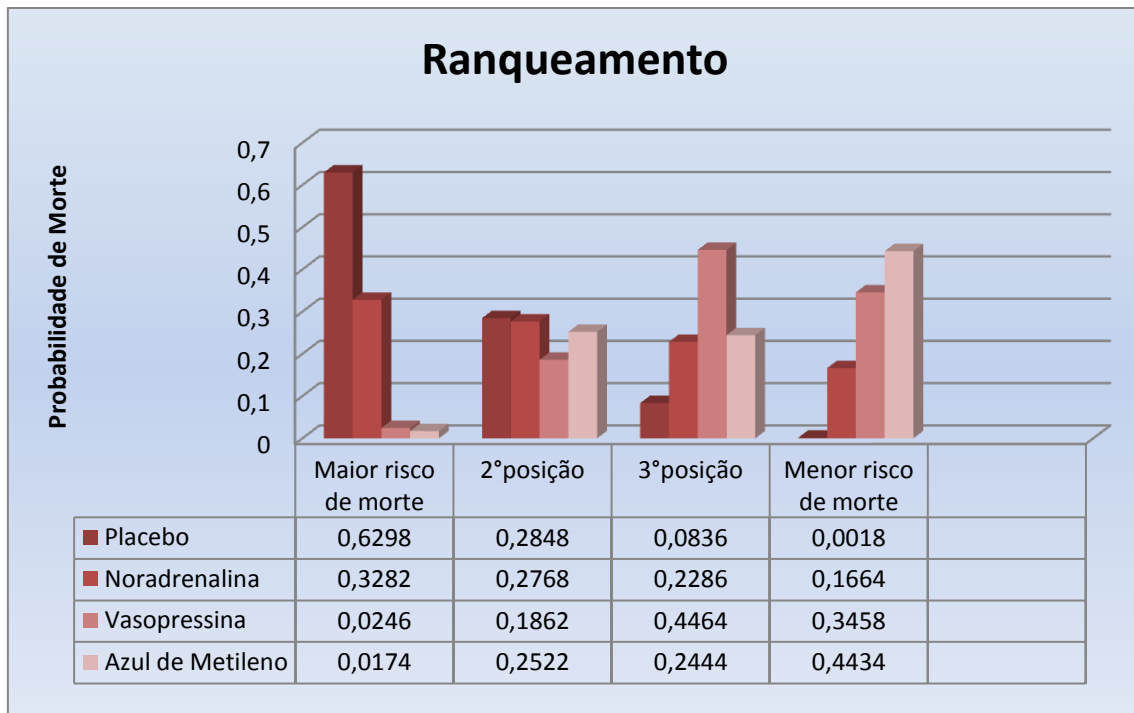
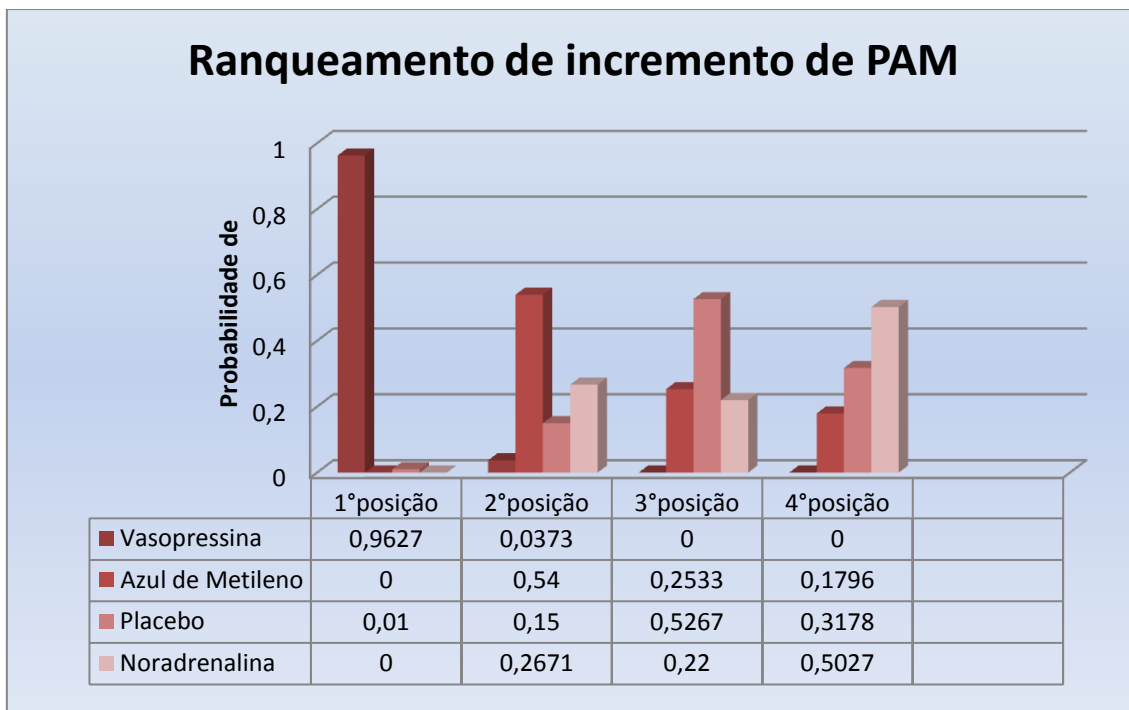


Figura 6. Ranking de aumento de pressão arterial média



1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Agentes Vasopressores em Síndrome Vasoplégica após Cirurgia Cardíaca: Revisão Sistemática e Metanálise 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 2,030, 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*).

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 doenças 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.

As cirurgias cardíacas são procedimentos de alta complexidade e possuem elevada morbidade, mortalidade, bem como custos. Dentre as suas principais complicações, podem-se destacar disfunção pulmonar, cardíaca, renal, neurológica, hematológica e a síndrome vasoplégica.

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. Matsuura e cols observaram 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).

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 hemodinâmica

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).

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.

Gols 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 conseqüentemente 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 frequência cardíaca. O principal benefício desta 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 frequência 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 amins 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 amins 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 em 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% ($p = .01$). 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 realizaram 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 ao 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. Tais 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 clinica 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, Blaha 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. 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.
39. Kristof AS, Magder S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27: 1121–7.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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/
47. 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.

48. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
49. 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.
50. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*. 1988;16:663-666
51. 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.
52. Mizock BA: Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. *JAMA*. 1987 Jul 24-31;258(4):497-501.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Papadopoulos G¹, Sintou E, Siminelakis S, Koletsis E, Baikoussis NG, Apostolakis E. Perioperative infusion of low-dose 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.

57. 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.
58. Piegas LS, Bittar O, Haddad N. Myocardial Revascularization Surgery (MRS). Results from National Health System (SUS). *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(5):513-518.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Smuylan H, Cuddy RP, Eich RH. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. *JAMA.* 1964;190:188-194
66. Totaro RJ¹, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997 Oct;25(10):1693-9.

67. 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.
68. 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.
69. Vincent, JL, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP. *Textbook of Critical Care*, 6th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011.
70. 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.

6. ARTIGO

Título:

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

Vasopressor Agents in Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis

Vinícius Daudt Morais, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser submetido ao periódico *Circulation*

Title

*Vasopressor Agents in Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery: A Systematic Review
and a mixed treatment comparison*

Running Title

Vasoplegic syndrome: a mixed treated comparison

Authors

Vinícius Daudt Morais, MD

Leo Sekine, MD¹

Janete Salles Brauner²

Patrícia Klarmann Ziegelmann, PhD³

Tatiane da Silva dal Pizzol⁴

1. Mestrado em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
2. Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
3. Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
4. Doutorado em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Resumo

Introdução:

A síndrome vasoplégica (SV) no pós-operatório de cirurgias cardíacas é frequente e está associada à significativa morbimortalidade. A escolha do vasopressor para o tratamento do choque vasoplégico é controversa. Noradrenalina tem sido classicamente utilizada, porém com evidências limitadas. Realizamos revisão sistemática, com uma metanálise de múltiplos tratamentos, com comparações diretas e indiretas, para definir qual a melhor droga vasoativa para a SV.

Metódos e Resultados:

MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL, Lilacs, Scopus, CINAHL, Google Scholar, Web of Science e IPA foram submetidos à busca eletrônica por ensaios clínicos randomizados de janeiro de 1980 a novembro de 2013. Os principais termos utilizados foram: "*vasoplegic shock*", "*Cardiac Surgical Procedures*" e "*Vasopressor Agents*", "*Norepinephrine*", "*Vasopressin*" e "*Methylene Blue*". Foram buscadas referências dos artigos encontrados, bem como anais de congressos. Dois revisores independentemente revisaram os registros encontrados e realizaram a avaliação de qualidade metodológica. Foram incluídos os ensaios clínicos randomizados com drogas vasoativas em pacientes adultos com síndrome vasoplégica no pós-operatório de cirurgias cardíacas com dados sobre os desfechos de interesse. O desfecho primário foi morte. Os desfechos secundários considerados foram: pressão arterial média, tempo de choque ou de vasopressor, índice cardíaco, resistência vascular sistêmica, tempo de internação, lactato sérico e incidência de insuficiência renal. Foram selecionados 10 ensaios clínicos (EC), sendo agrupados os dados e realizada uma metanálise de múltiplos tratamentos, utilizando modelos MTC (*mixed treated comparison*). Considerando o baixo número de estudos e de eventos, a metanálise foi realizada apenas para os desfechos morte e pressão arterial média (PAM). Para o desfecho morte o tratamento com azul de metileno mostrou-se superior ao Placebo com RR de 0,11 [CrI: 0,01-0,97] e nenhuma comparação entre os tratamentos ativos mostrou resultado significativo. No que tange ao aumento da pressão arterial média, o tratamento com vasopressina mostrou-se superior ao placebo com RR de 5,67 (CrI: 3,86-7,34) e ao tratamento com noradrenalina com RR de 6,00 (CrI: 1,20-10,94).

Conclusões:

O azul de metileno esteve associado à redução de mortalidade. A vasopressina tem 96%

de probabilidade, comparada a placebo, noradrenalina e azul de metileno, de estar associado ao maior incremento de PAM.

Palavras chave: Vasoplegia, cirurgias cardíacas, drogas vasoativas.

O registro pode ser encontrado no *PROSPERO International prospective register of systematic reviews* (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), sob o número CRD42013006268.

Introdução:

A síndrome vasoplégica (SV), tem uma incidência estimada entre 9 e 44% no pós-operatório de cirurgias cardíacas. Em geral, trata-se de um quadro de instabilidade hemodinâmica leve com necessidade de doses baixas de drogas vasoativas. Não obstante, uma forma mais grave de vasoplegia pode ocorrer em aproximadamente 8% dos pacientes, necessitando de doses elevadas de vasopressores (1). As estimativas de mortalidade desta condição situam-se entre 11 e 27% (2). 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 (3). De acordo com evidências oriundas de outros cenários, como o choque séptico, o tratamento padrão utilizado nestas circunstâncias é a ressuscitação volêmica associada à infusão de aminas vasoativas, como noradrenalina (4). Entretanto, frequentemente os pacientes se mostram pouco responsivos a esta abordagem, sendo necessárias doses elevadas de vasopressores, podendo ocorrer efeitos adversos destas drogas (3).

A noradrenalina é a principal amina vasoativa utilizada em estados de choque, sendo recomendada como droga de primeira linha em choque séptico. Com qualquer dose, vasoconstrição e aumento da pressão arterial média (PAM) são evidentes (5). O principal benefício desta droga é aumentar a perfusão orgânica, aumentando o tônus vascular. Em 1994, foi proposta uma via fisiopatológica para a SV que envolvia mecanismos GMP-cíclico dependentes. Assim, foi proposto o emprego de azul de metileno como uma alternativa à noradrenalina em vasoplegia.(6,7). Um estudo não randomizado e dois ensaios clínicos randomizados com azul de metileno sugeriram benefício desta terapêutica, indicando aumento de resistência vascular sistêmica (RVS), pressão arterial

(PA) e resolução da vasoplegia. (2, 8, 9). Atualmente, seus efeitos sobre mortalidade são incertos. A vasopressina é um hormônio liberado pela pituitária posterior que pode se comportar como um importante vasopressor em algumas circunstâncias. Postula-se que possa haver um defeito em um barorreflexo em pacientes com choque vasodilatatório. Estudos sugerem um aumento de sensibilidade à vasopressina nesse contexto (10, 11). Seis ensaios clínicos avaliaram o uso de vasopressina em vasoplegia, sendo três destes em profilaxia de síndrome vasoplégica. Os resultados indicaram aumento da pressão arterial (PA), aumento da RVS, redução de tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e menor incidência de síndrome vasoplégica. (12, 13, 14, 15, 16). Revisão sistemática de Eggi e cols em 2007 reportou que, quando uma dada pressão arterial alvo não era obtida com um único agente, a adição de um segundo agente é mais eficaz para atingir metas hemodinâmicas (17).

Nesse estudo é realizada uma revisão sistemática com metanálise, *mixed treated comparison (MTC)*, combinando evidências diretas e indiretas. O objetivo primário deste estudo é definir qual a melhor droga vasoativa para pacientes com síndrome vasoplégica em pós-operatório de cirurgias cardíacas.

Métodos:

Foram seguidas as diretrizes do *PRISMA statement* para esta revisão sistemática (18).

O registro pode ser encontrado no *PROSPERO International prospective register of systematic reviews* (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), sob o número CRD42013006268.

Critérios de elegibilidade: Foram incluídos na revisão sistemática os ensaios clínicos randomizados com drogas vasoativas em pacientes adultos com síndrome vasoplégica no pós-operatório de cirurgias cardíacas com dados sobre os desfechos de interesse. O desfecho primário é morte. Os desfechos secundários considerados foram: pressão arterial média, tempo de choque ou de vasopressor, índice cardíaco, resistência vascular sistêmica, tempo de internação, lactato sérico e incidência de insuficiência renal. Não houve qualquer restrição à língua de publicação. Foram incluídos ensaios clínicos de janeiro de 1980 a novembro de 2013, independentemente de *status* de publicação.

Fontes de informação:

Foi realizada busca eletrônica sistemática nas seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL, Lilacs, Scopus, CINAHL, Google Scholar, Web of Science, IPA. Foram revisadas as referências de artigos relevantes, bem como

anais de congressos da área. Foi realizada busca por ensaios clínicos em andamento com os termos referidos acima em <http://clinicaltrials.gov/> (acesso em 01/11/2013), sendo encontrado um ensaio clínico randomizado com vasopressina versus noradrenalina. Por fim, foram contatados diretamente autores de destaque na área para acesso e conhecimento sobre dados e estudos não-publicados.

Estratégia de busca:

A busca no *MEDLINE (Pubmed)* foi realizada com os seguintes termos principais: [*vasoplegia OR "vasoplegic shock" OR "low systemic vascular resistance"*] AND [*"Cardiac Surgical Procedures"*] OR [*"Vasoconstrictor Agents" OR "Vasopressor Agents" OR "Norepinephrine" OR "Epinephrine" OR "Dopamine" OR "Isoproterenol" OR "Dobutamin" OR "Milrinone" OR "Vasopressin" OR "Methylene Blue"*]. A busca considerou todos os *Mesh Terms* e *text words*. A estratégia completa pode ser visualizada em: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/6268_STRATEGY_20140025.pdf. Para as demais buscas, essa estratégia foi usada como padrão e adaptada, de acordo com as especificidades de cada base de dados.

Seleção dos estudos:

Dois revisores (V.D.M e L.S.) avaliaram independentemente título e resumo, quando indicado, de cada referência identificada pela estratégia de busca, após a exclusão das duplicatas, sendo a seguir aplicados os critérios de elegibilidade. Todos os resumos que preencheram os critérios de inclusão ou que não permitiram a exclusão foram considerados para análise de texto completo.

Os mesmos revisores supracitados eram responsáveis pela revisão de texto completo.

Quando os estudos mostravam-se provenientes da mesma coorte de pacientes (publicações múltiplas), o relato com o maior número de pacientes ou aquele com desfechos clínicos mais relevantes era selecionado.

A inclusão definitiva dos estudos era realizada quando estes preenchiam os critérios de inclusão e exclusão, havendo consenso entre ambos os revisores. Dissensões foram dirimidas com o envolvimento de um terceiro revisor (J.S.B.), quando o consenso não era obtido entre os 2 revisores principais.

Considerando a relevância do tópico em questão, bem como o limitado número de estudos da área, foi realizada uma modificação dos critérios de inclusão primariamente delineados. Foram incluídos estudos com uso profilático de drogas vasoativas em pacientes com alto risco para síndrome vasoplégica. Tal modificação amplia o escopo de

investigação, mantendo um cenário semelhante e ampliando o número de estudos a serem incluídos.

Extração dos dados e avaliação de qualidade:

Dois revisores (V.D.M. e L.S.) independentemente extraíam os dados de todos os ensaios clínicos randomizados. A extração de dados era realizada de acordo com uma plataforma eletrônica padronizada. Quando dados relevantes não eram encontrados

na publicação, estas informações eram solicitadas por contato direto com os autores.

O desfecho primário considerado foi morte em qualquer tempo de seguimento (tempo de seguimento definido por cada estudo). Os ECR consideraram morte em pontos diferentes no tempo. Porém, pela natureza do cenário analisado, bem como pelo seguimento curto dos pacientes, não é relevante clinicamente a diferença entre o ponto em que o desfecho morte foi registrado.

Os desfechos secundários registrados foram pressão arterial média, resistência vascular sistêmica, tempo de internação na UTI, índice cardíaco, insuficiência renal, tempo de vasopressor, tempo de choque e lactato sérico.

Deve-se registrar que o incremento da PAM após o início da droga vasoativa, quando ocorre, acontece de forma imediata ou muito breve (minutos). Não se espera, dessa forma, uma resposta tardia a este tipo de intervenção, seja ela vasopressina, azul de metileno ou noradrenalina. Além disso, estudos com uso profilático de agentes vasoativos naturalmente terão seguimento mais curto, comparativamente a estudos com pacientes em SV propriamente dita. Não foi considerada relevante a heterogeneidade no ponto do tempo em que se aferiram os principais desfechos.

Considerando as recomendações de *The Cochrane Collaboration group* (19), foram avaliadas de forma independente por 2 revisores as características dos estudos, a qualidade metodológica e o risco de viés de todos os ECR. Foram contemplados os seguintes aspectos: geração de sequência aleatória, alocação sigilosa, cegamento dos participantes, equipe assistencial e avaliadores de desfecho, dados incompletos acerca de desfechos, princípio de intenção de tratar e análise de risco de viés. Quando os estudos não forneciam elementos suficientes para tal julgamento e nenhum dado era obtido por contato com o autor, classificava-se o item como não-informado.

Síntese e análise de dados:

Em muitos cenários clínicos, há tratamentos competitivos que não foram diretamente comparados e/ou situações em que a evidência direta é limitada ou insuficiente. Nestas

situações têm sido recomendado a utilização de métodos de comparação indireta (MCI). Na situação mais simples, considere haver comparação direta de um tratamento A versus C e de um tratamento B versus C. MCI são utilizados para comparar os tratamentos A e B através do comparador comum C. Dentre os métodos estatísticos disponíveis para MCI cita-se o Método de Bucher e modelos MTC. O primeiro é adequado quando as evidências indiretas são oriundas de situações simples. Os modelos MTC também são adequados nestas situações apesar de serem mais utilizados quando o estudo envolve múltiplos tratamentos ativos e a rede de evidências sobre eles é mais complexa de modo que certos pares de comparações apresentam evidência direta e indireta. Modelos MTC também permitem a estimação de probabilidades de melhor tratamento. Para o desfecho morte, por exemplo, estimou-se a probabilidade de cada um dos quatro tratamentos comparados ser o tratamento associado com o menor número de mortes, ser o segundo tratamento com menor número de mortes, o terceiro ou o tratamento associado com o maior número de mortes.

Muitas razões podem justificar a ausência de uma comparação direta de terapêuticas – questões éticas, comerciais e outras. Além disso, quando há um conceito de que um tratamento padrão é benéfico, qualquer comparação será realizada contra este procedimento padrão. Sendo assim, a verdadeira magnitude do benefício do novo tratamento será desconhecida. Uma comparação indireta pode ser útil para dimensionar este benefício. Neste trabalho modelos MTC com efeito fixo foram utilizados de modo a comparar simultaneamente todos os pares de tratamento. As análises foram realizadas utilizando o aplicativo Winbugs versão 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK) (20, 21, 22).

Resultados:

Resultados da busca e características dos estudos incluídos:

A estratégia de busca identificou 796 estudos: 292 no MEDLINE, 87 no EMBASE, 442 na Cochrane CENTRAL, 2 no Lilacs, 4 no Clinical Trials, 1 no Scopus, 1 no Google Scholar, 1 no Web of Science. Além disso, 5 estudos foram identificados através de referências de artigos e 1 em anais de congressos. Desses, 706 registros foram excluídos após revisão de título e resumo. Noventa estudos foram considerados elegíveis, sendo submetidos à revisão de texto completo. Foram incluídos 10 ensaios clínicos na revisão sistemática. A impossibilidade inicial de definir o delineamento e a ausência de

randomização foram as principais causas de exclusão. A estratégia de busca pode ser visualizada em suplemento (tabela 1) e o fluxograma de seleção dos estudos pode ser visualizado figura 1.

Foram identificados 10 ensaios clínicos randomizados com uso de drogas vasoativas, em pós-operatório de cirurgia cardíaca, no cenário clínico de SV. Considerando-se a limitação de estudos randomizados em SV, foi permitida a inclusão de estudos com profilaxia de SV em pacientes com alto risco para vasoplegia no pós-operatório. Dessa forma, 5 estudos foram de fato em pacientes com diagnóstico definido de SV. Destes, 2 realizaram a comparação de vasopressina e noradrenalina, 1 de vasopressina e placebo, 1 azul de metileno e placebo e 1 de noradrenalina com adrenalina. Dentre os 5 profiláticos, 3 compararam vasopressina à placebo, 1 azul de metileno à placebo e 1 azul de metileno sem controle informado. Uma lista dos estudos supracitados encontra-se na tabela 2 com as respectivas comparações, dados da população e tratamento. A rede de evidências para os desfechos morte e PAM está ilustrada na figura 2.

A qualidade dos estudos incluídos pode ser considerada baixa. Apenas 4 estudos descrevem a geração de sequencia aleatória. Oito estudos relataram alocação sigilosa. A equipe assistente foi descrita como cega em 4 estudos e em apenas 2 trabalhos os avaliadores dos desfechos foram descritos como cegos. Em nenhum dos ensaios clínicos, há referência ao princípio da intenção de tratamento. Não há registro nos estudos sobre avaliação de risco de viés. Tais informações estão sumarizadas na tabela 2.

Análise descritiva global

Considerando-se todos os estudos incluídos, foram obtidos 465 pacientes. Dados sobre o desfecho primário de morte foram registrados em 4 estudos. Dentre os desfechos secundários, o mais relevante considerado foi a pressão arterial média. Seis estudos forneceram dados sobre este último. A resistência vascular sistêmica foi descrita em 5 estudos e o tempo de internação na UTI foi registrado em 3 ensaios clínicos. Dado o pequeno número de eventos, foi realizada *mixed treated comparison* somente dos desfechos de morte e pressão arterial média.

Desfechos: morte e pressão arterial média

Os quatro tratamentos comparados geraram 6 pares de comparações. Para os dois desfechos analisados (morte e PAM), três destas comparações apresentaram apenas evidências diretas: azul de metileno versus placebo, vasopressina versus placebo e vasopressina versus noradrenalina. E as demais comparações apresentaram apenas evidências indiretas: noradrenalina versus placebo, noradrenalina versus azul de metileno

e vasopressina versus azul de metileno. O tratamento com azul de metileno apresentou menor mortalidade, quando comparado a placebo com RR de 0,11 (CrI 95%: 0,015 – 0,979). O tratamento com vasopressina apresentou menor mortalidade que o placebo, com RR de 0,13, mas sem significância estatística (CrI 95%: 0,008 – 2,667). O mesmo foi encontrado para a comparação do tratamento de noradrenalina com placebo (RR de 0,40; CrI: 0,01 – 31,23). Nenhuma das comparações entre os tratamentos ativos mostrou significância estatística. Ainda em relação ao desfecho morte, o tratamento com azul de metileno mostrou maior eficácia contra placebo, sendo estimada em 34,58% a probabilidade de estar associado ao menor número de mortes. A figura 3 apresenta as demais probabilidades estimadas.

O incremento da pressão arterial média foi considerado o desfecho secundário mais relevante. O tratamento com vasopressina esteve associado a um aumento significativamente da PAM, comparado a placebo (RR: 5,67; 95%, CrI 3,869 – 7,345). Deve ser ressaltado que a única comparação entre tratamentos ativos, que atingiu significância estatística foi vasopressina versus noradrenalina. A vasopressina aumentou significativamente a PAM (diferença de médias: 6; CrI 95% 1,20;10,94). As demais comparações não atingiram significância estatística. A figura 4 apresenta as probabilidades estimadas.

Discussão:

Nesta revisão sistemática, foram reunidos todos os ensaios clínicos disponíveis em pacientes com SV ou elevado risco para tal condição com o objetivo de definir a melhor droga vasoativa neste cenário clínico, considerando particularmente os desfechos de morte e pressão arterial média.

A síndrome vasoplégica no pós-operatória imediato de cirurgia cardíaca tem uma incidência de aproximadamente 26% e uma gravidade proporcional a sua responsividade às aminas vasoativas. Cerca de 7% destes casos serão pouco responsivos à noradrenalina ou às aminas em geral. (23). A vasoplegia é mais comum em cirurgias de troca valvar, em pacientes com risco cirúrgico elevado (Euroscore), fração de ejeção baixa, uso de IECA e heparina pré-operatória.

A noradrenalina possivelmente seja adequada ao tratamento dos casos de SV leve a moderada. Não obstante, parece evidente à luz das evidências atuais que o uso de noradrenalina isoladamente é ineficaz e talvez deletério em uma fração expressiva de pacientes. Nesse sentido, impõe-se a busca por alternativas terapêuticas. O azul de

metileno e a vasopressina são as drogas mais promissoras a preencher esta lacuna. Levin descreveu redução de mortalidade com uso de Azul versus placebo - 0.31; IC 95% 0.11 a 0.91 (2). Deve-se registrar que este é o único EC com desfecho de morte após uso de azul de metileno em SV. Outro EC, de Ozal e cols, registrou dados sobre morte, porém sem diferenças significativas, no contexto de alto risco de SV (9). Nossa metanálise mostrou uma redução de mortalidade significativa na MTC de azul de metileno versus placebo. Apenas um estudo dentre três ensaios clínicos com vasopressina, em SV de fato, reportou dados sobre morte. Não houve diferença significativa. Quando se consideram os seis ensaios clínicos de vasopressina, somando-se os 3 com uso profilático, agrega-se 1 ensaios clínicos com dados sobre morte de Papadopoulos e cols, que mostrou uma tendência a redução de mortalidade, porém sem significância estatística (16). Nossa MTC que considerou vasopressina versus placebo indicou uma tendência de redução de mortalidade, sem significância estatística. Deve-se destacar que, a noradrenalina, dentre as opções avaliadas, mais provavelmente ocupa a 1° ou 2° posição em probabilidade de morte.

No que tange ao desfecho pressão arterial média, os dados apontam que a vasopressina seja a melhor opção. O azul de metileno possui apenas um ensaio clínico em SV propriamente dita que não relatou as médias e DP para PAM. Quando se agrega os estudos com profilaxia, estudo de Maslow e cols fornece dados sobre PAM, com um incremento significativo da PAM no grupo tratado com azul. O azul de metileno atingiu PAM de 63.0 mmHg, após intervenção, versus 55.0 mmHg da solução salina ($p < 0,05$), a despeito de um aumento de uso de fenilefrina neste último grupo (24). A MTC que comparou azul versus placebo, considerando PAM, não atingiu significância. Por outro lado, dois ensaios clínicos em SV fornecem dados sobre PAM para vasopressina. Argenziano e cols relataram que o uso de vasopressina esteve associado a um incremento significativo da PAM (61.3 +/- 12.1 to 87.4 +/- 7.0, $P < .05$). (25). No mesmo sentido, Dunser e cols relatou incremento significativo da PAM após uso de vasopressina ($p < 0.001$), com PAM inicial superior no grupo da noradrenalina. (13). Nossa MTC que comparou vasopressina versus placebo indica benefício (RR: 5,67), assim como vasopressina versus noradrenalina (RR: 6,00). No ranking de PAM, a vasopressina possui uma probabilidade de 96% de ocupar a posição de maior incremento de PAM, ao passo que a noradrenalina possui 1% de probabilidade de ocupar a 1° posição neste quesito. EC em andamento de Hajjar e cols faz a comparação de vasopressina versus noradrenalina

em pacientes com choque no pós-operatório de cirurgias cardíacas, considerando um desfecho composto de morte, somado a morbidade (26).

Interessante estudo de Pasin e cols realizou uma revisão sistemática com metanálise sobre o uso de azul de metileno como vasopressor em pacientes hipotensos. Foram incluídos os estudos de Levin e cols e Maslow e cols. Não obstante, esta revisão incluiu outros cenários clínicos como transplante hepático e sepse. Seus resultados apontaram que o uso de Azul de Metileno esteve associado a um aumento significativo da PAM (diferença média de 6.93 mmHg [IC 95%, 1.67 to 12.18]). Entretanto, no que tange à mortalidade, houve uma tendência à redução, sem significância estatística. Dessa forma, nossa revisão sistemática é a primeira a indicar uma redução de mortalidade (27).

Deve-se registrar que provavelmente exista heterogeneidade entre os estudos e esta esteja relacionada ao contexto clínico – uso terapêutico versus profilático -, a múltiplas drogas utilizadas e ao tempo de seguimento e aferição da pressão arterial média. Entretanto, a questão da inclusão de estudos com uso profilático constitui na realidade um viés conservador, na medida em que insere pacientes com menor risco da doença. Dessa forma, possivelmente contribui para atenuar diferenças existentes. No mesmo sentido, sabe-se que a melhora hemodinâmica após o início de uma droga vasoativa é rápida. De forma que, ao aceitar esta heterogeneidade no tempo, possivelmente estamos diluindo diferenças entre os grupos de tratamento.

Na nossa revisão, a melhor opção terapêutica, considerando o desfecho de morte, foi o azul de metileno, seguido pela vasopressina. Deve-se fazer a ressalva que apenas 1 estudo dentre 3 ensaios clínicos com vasopressina, em SV de fato, reportou dados sobre morte. Além disso, imagina-se que o mediador da disfunção multiorgânica da síndrome vasoplégica seja a hipotensão e conseqüentemente a piora da perfusão periférica. Assim, acreditamos que possivelmente tenha faltado poder estatístico para demonstrar uma redução de mortalidade para vasopressina, haja vista o desempenho que esta intervenção teve no desfecho pressão arterial média.

Evidentemente que comparações indiretas são mais sujeitas a viés, porém neste caso provavelmente são a melhor evidência disponível para algumas das comparações apresentadas e tiveram resultados negativos. Entretanto, os resultados positivos deste estudo provêm de dados diretos, o que apenas reforça nossos resultados.

Em conclusão, é tempo de considerar o azul de metileno, assim como a vasopressina, terapias de primeira linha para a síndrome vasoplégica no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

Referências:

1. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.* 2000 Sep-Oct;15(5):347-53.
2. 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.
3. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Summer;22(2):140-4.
4. 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.
5. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726-34.
6. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Mar;107(3):942-3.
7. Andrade JC, 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.
8. Leyh RG¹, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1426-31.
9. 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.

10. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1122-5.
11. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Aug;25(8):1279-82.
12. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D ET al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1122-5.
13. 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 May 13;107(18):2313-9.
14. Morales DL¹, 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.
15. 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.
16. Papadopoulos G¹, 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.
17. 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.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700 doi: 10.1136/bmj.b2700.

19. Higgins JPT, Green S. Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, Wiley-Blackwell: Chichester, England ; Hoboken, NJ, 2008, xxi, 649 p.pp.
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683–91.
21. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105–24.
22. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005;331:897-900.
23. Lehot JJ. Vasoplegic syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012 May;31 Suppl 1:S18-21.
24. Maslow AD, Stearns G, Butala P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2006 Jul;103(1):2-8.
25. 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.
26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505231?term=vasoplegic+syndrome&rank=1>, acessado em 10/02/2014.
27. 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.

A ser enviado ao periódico Circulation

FIGURAS

Figura 1.

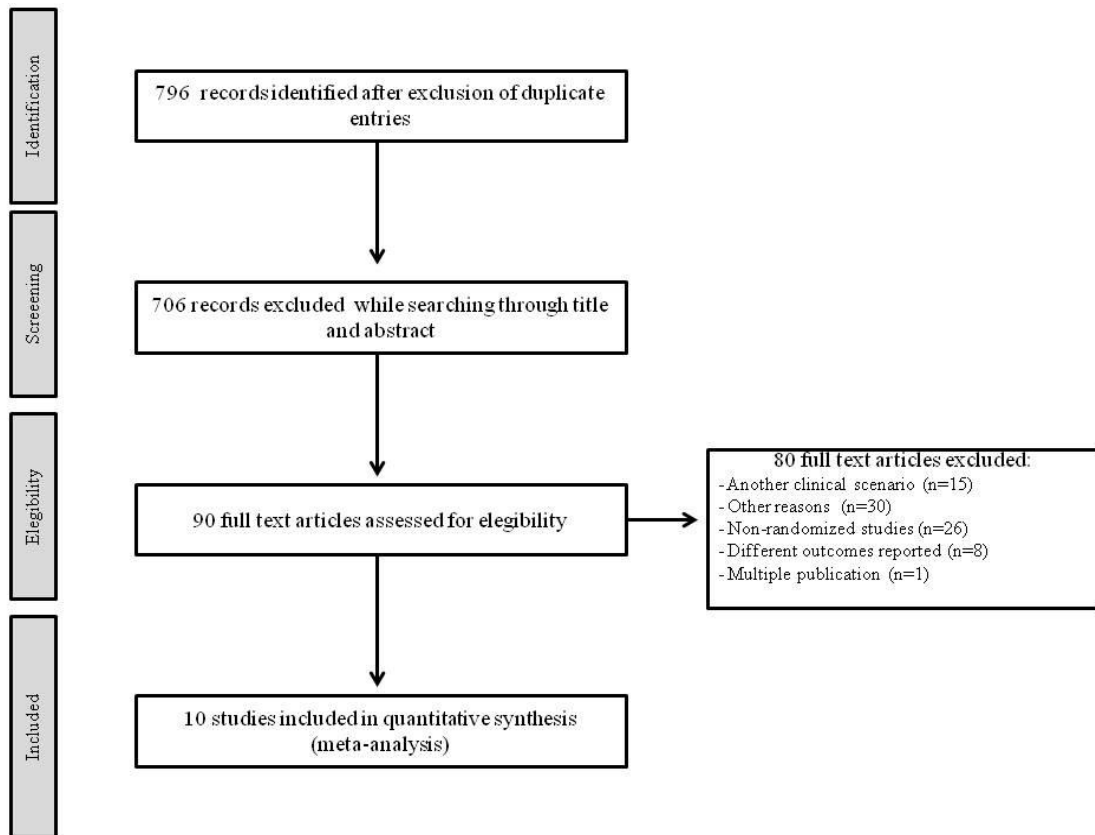


Figura 2.

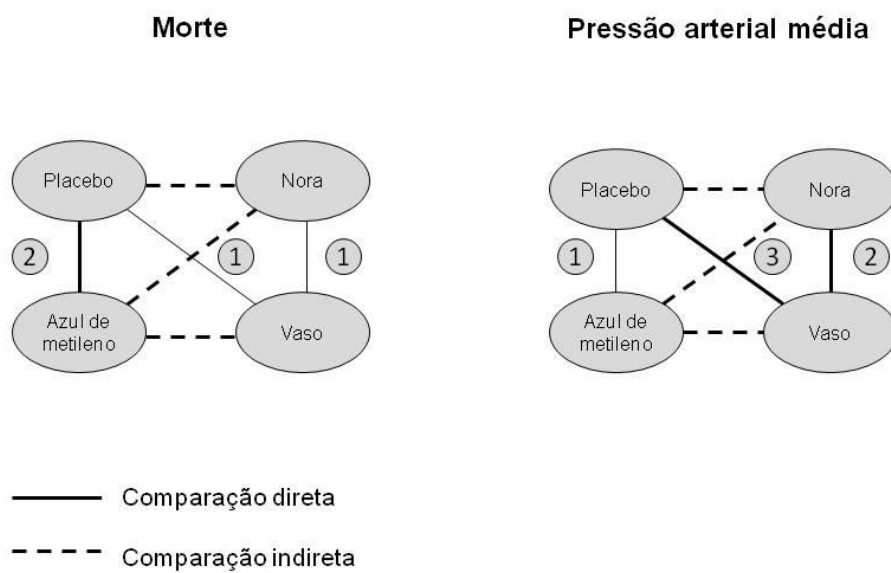


Figura 3.

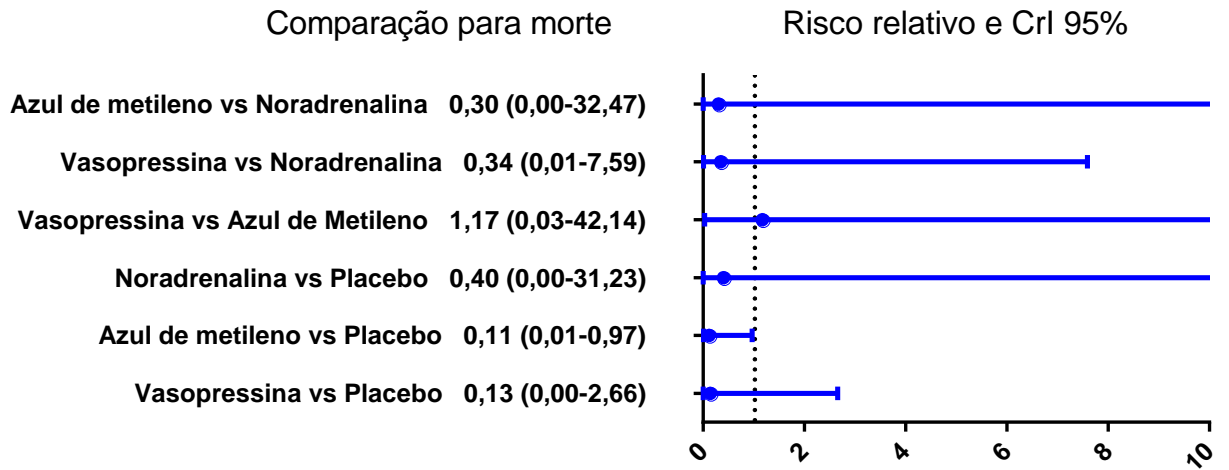


Figura 4.

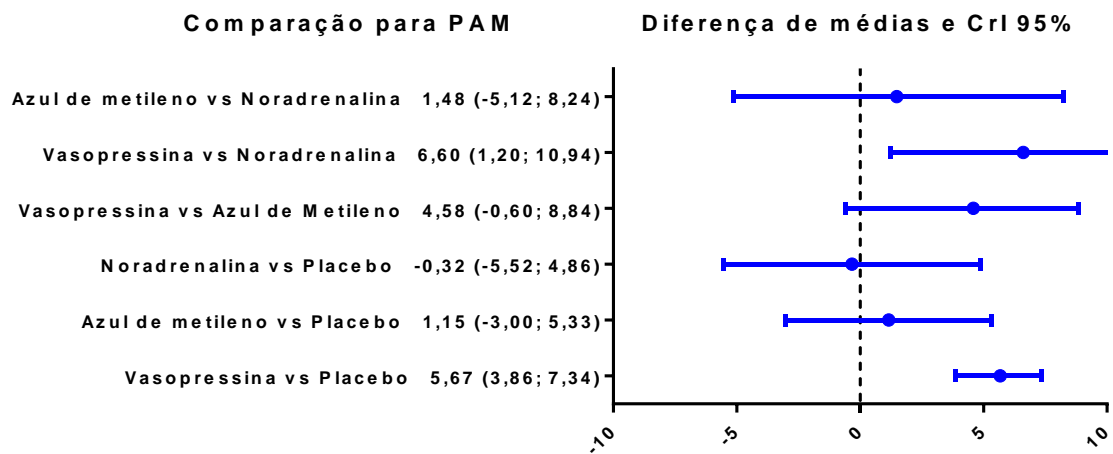


Figura 5.

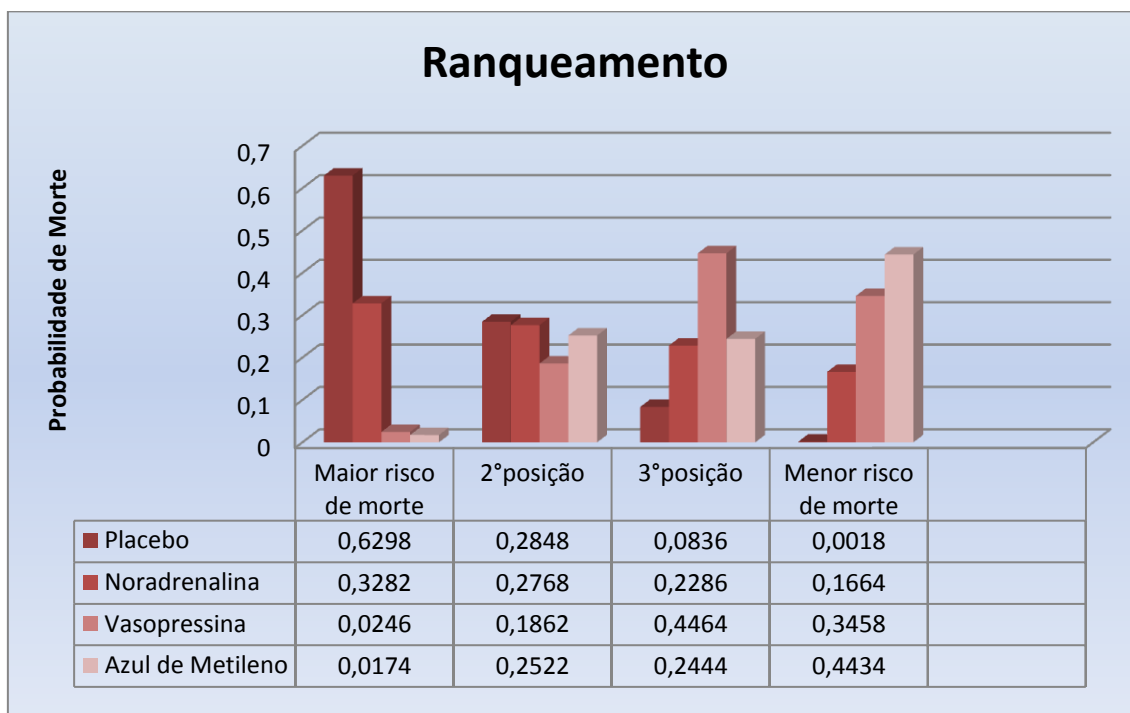
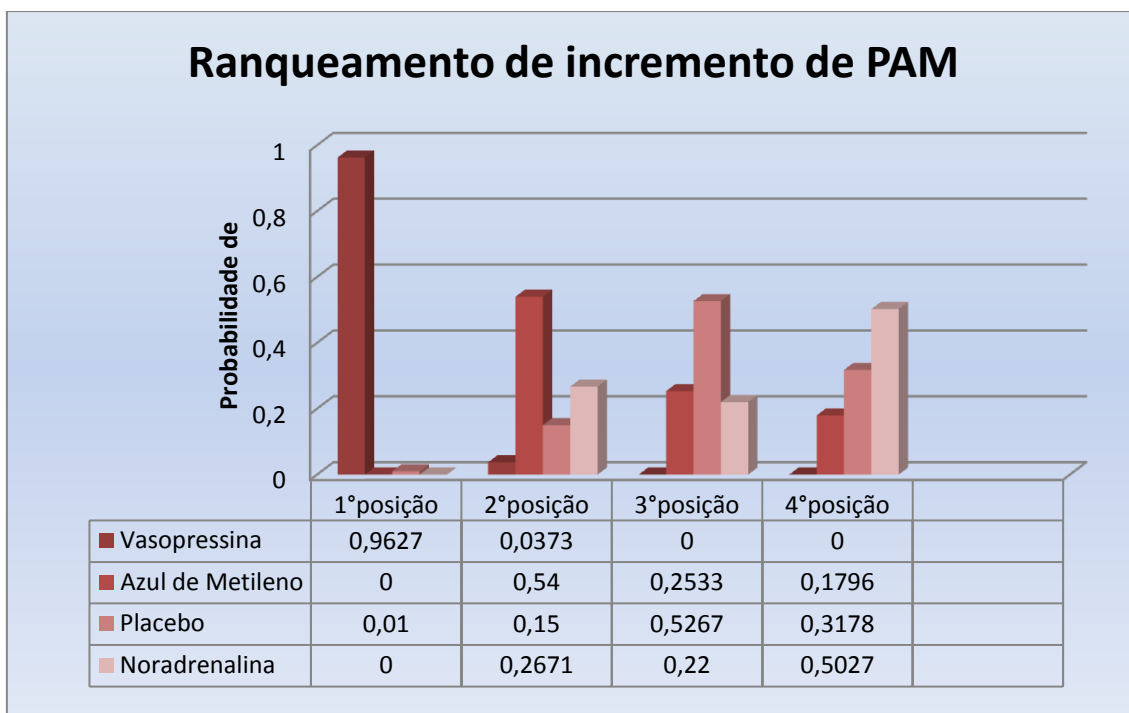


Figura 6.



LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Identificação e seleção dos ensaios clínicos de acordo com *PRISMA statements*.

Figura 2. Rede de evidências para metanálise de múltiplos tratamentos.

Figura 3. Análise de múltiplos tratamentos para o desfecho morte.

Figura 4. Análise de múltiplos tratamentos para o desfecho pressão arterial média.

Figura 5. Ranking de morte.

Figura 6. Ranking de aumento de pressão arterial média.

TABELAS

Tabela 1. **Estratégia de busca no MEDLINE (novembro de 2013).**

#	Descrição	Opção A	Resultados opção A	Opção B	Resultados opção B
1	Choque Vasoplégico	((("Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR "Cardiogenic Shock")) OR ((("Vasoplegia"[Mesh] OR "Vasoplegias" OR "Postoperative Vasoplegic Syndrome" OR "Vasoplegic Syndrome" OR "Post-operative Vasoplegic Syndrome" OR "Post operative Vasoplegic Syndrome" OR "Post-operative Vasoplegic Syndromes" OR "Syndrome, Post-operative Vasoplegic" OR "Syndromes, Post-operative Vasoplegic" OR "Vasoplegic Syndrome, Post-operative" OR "Vasoplegic Syndromes, Post-operative"))	9.745	vasoplegic[All Fields] OR "vasoplegic shock"[All Fields] OR ("vasoplegia"[MeSH Terms] OR "vasoplegia"[All Fields]) OR "low systemic vascular resistance"[All Fields] OR "low perfusion"[All Fields]	878
2	Cirurgia Cardiovascular	((("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Procedure, Cardiac Surgical" OR "Procedures, Cardiac Surgical" OR "Surgical Procedure, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Cardiac" OR "Surgical Procedures, Heart" OR "Cardiac Surgical Procedure" OR "Heart Surgical Procedures" OR "Procedure, Heart Surgical" OR "Procedures, Heart Surgical" OR "Surgical Procedure, Heart" OR "Heart Surgical Procedure"))	175.928	"thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR	319.245

				("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "Heart Surgery"[All Fields] OR "coronary bypass"[All Fields] OR "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Cardiac Valve Annuloplasty"[Mesh] OR "Coronary Artery Bypass"[Mesh]	
3	Drogas vasopressoras	((((("Vasoconstrictor Agents"[Mesh] OR "agents, Vasoconstrictor" OR "Vasoconstrictor Drugs" OR "Drugs, Vasoconstrictor" OR "Vasoconstrictors" OR "Vasoactive Agonists" OR "Agonists, Vasoactive" OR "Vasopressor Agents" OR "Agents, Vasopressor")) OR (("Cardiotonic Agents"[Mesh] OR "Cardiac Stimulants" OR "Inotropic Agents, Positive Cardiac" OR "Cardiotonic Drugs" OR "Cardiotonics" OR "Myocardial Stimulants" OR "Cardioprotective Agents")) OR (("Norepinephrine"[Mesh] OR "Noradrenaline" OR "Levarterenol" OR "Levonorepinephrine" OR "Levophed" OR "Levophed Bitartrate" OR "Bitartrate, Levophed" OR "Abbott Brand of Levophed Bitartrate" OR "Noradrenaline tartrate renaudin" OR "renaudin, Noradrenaline tartrate" OR "tartrate renaudin, Noradrenaline" OR "Renaudin Brand of Norepinephrine Bitartrate" OR "Norepinephrine Bitartrate" OR "Bitartrate, Norepinephrine" OR "Norepinephrine l-Tartrate (1:1)" OR "Noradrenaline")) OR ("Dopamine"[Mesh] OR "Hydroxytyramine"	479.821	-	-

		<p>OR</p> <p>"3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR "3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR</p> <p>"4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol" OR "Dopamine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dopamine" OR "Intropin")) OR</p> <p>((("Norepinephrine"[Mesh] OR "Noradrenaline" OR "Levarterenol" OR "Levonorepinephrine" OR "Levophed" OR "Levophed Bitartrate" OR "Bitartrate, Levophed" OR "Abbott Brand of Levophed Bitartrate" OR "Noradrenaline tartrate renaudin" OR "renaudin, Noradrenaline tartrate" OR "tartrate renaudin, Noradrenaline" OR "Renaudin Brand of Norepinephrine Bitartrate" OR "Norepinephrine Bitartrate" OR "Bitartrate, Norepinephrine" OR "Norepinephrine 1-Tartrate (1:1)" OR Noradrenaline)) OR ("Dopamine"[Mesh] OR "Hydroxytyramine" OR</p> <p>"3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR "3,4-Dihydroxyphenethylamine" OR</p> <p>"4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol" OR "Dopamine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dopamine" OR "Intropin")) OR</p> <p>((("Vasopressins"[Mesh] OR "beta-Hypophamine" OR "beta Hypophamine" OR "Antidiuretic Hormones" OR "Pitressin" OR "Parke-Davis Brand of Vasopressin (USP)" OR "Monarch Brand of Vasopressin" OR "Vasopressin Monarch Brand" OR "Vasopressin (USP)" OR "American Regent Brand of Vasopressin" OR "Vasopressin" OR</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>"American Pharmaceutical Brand of Vasopressin")) OR (("Isoproterenol"[Mesh] OR "Isoprenaline" OR "Isopropylnorepinephrine" OR "Isopropylarterenol" OR "Isopropylnoradrenaline" OR "4-(1-Hydroxy-2-((1-methylethyl)amino)ethyl)-1,2-benzenediol" OR "Isopropyl Noradrenaline" OR "Noradrenaline, Isopropyl" OR "Isadrine" OR "Isadrin" OR "Isoproterenol Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Isoproterenol" OR "Novodrin" OR "Isuprel" OR "Izadrin" OR "Norisodrine" OR "Euspiran" OR "Isoproterenol Sulfate" OR "Sulfate, Isoproterenol")) OR ("Dobutamine"[Mesh] OR "Dobutamin Fresenius" OR "Fresenius Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin Hexal" OR "Hexal Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin Solvay" OR "Solvay Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamin-ratiopharm" OR "Dobutamin ratiopharm" OR "ratiopharm Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamina Inibsa" OR "Inibsa Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamina Rovi" OR "Rovi Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobutamine (+)-Isomer" OR "Dobutamine Hydrobromide" OR "Hydrobromide, Dobutamine" OR "Dobutamine</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Dobutamine" OR "Dobutamine Lactobionate" OR "Lactobionate, Dobutamine" OR "Dobutamine Phosphate (1:1) Salt, (-)-Isomer" OR "Dobutamine Tartrate" OR "Tartrate, Dobutamine" OR "Dobutamine Tartrate (1:1),(S-(R*, R*))-Isomer" OR "Dobutamine Tartrate (1:1),(R-(R*, R*))-Isomer" OR "Dobutamine, (-)-Isomer" OR "Dobutamine, Phosphate (1:1) Salt (+)-Isomer" OR "Dobutrex" OR "Irisfarma Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Lilly Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Eli Lilly Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Lilly 81929" OR "Oxiken" OR "Kendrick Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Posiject" OR "Boehringer Ingelheim Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobucor" OR "Juste Brand of Dobutamine Hydrochloride" OR "Dobuject" OR "Pisa Brand of Dobutamine Hydrochloride")) OR (("Milrinone"[Mesh] OR "Win-47203" OR "Win 47203" OR "Win47203" OR "Primacor" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Milrinone Lactate" OR "Sanofi Winthrop Brand of Milrinone Lactate" OR "Sanofi Brand of Milrinone Lactate" OR "Corotrope" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Milrinone" OR "Corotrop" OR "Milrinone Lactate" OR "Lactate, Milrinone")) OR (("Simendan"[Mesh] OR "((4-(1,4,5,6-tetrahydro-4- methyl-6-oxo-3-pyridaziny l)phenyl)hydrazono)propa nedinitrile" OR</p>			
--	--	---	--	--	--

		"Levosimendan" OR "OR-1855" OR "Simadax" OR "Abbott brand of Levosimendan" OR "dextrosimendan" OR "OR 1259" OR "OR-1259") OR ("Phosphodiesterase Inhibitors"[mesh]))))			
--	--	---	--	--	--

Busca final	
#A1 AND #A2 AND #3	156
#A1 AND (#A2 or #3)	9745
#B1 AND (#A2 or #3)	278
#B1 AND (#A1 or #3)	55
#A1 AND (#B2 OR 3)	220

Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

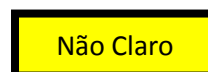
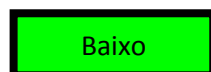
Estudo	Idade*	Cirurgia	Intervenção	Controle	n	Desfecho	Seguimento
Argenziano et al (1997)	52	LAVD	Vaso	Placebo	10	PAM, IC, RVS	36 hs
Dunser et al (2003)	68	NI	Vaso	Nora	48	FC, PAM, IC, RVS	48 hs
Elgebaly et al (2012)	60/ 58	CRM	Vaso	Placebo	20	IC, RVS	1 h
Hajjar et al (2009)	NI	CRM	Vaso	Nora	82	t UTI, NI morte	
Levin et al (2004)	60/59	CRM, TV	Azul	Placebo	56	PAM, IC, RVS	96 hs
Maslow et al (2006)	69/68	CRM, TV	Azul	Placebo	30	PAM	1 h
Morales et al (2003)	60/62	CRM, TV	Vaso	Placebo	33	PAM	1,5 h
Ozal et al (2005)	65/64	CRM	Azul	NI	100	SV, morte, t UTI	6 hs
Papadopoulos et al (2005)	66/62	CRM	Vaso	Placebo	50	PAM, SV, RVS, IC	24 hs
Totaro et al (1997)	62	CRM	Adrenalina	Noradrenalina	36	PAM	22-31 hs

*Idade média do estudo ou média intervenção/controle; t UTI: tempo de internação na UTI; LAVD: Left Ventricular Assist Device; Vaso: vasopressina; Azul: Azul de Metileno; PAM: pressão arterial média; IC: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica; NI: não-informado; Nora: noradrenalina; FC: frequência cardíaca; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TV: troca valvar; SV: síndrome vasoplégica.

Tabela 3. Qualidade metológica e risco de viés nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Geração sequencia aleatória	Alocação Sigilosa	Cegamento Equipe e avaliadores de desfechos	Dados de Desfechos Incompletos	Relato seletivo de desfechos	Outros vieses
Argenziano, 1997	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo
Dunser, 2003	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde
Elgebaly, 2012	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
Hajjar, 2009	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Levin, 2004	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Maslow, 2006	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Verde	Amarelo
Morales, 2003	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
Ozal, 2005	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo
Papadopoulos, 2005	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo
Totaro, 1997	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo

Risco de viés



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 ao 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.