

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIAS CARDIOTORÁCICAS EM PACIENTES ADULTOS COM
HIPERTENSÃO PULMONAR: REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

MARCOS ARIEL SASSO SARAIVA

Porto Alegre, 2016

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

**ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIAS CARDIOTORÁCICAS EM PACIENTES ADULTOS COM
HIPERTENSÃO PULMONAR: REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

MARCOS ARIEL SASSO SARAIVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Saraiva, Marcos Ariel

ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIAS CARDIOTORÁCICAS EM PACIENTES ADULTOS COM
HIPERTENSÃO PULMONAR: REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE / Marcos Ariel Saraiva. -- 2016.
68 f.

Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Hipertensão pulmonar. 2. Óxido nítrico. 3.
Revisão. I. Sbruzzi, Graciele, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À Deus e aos meus pais e familiares que me apoiaram para tornar possível esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo incansável apoio e por me ensinar a importância de nunca desistir dos nossos objetivos.

A minha namorada Laura pela paciência durante toda esta caminhada e por estar sempre do meu lado me apoiando e aconselhando.

A minha orientadora professora Graciele Sbruzzi. Não tenho palavras para agradecer o voto de confiança e todos os conhecimentos científicos e intelectuais que tive a possibilidade de adquirir neste período.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	7
Lista de Tabelas.....	9
Lista de Figuras.....	10
Lista de Quadros.....	11
Resumo.....	12
Abstract.....	13
1. Introdução.....	14
2. Referencial teórico.....	16
3. Justificativa.....	24
4. Objetivos.....	25
5. Referências bibliográficas do referencial teórico.....	26
6. Artigo.....	31
Resumo.....	32
Abstract.....	33
Introdução.....	34
Métodos.....	36
Resultados.....	38
Discussão.....	42
Conclusão.....	45
Referências bibliográficas.....	46
Tabelas.....	50
Figuras.....	54
7. Conclusões.....	65

8. Considerações finais.....	66
Anexos.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- bpm:** batimentos por minutos
- Ca⁺⁺:** cálcio
- CEC:** circulação extracorpórea
- CI:** confidence interval (intervalo de confiança)
- cm:** centímetros
- ECRs:** ensaios clínicos randomizados
- FC:** frequência cardíaca
- FEVD:** fração de ejeção de ventrículo direito
- GCa:** guanilato ciclase
- GTP:** guanosina trifosfato
- GMPC:** guanidil monofosfato cíclico
- HP:** hipertensão pulmonar
- HAP:** hipertensão arterial pulmonar
- IC:** índice cardíaco
- I²:** inconsistência
- L:** litros
- m:** metros
- min:** minutos
- MetHb:** meta-hemoglobina
- mmHg:** milímetros de mercúrio
- NO_i:** óxido nítrico inalatório
- NO₂:** dióxido de nitrogênio
- NO:** nitric Oxide (óxido nítrico)
- NOS:** nitric Oxide synthase (óxido nítrico sintase)
- OR:** odds ratio (razão de chance)
- PVC:** pressão venosa central
- PMAP:** pressão média da artéria pulmonar
- PAM:** pressão arterial média sistêmica
- ppm:** partículas por milhão
- POAP:** pressão de oclusão de artéria pulmonar

PD₂VE: pressão diastólica final de ventrículo esquerdo

Relação PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação, relação entre a pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂)

RVP: resistência vascular pulmonar

RVS: resistência vascular sistêmica

RR: risco relativo

SDRA: síndrome do desconforto respiratório

sec: segundos

SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio

Vs.: versus

VD: ventrículo direito

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Estratégia de busca utilizada no PUBMED.....	50
TABELA 2: Características dos estudos incluídos.....	51
TABELA 3: Avaliação do risco de viés.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos.....	54
Figura 2. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre pressão média da artéria pulmonar.....	55
Figura 3. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre relação PaO ₂ /FiO ₂	56
Figura 4. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre resistência vascular pulmonar.....	57
Figura 5. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre fração de ejeção de ventrículo direito.....	58
Figura 6. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre saturação venosa mista de oxigênio.....	59
Figura 7. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre índice cardíaco.....	60
Figura 8. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre pressão venosa central.....	61
Figura 9. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre frequência cardíaca.....	62
Figura 10. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre pressão arterial média sistêmica.....	63
Figura 11. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre resistência vascular sistêmica.....	64

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Classificação da Hipertensão Pulmonar.....	17
-------------------------------------------------------------	----

Resumo

Fundamento: O óxido nítrico inalatório (NOi) tem sido utilizado para controle e tratamento da hipertensão pulmonar (HP) durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas. Entretanto, seus efeitos comparados a outras medicações vasodilatadoras ainda são controversos.

Objetivo: Revisar sistematicamente os efeitos do NOi comparado com outras medicações vasodilatadoras administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, sobre variáveis hemodinâmicas e oxigenação, em pacientes com HP.

Métodos: Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, além de busca manual em referências de estudos publicados até maio de 2015. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam NOi vs. outras medicações vasodilatadoras (inalatórias ou intravenosas) e que analisaram índice de oxigenação (relação PaO_2/FiO_2) e variáveis hemodinâmicas como pressão média da artéria pulmonar (PMAP), resistência vascular pulmonar (RVP), fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD), saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média sistêmica (PAM), e resistência vascular sistêmica (RVS). **Resultados:** Foram identificados 2.561 artigos, totalizando seis ECRs incluídos. O uso do NOi comparado com outras medicações vasodilatadoras não promoveu alterações na relação PaO_2/FiO_2 , PMAP, RVP, IC, FEVD, SvO_2 , PVC e RVS, entretanto houve redução na FC (-5,47 bpm; IC95%: -10,87 a -0,06) comparado com medicações inalatórias e aumento na PAM (9,30 mmHg; IC95%: 3,94 a 14,65; I^2 : 86%) comparado com medicações vasodilatadoras intravenosas.

Conclusões: O uso do NOi não promoveu alterações na relação PaO_2/FiO_2 e nas variáveis hemodinâmicas comparado com outras medicações vasodilatadoras, exceto na FC onde houve redução e na PAM onde houve aumento, durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas em pacientes adultos com HP.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42014009132

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, Óxido nítrico, Revisão.

NITRIC OXIDE INHALED IN THE TRANS AND POSTOPERATIVE OF CARDIOTHORACIC SURGERY IN ADULT PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Abstract

Introduction: The inhaled nitric oxide (INO) has been used for control and treatment of pulmonary hypertension (PH) during or immediately after cardiothoracic surgery. Although, the effects when compared to other vasodilator medications are still controversial.

Objectives: The purpose of this study was to systematically review the effects of INO compared with other vasodilatory drugs administered during or immediately after cardiothoracic surgeries on hemodynamics and oxygenation variables in patients with PH.

Methods: A systematic research was conducted in the databases Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, in addition a manual search at references of published studies until May 2015. Randomised trials (RCTs) were included, comparing INO vs. other vasodilator medications (inhaled or intravenous), that analyzed the oxygenation index (ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and hemodynamic variables: mean pulmonary artery pressure (MPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), right ventricular ejection fraction (RVEF), mixed venous oxygen saturation (SvO_2), cardiac index (CI), central venous pressure (CVP), cardiac rate (HR), mean systemic arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance (SVR). Results: We identified 2561 articles, being only six ECRs included. The use of NOi compared to other vasodilator medications did not change the ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, MPAP, PVR, CI, RVEF, SvO_2 , CVP e SVR, however there was a reduction in HR (-5,47 bpm; IC95%: -10,87 a -0,06) compared to inhaled medications and increased MAP (9,30 mmHg; IC95%: 3,94 a 14,65; I2: 86%) compared with intravenous vasodilator medications.

Conclusion: The use of INO did not change ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and hemodynamic variables, compared with other vasodilator medications, except HR where has been found a reduction, and MAP where has been found an increasing, during or immediately after thoracic cardiovascular surgery in adult patients with HP.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42014009132

Key words: Pulmonary Hypertension, Nitric Oxide, Revision.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada como pressão média da artéria pulmonar (PMAP) superior ou igual a 25 mmHg em repouso e pode ser classificada em cinco grupos: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP por doenças do coração esquerdo, HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia, tromboembólica crônica e HP por mecanismos multifatoriais considerado um grupo misto. ⁽¹⁻¹⁰⁾ A prevalência de HP em alguns casos ainda é desconhecida, porém em pacientes com HP do tipo HAP pode chegar a 2,4 casos/ milhão de habitantes adulto/ano. Em um estudo multicêntrico que avaliou 41.303 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, 149 pacientes apresentavam HP pré-operatória. ⁽¹⁰⁾ A HP foi considerada uma variável independente para mortalidade em trinta dias (OR 18,1, IC95% 1,8–187) demonstrando ser um fator de risco para mortalidade e morbidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

Além disso, os pacientes com HP ao serem submetidos às cirurgias cardíacas apresentam aumento no tempo de internação, custo hospitalar e riscos de complicações cirúrgicas. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ A complicação que cabe destaque é o maior risco de mortalidade perioperatória ou após cirurgias cardiotorácicas, apresentando taxa de mortalidade de 25% em indivíduos com PMAP pré-operatória superior a 30 mmHg. ^(15, 16) A razão para isso, independentemente da etiologia da HP, é o risco de disfunção do ventrículo direito, especialmente depois de encerrada a circulação extracorpórea (CEC). ⁽¹⁷⁾ Durante as cirurgias cardiotorácicas, a HP possui efeitos deletérios sobre o coração, e pode ser agravada pela CEC, já que essa promove liberação de substâncias vasoativas, redução do óxido nítrico endógeno e pode causar isquemia miocárdica. ⁽¹⁷⁾ Neste cenário, inotrópicos, vasodilatadores pulmonares, ou inotrópicos com propriedades vasodilatadoras pulmonares são frequentemente usados durante as cirurgias ou imediatamente após a realização destas. ⁽¹⁷⁻²¹⁾

A partir da descoberta do efeito do óxido nítrico sobre a vasculatura pulmonar, estudos observaram que o óxido nítrico inalado (NOi) causava significativa redução na PMAP, no trabalho ventricular direito e elevação da relação PaO₂/FiO₂ em pacientes com HP no pós-operatório de cirurgia cardíaca. ^(19, 20) O NOi quando inalado, comporta-se como um vasodilatador pulmonar seletivo, difundindo-se rapidamente através da membrana alvéolo-capilar e provocando relaxamento da musculatura lisa do vaso pulmonar, diminuindo assim a resistência vascular pulmonar (RVP), a PMAP, a pressão de enchimento do ventrículo direito assim como a pós-carga do mesmo. ^(21, 22, 23) A

capacidade do NOi para reduzir a RVP, poupando a resistência sistêmica por sua característica pulmonar seletiva, tem sido explorada em pacientes com disfunção ventricular direita. ^(23, 24)

Porém, ainda há na literatura escassez de ensaios clínicos randomizados que examinaram o uso de NOi durante as cirurgias cardiotorácicas em pacientes adultos com HP, e ainda não existe um consenso sobre a terapêutica mais efetiva e segura para o manejo desses pacientes. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do NOi administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, comparado com outras medicações vasodilatadoras (inalatórias e intravenosas), sobre variáveis hemodinâmicas e de oxigenação em pacientes com HP.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição fisiopatológica multifatorial que pode ser caracterizada por uma elevação persistente na pressão do sistema vascular pulmonar decorrente do aumento na pressão arterial pulmonar e/ou segmentos venosos e arteriais da circulação pulmonar. ⁽¹⁾ Na história da HP a primeira classificação ocorreu em 1973. Neste primeiro momento a HP foi dividida em HP primária e secundária. ⁽⁶⁾ A segunda atualização da classificação ocorreu 1998 e reflete a atualização realizada em 2013 e atualizada em 2015 pela Sociedade Europeia com poucas mudanças (**Quadro 1**). ⁽¹⁻⁷⁾

A HP pode ser causada por inúmeras doenças, tanto de origem cardíaca, pulmonar, assim como complicações de outras doenças. Ela é caracterizada como pressão média da artéria pulmonar (PMAP) superior ou igual a 25 mmHg em repouso e pode ser classificada em cinco grupos: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP por doenças do coração esquerdo, HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia, tromboembólica crônica e HP por mecanismos multifatoriais não claros (Quadro 1). Uma diferenciação que cabe ser comentada é entre a HP associada à cardiopatias e a HAP. A HP associada à doença cardíaca esquerda apresenta pressão capilar pulmonar superior a 15 mmHg, enquanto, a HAP acomete um subgrupo de pacientes, sendo caracterizada por aumento da pressão na circulação pulmonar decorrente da resistência vascular pulmonar (RVP), da mesma forma diagnosticada por PMAP acima de 25 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PD₂VE) inferior a 15 mmHg e RVP superior a 3 unidades wood (240 dinas por segundos por cm⁻⁵) na ausência de outras doenças pré-capilares de HP como doenças pulmonares ou doença tromboembólica crônica. ⁽²⁻⁵⁾

A HAP pode ser ocasionada por doenças do tecido conectivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, cirrose, *shunts* sistêmicos pulmonares, esquistossomose, medicamentos e toxinas. É importante comentar que os grupos de HP se não tratados adequadamente, podem causar sobrecarga cardíaca, levando à hipertrofia e dilatação do ventrículo direito e por fim, na via final que é a falência de ventrículo direito. ⁽¹⁷⁻²³⁾

Quadro 1. Classificação da Hipertensão Pulmonar

<p>1. Hipertensão Arterial Pulmonar</p> <p>1.1 Idiopática</p> <p>1.2 Hereditária</p> <p>1.2.1 BMPR-2</p> <p>1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3 Desconhecida</p> <p>1.3 Induzida por drogas ou toxinas</p> <p>1.4 Associada com</p> <p>1.4.1 Doenças do tecido conectivo</p> <p>1.4.2 Infecção pelo HIV</p> <p>1.4.3 Hipertensão portal</p> <p>1.4.4 Cardiopatia congênita</p> <p>1.4.5 Esquistossomose</p> <p>1'. Doença pulmonar venoclusiva e/ou hemangiomasose capilar pulmonar</p> <p>1'". Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido</p>
<p>2. Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda</p> <p>2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo</p> <p>2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo</p> <p>2.3 Doença valvular</p> <p>2.4 Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo congênita/ adquirida ou cardiopatias congênicas</p>
<p>3. Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipóxia</p> <p>3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica</p> <p>3.2 Doença pulmonar intersticial</p> <p>3.3 Outras doenças com padrão misto obstrutivo e restritivo</p> <p>3.4 Distúrbios respiratórios do sono</p> <p>3.5 Distúrbios de hipoventilação alveolar</p> <p>3.6 Exposição crônica a altitude elevada</p> <p>3.7 Doenças pulmonares do desenvolvimento</p>
<p>4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica</p>
<p>5. Hipertensão pulmonar devido a mecanismos multifatoriais desconhecidos</p> <p>5.1 Doenças hematológicas: anemias hemolíticas crônicas, doenças mieloproliferativas, policetemia</p> <p>5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose</p> <p>5.3 Doenças metabólicas: doenças de depósito do glicogênio, doença de de Gaucher,</p>

doenças da tireoide

5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar

HIV: vírus da imunodeficiência humana. Fonte: Adaptado de Simonneau et al, 2013.

Em indivíduos com cardiopatias e pneumopatias a HP tem uma maior prevalência. Em um estudo que avaliou pacientes com ecocardiografia a prevalência encontrada de HP foi de 9,1% com pressão sistólica na artéria pulmonar maior que 40 mmHg. ⁽⁸⁾ No mesmo estudo a maioria dos pacientes com diagnóstico de HP apresentou como etiologia cardiopatia esquerda (68%), seguido de pneumopatias (9%), e HAP (2,6%). ⁽⁸⁾ Em outro estudo que revisou a prevalência de HP em pacientes com cardiopatia em indivíduos com disfunção diastólica isolada, a prevalência foi de 40-70%, e na disfunção sistólica foi de 60%. ⁽¹⁴⁾

A prevalência de HP em alguns casos ainda é desconhecida, porém em pacientes com HP do tipo HAP pode chegar a 2,4 casos/ milhão de habitantes adulto/ano. ^(11, 12) Em um estudo multicêntrico que avaliou 41.303 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, 149 pacientes apresentavam HP pré-operatória. ⁽¹⁰⁾ A HP foi considerada uma variável independente para mortalidade em trinta dias (OR 18,1, IC95% 1,8–187) demonstrando ser um fator de risco para mortalidade e morbidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. ^(8, 10, 13-15)

Como já descrito, a HP é definida como PMAP ≥ 25 mmHg em repouso. ⁽¹⁻⁶⁾ A PMAP é uma variável que depende da RVP. Sabendo isso é importante compreender que a HP pode ainda ser classificada em HP pré-capilar, pós-capilar e de alto débito. A diferenciação é realizada através de cateterismo cardíaco para avaliar a pressão de enchimento de ventrículo esquerdo que reflete a POAP. Quando a POAP apresenta valores ≤ 15 mmHg é considerada pré-capilar, enquanto pós-capilar apresenta valor superior a 15 mmHg. A HP pré-capilar corresponde aos grupos 1, 3, 4, 5 e a pós-capilar ao grupo 2 da classificação apresentada no Quadro 1. ⁽¹⁻⁶⁾

Os indivíduos com HP apresentam um quadro de maior comprometimento do miocárdio, síndrome complexa que pode causar anormalidades estruturais e funcionais do coração com aumento da pré-carga e pós-carga do ventrículo direito e esquerdo, levando a prejuízo na capacidade de enchimento e de ejeção do coração. ^(7-10, 13)

O ventrículo direito é uma cavidade que trabalha sobre baixa pressão, tem paredes finas que permite receber grandes volumes de sangue circulante, entretanto tem

dificuldade em trabalhar sobre altas pressões. A pressão da artéria pulmonar depende do desempenho do ventrículo direito, pressões elevadas podem ser alcançadas se a HP desenvolve-se lentamente, de modo que possibilite uma adaptação do VD causando hipertrofia do mesmo, entretanto, no decorrer da doença se não tratada corretamente o VD por sua característica estrutural e funcional pode evoluir para falência. ^(25, 26)

Pacientes com doenças valvares ou ventriculares esquerdas apresentam uma elevação da pressão de enchimento do átrio esquerdo com um aumento "passivo" da pressão venosa pulmonar e conseqüentemente congestão venosa pulmonar frequentemente associada com um aumento da RVP. ^(25, 26) Em algumas situações, a RVP é normal ou quase normal (<3,0 unidades Wood) e não há gradiente entre a PMAP e a pressão capilar pulmonar (gradiente transpulmonar <12 mm Hg). ⁽²⁵⁻²⁷⁾ Entretanto, pacientes com doença do coração esquerdo, podem apresentar uma elevação da pressão da artéria pulmonar fora de proporção com gradiente transpulmonar >12 mm Hg e RVP aumentada para >3,0 unidades Wood, sendo relatada em 19% a 35% dos pacientes com doença cardíaca esquerda. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ Alguns pacientes com doença cardíaca esquerda podem desenvolver HP grave como o que é observada na HAP.

A elevação da pressão arterial pulmonar e da RVP ocorre também por aumento do tônus vasomotor arterial pulmonar e/ou remodelação vascular pulmonar causada por aumento de citocinas e ativação neuro-hormonal. A remodelação da parede arterial é causada por anormalidades de fibras elásticas, fibrose da íntima e hipertrofia da média resultando em rigidez vascular e menor capacidade de resposta vasodilatadora acentuando o desenvolvimento da HP. O remodelamento da parede vascular pode ser entendido como um conjunto de alterações na histologia vascular normal, alterações nas células musculares lisas e na matriz extracelular. Apresentam proliferação endotelial e deposição na matriz extracelular, que causa hipertrofia da média, e proliferação de células musculares lisas em vasos musculares e de artérias normalmente não-musculares, hipertrofia da camada adventícia, deposição de colágeno e lesões trombóticas. ^(14, 25, 26)

2.2 Hipertensão pulmonar e cirurgias cardiotorácicas

Os indivíduos que apresentam cardiopatias, frequentemente tem como tratamento indicado a cirurgia cardíaca. Os procedimentos cirúrgicos cardíacos realizados são: cirurgia de troca ou reconstrução valvar, cirurgia de revascularização do miocárdio, transplante cardíaco e/ou pulmonar, tromboendarterectomia de artéria

pulmonar e fechamento do septo atrial. ^(9, 13, 15-20, 27-31) Entretanto, os pacientes com HP ao serem submetidos às cirurgias cardíacas, apresentam aumento no tempo de internação, custo hospitalar e riscos de complicações cirúrgicas. ⁽²⁴⁻³³⁾ A complicação que cabe destaque é o maior risco de mortalidade perioperatória ou após as cirurgias, apresentando taxa de mortalidade de 25% em indivíduos com PMAP pré-operatória superior a 30 mmHg. ⁽²⁴⁻³³⁾ A razão para isso, é que independentemente da etiologia da HP, existe um risco de disfunção do ventrículo direito, especialmente depois de encerrada a circulação extracorpórea (CEC). ^(17-19, 24-33)

A disfunção do VD pode ser ocasionada por fatores como: preservação inadequada do VD durante a cirurgia, lesão pulmonar associada à CEC que ocorre devido à exposição do sangue a uma grande superfície externa, associado ao trauma cirúrgico, lesão de isquemia-reperfusão, hemodiluição e endotoxemia causado por hipoperfusão intestinal, sendo esses gatilhos predominantes para ativar o sistema complemento, que leva ao recrutamento de neutrófilos pulmonares locais e pode resultar na liberação de enzimas proteolíticas que causam danos pulmonares diretos. ^(17-19, 24-33)

Vários estudos demonstram as alterações que a CEC causa a níveis funcionais, histológicos e bioquímicos no pós-operatório de cirurgia cardíaca. ⁽²⁴⁻³³⁾ Alterações no estado de equilíbrio de citocinas, alteração da coagulação e da fibrinólise, a ativação das células imunocompetentes e dano endotelial. ⁽²⁴⁻³³⁾ Visto que durante a cirurgia cardíaca ocorrem muitas alterações que levam a produção de vasoconstritores pulmonares como o tromboxane resultante da agregação plaquetária e leucocitária, liberação de substâncias vasoativas e redução do óxido nítrico endógeno que podem levar a isquemia miocárdica, ou agravar a HP, logo aumentando a pós-carga do VD e o risco de disfunção do mesmo. ⁽²⁴⁻³³⁾ Em um estudo retrospectivo de 2.066 pacientes submetidos à CEC, a HP foi a única variável de linha de base considerada fator preditivo independente de mortalidade perioperatória. ⁽³⁴⁾ Os pacientes submetidos à troca eletiva da válvula mitral, com HP grave tiveram uma mortalidade mais elevada (10,5%) do que aqueles sem HP (3,6%). ⁽³¹⁻³³⁾ Desta forma se observa a importância do controle da HP para melhorar o prognóstico destes indivíduos. ⁽³¹⁻³⁴⁾

2.3 Hipertensão pulmonar e óxido nítrico

Vários mecanismos podem contribuir para a HP como as doenças de bases cardíacas, pulmonares e a HAP, e dessa forma, alterações na função endotelial dos vasos podem estar presentes.

O endotélio tem papel central no controle da vasculatura pulmonar e quando ocorre uma alteração na liberação de substâncias como aumento da endotelina e redução do óxido nítrico derivado do endotélio contribui para alteração na estrutura e função do vaso. ^(14,26) O óxido nítrico derivado do endotélio tem papel importante na vasculatura pulmonar, o qual relaxa o músculo liso vascular. ^(14,26) Ele é sintetizado pela isoforma "constitutiva" de NO sintase (NOS), também referido como NOS3, enzima que catalisa a conversão da L-ARGININA para L -citrulina. O NO difunde-se a partir da célula endotelial em células de músculo liso adjacentes, onde ativa a guanilil ciclase solúvel, aumentando assim a concentração intracelular de cGMP, que faz com que o músculo liso relaxe por inibir a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. ^(14,26) O NO endotelial derivado de células também inibe a proliferação de células de músculo liso e a hipertrofia, atuando com a prostaciclina, inibindo a agregação e aderência plaquetária. ^(14,26) Portanto, o NO endotelial tem um papel importante na manutenção da homeostase vascular. ^(14, 19-21, 25, 26)

Dessa forma, a disfunção endotelial presente nesses pacientes pode levar a um aumento na concentração de substâncias como endotelinas e prostaciclina, além de redução na biodisponibilidade do óxido nítrico, produzindo uma desregulação entre a ação vasodilatadora e vasoconstritora dos vasos, que levaria a vasoconstrição dos vasos acentuando a HP. ^(14, 19-21, 25, 26)

2.4 Tratamento da hipertensão pulmonar e óxido nítrico inalatório

Nos últimos anos muito se avançou no tratamento da HAP. No entanto, o tratamento para HP associada a doenças do coração ainda foi pouco investigado. Atualmente é recomendado para indivíduos com HP a oxigenoterapia, medidas gerais como terapia nutricional, reabilitação cardiopulmonar, imunizações, e educação do paciente. ⁽¹⁻⁷⁾ As medicações atualmente utilizadas para a HP associada a doenças do coração esquerdo buscam melhorar a função ventricular como: medicamentos inotrópicos, diuréticos de conversão de angiotensina, intervenções específicas como as cirurgias de reconstrução valvar, troca valvar aórtica, cirurgia de revascularização do

miocárdio, tromboendarterectomia de artéria pulmonar e fechamento septo atrial. ^(9, 13, 15-20, 27-31)

Como descrito anteriormente, a HP mostrou-se ser uma variável independente de mortalidade em pacientes que realizam cirúrgicas cardíacas, logo é importante o controle da HP nesses indivíduos. Neste cenário alguns fármacos como óxido nítrico inalatório (NOi), Sildenafil, ⁽¹³⁾ Prostaciclina ⁽³⁴⁾ e Iloprosta, ⁽³⁵⁾ Milrinona, ^(17, 18) Prostaglandinas ⁽⁹⁾ e Nitroprussiato de Sódio intravenoso ⁽¹⁵⁾ tem sido utilizados buscando atuar nas três vias que contribuem para a HP, causando efeitos antiproliferativos e vasodilatadores. Os fármacos que atuam nessas três vias demonstram resultados promissores no tratamento da HP. ^(16, 18, 24)

A partir da descoberta do efeito do NO sobre a vasculatura pulmonar em 1987, estudos observaram que baixas concentrações entre 20 e 30 partículas por milhão (ppm) de NOi eram suficientes para demonstrar significativa redução na PMAP, no trabalho ventricular direito e elevação da relação PaO₂/FiO₂ em pacientes com HP no pós-operatório de cirurgia cardíaca. ⁽³⁶⁻³⁸⁾ O NOi quando inalado comporta-se como um vasodilatador pulmonar seletivo difundindo-se rapidamente através da membrana alvéolo-capilar. ^(24-26, 32, 33, 37-42) No interior da célula muscular o NO interage com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase, acarretando uma alteração da conformação desta enzima, tornando-a ativa (GCa). ^(24-26, 32, 33, 37-42) A GCa catalisa a saída de dois grupamentos fosfato da molécula de guanosina trifosfato (GTP), resultando na formação de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). ^(24-26, 32, 33, 37-42) O aumento da concentração de GMPc na célula muscular resulta no relaxamento desta célula. O mecanismo de relaxamento envolve a diminuição da entrada de Ca⁺⁺ para a célula, a inibição da liberação de Ca⁺⁺ do retículo endoplasmático e o aumento do sequestro de Ca⁺⁺ para o retículo endoplasmático provocando relaxamento da musculatura lisa do vaso pulmonar. ^(24-26, 32, 33, 37-42)

Com base na fisiopatologia da HP, estratégias para aumentar o NO endotelial na vasculatura pulmonar foram desenvolvidas. A inalação de curto prazo nas primeiras 24 horas de NOi diminui a RVP e a PMAP em pacientes com HP grave submetidos à cirurgias cardíacas. ^(13, 16) O tratamento com óxido nítrico inalado pode ser um complemento farmacológico interessante em procedimentos como transplante de coração e pulmão visto que em procedimentos de transplante cardíaco uma elevação aguda na pressão da artéria pulmonar aumenta o risco de disfunção do ventrículo direito e representa um aumento em 19% das mortes precoces após o procedimento cardíaco.

⁽⁴³⁾ O NOi é capaz de proporcionar uma redução na pós-carga de ventrículo direito e maior estabilidade hemodinâmica com menor necessidade de realizar implante de dispositivos para assistência ventricular. O efeito seletivo do NOi desperta interesse em pacientes graves submetidos a essas cirurgias que evoluem com instabilidade hemodinâmica. Entretanto é importante limitar a dose de NOi para o que é clinicamente necessário, porque os efeitos tóxicos do NOi são dose-dependente. ^(41, 42) Doses mais elevadas de NOi produzem metahemoglobinemia e lesão pulmonar primariamente pela oxidação em dióxido de nitrogênio (NO₂), além de possível piora da disfunção ventricular esquerda em indivíduos com disfunção ventricular esquerda grave, efeito rebote da HP ao se suspender a inalação do NO e possibilidade de coagulopatia pelos efeitos antiplaquetários do NO. ^(24, 26, 33-46)

Outros medicamentos também têm sido pesquisados como o sildenafil que atua inibindo a fosfodiesterase 5 e bloqueando a degradação de óxido nítrico, ^(13, 16, 36, 42) enquanto a Prostaglandina e o Iloprost, estimulam a via adenilato ciclase causando aumento intracelular de adenosina-3', 5'-monofosfato) e levando à vasodilatação dos capilares pulmonares. ^(24, 26, 33-46)

3. JUSTIFICATIVA

A HP é um quadro grave que está associada de forma independente à mortalidade em indivíduos que realizam cirurgias cardiotorácicas, sendo que a mortalidade pode chegar a 25%. Dessa forma, o controle das variáveis hemodinâmicas como RVP, PMAP, POAP, têm papel importante para um melhor prognóstico nessa população. Muitos fármacos têm sido pesquisados com o objetivo de controlar a HP em pacientes submetidos a cirurgias cardiotorácicas. Entretanto é importante destacar que alguns fármacos que apresentam características vasodilatadoras acabam atuando de forma pulmonar e sistêmica o que muitas vezes tem sua administração impossibilitada devido ao quadro de instabilidade cardiovascular. O óxido nítrico inalatório apresenta uma característica que o torna uma alternativa em pacientes com instabilidade cardiovascular tanto no período perioperatório quanto no pós-operatório, pois o óxido nítrico inalatório é considerado um vasodilatador pulmonar seletivo com vários estudos comprovando essa característica.

Entretanto, ainda há na literatura escassez de ensaios clínicos randomizados que examinaram o uso de NOi como um agente vasodilatador durante as cirurgias cardiotorácicas em pacientes adultos com HP, e ainda não existe um consenso sobre qual fármaco vasodilatador seria a terapêutica mais efetiva e segura para o manejo desses pacientes. Alguns estudos compararam a administração de NOi com drogas como Prostaciclina, Iloprosta, e tiveram efeitos positivos no manejo da HP nos desfechos RVP, PMAP, e relação PaO_2/FiO_2 a favor da Prostaciclina e Iloprosta, entretanto alguns estudos mostraram que o NOi pode ser efetivo no manejo da HP para os mesmos desfechos.

Assim, existem resultados conflitantes na literatura quando comparado o efeito do NOi e de outras medicações vasodilatadoras para o controle ou redução da HP durante cirurgias cardiotorácicas. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do NOi comparado outras medicações vasodilatadoras (inalatórias e intravenosas) administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, sobre variáveis hemodinâmicas e de oxigenação em pacientes com HP.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Revisar sistematicamente os efeitos do NOi administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, comparado a outras medicações vasodilatadoras (inalatórias e intravenosas), sobre variáveis hemodinâmicas e oxigenação em pacientes com HP.

4.2 Objetivo Específico

Revisar sistematicamente os efeitos do NOi administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, comparado a outras medicações vasodilatadoras (inalatórias e intravenosas), sobre a relação PaO_2/FiO_2 , e variáveis hemodinâmicas: PMAP, RVP, fração de ejeção de ventrículo direito (FEVD), saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), Índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), pressão média arterial sistêmica (PAM) e resistência vascular sistêmica (RVS).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2015;ehv317.
2. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):81-95.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54.
4. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
6. Hatano S, World Health O. Primary Pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting, October, 1973: World Health Organization; 1975.
7. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):S5-S12.
8. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 2012;98(24):1805-11.
9. Schmid ER, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(5):1108-15.
10. D'Errigo P, Biancari F, Maraschini A, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F. Thirty-day mortality after coronary artery bypass surgery in patients aged <50 years: results of a multicenter study and meta-analysis of the literature. *J Card Surg*. 2013;28(3):207-11.
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.

12. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
13. Matamis D, Pampori S, Papathanasiou A, Papakonstantinou P, Tsagourias M, Galiatsou E, et al. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension: acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):47-53.
14. Corte TJ, McDonagh TA, Wort SJ. Pulmonary hypertension in left heart disease: a review. *Int J Cardiol*. 2012;156(3):253-8.
15. Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavalle C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(2):119-23.
16. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2005;99(12):1501-10.
17. Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth*. 2001;13(4):281-6.
18. Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14(1):12-7.
19. Timóteo AT, Abecassis M, Baptista P, Rebocho MJ, Queiroz e Melo J. Nitric oxide in the management of pulmonary hypertension in the context of cardiac surgery in the adult. *Rev Port Cardiol*. 2003;22(12):1503-11.
20. McNeil K, Dunning J, Morrell NW. The pulmonary physician in critical care. 13: the pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. *Thorax*. 2003;58(2):157-62.
21. Gurgueira GL, Carvalho WBD. Óxido nítrico inalatório: considerações sobre sua aplicação clínica. *J pneumol*. 2003;29(5):325-31.
22. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress

- syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1998;26(1):15-23.
23. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):340-5.
 24. Fernandes JL, Sampaio RO, Brandão CM, Accorsi TA, Cardoso LF, Spina GS, et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):1040-5.
 25. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(5):1418-24.
 26. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000;102(14):1718-23.
 27. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28(1):233-41, x.
 28. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(1):48-54.
 29. Anastasiadis K, Antonitsis P, Argiriadou H. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass. *Principles of Miniaturized ExtraCorporeal Circulation: Springer; 2013. p. 9-21.*
 30. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002;121(4):1269-77.
 31. Cesnjevar RA, Feyrer R, Walther F, Mahmoud FO, Lindemann Y, von der Emde J. High-risk mitral valve replacement in severe pulmonary hypertension--30 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(4):344-51; discussion 51-2.
 32. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2003;97(4):989-98.

33. McAndrew J, Patel RP, Jo H, Cornwell T, Lincoln T, Moellering D, et al. The interplay of nitric oxide and peroxynitrite with signal transduction pathways: implications for disease. *Semin Perinatol.* 1997;21(5):351-66.
34. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastani S, Laks H, Esmailian F, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1417-24.
35. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(3):406-13.
36. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;125(2):580-6.
37. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2011;1(2):250-8.
38. Mejia JAC, Pinto Jr VC, Barroso HB, Mesquita FA, Carvalho Jr W, Castelo JMB, et al. Baixas doses de óxido nítrico na seleção dos pacientes candidatos a transplante cardíaco com hipertensão pulmonar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(1):28-34.
39. Évora PRB, Viaro F, Oshiro MS, Souza DGd. A utilização do óxido nítrico inalado em cirurgia cardíaca: atualização e análise crítica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* 2002;17(3):221-9.
40. Bizzarro M, Gross I, Barbosa FT. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD005055.
41. Ruan SY, Huang TM, Wu HY, Wu HD, Yu CJ, Lai MS. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2015;19:137.
42. Pérez-Peñate GM, Juliá-Serdà G, Ojeda-Betancort N, García-Quintana A, Pulido-Duque J, Rodríguez-Pérez A, et al. Long-term inhaled nitric oxide plus phosphodiesterase 5 inhibitors for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(12):1326-32.

43. George I, Xydas S, Topkara VK, Ferdinando C, Barnwell EC, Gableman L, et al. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2161-9.
44. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med*. 1998;24(6):631-4.
45. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*. 1991;83(6):2038-47.
46. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):639-46.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDIOTORÁCICAS EM PACIENTES ADULTOS COM HIPERTENSÃO PULMONAR: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

NITRIC OXIDE INHALED IN THE TRANS AND POSTOPERATIVE OF CARDIOTHORACIC SURGERY IN ADULT PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Marcos Ariel Sasso Saraiva¹, Juliani Chaves¹, Marcelo Basso Gazzana¹, Christian
Correa Coronel², Rodrigo Della M³éa Plentz³, Graciele Sbruzzi¹

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

2 Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária

3 Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Autor correspondente

Graciele Sbruzzi, ScD

E-mail: graciele.sbruzzi@ufrgs.br

Rua Felizardo, 750. Bairro Jardim Botânico

CEP: 90690-200

Porto Alegre, RS

Resumo

Fundamento: O óxido nítrico inalatório (NOi) tem sido utilizado para controle e tratamento da hipertensão pulmonar (HP) durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas. Entretanto, seus efeitos comparados a outras medicações vasodilatadoras ainda são controversos.

Objetivo: Revisar sistematicamente os efeitos do óxido nítrico inalatório (NOi) comparado com outras medicações vasodilatadoras administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, sobre variáveis hemodinâmicas e oxigenação, em pacientes com hipertensão pulmonar (HP).

Métodos: Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, além de busca manual em referências de estudos publicados até maio de 2015. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam NOi vs. outras medicações vasodilatadoras (inalatórias ou intravenosas) e que analisaram índice de oxigenação (relação PaO_2/FiO_2) e variáveis hemodinâmicas como pressão média da artéria pulmonar (PMAP), resistência vascular pulmonar (RVP), fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD), saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), pressão média arterial sistêmica (PAM), e resistência vascular sistêmica (RVS).

Resultados: Foram identificados 2.561 artigos, totalizando seis ECRs incluídos. O uso do NOi comparado com outras medicações vasodilatadoras não promoveu alterações na relação PaO_2/FiO_2 , PMAP, RVP, IC, FEVD, SvO_2 , PVC e RVS, entretanto houve redução na FC (-5,47 bpm; IC95%: -10,87 a -0,06) comparado com medicações inalatórias e aumento na PAM (9,30 mmHg; IC95%: 3,94 a 14,65; I^2 : 86%) comparado com medicações vasodilatadoras intravenosas.

Conclusões: O uso do NOi não promoveu alterações na relação PaO_2/FiO_2 e nas variáveis hemodinâmicas comparado com outras medicações vasodilatadoras, exceto na FC onde houve redução e na PAM onde houve aumento, durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas em pacientes com HP.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42014009132

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, Óxido nítrico, Revisão.

Abstract

Introduction: The inhaled nitric oxide (INO) has been used for control and treatment of pulmonary hypertension (PH) during or immediately after cardiothoracic surgery. Although, the effects when compared to other vasodilator medications are still controversial.

Objectives: The purpose of this study was to systematically review the effects of INO compared with other vasodilatory drugs administered during or immediately after cardiothoracic surgeries on hemodynamics and oxygenation variables in patients with PH.

Methods: A systematic research was conducted in the databases Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, in addition a manual search at references of published studies until May 2015. Randomised trials (RCTs) were included, comparing INO vs. other vasodilator medications (inhaled or intravenous), that analyzed the oxygenation index (ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and hemodynamic variables: mean pulmonary artery pressure (MPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), right ventricular ejection fraction (RVEF), mixed venous oxygen saturation (SvO_2), cardiac index (CI), central venous pressure (CVP), cardiac rate (HR), mean systemic arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance (SVR). Results: We identified 2561 articles, being only six ECRs included. The use of NOi compared to other vasodilator medications did not change the ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, MPAP, PVR, CI, RVEF, SvO_2 , CVP e SVR, however there was a reduction in HR (-5,47 bpm; IC95%: -10,87 a -0,06) compared to inhaled medications and increased MAP (9,30 mmHg; IC95%: 3,94 a 14,65; I2: 86%) compared with intravenous vasodilator medications.

Conclusion: The use of INO did not change ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and hemodynamic variables, compared with other vasodilator medications, except HR where has been found a reduction, and MAP where has been found an increasing, during or immediately after thoracic cardiovascular surgery in adult patients with HP.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42014009132

Key words: Pulmonary Hypertension, Nitric Oxide, Revision.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada como pressão média da artéria pulmonar (PMAP) acima de 25 mmHg em repouso e pode ser classificada em cinco grupos: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP por doenças do coração esquerdo, HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia, tromboembólica crônica e HP por mecanismos multifatoriais considerada mista. ⁽¹⁻⁵⁾ A prevalência de HP em alguns casos ainda é desconhecida, porém em pacientes com HP do tipo HAP pode chegar a 2,4 casos/ milhão de habitantes adulto/ano. Em um estudo multicêntrico que avaliou 41.303 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, 149 pacientes apresentavam HP pré-operatória. A HP foi considerada uma variável independente para mortalidade em trinta dias (OR 18.1, IC95% 1.8–187.0) demonstrando ser um fator de risco para mortalidade e morbidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. ⁽⁶⁻⁸⁾

Além disso, os pacientes com HP ao serem submetidos a cirurgias cardíacas apresentam aumento no tempo de internação, custo hospitalar e riscos de complicações cirúrgicas. ⁽⁹⁻¹³⁾ A complicação que cabe destaque é o maior risco de mortalidade perioperatória ou após cirurgias cardiotorácicas, apresentando taxa de mortalidade de 25% em indivíduos com PMAP pré-operatória superior a 30 mmHg. ^(14, 15) A razão para isso, independentemente da etiologia da HP, é o risco de disfunção do ventrículo direito, especialmente depois de encerrada a circulação extracorpórea (CEC). ^(9, 10, 13) Durante as cirurgias cardiotorácicas, a HP possui efeitos deletérios sobre o coração, e pode ser agravada pela CEC, já que essa promove liberação de substâncias vasoativas, redução do óxido nítrico endógeno e pode causar isquemia miocárdica. ^(6, 7, 13) Neste cenário, inotrópicos, vasodilatadores pulmonares, ou inotrópicos com propriedades vasodilatadoras pulmonares são frequentemente usados durante as cirurgias ou imediatamente após a realização destas. ⁽¹⁵⁾

A partir da descoberta do efeito do óxido nítrico sobre a vasculatura pulmonar, estudos observaram que baixas concentrações entre 20 e 30 partículas por milhão (ppm) de óxido nítrico inalado (NOi) eram suficientes para demonstrar significativa redução na PMAP, no trabalho ventricular direito e elevação da relação PaO₂/FiO₂ em pacientes com HP no pós-operatório de cirurgia cardíaca. ^(4, 15-17) O NOi quando inalado comporta-se como um vasodilatador pulmonar seletivo difundindo-se rapidamente através da membrana alvéolo-capilar e provocando relaxamento da musculatura lisa do vaso pulmonar, diminuindo assim a resistência vascular pulmonar (RVP), PMAP, pressão de enchimento do ventrículo direito assim como a pós-carga do mesmo. ^{(12, 15, 18,}

¹⁹⁾ A capacidade do NOi para reduzir a RVP, poupando a resistência sistêmica por sua característica pulmonar seletiva, tem sido explorada em pacientes com disfunção ventricular direita. ^(12, 19) Entretanto, é importante limitar a dose de NOi para o que é clinicamente necessário, porque os efeitos tóxicos do NOi são dose-dependente. Supõe-se que doses mais elevadas de NOi produz metahemoglobinemia e lesão pulmonar primariamente pela oxidação em dióxido de nitrogênio (NO₂), além de possível piora da disfunção ventricular esquerda, rebote da HP ao se suspender a inalação do NO e possibilidade de coagulopatia pelos efeitos antiplaquetários do NO. ^(10, 11, 13-17)

Ainda há na literatura escassez de ensaios clínicos randomizados que examinaram o uso de NOi durante as cirurgias cardiotorácicas em pacientes adultos com HP. Do mesmo modo, não existe um consenso sobre a terapêutica mais efetiva e segura para o manejo desses pacientes. Alguns estudos compararam a administração de NOi com drogas como Prostaciclina, ⁽¹⁴⁾ Iloprosta, ⁽²⁰⁾ e tiveram efeitos positivos no manejo da HP nos desfechos RVP, PMAP, ^(14, 20) e relação PaO₂/FiO₂ a favor da Prostaciclina e Iloprosta, entretanto alguns estudos mostraram que o NOi pode ser efetivo no manejo da HP para os mesmos desfechos. ^(4, 11, 13, 15, 19)

Assim, existem resultados conflitantes na literatura quando comparado o efeito do NOi e de outras medicações vasodilatadoras para o controle ou redução da HP durante cirurgias cardiotorácicas. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do NOi administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas, comparados com outras medicações vasodilatadoras (inalatórias e intravenosas), sobre variáveis hemodinâmicas e oxigenação em pacientes com HP.

2. MÉTODOS

Este estudo foi registrado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o número: 48492715.5.0000.5327, e no Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42014009132 (Anexo A).

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que utilizaram o tratamento com NOi comparado com outras medicações vasodilatadoras (inalatórias ou intravenosas, como prostaglandina, prostaciclina, nitroprussiato de sódio e milrinona) administrado durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas (como troca valvar, transplantes cardíacos e pulmonares e colocação de dispositivos de assistência ventricular) ainda em ventilação mecânica em pacientes adultos com HP. Os desfechos analisados foram relação PaO_2/FiO_2 , e variáveis hemodinâmicas: PMAP, RVP, fração de ejeção de ventrículo direito (FEVD), saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), Índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), pressão média arterial sistêmica (PAM) e resistência vascular sistêmica (RVS). Foram considerados critérios de exclusão: estudos realizados em caráter ambulatorial, administração de NOi fora da ventilação mecânica, placebo como grupo comparador, avaliação hemodinâmica não realizada por cateterismo cardíaco, estudos publicados somente como resumo.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE (via PubMed), Lilacs, PEDro e Embase. Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos publicados sobre o assunto. A busca foi realizada do início das bases até maio de 2015, e não houve restrição de idioma nessa fase. Foram utilizados os seguintes termos Mesh: “*hypertension, pulmonary*”, “*nitric oxide*”, associados a seus termos sinônimos, e a uma lista de termos sensíveis para busca de ECRs. ⁽²¹⁾ A estratégia de busca completa utilizada no PubMed pode ser observada na Tabela 1.

Seleção dos estudos

Primeiramente, dois revisores independentes analisaram os títulos e os resumos de todos os estudos identificados. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram submetidos à avaliação do texto completo. Nessa fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os textos completos e fizeram a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Qualquer divergência entre os revisores era resolvida por consenso ou um terceiro revisor. Nessa fase, artigos em outros idiomas que português, inglês, espanhol e francês foram excluídos.

Extração dos dados

Utilizando um formulário padronizado, os mesmos dois revisores extraíram de cada ECR elegível as seguintes características: autor, ano de publicação, número de pacientes, média de idade em ambos os grupos, intervenções e dosagens utilizadas pelos grupos, tempo de intervenção e momento da intervenção. As médias e desvios padrões dos seguintes desfechos também foram extraídos: primários: PMAP (mmHg), relação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e RVP ($\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) secundários: PAM (mmHg), FEVD (%), SvO_2 (%), IC ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$), PVC (mmHg), FC (batimentos/minutos) e RVS ($\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$).

Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de forma descritiva por dois revisores de forma independente e foram consideradas as seguintes características de acordo com a Colaboração Cochrane: geração da sequência de randomização, sigilo de alocação, cegamento, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise por intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões. Estudos sem uma clara descrição dessas características foram considerados como não claros ou não informados.

Análise estatística

As estimativas do efeito foram obtidas comparando as médias do momento basal ao final do estudo para cada grupo, e foram expressas como a diferença média ponderada entre os grupos. Os estudos que não foram possíveis calcular o desvio padrão da diferença entre as médias foram imputados através da média aritmética dos desvios padrões entre os estudos que avaliaram os desfechos separados por grupos: intervenção e controle. Os cálculos foram realizados utilizando um modelo de efeito randômico. Considerou-se significativo um valor alfa = 0,05 e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada através do teste Q de *Cochran* e do teste de inconsistência (I^2), em que valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises foram conduzidas usando o software *Review Manager 5.2 (Cochrane Collaboration) (Cochrane Handbook for Systematic Review and Intervention)*.⁽²²⁾

Para todos os desfechos, foi realizada uma comparação entre NOi vs. outras medicações vasodilatadoras (inalatórias ou intravenosas), e análises de sensibilidade foram conduzidas considerando o tipo de medicação vasodilatadora comparada ao NOi, em que cálculos foram refeitos comparando NOi vs. medicações intravenosas e NOi vs. medicações inalatórias. Essas análises de sensibilidade foram utilizadas também para explorar a heterogeneidade estatística entre os estudos.

3. RESULTADOS

3.1 Descrições dos estudos

De 2.561 citações potencialmente relevantes encontradas na busca realizada, 55 artigos foram recuperados para a análise detalhada do artigo completo. Porém, somente seis artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e foram incluídos, totalizando 189 pacientes (100 pacientes submetidos a tratamento com NOi e 96 pacientes que receberam outra medicação vasodilatadora). A figura 1 demonstra o fluxograma dos estudos incluídos e a Tabela 2 resume as características desses estudos.

A administração do NOi foi realizada em quatro artigos no trans-operatório^(13, 15, 20, 23) e dois artigos no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca,^(4, 14) logo após a saída da perfusão cardíaca e na presença de estabilidade hemodinâmica. Todos os pacientes incluídos apresentavam HP antes da cirurgia. O procedimento cardíaco mais

prevalente entre os estudos foi a cirurgia de troca valvar, ^(4, 13, 14, 15, 20) seguido de transplante pulmonar ⁽²³⁾ e outras cirurgias cardiotorácicas: reconstrução valvar, ^(4, 14, 20) troca valvar aórtica, ^(4, 20) cirurgia de revascularização do miocárdio, ^(4, 13, 14, 15, 20) tromboendarterectomia de artéria pulmonar ⁽⁴⁾ e fechamento septo atrial. ⁽⁴⁾ A dose de NOi mais utilizada foi de 20 ppm, variando entre 10 e 40 ppm e a duração média da administração foi de 21 minutos. Em relação às medicações vasodilatadoras comparadas, os estudos utilizaram Prostaciclina ^(14, 23) e Iloprostá, ⁽²⁰⁾ administração inalatória, e Milrinona, ^(13, 15) Prostaglandinas ⁽⁴⁾ e Nitroprussiato de Sódio, ⁽¹⁴⁾ administração intravenosa. ^(4, 13, 15)

3.2 Riscos de viés

Dos seis estudos incluídos, 17% relataram cegamento do avaliador dos desfechos, 17% apresentaram alocação sigilosa e nenhum utilizou análise por intenção de tratar, demonstrando alto risco de viés para essas características. Ainda, 50% apresentaram geração de sequência aleatória (moderado risco de viés), e 67% dos estudos desprezaram perdas de seguimentos e exclusões, apresentando baixo risco de viés para essa característica (Tabela 3).

3.3 Efeitos das intervenções

Pressão média da artéria pulmonar

Quatro estudos avaliaram a PMAP comparando a administração de NOi e outras medicações vasodilatadoras como Prostaciclina, ⁽¹⁴⁾ Prostaglandina, ⁽⁴⁾ Milrinona, ⁽¹⁵⁾ Iloprostá. ⁽²⁰⁾ Analisando esses estudos conjuntamente não houve diferença significativa entre as intervenções (0,40 mmHg; IC95%: -1,90 a 2,70; I²: 0%). Realizando análises de sensibilidade em relação ao tipo de medicação vasodilatadora, também não foram observadas diferenças entre as intervenções: NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 14, 15) (-1,31mmHg; IC95%: -4,61 a 2,0; I²: 0%) e NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20) (2,30 mmHg; IC95%: -0,65 a 5,25; I²: 0%). Não foi observada heterogeneidade nessas análises (Figura 2).

Relação PaO₂/FiO₂

Três estudos ^(4, 20, 23) avaliaram a relação PaO₂/FiO₂ comparando NOi vs. outras medicações vasodilatadoras (Prostaglandina, ⁽⁴⁾ Iloprostá, ⁽²⁰⁾ Prostaciclina ⁽²³⁾)

Analisando esses estudos em conjunto, não houve diferença entre as intervenções (-4,48; IC95%: -36,81 a 27,85; I^2 : 0%). Realizando análise de sensibilidade e retirando o estudo que utilizou medicação inalatória, ⁽⁴⁾ não foi observada diferença entre as intervenções (-20,61; IC95%: -68,53 a 27,32; I^2 : 0%) (Figura 3).

Resistência vascular pulmonar

Cinco estudos ^(4, 13-15, 20) avaliaram a RVP. Analisando conjuntamente os estudos, também não houve diferença nessa variável (-22,51 dynes·sec·cm⁻⁵; IC95%: -119,57 a 74,56; I^2 : 0%). Comparando o NOi vs. somente medicações intravenosas ^(4, 13-15) também não foi observado diferença entre as intervenções (-69,83 dynes·sec·cm⁻⁵; IC95%: -195,67 a 56,01; I^2 : 0%), mesmo comportamento observado comparando NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20) (37,79 dynes·sec·cm⁻⁵; IC95%: -96,02 a 171,60; I^2 : 0%) (Figura 4).

Fração de ejeção de ventrículo direito

Três estudos avaliaram a FEVD e todos compararam o NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 13, 15), sendo que não houve diferença nessa comparação (1,16%; IC95%: -0,73 a 3,05; I^2 : 0%) (Figura 5).

Saturação venosa mista de oxigênio

Quatro estudos ^(4, 14, 20, 23) avaliaram essa variável. Analisando os estudos em conjunto, não foi observada diferença entre as intervenções (1,68%; IC95%: -3,88 a 7,24; I^2 : 0%). Nas análises de sensibilidade em relação ao tipo de medicação vasodilatadora, também não foram encontradas diferenças entre as intervenções: NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 14) (1,95%; IC95%: -6,57 a 10,47; I^2 : 0%) e NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20, 23) (2,25%; IC95%: -3,87 a 8,37; I^2 : 0%) (Figura 6).

Índice cardíaco

Cinco estudos ^(4, 13, 15, 20, 23) avaliaram o IC. Tanto na análise dos estudos em conjunto (-0,05 L.min⁻¹.m⁻²; IC95%: -0,23 a 0,13; I^2 : 36%), quanto nas análises de sensibilidade em relação ao tipo de medicação vasodilatadora NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 13, 15) (-0,09 L.min⁻¹.m⁻²; IC95%: -0,32 a 0,15; I^2 : 67%) e NOi vs. medicações inalatórias ^(20, 23) (0,00 L.min⁻¹.m⁻²; IC95%: -0,28 a 0,28; I^2 : 0%), não foram encontradas diferenças entre as intervenções (Figura 7).

Pressão venosa central

Quatro estudos ^(4, 14, 20, 23) avaliaram a PVC. Tanto na análise dos estudos em conjunto (0,52 mmHg; IC95%: -0,45 a 1,49; I²: 0%), quanto nas análises de sensibilidade em relação ao tipo de medicação vasodilatadora NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 14) (0,44 mmHg; IC95%: -0,61 a 1,48; I²: 0%) e NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20, 23) (0,23 mmHg; IC95%: -1,00 a 1,45; I²: 0%) não foram observadas diferenças entre as intervenções (Figura 8).

Frequência cardíaca

Cinco estudos ^(4, 13-15, 20) avaliaram a FC. Na comparação NOi vs. todas medicações não houve diferença entre os grupos (-3,73 batimentos/ minutos; IC95%: -7,57 a 0,12; I²: 0%), mesmo comportamento observado na análise de sensibilidade entre o NOi e as medicações intravenosas ^(4, 13-15) (-3,21 batimentos/ minutos; IC95%: -8,23 a 1,81; I²: 19%). Porém, na análise de sensibilidade entre os estudos que compararam o NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20) foi observado que o uso do NOi reduziu significativamente a FC (-5,47 batimento/ minutos; IC95%: -10,87 a -0,06; I²: 0%) (Figura 9).

Pressão arterial média sistêmica

Seis estudos ^(4, 13-15, 20, 23) avaliaram a PAM. Analisando os estudos em conjunto foi observado que o NOi vs. todas medicações não houve diferença entre os grupos (4,43 mmHg; IC95%: -1,48 a 10,34; I²: 90%). Porém, na análise de sensibilidade entre os estudos que compararam o NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 13-15) o NOi promoveu um aumento significativo na PAM (9,30 mmHg; IC95%: 3,94 a 14,65; I²: 86%) e na análise de sensibilidade para medicação intravenosa comparadora ^(4, 14, 15) apresentou uma menor heterogeneidade (10,49 mmHg; IC95%: 8,40 a 12,57; I²: 2%), o que não ocorreu na comparação entre NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20, 23) (0,68 mmHg; IC95%: -17,11 a 18,46; I²: 97%) (Figura 10).

Resistência vascular sistêmica

Quatro estudos ^(4, 14, 15, 20) avaliaram RVS. Tanto na análise dos estudos em conjunto (72,24 dynes·sec·cm⁻⁵; IC95%: -153,29 a 297,78; I²: 57%), quanto nas análises de sensibilidade NOi vs. medicações intravenosas ^(4, 14, 15) (244,80 dynes·sec·cm⁻⁵; IC95%: -39,27 a 528,87; I²: 35%) e NOi vs. medicações inalatórias ^(14, 20) (-68,11

$\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$; IC95%: -398,93 a 262,71; I^2 : 69%), não foram observadas diferenças entre as intervenções (Figura 11).

4. DISCUSSÃO

O controle das variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tem um papel importante no prognóstico de indivíduos com HP submetidos a cirurgias cardiotorácicas. No presente estudo foi observado que o uso do NOi não promoveu alterações na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e nas variáveis hemodinâmicas, exceto na FC onde houve redução comparado com medicações inalatórias e na PAM onde houve aumento comparado com medicações intravenosas. Cabe salientar que, no nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que revisou sistematicamente e realizou metanálise sobre o uso do NOi em pacientes adultos com HP após cirurgias cardiotorácicas.

Estudos demonstram que a redução induzida por medicações vasodilatadoras nos valores da RVP e/ou na PMAP é preditora de sobrevida a longo prazo nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. ⁽²⁴⁻²⁷⁾ Dentre as variáveis hemodinâmicas cabe salientar a RVP que é uma variável derivada da pressão da artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar e do débito cardíaco, considerada para prever o efeito no tratamento da HP. ^(13, 15, 17, 26, 27) Valores elevados estão associados a um prognóstico desfavorável em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e pulmonares, principalmente para o transplante de coração e pulmão. Estudos que correlacionaram a RVP diretamente com a gravidade das alterações nas trocas gasosas em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ^(20, 28) estimularam inúmeras pesquisas na busca de um vasodilatador pulmonar seletivo para o controle da RVP, demonstrando a importância desta variável no prognóstico desses indivíduos. ^(13, 15, 26, 27)

Em nossa revisão, quando analisados os estudos que avaliaram a RVP, a PMAP, a FEVD, foi observado que todas as medicações diminuíram as variáveis RVP e PMAP, e na variável FEVD houve um aumento, porém sem significância estatística. Em nosso estudo não houve diferença nessas variáveis quando comparado o NOi a outras medicações vasodilatadoras intravenosas e inalatórias. Os resultados poderiam ser explicados através da forma de ação do NOi que difunde-se sobre a membrana alvéolo-capilar, ativa a enzima 3', 5' guanidil monofosfato cíclico (GMPC) e causa vasodilatação da vasculatura pulmonar. ^(17, 25-27, 29-31) Enquanto a Prostaglandina e o Iloprost, por exemplo, ao estimular a via adenilato ciclase causa um aumento intracelular de adenosina-3', 5'-monofosfato ^(20, 25-27, 29-32) e leva a vasodilatação dos

capilares pulmonares, conseqüentemente reduzindo os valores de RVP, PMAP e o trabalho ventricular direito. Visto que durante a cirurgia cardíaca ocorrem muitas alterações que levam a produção de vasoconstritores pulmonares como o tromboxane resultante da agregação plaquetária e leucocitária, liberação de substâncias vasoativas e redução do óxido nítrico endógeno que podem levar a isquemia miocárdica, ou agravar a HP, esta última disfunção aumenta a pós-carga do VD e o risco de disfunção do mesmo refletindo em um pior prognóstico para os indivíduos. ^(4, 19, 29-34) O controle das variáveis RVP, PMAP e FEVD são necessários para prevenir efeitos adversos e o risco de mortalidade no pós-operatório. ^(4, 23, 32-36) Observa-se que tanto o NOi quanto as medicações vasodilatadoras intravenosas e inalatórias apesar das vias de ação diferentes são eficazes para o controle das variáveis hemodinâmicas. ^(4, 23, 32-36) O tratamento com NOi pode ser uma alternativa interessante em procedimentos cardiotorácicos como transplante de coração visto que uma elevação aguda na pressão da artéria pulmonar aumenta o risco de disfunção do ventrículo direito e representa um aumento em 19% das mortes precoces após o procedimento cardíaco. ⁽³²⁻³⁶⁾ Os nossos achados vão ao encontro dos resultados do estudo que avaliou o NOi vs. tratamento convencional no pós-operatório em lactentes e crianças com doença coronariana e HP e não encontrou diferença nas variáveis hemodinâmicas e mortalidade entre NOi vs. tratamento convencional. ⁽³⁵⁾

Na variável PAM, este estudo demonstrou que a comparação NOi vs. todas as medicações não apresentou diferença com uma heterogeneidade alta. As medicações vasodilatadoras intravenosas causaram maior redução quando comparado com o NOi, porém com uma heterogeneidade alta entre os estudos. Quando realizada análise de sensibilidade para a medicação intravenosa comparadora verificou-se um maior aumento da PAM a favor do NOi com uma heterogeneidade baixa. Alguns estudos quando realizaram a administração de medicações intravenosas para o controle da HP como Sildenafil, Milrinona apresentaram um efeito sistêmico mínimo ou insignificante demonstrando que conforme a dose é possível ter efeitos preferencialmente no endotélio pulmonar. ^(13, 14, 15, 25, 36) Entretanto cabe comentar os cuidados durante a administração de medicações vasodilatadoras, pois já está documentado o risco de uma resposta hipotensora indesejada e conseqüente diminuição da perfusão coronariana, logo piorando a função ventricular direita, ^(4, 11, 13, 15) principalmente em pacientes hemodinamicamente instável. Isto não ocorre com a administração do NOi

demonstrando ser um vasodilatador pulmonar seletivo, efeito este bem documentado na literatura e demonstrado no presente estudo. ^(4, 24, 26, 27)

No desfecho FC, foi observado que o NOi promoveu uma redução nessa variável comparado com medicações inalatórias. Essa redução pequena, porém significativa, poderia ser consequência da redução na pré-carga e pós-carga do ventrículo direito, o que causaria uma redução na demanda cardíaca refletida na queda da FC. ^(12, 17-19)

Também não foram observadas diferenças entre o NOi e outras medicações em relação a SvO₂ e a relação PaO₂/FiO₂. Isso também foi observado em um estudo que revisou sistematicamente o efeito do NOi vs. tratamento convencional de lactantes e crianças com HP no pós-operatório de cirurgia cardíaca e que não encontrou diferença entre as intervenções no desfecho relação PaO₂/FiO₂. ⁽³⁵⁾ Segundo fator que cabe comentário é que nessa análise o menor valor basal da relação PaO₂/FiO₂ foi de 279. Isso poderia minimizar o efeito estatístico já que um estudo que comparou 25 pacientes e que não encontrou diferença na relação PaO₂/FiO₂, discutiu que os pacientes que tiveram valores basais de 150 foram os que aumentaram essa variável em 50%. ⁽²⁸⁾ Isso pode justificar que pacientes mais graves tenham um benefício maior e talvez por isso nossa revisão não tenha encontrado melhora significativa na oxigenação. ^(24, 28, 36)

Os resultados são importantes, pois ambas as intervenções tem suas peculiaridades, o NOi necessita de monitoração dos níveis inalados durante a administração, apresenta efeito tóxico, necessita de espaço físico para um cilindro com NO e treinamento da equipe para montagem e administração. Por outro lado, as medicações como Prostaglandina e Iloprost, Prostaciclina, Sildenafil e Milrinona apresentam um custo mais elevado para o tratamento dos pacientes com HP e não são todos os centros que dispõem desses medicamentos, principalmente no Brasil. ^(27, 36)

Um dado importante é que somente um estudo avaliou os efeitos adversos ou intercorrências na administração do NOi vs. Prostaciclina inalatória. Entretanto, foi relatado não ter ocorrido nenhum efeito adverso ou intercorrência na administração de ambos os tratamentos. ⁽²³⁾ Um estudo avaliou os níveis de meta-hemoglobina (MetHb) e observou um aumento nos valores do grupo que recebeu NOi 0,64% para 1,06% e o máximo valor medido de 1,55%. ⁽⁴⁾ Estes resultados demonstram a importância do cuidado com a dose administrada de NOi. Em uma revisão sistemática sobre o risco de disfunção renal associada à terapia com NOi em pacientes com e sem SDRA houve um aumento do risco de lesão renal aguda em comparação com os controles (RR, 1,4, IC 95% 1,06-1,83). ⁽³⁷⁾ Na análise estratificada, uma dose cumulativa alta de NOi aumentou

significativamente o risco de lesão renal aguda (RR, 1,52, IC 95% 1,14-2,02), entretanto as doses-cumulativas médias e baixas não tiveram esse efeito (RR, 0,64, IC 95% 0,23-1,81 e RR, 0,56, 95% CI, 0,11-2,86), respectivamente. ⁽³⁷⁾

Neste cenário, o NOi pode ser uma alternativa para pacientes com HP durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas pois seu efeito é seletivo, mas é necessário um controle da dose e tempo de aplicação. ^(17, 24, 29, 30)

Pontos fortes e limitações da revisão

Esse estudo apresenta pontos metodológicos fortes, como a realização de uma busca bibliográfica, sensível, abrangente e sistemática, com critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis, realizada por dois revisores independentemente. A seleção dos estudos, extração dos dados e análise do risco de viés dos artigos incluídos também foi realizada por dois revisores independentes. A realização de metanálise é outro ponto forte que aumenta o poder da relevância desse estudo.

Como limitação, os ECRs incluídos apresentaram várias limitações metodológicas, pois nenhum estudo completava todos os itens na avaliação do risco de viés, e isso pode afetar diretamente os resultados da nossa revisão sistemática. Outra limitação foi a heterogeneidade entre as comparações com o NOi e diferentes doses e tempo de administração. Nos estudos avaliados, a dosagem de NOi variou de 10 a 40 ppm e foi comparado com vários fármacos intravenosos e/ou inalatórios que são indicados para o manejo da HP.

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que o NOi comparado com medicações vasodilatadoras promoveu redução na FC, sem alterações nas demais variáveis hemodinâmicas e de oxigenação, em pacientes com HP durante ou após cirurgias cardiotorácicas, porém, as medicações vasodilatadoras apresentaram maior redução na PAM quando comparado com o NOi. Devido à imprecisão dos dados, novos estudos são necessários para confirmação dos achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
3. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
4. Schmid ER, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(5):1108-15.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2015:ehv317.
6. D'Errigo P, Biancari F, Maraschini A, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F. Thirty-day mortality after coronary artery bypass surgery in patients aged <50 years: results of a multicenter study and meta-analysis of the literature. *J Card Surg*. 2013;28(3):207-11.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
8. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
9. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Ignarro LJ. Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1775-80.
10. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Détruit H, Bosson C, et al. Endogenous nitric oxide production and atrial natriuretic peptide biological activity in infants undergoing cardiac operations. *Crit Care Med*. 1997;25(6):1063-70.

11. Matamis D, Pampori S, Papathanasiou A, Papakonstantinou P, Tsagourias M, Galiatsou E, et al. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension: acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):47-53.
12. Fernandes JL, Sampaio RO, Brandão CM, Accorsi TA, Cardoso LF, Spina GS, et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):1040-5.
13. Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth.* 2001;13(4):281-6.
14. Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavalle C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7(2):119-23.
15. Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(1):12-7.
16. Hayward CS, Kelly RP, Macdonald PS. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. *Cardiovasc Res.* 1999;43(3):628-38.
17. Bhatraju P, Crawford J, Hall M, Lang JD. Inhaled nitric oxide: Current clinical concepts. *Nitric Oxide.* 2015;50:114-28.
18. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1998;26(1):15-23.
19. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):340-5.
20. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary

- hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(3):406-13.
21. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
 22. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Wiley Online Library; 2008.
 23. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastani S, Laks H, Esmailian F, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1417-24.
 24. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):176-82.
 25. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;125(2):580-6.
 26. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2011;1(2):250-8.
 27. Benedetto M, Romano R, Baca G, Sarridou D, Fischer A, Simon A, et al. Inhaled nitric oxide in cardiac surgery: Evidence or tradition? *Nitric Oxide.* 2015;49:67-79.
 28. Shtabnitskiy V, Chuchalin A. Nitric oxide for ARDS and severe hypoxemic respiratory failure: Causes of non-responding. *European Respiratory Journal.* 2013;42(Suppl 57):P2424.
 29. Pérez-Peñate GM, Juliá-Serdà G, Ojeda-Betancort N, García-Quintana A, Pulido-Duque J, Rodríguez-Pérez A, et al. Long-term inhaled nitric oxide plus phosphodiesterase 5 inhibitors for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(12):1326-32.
 30. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation.* 1991;83(6):2038-47.

31. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):639-46.
32. Jolliet P, Bulpa P, Thorens JB, Ritz M, Chevrolet JC. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. *Thorax.* 1997;52(4):369-72.
33. George I, Xydas S, Topkara VK, Ferdinando C, Barnwell EC, Gableman L, et al. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. *The Annals of thoracic surgery.* 2006;82(6):2161-9.
34. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002;121(4):1269-77.
35. Bizzarro M, Gross I, Barbosa FT. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD005055.
36. Hoeper MM, Simon R, Gibbs J. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):450-7.
37. Ruan SY, Huang TM, Wu HY, Wu HD, Yu CJ, Lai MS. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2015;19:137.

TABELAS:**Tabela 1. Estratégia de busca utilizada no Pubmed**

#4	((#1) AND #2) AND #3
#3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:no exp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))
#2	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "Pulmonary Hypertension" OR "Ayerza Syndrome" OR "Syndrome, Ayerza" OR "Ayerza's Syndrome" OR "Ayerzas Syndrome" OR "Ayerza-Arrilaga Syndrome" OR "Ayerza Arrilaga Syndrome" OR "Syndrome, Ayerza-Arrilaga" OR "pulmonary arterial hypertension"
#1	"Nitric Oxide"[Mesh] OR "nitric oxide" OR "Oxide, Nitric" OR "Mononitrogen Monoxide" OR "Monoxide, Mononitrogen" OR "Nitrogen Monoxide" OR "Monoxide, Nitrogen" OR "Endogenous Nitrate Vasodilator" OR "Nitrate Vasodilator, Endogenous" OR "Vasodilator, Endogenous Nitrate" OR "Nitric Oxide, Endothelium-Derived" OR "Endothelium-Derived Nitric Oxide" OR "Nitric Oxide, Endothelium Derived" OR "inhaled nitric oxide"

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

ESTUDO (ano)	Pacientes (n) I/C	Idade (média ± DP) I/C	Tipo de cirurgia/ momento da administração do NOi	Intervenção e dosagem - Grupo Intervenção	Intervenção e dosagem - Grupo Controle	Tempo de intervenção I/C	Desfechos avaliados
Fattouch, 2006	22/18	63±9/62±8	Pós-operatório de valva mitral/ pós-operatório imediato	NO inalado 20 ppm	Prostaciclina 10 µg/mL/Nitroprussiato de Sódio 2.5 a 25 ng/Kg/min	30/30 minutos	PMAP, RVP, SvO ₂ , PVC, FC, PAM, RVS
Khan, 2009	14/11	59±10/59±10	Transplante de coração e pulmão/ intra-operatório	NO inalado 20 ppm	Prostaciclina 20.000 ng/mL	30/30 minutos	Relação PaO ₂ /FiO ₂ , SvO ₂ , IC, PVC, PAM

Schmid, 1999	14/14	Não informa	Cirurgia cardíaca/ Pós-operatório imediate	NO inalado 40 ppm	Prostaglandina 0.1 mg. K. min injetável	20/15-20 minutos	PMAP, Relação PaO ₂ /FiO ₂ , RVP, FEVD, SvO ₂ , IC, PVC, FC, PAM, RVS
Solina, 2000	15/15	73±11/66±12	Cirurgia cardíaca/ intra-operatório	NO inalado 20 ppm	Milrinona 50 µg/kg	24/24 horas	PMAP, RVP, FEVD, IC, FC, PAM, RVS
Solina, 2001	12/15	70±12/66±12	Cirurgia cardíaca/ intra-operatório	NO inalado 20 ppm	Milrinona 50 mg/kg	15 minutos, não deixa claro	RVP, FEVD, IC, FC, PAM
Winterhalter, 2008	23/23	68 ±10/69 ±8	Cirurgia cardíaca/ intra-operatório	NO inalado 20 ppm	Iloprosta 20 microgramas	30/ 4-6 minutos	PMAP, Relação PaO ₂ /FiO ₂ , RVP, SvO ₂ , IC, PVC, FC, PAM,

I/C: intervenção/controle, PMAP: pressão média da artéria pulmonar, RVP: resistência vascular pulmonar, Relação PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação, CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. NO: Óxido Nítrico, DAVE: Dispositivo Assistência Ventricular Esquerda, IC: Índice cardíaco, FC: Frequência cardíaca, PAM: Pressão arterial média, SvO₂: Saturação venosa mista de oxigênio, FEVD: Fração de ejeção de ventrículo direito, PVC: Pressão venosa central.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés

ESTUDO	Geração da sequencia aleatória	Alocação sigilosa	Cegamento	Cegamento avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise por intenção de tratar
Fattouch, 2006	NI	NI	S	S	S	N
Khan, 2009	NI	NI	NI	NI	S	N
Schmid, 1999	NI	NI	NI	NI	S	N
Solina, 2000	S	NI	NI	N	N	N
Solina, 2001	S	NI	NI	NI	N	N
Winterhalter, 2008	S	S	NI	NI	S	N

NI: Não informado, S: Sim, N: Não.

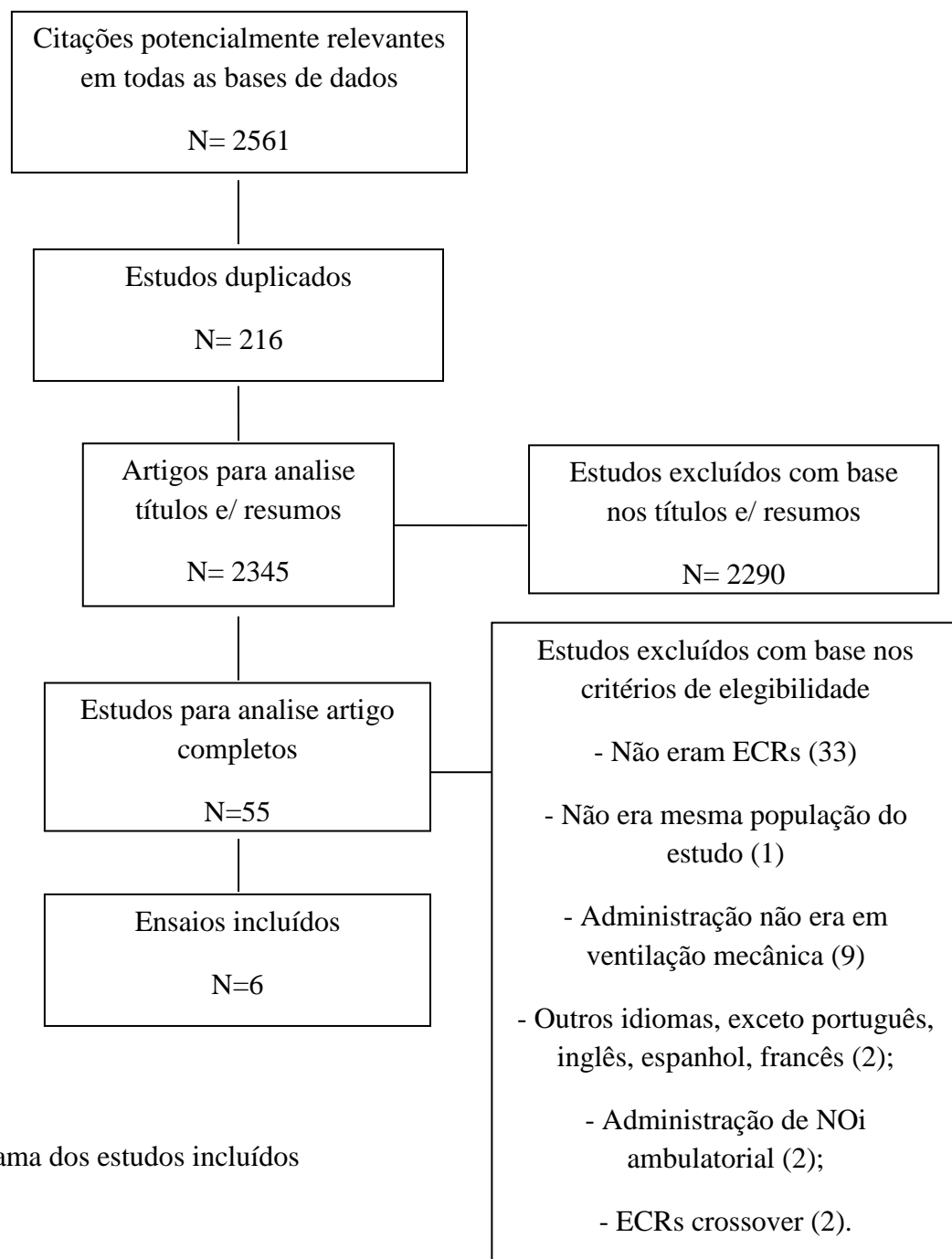
Figuras:

Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos

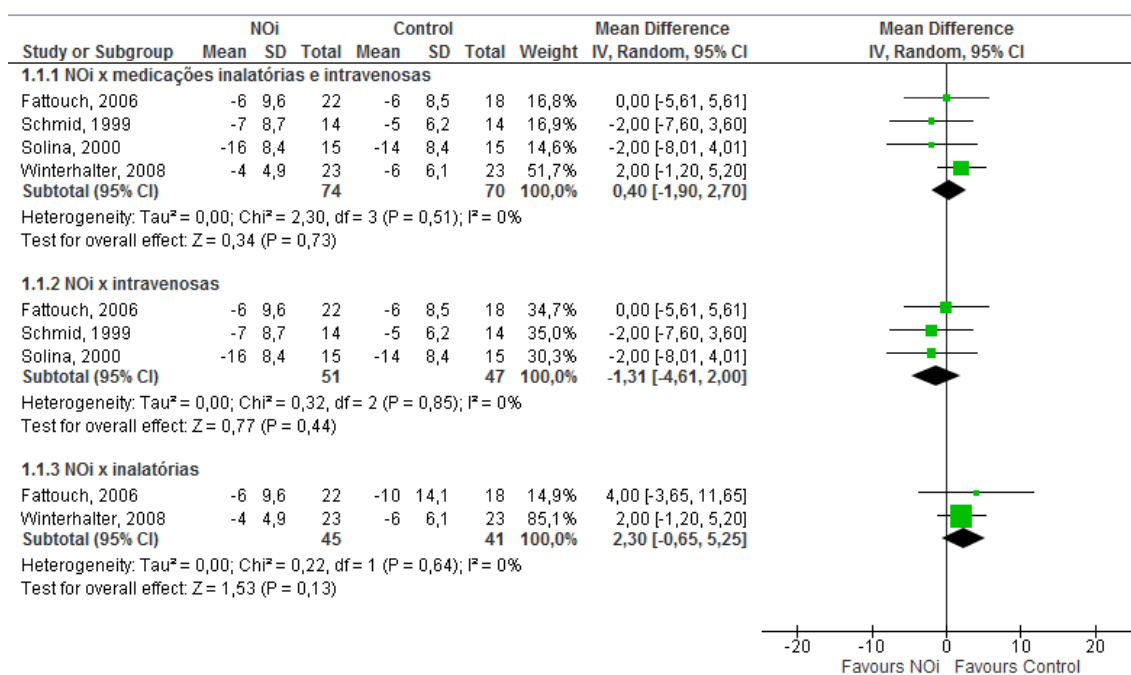


Figura 2. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre pressão média da artéria pulmonar.

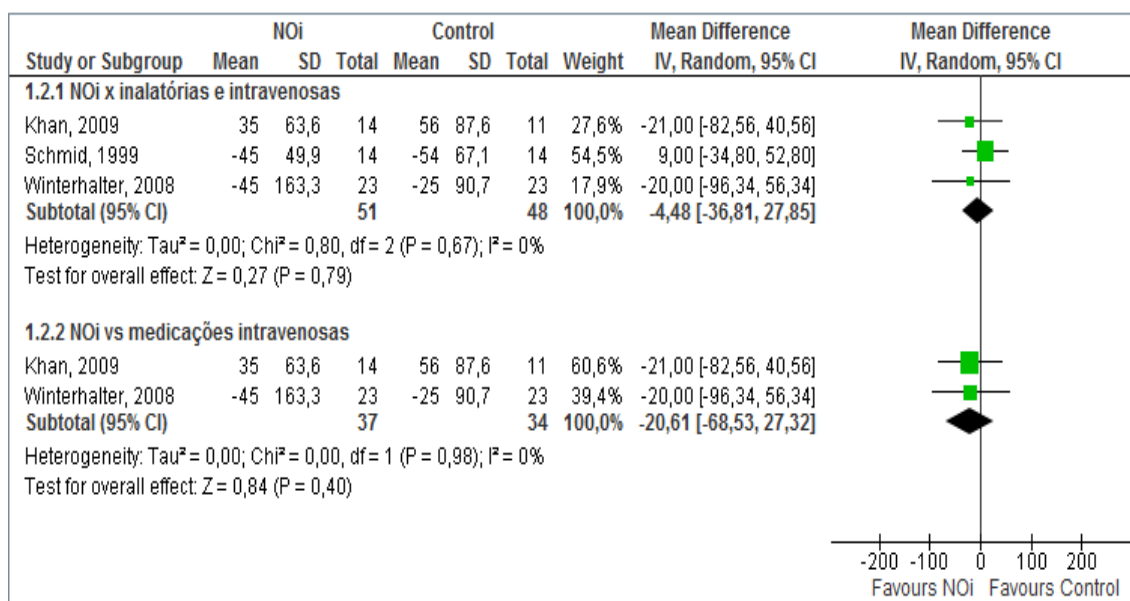


Figura 3. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre a relação PaO₂/FiO₂.

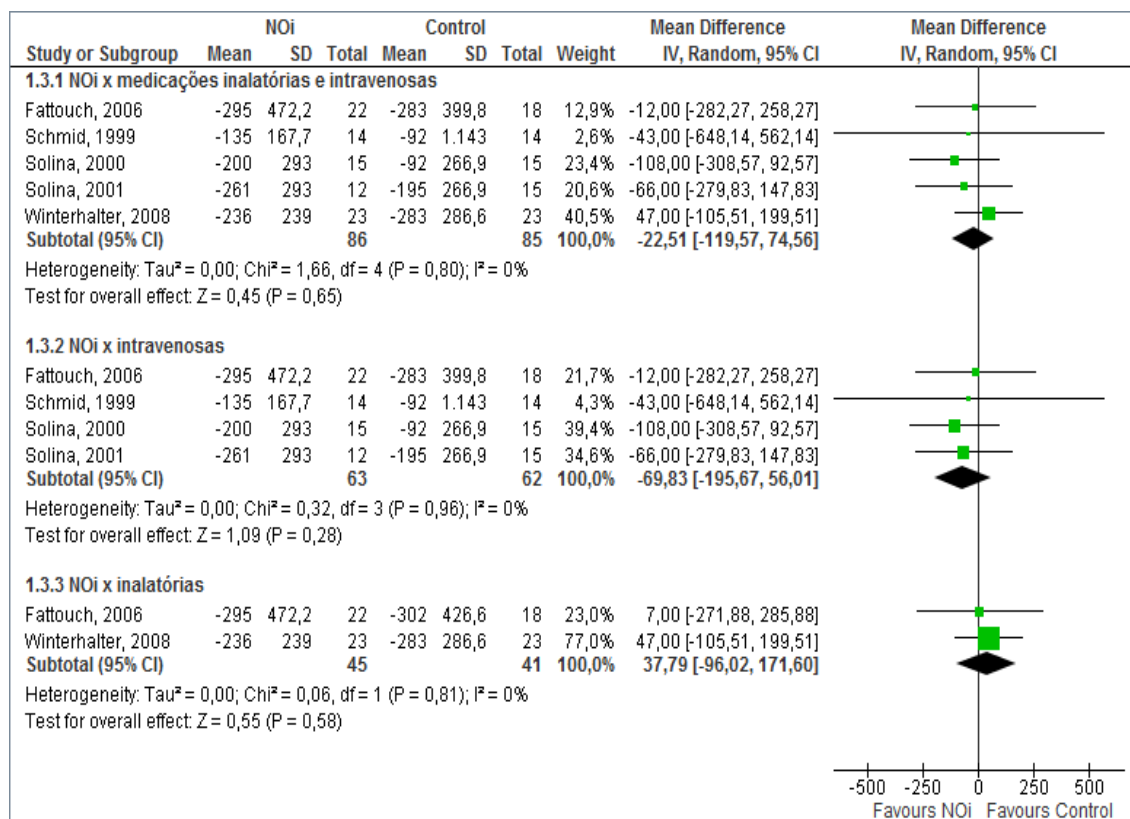


Figura 4. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre a resistência vascular pulmonar.

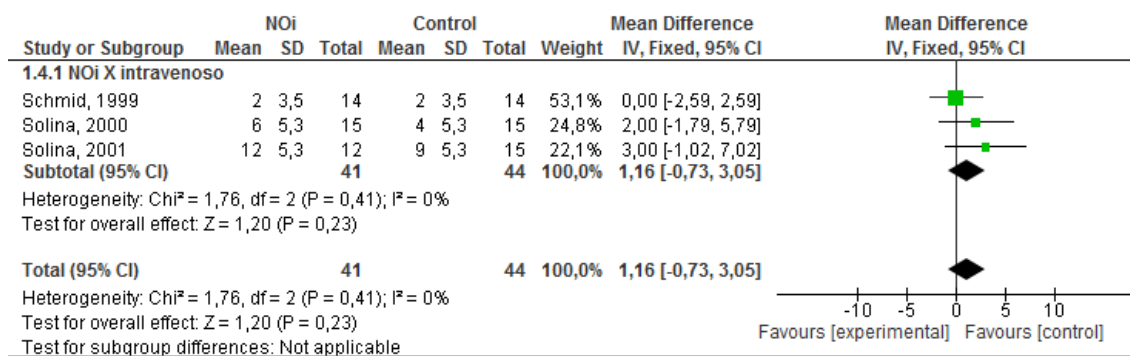


Figura 5. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre a fração de ejeção de ventrículo direito.

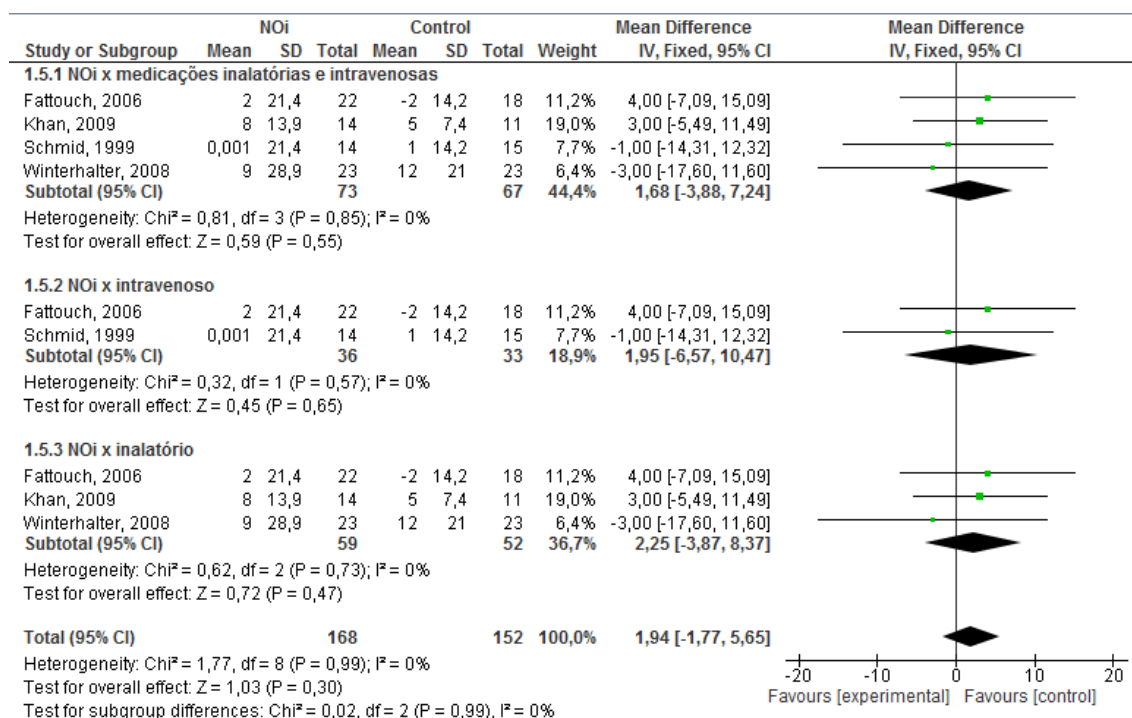


Figura 6. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre a saturação venosa mista de oxigênio.

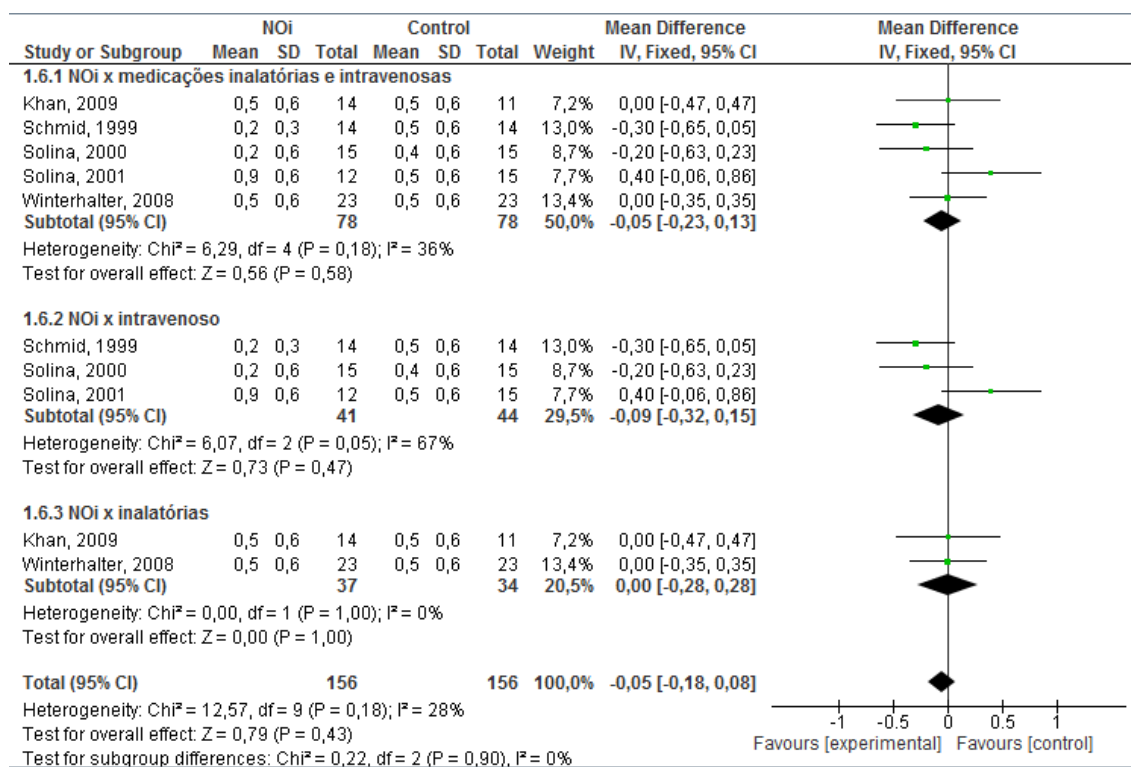


Figura 7. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre o índice cardíaco.

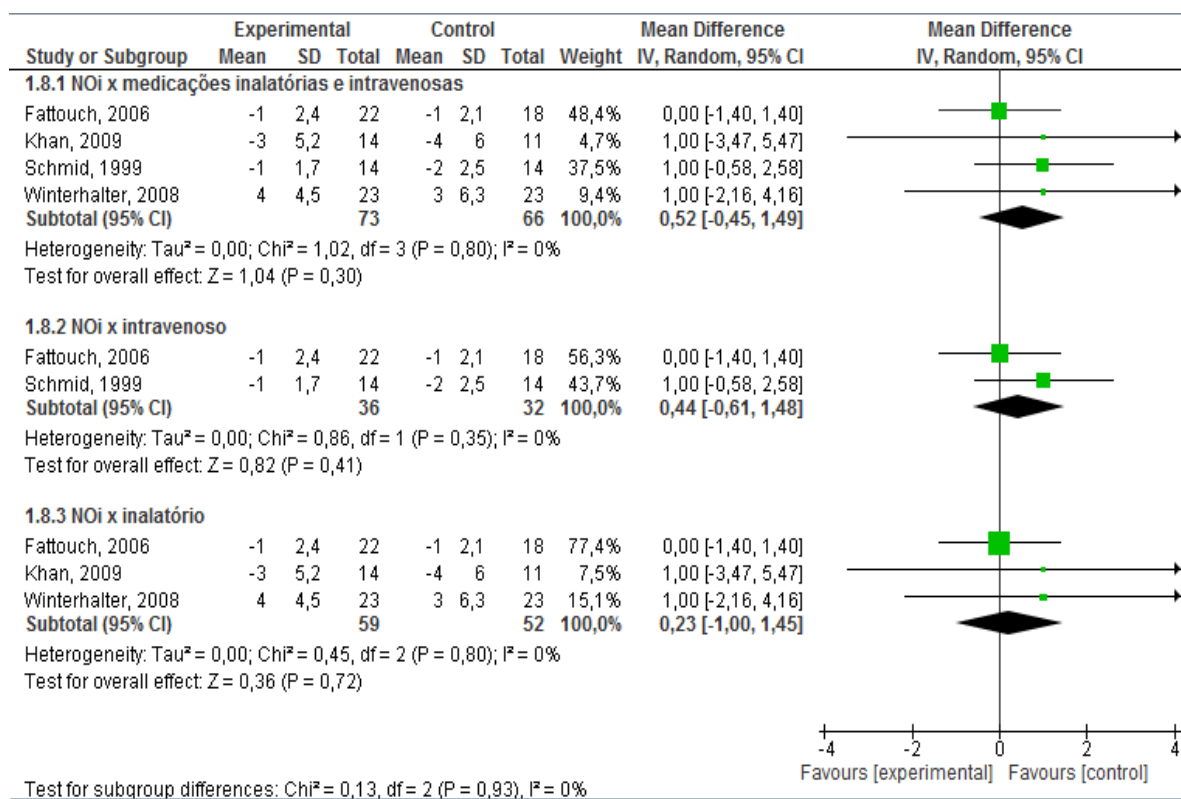


Figura 8. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre a pressão venosa central.

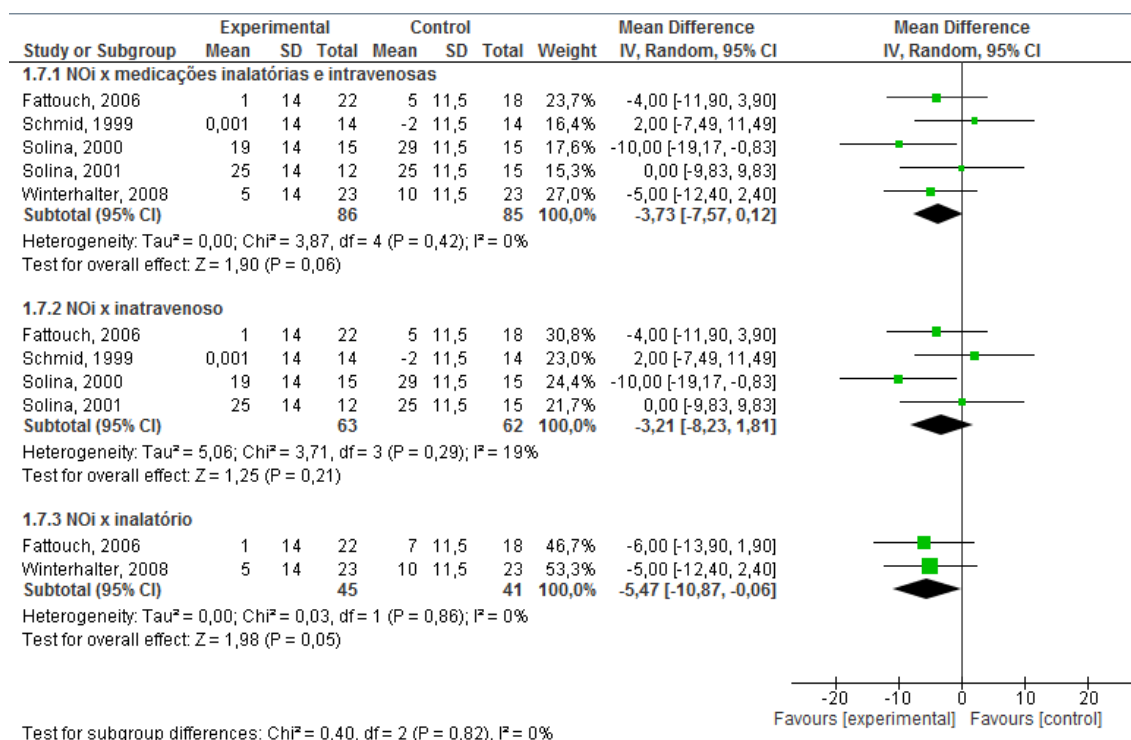


Figura 9. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre frequência cardíaca.

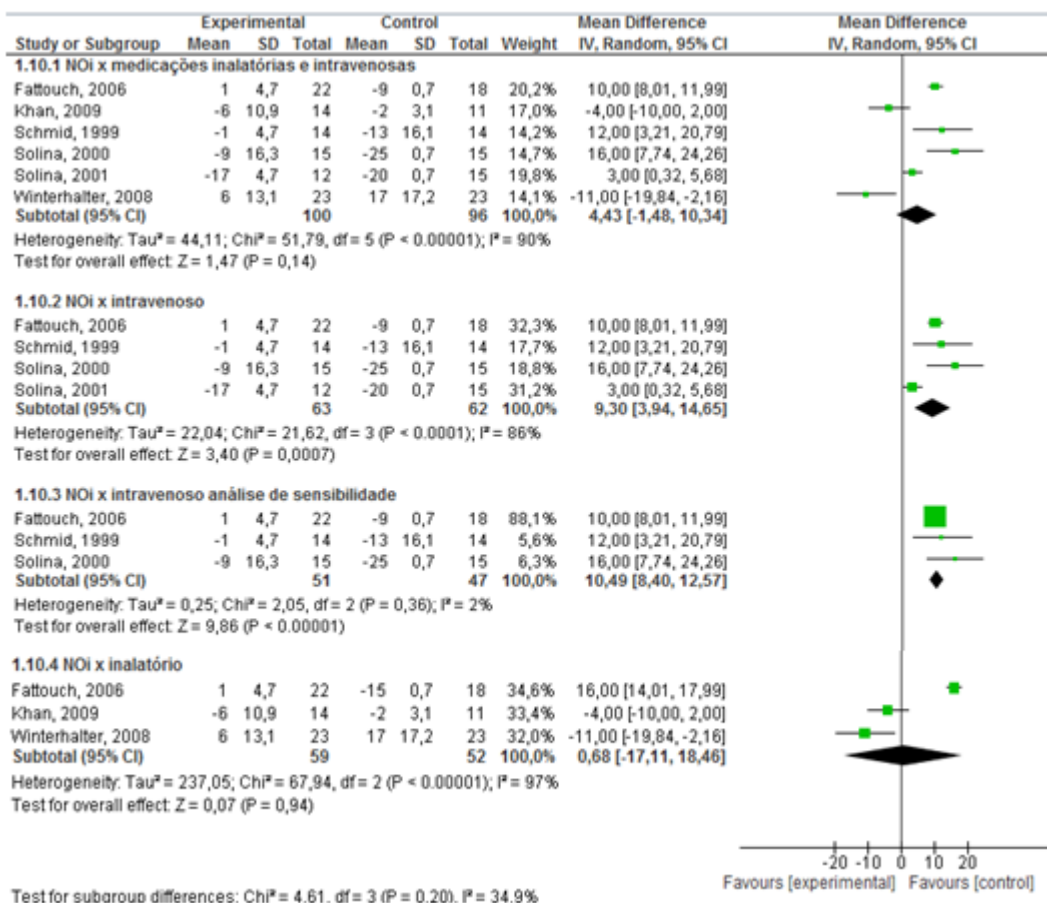


Figura 10. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre pressão arterial média sistêmica.

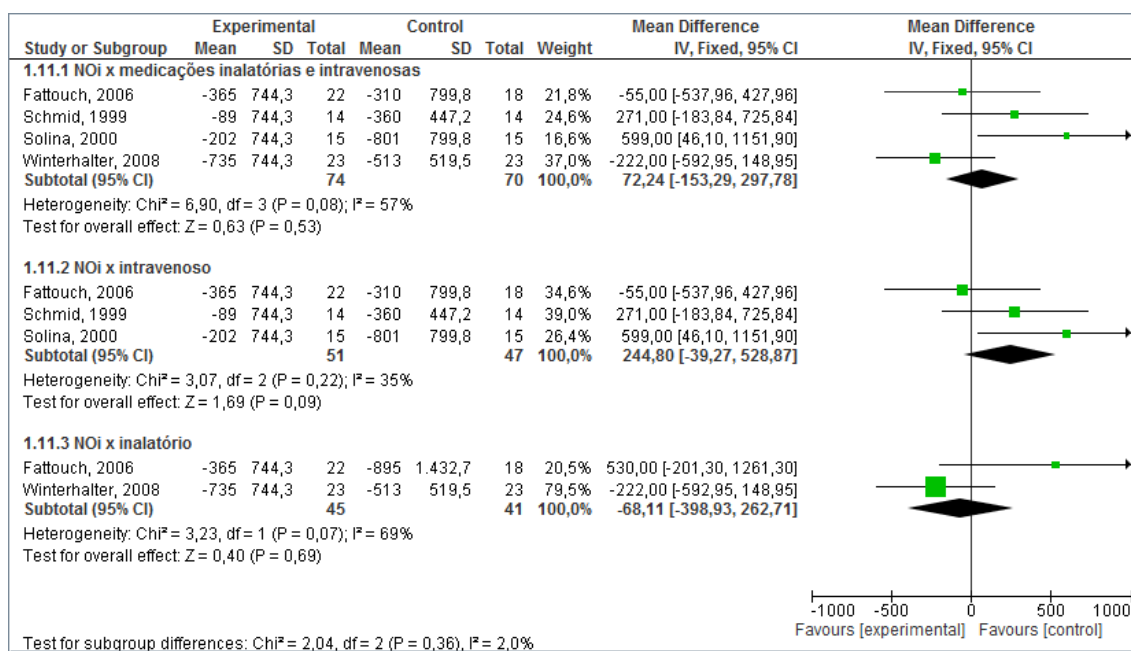


Figura 11. Óxido nítrico inalatório vs. medicações vasodilatadoras sobre resistência vascular sistêmica.

7. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que o NOi comparado com medicações vasodilatadoras em pacientes com HP durante ou após cirurgias cardiotorácicas:

- promoveu redução na FC;
- não apresentou alterações nas demais variáveis hemodinâmicas e de oxigenação;
- as medicações vasodilatadoras apresentaram maior redução na PAM quando comparado com o NOi;
- porém, devido à imprecisão dos dados, novos estudos são necessários para confirmação dos achados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso estudo observamos que o NOi comparado com medicações vasodilatadoras promoveu redução na FC, entretanto não observamos diferença entre o NOi e as demais medicações vasodilatadoras nos desfechos como RVP, PMAP, POAP que estão associados a maior sobrevida em indivíduos submetidos a cirurgia. No desfecho PAM, as medicações vasodilatadoras apresentaram maior redução nesta variável comparado ao NOi. Neste cenário, o NOi pode ser uma alternativa para pacientes com HP durante ou imediatamente após cirurgias cardiotorácicas que cursam com quadro de instabilidade hemodinâmica, pois seu efeito é seletivo, mas é necessário um controle da dose e tempo de aplicação para evitar efeitos adversos como maior produção de metahemoglobinemia primariamente pela oxidação em dióxido de nitrogênio, ou efeito rebote com piora da HP durante a suspensão do NOi.

Porém, devido à imprecisão dos dados, novos estudos são necessários para confirmação dos achados e principalmente para traçar condutas efetivas e seguras para o controle da HP visto que esta tem um impacto importante em indivíduos submetidos a cirurgias cardiotorácicas.

**ANEXO A. PROSPERO INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF
SYSTEMATIC REVIEWS: CRD42014009132**

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

**Inhaled Nitric Oxide (iNO) used trans- and post-operatively for adult
patients with pulmonary hypertension undergoing cardiothoracic
surgeries: a systematic review with meta-analysis**

Marcos Saraiva, Juliani Chaves, Graciele Sbruzzi

Citation

Marcos Saraiva, Juliani Chaves, Graciele Sbruzzi. Inhaled Nitric Oxide (iNO) used trans- and post-operatively for adult patients with pulmonary hypertension undergoing cardiothoracic surgeries: a systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2014:CRD42014009132 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009132

Review question(s)

systematically review the effects of inhaled nitric oxide compared with control over the mean pulmonary artery pressure
systematically review the effects of inhaled nitric oxide compared with control PaO₂/FIO₂
systematically review the effects of iNO compared with controls in resistance pulmonary vascular patients with pulmonary hypertension

Searches

sources: Cochrane CENTRAL, MEDLINE (PubMed), Lilacs, Embase, PEDro

Options

Print

PDF

Share

Revision Notes

Revision History

Jul 11 2014 9:44AM