



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

José Eduardo Guimarães Pereira

O impacto da n-acetilcisteína na morbimortalidade em cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio: revisão sistemática e metanálise

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Coorientador: Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz

Botucatu

2018

José Eduardo Guimarães Pereira

O impacto da n-acetilcisteína na morbimortalidade em cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio: revisão sistemática e metanálise

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib
Coorientador: Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pereira, José Eduardo Guimarães.

O impacto da n-acetilcisteína na morbimortalidade em cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio : revisão sistemática e metanálise / José Eduardo Guimarães Pereira. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Regina Paolucci El Dib

Coorientador: Leandro Gobbo Braz

Capes: 40102130

1. Acetilcisteína. 2. Tórax - Cirurgia. 3. Coração - Cirurgia. 4. Sangue - Circulação extracorpórea. 5. Revisão. 6. Metanálise.

Palavras-chave: acetilcisteína; circulação extracorpórea; cirurgia cardíaca; cirurgia torácica; metanálises.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho:

aos meus sempre pacientes pais, pelo amor, dedicação, ensinamentos e exemplo, durante minha vida;

à minha esposa Cristine, primeiramente pelo amor, e por me incentivar, apoiar, e acima de tudo, acreditar em mim nessa jornada;

às minhas filhas, Amanda e Joana, pela alegria, amor e força que me trazem;

e, sobretudo, aos pacientes, que a nós confiam suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por mais uma etapa realizada.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Regina P. El Dib, pela amizade, disponibilidade, confiança e principalmente incentivo, durante a realização deste trabalho.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Prof.^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, pelo carinho, atenção, confiança, disponibilidade e apoio durante a realização desse trabalho.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz, pela atenção, dedicação, disponibilidade e compreensão em todos os momentos dessa jornada.

À Tatiane de Fátima Pineiz, pela disponibilidade, e por tanto me ajudar durante os anos da pós-graduação.

Ao meu amigo Doutor Norman Duque Penedo, por incentivar-me a cumprir essa etapa de minha vida, e pelo apoio nos momentos em que precisei.

A todos que me ajudaram de forma direta e indireta, a quem espero poder retribuir, em algum momento.

“The good life is one inspired by love and guided by knowledge”

Bertrand Russell

RESUMO

PEREIRA, J.E.G. **O impacto da n-acetilcisteína na morbimortalidade em cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio: revisão sistemática e metanálise.** [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2018.

Cirurgias cardíacas são procedimentos muito eficientes para tratar os sintomas do infarto miocárdico, e para realizar trocas e plastias valvares. Contudo, problemas clínicos ocorrem ao realizar-se tais procedimentos em razão da lesão de isquemia-reperfusão e estresse oxidativo. Ambos, a cirurgia e a circulação extracorpórea (CEC) causam liberação de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-10) e ativação de espécies reativas de oxigênio (O_2^- , $H_2O_2^-$). Glutathione peroxidase (GPO) é uma enzima antioxidante que exerce papel importante no equilíbrio oxidativo e tem sua atividade limitada pela depleção das reservas de glutathione (GSH). N-acetilcisteína (NAC) é um resíduo acetilado do composto cisteína, e é necessária à ressíntese da glutathione (GSH). Estudos têm demonstrado a ação antioxidante da NAC, e seus efeitos na proteção da função dos pulmões, rins e coração, com resultados conflitantes. Sendo assim, este estudo avaliou o papel da n-acetilcisteína na redução da morbimortalidade de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e quase-ECRs, sem restrições quanto a línguas. ECRs foram pesquisadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL e LILACS, e a última busca ocorreu em 10 de outubro de 2018. Dois revisores independentes (JEGP, RED) selecionaram e extraíram os dados dos estudos, e a abordagem GRADE foi utilizada para classificar a certeza das evidências para os desfechos avaliados. Vinte e nove ECRs incluindo 2.486 participantes mostraram-se elegíveis. Os resultados dessa metanálise demonstraram que a adição de NAC não resultou em uma redução significativa da mortalidade (Risco Relativo (RR) 0,71; 95% Intervalo de Confiança (IC) 0,40 a 1,25; n=1.737; p = 0,23), insuficiência renal (RR 0,92; 95% IC 0,79 a 1,09; n =

1.711; $p = 0,34$), insuficiência cardíaca (RR 0,77; 95% IC 0,44 a 1,38; $n = 1.149$; $p = 0,38$), tempo de internação hospitalar (Diferença da Média (DM) - 0,21, 95% IC -0,64 a 0,23; $n = 1.650$; $p = 0,35$), tempo de internação em CTI (DM -0,04, 95% IC -0,29 a 0,20; $n = 1.512$; $p = 0,73$), arritmia (RR 0,79; 95% IC 0,52 a 1,20; $n = 886$; $p=0,27$), e infarto agudo do miocárdio (RR 0,84; 95% IC 0,48 a 1,48; $n = 1.178$; $p = 0,55$). Após avaliação dos subgrupos, encontrou-se uma redução estatisticamente significativa no tempo de internação em CTI ($p<0.00001$) (DM -0,63 dias, 95% IC -0,88 a -0,38; quatro estudos, $n = 162$) quando NAC foi administrado aos pacientes via solução de cardioplegia *versus* pacientes que receberam solução de cardioplegia sem NAC. Após análise de sensibilidade foi encontrada redução estatisticamente significativa na incidência de arritmias quando NAC foi administrada intravenosamente em pacientes que não receberam aprotinina (RR 0,41; 95% IC 0,23 a 0,72; $n = 404$; $p = 0,002$).

Conclusão: As análises primárias desta revisão sugerem uma tendência a favor da adição de NAC na redução de riscos dos desfechos clínicos em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio, entretanto sem significância estatística. Já resultados de análises de subgrupo indicam, de forma estatisticamente significativa, que a adição de NAC à solução de cardioplegia reduz o tempo de internação em centros de terapia intensiva, e que a administração de NAC intravenosa reduz a incidência de arritmias nos pacientes que não receberam aprotinina quando comparados àqueles que receberam tratamento padrão. Ensaios clínicos robustos são necessários para definitivamente confirmar ou refutar os achados desta revisão.

Palavras-chave: acetilcisteína; cirurgia torácica; cirurgia cardíaca; circulação extracorpórea; CEC; revisão sistemática; metanálises.

ABSTRACT

PEREIRA, J. E. G. **The impact of n-acetylcysteine on morbimortality in cardiac valve and myocardial revascularization surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** [Ph.D. thesis]. Botucatu Medical School, São Paulo State University, Botucatu. 2018.

Cardiac surgeries are very efficient procedures to treat acute myocardial infarction symptoms, and to perform heart valve repair or replacement. Nevertheless, clinical issues arise upon performing such procedures, like ischemia-reperfusion injury and oxidative stress. Both, surgery and the cardiopulmonary by-pass (CPB) cause liberation of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-10) and activation of reactive oxygen species (O_2^- , $H_2O_2^-$). Glutathione peroxidase (GPO) is an enzymatic antioxidant and plays a major role on the oxidative balance, and its activity is limited due to glutathione (GSH) reserve depletion. N-acetylcysteine (NAC) is an acetylated residue of the cysteine compound, and is necessary for glutathione (GSH) resynthesis. Studies have demonstrated the antioxidant action of NAC, and its effects on the protection of lung, kidney and heart functions, although with conflicting results. Therefore, this study evaluated the role of NAC on the reduction of morbimortality of the patients submitted to cardiac surgeries. A Systematic review and metanalysis of randomized controlled trials (RCTs) and Quasi-RCTs, with no restrictions to languages, was performed. RCTs were searched from the following databases: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and LILACS, and the last search date was October 10th, 2018. Two independent reviewers have selected and extracted the data from the studies, and the GRADE approach was utilized to classify the certainty of the evidences for the outcomes assessed. Twenty-nine RCTs including 2,486 participants proved eligible. The results from this meta-analysis demonstrate that the addition of NAC did not result in a significant reduction of mortality (Risk Ratio (RR) 0.71; 95% Confidence Interval (CI) 0.40 to 1.25; n=1,737; p = 0.23), acute renal insufficiency (ARI) (RR 0.92; 95% CI 0.79 to 1.09; n = 1,711; p = 0.34), acute

cardiac insufficiency (ACI) (RR 0.77; 95% CI 0.44 to 1.38; n = 1,149; p = 0.38), hospital length of stay (HLoS) (Mean Difference (MD) -0.21, 95% CI -0.64 to 0.23; n = 1,650; p = 0.35), intensive care unit length of stay (ICULoS) (MD -0.04, 95% CI -0.29 to 0.20; n = 1,512; p = 0.73), arrhythmia (RR 0.79; 95% CI 0.52 to 1.20; n = 886; p=0.27), and acute myocardial infarction (AMI) (RR 0.84; 95% CI 0.48 to 1.48; n = 1,178; p = 0.55). After assessing the *a priori* subgroups of interest using a test of interaction, there was a significant reduction in ICULoS ($p < 0.00001$) (MD -0.63 days, 95% CI -0.88 to -0.38; four trials, n = 162) when NAC is administered to patients via cardioplegia solution *versus* patients receiving cardioplegia solution alone. After performing a sensitivity analysis there was a significant reduction in the incidence of arrhythmias when NAC was administered intravenously in patients who did not receive aprotinin (RR 0,0,41; 95% IC 0,23 a 0,72; n = 404; p = 0,002).

Conclusions: Results from the primary analyses from this review suggest a non-statistically significant trend towards risk reduction in clinical outcomes in patients submitted to cardiac valve and revascularization surgeries. Results from subgroup analyses indicate a statistically significant reduction in intensive care unity length of stay when NAC is added to the cardioplegia solution when compared to standard of care, and a statistically significant reduction on the incidence of arrhythmias when NAC is administered intravenously to patients who did not receive aprotinin when compared to standard of care. Larger robust clinical trials are needed to confirm or refute our findings.

Keywords: n-acetylcysteine; acetylcysteine; thoracic surgery; myocardial revascularization; coronary artery bypass; cardiopulmonary bypass; metanalysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACI: acute cardiac insufficiency
- AKIN: *Acute Kidney Injury Network*
- AMI: acute myocardial infarction
- ARI: acute renal insufficiency
- ATP: adenosina trifosfato
- AVE: acidente vascular encefálico
- AVT: anestesia venosa total
- CEC: circulação extracorpórea
- CI: confidence interval
- CK-MB: creatina-quinase
- CPB: cardiopulmonary by-pass
- CPC: Categoria de Performance Cerebral
- CTI: centro de terapia intensiva
- DM: diferença da média
- ECR: ensaio clínico randomizado
- FA: fibrilação atrial
- FADH₂: dinucleótido de flavina e adenina
- FDA: *Food and Drug Administration*
- GPO: glutathione peroxidase
- GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
- GSH: glutathione
- H₂O₂: peróxido de hidrogênio
- HLoS: hospital length of stay
- i.v.: intravenosa
- IAM: infarto agudo do miocárdio
- IC: intervalo de confiança
- ICC: insuficiência cardíaca congestiva
- ICU: intensive care unit
- ICULoS: intensive care unit length of stay
- IL-10: interleucina-10
- IL-6: interleucina-6
- IRA: insuficiência renal aguda
- KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- kg: quilograma
- KIM-1: molécula de lesão renal-1
- MD: mean difference

- MDA: malondialdeído
- mg: miligrama
- NAC: n-acetilcisteína
- NADH: dinucleótido de nicotinamida e adenina
- NAPQI: n-acetil-pbenzoquinoneimina
- NF-κB: fator nuclear kappa B
- NGAL: lipocaína neutrofílica gelatinase-associada
- NNT: número necessário para tratar
- O₂⁻: superóxido
- PMN: polimorfonucleares
- PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*
- PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*
- RCT: randomized controlled trial
- RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*
- RM: revascularização do miocárdio
- RR: risco relativo
- SOD: superóxido desmutase
- SUS: Sistema Único de Saúde
- TBARS: *thiobarbituric acid reactive substances assay*
- TNF-α: fator de necrose tumoral alfa
- TP: tratamento padrão
- VAS: *Visual Analogue Scale*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma da revisão sistemática.....	40
Figura 2	Distribuição de risco de viés por domínios avaliados.....	67
Figura 3	Distribuição de risco de viés por estudos incluídos.....	68
Figura 4	Metanálise comparando NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de mortalidade.....	73
Figura 5	Análise de funil dos estudos sobre mortalidade.....	74
Figura 6	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de IRA.....	76
Figura 7	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de insuficiência cardíaca.....	78
Figura 8	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação hospitalar.....	80
Figura 9	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação em CTI....	82
Figura 10	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação em CTI para diferentes vias de administração de NAC.....	84
Figura 11	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de arritmias.....	86
Figura 12	Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de IAM.....	88
Figuras do Apêndice C		
	1. Acidente vascular encefálico (Figura 13).....	118
	2. Mortalidade (Figuras 14 a 21).....	120-127
	3. Insuficiência renal aguda (Figuras 22 a 27).....	129-134
	4. Insuficiência cardíaca (Figuras 28 a 34).....	136-142
	5. Tempo de internação hospitalar (Figuras 35-41).....	144-150
	6. Tempo de internação em CTI (Figuras 42 a 45).....	152-155
	7. Arritmia (Figuras 46 a 53).....	148-154
	8. Infarto agudo do miocárdio (Figuras 54 a 61).....	166-173
	9. Arritmia via intravenosa excluindo aprotinina (Figura 62)	175
	10. Análise de desfechos clínicos globais excluindo a aprotinina (Figuras 63 a 66).....	177-180
	11. Fibrilhação atrial (Figura 67).....	182

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos estudos incluídos referente à população.....	45
Tabela 2	Características dos estudos incluídos referente à intervenção e grupo controle.....	52
Tabela 3	Estimativa de resultados de tratamento com NAC sem significância estatística.....	90

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Descrição da situação clínica	15
1.2 Descrição da intervenção	23
1.3 Como a intervenção pode funcionar?	23
1.4 Por que é importante fazer essa revisão?	23
2. OBJETIVO	25
2.1 Pergunta clínica	25
2.2 Hipótese nula	25
2.3 Hipótese alternativa	26
3. MÉTODOS	27
3.1 Critérios para considerar estudos para esta revisão	27
3.1.1 Tipo de estudos	27
3.1.2 Tipos de participantes	28
3.1.3 Tipos de intervenções	28
3.1.4 Tipos de medidas de resultados	28
3.2 Métodos de busca para identificação de estudos	30
3.2.1 Pesquisa em base de dados eletrônicos	30
3.3 Coleta de dados e análise	32
3.3.1 Seleção de estudos	32
3.3.2 Extração de dados	32
3.3.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	32
3.3.4 Medidas do efeito do tratamento	36
3.3.5 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade	36
3.3.6 Análise de sensibilidade	38
3.3.7 Análise da qualidade/certeza das evidências	38
4. RESULTADOS	39
4.1 Seleção dos títulos	39
4.2 Descrição demográfica dos estudos incluídos	41
4.3 Descrição da intervenção e grupo controle dos estudos incluídos	51
4.4 Descrição dos desfechos analisados pelos estudos	57
4.4.1 Marcadores de stresse oxidativo	57
4.4.2 Desfechos clínicos	59
4.5 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos	61
4.5.1 Geração de alocação	61
4.5.2 Ocultação da alocação	62
4.5.3 Mascaramento dos pacientes, investigadores e avaliadores de desfechos	63
4.5.4 Controle de dados incompletos	64
4.5.5 Relato seletivo de desfechos	65
4.6 Tipos de intervenção	69
4.7 Efeitos da intervenção	71
4.8 Desfechos clínicos	72
4.8.1 Mortalidade	72
4.8.2 Insuficiência renal aguda	75
4.8.3 Insuficiência cardíaca	77
4.8.4 Tempo de internação hospitalar	79

4.8.5 Tempo de internação em centro de terapia intensiva	81
4.8.6 Arritmia.....	85
4.8.7 Infarto agudo do miocárdio.....	87
4.9 Certeza das evidências	89
5.DIUSSÃO.....	92
5.1 Principais achados.....	92
5.2 Pontos fortes e limitações do estudo	97
5.3 Relação com trabalhos anteriores.....	99
5.4 Recomendações para a clínica	101
5.5 Recomendações para estudos	102
6.CONCLUSÃO	103
7.REFERÊNCIAS.....	104
APÊNDICE.....	113
Apêndice A: Estratégia de busca.....	113
Apêndice B: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	114
Apêndice C: Metanálises dos resultados sem significância estatística	117
1. Acidente Vascular Encefálico.....	117
2. Mortalidade	119
3. Insuficiência renal aguda	128
4. Insuficiência cardíaca.....	135
5. Tempo de internação hospitalar	143
6. Tempo de internação em CTI	151
7. Arritmia.....	156
8. Infarto agudo do miocárdio.....	165
9. Arritmia via intravenosa excluindo aprotinina	174
10. Análise de desfechos clínicos globais excluindo aprotinina	176
11. Fibrilação Atrial.....	181
APÊNDICE D: manuscrito submetido	183
ANEXOS.....	184
Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UNESP/Botucatu.....	184
Anexo B: Registro na base PROSPERO.....	185

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da situação clínica

A doença arterial coronariana é a doença cardíaca mais comum, com aproximadamente 500.000 novos e 300.000 eventos recorrentes a cada ano somente nos Estados Unidos (BOLAND et al., 2002), tornando essa doença uma das maiores preocupações em saúde pública ao redor do mundo. No Brasil, 21.474 cirurgias de revascularização do miocárdio, e 6.803 cirurgias de implante de prótese valvar foram realizadas em 2017 (DATASUS, 2018), e nos Estados Unidos, aproximadamente 300.000 cirurgias cardíacas, das quais 160.000 cirurgias de revascularização do miocárdio (RM) em pacientes internados foram realizados em 2017 (Society of thoracic surgeons).

As cirurgias cardíacas são divididas primariamente em cirurgia de revascularização do miocárdio e cirurgias de plastia ou substituição valvar, e são mais comumente realizadas com assistência de circulação extracorpórea (CEC). Entretanto, um número crescente de procedimentos cardíacos cirúrgicos vem sendo realizados sem CEC (CONNOLLY et al., 2000; POLOMSKY; PUSKAS, 2012; TAGGART; ALTMAN, 2012).

As cirurgias de revascularização do miocárdio objetivam aliviar os sintomas ao reestabelecer o fluxo sanguíneo a territórios do miocárdio que se encontram isquêmicos devido a existência de obstrução coronariana, e as cirurgias de plastia e substituição valvares visam normalizar gradientes pressóricos transvalvares e/ou corrigir regurgitações valvares previamente existentes, garantindo pressões e sentido de fluxo sanguíneo adequados.

No entanto, lesão à órgãos como pulmões (STATON et al., 2005; FREITAS et al., 2012), rins (CONLON et al., 1999; VAN STRATEN et al., 2010; NEZAMI et al., 2012), cérebro (SELIM, 2007; KOZORA et al., 2010; SENAY et al., 2011; BAYRAM et al., 2012) e o próprio coração (MAIR; HAMMERER LERCHER, 2005; ONORATI et al., 2005; HONG et al., 2012) ocorrem, e problemas clínicos relevantes estão associados às cirurgias cardíacas, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, arritmias e mortalidade pós-operatórios. A resposta individual à cirurgia e as manifestações clínicas das complicações pós-operatórias aparentam ser influenciadas pelo sexo, fatores genéticos (WANG, 2005) e comorbidades prévias (KHOT et al., 2003), tais como a disfunção renal (EDWARDS et al., 1998; ROSAMOND et al., 2007).

Existem três fenômenos fisiopatológicos que podem explicar tal associação entre cirurgias cardíacas e os problemas a elas associados: lesão de isquemia-reperfusão; trauma anestésico-cirúrgico; e ativação imune por exposição à circulação extracorpórea (COHEN, 1989; LAZZARINO, 1994; WAN, 1997).

A respiração celular aeróbia ocorre nas mitocôndrias, as quais são organelas celulares compostas por uma matriz, uma membrana interna, uma membrana externa, e um espaço entres estas membranas.

Durante a primeira etapa do metabolismo aeróbio, ocorre a formação de dois ATPs e moléculas de $FADH_2$ e $NADH$ para cada molécula de glicose utilizada (PENN STATE UNIVERSITY BIOLOGY TUTORIALS). Na segunda etapa da respiração celular aeróbia, as moléculas de $NADH$ e $FADH_2$ são

clivadas por um conjunto de proteínas dispostos em sequência na membrana interna da mitocôndria, o qual é conhecido como cadeia respiratória, liberando prótons de hidrogênio e elétrons. Essas proteínas utilizam a energia desses elétrons para transportar os prótons de hidrogênio ao espaço entre as membranas, acumulando energia potencial na forma de um gradiente protônico eletroquímico, e carregam estes elétrons em uma sequência de reações eletroquímicas até que estes alcancem a enzima citocromo oxidase (PENN STATE UNIVERSITY BIOLOGY TUTORIALS).

A citocromo oxidase utiliza então a energia desses elétrons para clivar moléculas de oxigênio, e a enzima ATP sintetase, ao permitir o retorno dos prótons de hidrogênio à matriz mitocondrial, utiliza esta energia para sintetizar moléculas de ATP em um processo chamado de quimiosmose. Por fim, átomos de hidrogênio e oxigênio se encontram na matriz mitocondrial, e unem-se, formando água.

A esse processo dá-se o nome de fosforilação oxidativa, e por ser muito eficiente, apenas uma pequena quantidade de átomos de oxigênio permanece na forma de espécies reativas de oxigênio, como radicais superóxido e peróxido de hidrogênio (MURPHY, 2008) (BERG, 2002). Isso ocorre por que os átomos de oxigênio têm tendência a receber um elétron por vez, causando acúmulo de espécies reativas intermediárias de oxigênio (COHEN, 1989).

Durante o metabolismo celular normal os antioxidantes intracelulares são plenamente capazes de reduzir essas espécies reativas de oxigênio à água (PENN STATE UNIVERSITY BIOLOGY TUTORIALS).

Quando ocorre isquemia, apenas o ciclo de Krebs permanece em funcionamento, uma vez que durante esse período não há aporte de oxigênio às células, tornando o aparato intracelular mal funcionante e ineficiente, ocorrendo acidose, aumento do sódio e do cálcio intracelulares, disfunção celular, e por fim, morte celular. No entanto, se houver reperfusão tecidual antes a morte celular ocorra, uma quantidade expressiva de oxigênio adentra as células. Porém, como o aparato celular encontra-se mal funcionante, a fosforilação oxidativa não se dá de maneira eficiente, e grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio, também conhecidas como radicais livres, se formam, suplantando a capacidade antioxidante celular, e causando um desequilíbrio entre ambos, ao qual chamamos de estresse oxidativo.

Além disso, durante o período de isquemia, ocorre ativação endotelial, e a enzima xantina desidrogenase tem sua atividade convertida à xantina oxidase, a qual sintetiza a espécie reativa de oxigênio peróxido de hidrogênio ($H_2O_2^-$), o mesmo é lançado na circulação sanguínea e alcança o miocárdio durante a reperfusão, juntamente com polimorfonucleares (PMN), os quais são ativados pela exposição sanguínea a superfícies sintéticas do aparato de circulação extracorpórea, e pelo trauma anestésico-cirúrgico, agravando ainda mais o estresse oxidativo (BULOW et al., 2014; ZWEIER, 2006; CLERMONT et al., 2002).

As espécies reativas de oxigênio promovem peroxidação de lipídeos e proteínas celulares, causando danos celulares de intensidade variável, podendo inclusive causar a morte celular (CHERUBINI et al., 2005; LAZZARINO et al., 1994; MARCZIN et al., 2003).

O estresse oxidativo intenso que ocorre durante as cirurgias cardíacas explica a ocorrência desses desfechos adversos tão intimamente associados às mesmas (LE BROCCQ et al., 2008).

Durante décadas de cirurgia cardíaca, enormes avanços ocorreram, como o desenvolvimento da CEC e melhoria dos materiais que a compõem, desenvolvimento de oxigenadores de membrana em substituição aos de borbulha, aprimoramento das técnicas cirúrgicas, as quais se tornaram cada vez menos invasivas e mais precisas, melhor entendimento da lesão de isquemia-reperfusão e do metabolismo celular. Porém, após períodos de grandes avanços, avanços subsequentes se tornaram cada vez mais difíceis de serem alcançados. Por isso, talvez seja necessária uma mudança de prisma pelo qual se abordam tais questões. Nesse contexto a utilização de antioxidantes, por diminuírem o estresse oxidativo, talvez seja capaz de reduzir as taxas de morbimortalidade de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.

Os antioxidantes são divididos em duas categorias: não enzimáticos e enzimáticos.

As vitaminas, tais como vitamina A, C e E, constituem os antioxidantes não enzimáticos, e têm papel secundário no equilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, deixando aos antioxidantes enzimáticos o papel principal no combate aos radicais livres.

As enzimas que constituem o arcabouço principal da atividade antioxidante enzimática são a superóxido desmutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (GPO), as quais configuram a primeira linha de defesa do

organismo contra o estresse oxidativo (LAZZARINO et al., 1994; MARCZIN et al., 2003).

A SOD é responsável por reduzir o radical superóxido à peróxido de hidrogênio ($H_2O_2^-$), no entanto, este último, mesmo sendo menos potente, também é uma espécie reativa de oxigênio e causa danos celulares.

O peróxido de hidrogênio ($H_2O_2^-$) é reduzido a água pelas enzimas catalase ou pela GPO.

A GPO catalisa a doação de átomos de hidrogênio provenientes da glutathiona reduzida (GSH) para conversão do peróxido de hidrogênio a água, sendo a glutathiona composta estruturalmente por glutamato, cisteína e glicina, dos quais a cisteína tem suas reservas depletáveis. Dessa forma, em situações de elevado estresse oxidativo, a GPO tem sua atividade limitada devido ao esgotamento das reservas de cisteína necessárias à síntese de GSH (MCPHERSON; HARDY, 2012).

A n-acetilcisteína (NAC) é importante por que ao sofrer desacetilação, tanto intracelularmente quanto extracelularmente, doa cisteína, restaurando as reservas de GSH no organismo, e assim reduzindo o estresse oxidativo.

Como a n-acetilcisteína (NAC) é um fármaco antigo, patenteado em 1960 pela Mead Johnson, e comercializado inicialmente a partir de 1968 pela Zambon como mucolítico (FISCHER; GANELLIN, 2006), seu custo é baixo, o que, aliado ao seu potencial terapêutico e a seu perfil de segurança, a torna atraente a pesquisas clínicas que avaliam a eficácia de fármacos que reduzem o estresse oxidativo.

Recentemente, a pressão sobre os custos, com limitações orçamentárias no sistema de saúde, associada ao constante aumento de preços dos fármacos modernos, levou a comunidade científica a investigar novos usos para fármacos antigos (PANTZIARKA, 2018). Esse processo chama-se reposicionamento de fármacos. Existem algumas vantagens associadas a esse processo, devido à redução de tempo e custo envolvidos nas pesquisas desses fármacos, posto que estas medicações já: a) se provaram seguras; b) normalmente já têm patente expirada (SLEIGH, 2010).

A n-acetilcisteína (NAC) apresenta diversas utilidades além das supracitadas. NAC protege contra a hepatotoxicidade induzida por sobredosagem de paracetamol através da restauração das reservas de glutathione (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2004). A glutathione (GSH) é necessária para inativar o metabólito intermediário (n-acetil-pbenzoquinoneimina ou NAPQI), o qual tem ação hepatotóxica. Na intoxicação por paracetamol, quantidades excessivas desse metabólito são formadas devido à saturação das vias de metabolização primária do mesmo (ex. conjugação com glucoronato e sulfato) (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2004).

Além da sua comprovada capacidade em restaurar as reservas de glutathione, n-acetilcisteína exerce função mucolítica por meio de seu grupo sulfidril, o qual abre as ligações dissulfeto das mucoproteínas, diminuindo a viscosidade do muco.

A n-acetilcisteína também possui atividade anti-inflamatória, possivelmente devido à inibição da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), por

meio da ativação redox das quinases do fator nuclear kappa, modulando assim a síntese de citocinas.

A dose habitual de NAC por via intravenosa é de 150 mg/kg em 15 minutos, alcançando uma concentração plasmática de 500mg/L. Concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio (steady state) de 35 mg/l (10-90 mg/L) são alcançadas após infusão contínua de 50 mg/kg por 4 horas seguida por 100 mg/kg em 16 horas (GOLDFRANK et al., 1998). A n-acetilcisteína sofre rápida desacetilação in vivo formando cisteína, ou oxidação formando diacetilcisteína (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2004).

Após administração intravenosa de acetilcisteína, as meias-vidas de eliminação médias são de 5,6 horas e 11 horas, em adultos e neonatos respectivamente (MC EVOY, 2005). A meia-vida de eliminação média encontra-se aumentada em 80% em pacientes com comprometimento grave da função hepática (e.g. cirrose alcoólica com score de Child-Pugh de 7 a 11, ou cirrose biliar secundária com score de Chil-Pugh de 5 a 11) (MC EVOY, 2005).

Além disso, a n-acetilcisteína é um agente redutor, e como tal, é incompatível com os agentes oxidantes. Soluções de n-acetilcisteína tornam-se descoloradas e liberam sulfato de hidrogênio ao contato com látex, alguns metais, principalmente ferro e cobre e, a mesma não deve ser administrada concomitantemente com anfotericina B, tetraciclina, eritromicina e ampicilina (AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS, 1994).

1.2 Descrição da intervenção

A intervenção consiste na adição de n-acetilcisteína NAC no período peroperatório, por via oral, intravenosa ou por meio da solução de cardioplegia, em diferentes dosagens, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou cardíaca valvar com e sem circulação extracorpórea.

1.3 Como a intervenção pode funcionar?

A adição da NAC tem o objetivo de exercer atividade antioxidante durante o período perioperatório, evitando e/ou atenuando a ação de radicais livres formados durante o trauma anestésico-cirúrgico, circulação extracorpórea e durante os eventos de isquemia e reperfusão que ocorrem no período perioperatório em pacientes submetidos às cirurgias de revascularização do miocárdio e cirurgias valvares (CLERMONT et al., 2002).

Este efeito antioxidante pode exercer ação protetora, e sua ação preventiva pode ser expressa na redução de citocinas inflamatórias, radicais livres e produtos da peroxidação lipídica mensuráveis na circulação sanguínea destes pacientes, ou na redução da morbimortalidade em cirurgias cardíacas (GU et al., 2012; ALI-HASSAN-SAYEGH et al., 2014).

1.4 Por que é importante fazer essa revisão?

Enquanto evidências teóricas e laboratoriais sugerem benefícios na utilização de NAC durante cirurgias de revascularização do miocárdio,

benefícios clínicos claros ainda não foram demonstrados em contexto de ensaios clínicos randomizados.

Não existe consenso na literatura em relação à eficácia da NAC na diminuição das taxas de mortalidade, disfunção renal ou cerebral, infarto agudo do miocárdio e, no tempo de internação hospitalar ou CTI.

Nenhuma revisão anterior utilizou a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para classificar a certeza das evidências.

Revisões anteriores (NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; BAKER et al., 2009; PATEL et al., 2011; GU et al., 2012; ALI-HASSAN-SAYEGH et al., 2014) estudaram NAC em cirurgias cardíacas. No entanto, limitadas por não terem incluído todos os estudos com desfechos clínicos importantes, como arritmia, mortalidade e tempo de internação hospitalar (NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; GU et al., 2012; ALI-HASSAN-SAYEGH et al., 2014), por não terem conduzido uma busca abrangente da literatura (NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; BAKER et al., 2009; PATEL et al., 2011; GU et al., 2012), só terem considerado publicações em inglês (ADABAG et al., 2009), terem excluído ECRs onde NAC foi administrado pela solução de cardioplegia (BAKER et al., 2009), e por não terem buscado por NAC especificamente nas bases de dados eletrônicas (PATEL et al., 2011).

Desta forma, faz-se necessária a realização de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar o real papel da NAC nas cirurgias cardíacas.

2 OBJETIVO

Avaliar o impacto da n-acetilcisteína (NAC), administrada no período perioperatório, quando comparada a nenhuma intervenção ou ao placebo na morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou cirurgia cardíaca valvar.

2.1 Pergunta clínica

A n-acetilcisteína administrada no período perioperatório, é mais eficaz quando comparada a nenhuma intervenção ou placebo na redução das taxas de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou cirurgias cardíacas valvares?

2.2 Hipótese nula

Não há diferença entre a eficácia da n-acetilcisteína, administrada no período perioperatório, quando comparada a nenhuma intervenção ou ao placebo na redução das taxas de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou cirurgias cardíacas valvares.

2.3 Hipótese alternativa

A n-acetilcisteína, administrada no período perioperatório, é mais eficaz quando comparada a nenhuma intervenção ou ao placebo na redução das taxas de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou cirurgias cardíacas valvares.

3 MÉTODOS

Esta pesquisa, por sua natureza, foi dispensada de parecer ético, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) (Anexo A), e registrada na base PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews* (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/index.asp>), sob o número CRD42018091191 (Anexo B).

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).

Foram seguidas as recomendações das declarações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (LIBERATI et al., 2009) para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

3.1 Critérios para considerar estudos para esta revisão

3.1.1 Tipo de estudos

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs) e/ou quase-ECRs foram incluídos.

Os estudos quase-ECRs são ensaios com a alocação inadequada, tais como data de nascimento, dia da semana ou mês do ano, número de uma pessoa do prontuário, ou simplesmente atribuir cada participante de modo alternativo (<http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>).

3.1.2 Tipos de participantes

Adultos (idade \geq 18 anos) submetidos à RM e/ou cirurgia cardíaca valvar com ou sem CEC, independentemente do sexo.

3.1.3 Tipos de intervenções

Foram considerados estudos que envolveram a comparação aleatória de:

1. **Intervenção de interesse:** adição de n-acetilcisteína (NAC);
2. **Intervenção controle:** nenhuma intervenção ou placebo

3.1.4 Tipos de medidas de resultados

Os seguintes desfechos foram analisados:

3.1.4.1 Desfechos primários

- a) Mortalidade em 24 horas após cirurgia;
- b) Mortalidade em 30 dias após cirurgia;
- c) Mortalidade em 180 dias após cirurgia.

3.1.4.2 Desfechos secundários

1. Insuficiência renal medida por qualquer método, inclusive pelo *guideline* 'KDIGO' (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), ou pelo protocolo 'RIFLE' (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*) (BELLOMO et al., 2004) para doença renal, ou pelos critérios da classificação da rede de lesão renal aguda 'AKIN' (*Acute Kidney Injury Network*) (MEHTA et al.,

2007), ou outros biomarcadores como lipocaína neutrofílica gelatinase-associada (NGAL), interleucina 18, molécula de lesão renal-1 (KIM-1), por dosagem de creatinina, cistatina ou outro;

2. depressão do miocárdio, medida por variáveis hemodinâmicas (e.g. frequência cardíaca, pressão arterial, índice cardíaco);
3. despertar intraoperatório (como subseqüentemente reportado pelos participantes);
4. tempo de internação em CTI e tempo de internação hospitalar;
5. desfechos pós-operatórios adversos:
 - pneumonia, definida como doença aguda ou crônica marcada por inflamação dos pulmões determinada por exame clínico ou raio-x, ou ambos;
 - acidente vascular encefálico (AVE), definido como súbita perda das funções cerebrais determinada por ressonância magnética, ou tomografia computadorizada;
 - lesão cerebral medida pela Categoria de Performance Cerebral (CPC) ou outra escala válida equivalente;
 - arritmia, definida como qualquer anormalidade no ritmo do coração quantificada por eletrocardiografia ou ecocardiografia;
 - náuseas e vômitos quantificados por frequência e duração;
 - dor medida por qualquer ferramenta válida, tal qual a escala analógica visual (*Visual Analogue Scale - VAS*);
 - insuficiência cardíaca, definida como inabilidade do coração em bombear sangue, determinada por sinais clínicos, raio-x,

eletrocardiografia ou ecocardiografia;

- infarto miocárdico, definido como dor precordial abrupta, dispneia, náusea e ansiedade, diagnosticado por eletrocardiografia, ecocardiografia, e vários marcadores sanguíneos, como creatina-quinase (CK-MB) e troponina e;
- transfusão sanguínea, definida como necessidade de receber hemoderivados e determinada pelo volume administrado por peso corpóreo.

3.1.4.3 Desfechos terciários

- Estresse oxidativo, medido por qualquer de seus marcadores, incluindo: malondialdeído (MDA), impregnação por Caspase-3, *thiobarbituric acid reactive substances assay* (TBARS), superóxido desmutase (SOD), glutathiona reduzida (GSH), mieloperoxidase (MPO), luminol, lucigenina, catalase, glutathiona total e glutathiona redutase.

3.2 Métodos de busca para identificação de estudos

3.2.1 Pesquisa em base de dados eletrônicos

Não houve restrição de idiomas. Os ensaios clínicos foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library, edição 3, 2018), MEDLINE via Ovid (1966 até 2018), Ovid EMBASE (1980 até 2018) e LILACS (1982 até 2018). E clinicaltrials.gov para estudos em andamento. Foram também pesquisadas revistas de grande fator impacto em anestesiologia (*Anesthesia and Analgesia*;

Anesthesiology; European Journal of Anaesthesiology). A última data de busca foi em 10 de outubro de 2018.

Foram combinadas estratégias sensíveis para identificação de ensaios clínicos na MEDLINE, EMBASE, CENTRAL e LILACS (DICKERSIN et al., 1994) com os seguintes termos e seus sinônimos:

(Coronary Artery Disease OR Coronary Artery Diseases OR Coronary Arteriosclerosis OR Coronary Arterioscleroses OR Coronary Atheroscleroses OR Coronary Atherosclerosis OR Cardiopulmonary Bypass OR Heart-Lung Bypass OR Heart Lung Bypass OR Heart-Lung Bypasses OR Cardiopulmonary Bypasses OR Bypass Surgery, Coronary Artery OR Bypass, Coronary Artery OR Internal Mammary Artery Implantation OR Myocardial Revascularizations OR Myocardial Revascularization OR CABG OR Coronary artery bypass graft OR Coronary artery bypass surgery OR Coronary Artery Bypasses OR Aortocoronary Bypass OR Aortocoronary Bypasses OR Coronary Artery Bypass Grafting OR Coronary Disease/surgery OR Coronary Vessels/surgery OR Myocardial Infarct/surgery OR Thoracic Surgery OR Thoracic Surgical Procedures OR Cardiovascular Surgical Procedures OR Cardiac Surgical Procedures OR Cardiac surgery OR Surgery, Thoracic OR Surgery, Heart OR Surgery, Cardiac OR Heart Surgery) **AND** (Acetylcysteine OR N-Acetyl-L-cysteine OR N Acetyl L cysteine OR N-Acetylcysteine OR N Acetylcysteine OR NAC OR N-AC OR N-acetyl cysteine OR Acemuc OR Acetabs OR Acetylcystein AL OR Acetylcystein Atid OR Acetylcystein Heumann OR Acetylcystein Trom OR Acetylcysteine Hydrochloride OR Acetylcysteine Sodium OR Acetylcysteine Zinc OR Acetylcysteine, (D)-Isomer OR Acetylcysteine, (DL)-Isomer OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt OR Acetylcysteine, Monosodium Salt OR Acetylin OR Acetyst OR Acétylcystéine GNR OR Airbron OR Alveolex OR Azubronchin OR Bisolvon NAC OR Bromuc OR Broncho-Fips OR Broncholylin OR Broncoclar OR Codotussyl OR Cystamucil OR Dampo Mucopect OR Eurespiran OR Exomuc OR Fabrol OR Fluimucil OR Fluprowit OR Frekatuss OR Genac OR Hoestil OR Ilube OR Jenacystein OR Jenapharm OR Lantamed OR Larylin NAC OR Lindocetyl OR M-Pectil OR Mercapturic Acid OR Muciteran OR Muco Sanigen OR Mucomyst OR Mucosil OR Mucosol OR Mucosolvin OR NAC AL OR NAC Zambon OR Optipect Hustengetränk OR Siccoral OR Siran OR Solmucol OR acebraus OR durabronchal OR mentopin Acetylcystein

3.3 Coleta de dados e análise

3.3.1 Seleção de estudos

Dois revisores (JEGP, RED) independentemente selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Foram resolvidas divergências por meio de consulta com os outros autores da revisão com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.3.2 Extração de dados

Dois revisores (JEGP, RED) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (e.g: desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento), participantes (e.g: número, sexo, idade), intervenções (e.g: duração, dose, via de administração), desfechos avaliados (e.g: tipos de medidas de resultados, eventos adversos). Os autores foram contactados por e-mail solicitando informações relevantes a este estudo quando as mesmas não se encontravam disponíveis em seus artigos publicados.

3.3.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Revisores independentes (JEGP, RED) avaliaram o risco de viés utilizando uma versão modificada da ferramenta para avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS et al., 2011; GUYATT; BUSSE, 2016) que

inclui dez domínios: adequação da sequência de geração, ocultação da alocação, mascaramento dos participantes, mascaramento dos investigadores, cegamento dos coletores dos dados, mascaramento dos estatísticos, mascaramento dos avaliadores de desfechos, relato de dados incompletos, relato seletivo de desfechos, e a presença de outras potenciais fontes de risco não consideradas nos domínios citados previamente (GUYATT et al., 2011a; 2011e):

- geração de sequência de alocação (viés de seleção): se a sequência de alocação foi gerada adequadamente, como por exemplo com tabelas de números aleatórios, ou por números aleatórios gerados por computador. Considerou-se isto como 'baixo risco' ("definitivamente sim") (o método utilizado é adequado, ou provavelmente não produziu incerteza ou fator de confusão), ou como 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando a sequência aleatória foi gerada por par ou ímpar, data de nascimento, sequência gerada por alguma regra com base no número de registro hospitalar ou clínica. Se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");
- ocultação de alocação: se a alocação foi adequadamente ocultada e de uma forma na qual não permitiu que os investigadores pudessem influenciar na alocação a um grupo de intervenção antes que um participante elegível viesse a entrar no estudo (por exemplo: utilizando uma central, ou envelopes opacos e selados), considerou-se isto como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim"), ou 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando o método utilizado

provavelmente causou viés no efeito observado (ex: alocações abertas, lista de números randômicos disponíveis, apenas envelopes selados e não opacos). Se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");

- mascamamento dos investigadores, pacientes (viés de *performance*), coletores de dados, estatísticos e avaliadores de desfechos (viés de detecção): se os participantes e os investigadores foram mascarados quanto a qual intervenção cada participante recebeu e improvável do mascaramento ter sido quebrado, ou ainda em situações em que não houve mascaramento, mas que os autores julgaram que os desfechos ou a medição dos desfechos não são susceptíveis de serem influenciados pela falta de mascaramento, considerou-se como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim"). Considerou-se como 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando os autores do estudo explicitamente disseram não haver mascaramento ou mascaramento incompleto e o desfecho foi susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento. E, por último, considerou-se como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não") quando não foi possível avaliar se o mascaramento utilizado influenciou no efeito observado, ou se houve falha de mascaramento a qual certamente influenciou o efeito observado. A ausência da utilização de placebo foi considerada como 'alto risco de viés' em relação ao mascaramento dos profissionais, coletores de dados, estatísticos e participantes;

- controle de dados incompletos (viés de atrito): dados de desfechos

incompletos incluem perdas, desistências, e dados ausentes. Foram considerados como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim") quando houve perda de seguimento inferior a 10% e uma diferença de menos de 5% de perdas entre os grupos de intervenção e controle. Classificou-se como 'alto risco de viés' ("definitivamente não") perdas de seguimento superior a 10% e uma diferença > 5% de perdas entre os grupos de intervenção e controle. Se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");

- relato seletivo de desfechos: se o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram pré-especificados (primários e secundários) que são de interesse da revisão, considerou-se como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim"). Considerou-se também como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim") quando o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que os relatórios publicados incluem todos os desfechos esperados. Entretanto, se nem todos os desfechos primários pré-especificados do estudo foram relatados, ou um ou mais desfechos primários são relatados usando medidas (por exemplo subescalas) que não foram pré-especificados por esta revisão, ou ainda quando um ou mais desfecho de interesse da revisão em questão são relatados de forma incompleta e que não possam ser inseridos em uma metanálise, classificou-se como 'alto risco de viés' ("definitivamente não"). Se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");

- outros vieses: outros vieses incluem conflito de interesse e viés de publicação.

Todas as respostas classificadas como “provavelmente sim” ou “provavelmente não” foram agrupadas como ‘baixo risco de viés’ ou ‘alto risco de viés’, respectivamente, na figura de risco de viés gerada pelo *Revman 5.3 software*.

3.3.4 Medidas do efeito do tratamento

(a) Desfechos dicotômicos

Para dados dicotômicos, foi usado o risco relativo (RR) como medida de efeito, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

(b) Desfechos contínuos

Para dados contínuos, os resultados foram apresentados como diferença de média (DM), com IC de 95%. Calculou-se a diferença de média quando os desfechos foram medidos da mesma forma entre os ensaios.

3.3.5 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

Baseado no protocolo registrado, foram realizadas análises de subgrupo *a priori* de acordo com: diferentes vias de administração de NAC (i.e. via intravenosa (i.v.) intervenção vs controle; via cardioplegia intervenção vs controle; oral intervenção vs controle; oral com i.v. intervenção vs controle) (DICKY et al., 2008 ; CHIEW et al., 2016); diferentes doses de NAC (i.e. NAC < 100 mg/kg/dia intervenção vs controle; NAC \geq 100 mg/kg/dia < 300 mg/kg/dia intervenção vs controle; NAC \geq 300 mg/kg/dia intervenção vs controle) (CHIEW

et al., 2016); diferentes durações de infusão de NAC (i.e. NAC < 24 horas intervenção vs controle; NAC por 24 horas intervenção vs controle; NAC por 48 horas intervenção vs controle; NAC > 48 horas intervenção vs controle) (ŞİMŞEK; ŞİMŞEK; CANTÜRK, 2014); diferentes técnicas cirúrgicas (i.e. NAC vs controle em cirurgias com CEC; NAC vs controle em cirurgias sem CEC) (ZAKKAR et al., 2015); diferentes técnicas anestésicas (i.e. NAC vs controle em pacientes recebendo anestesia inalatória; NAC vs controle em pacientes recebendo anestesia venosa total (AVT)) (ZAKKAR et al., 2015), e características populacionais (i.e. NAC vs controle em pacientes com disfunção renal; NAC vs controle em pacientes sem disfunção renal; NAC vs controle em pacientes com fração de ejeção cardíaca diminuída; NAC vs controle em pacientes com fração de ejeção cardíaca normal). Além, dentre efeitos de subgrupo que demonstraram teste de interação significativa, foram avaliados quanto à credibilidade dos efeitos observados usando critérios de avaliação publicados, incluindo: 1) se houve chance de o acaso explicar o efeito observado; 2) consistência do efeito entre os estudos; 3) a hipótese de subgrupo foi uma das especificadas *a priori*, com direção do efeito de subgrupo pré-estabelecido; 4) existe forte razão biológica que suporte o efeito; 5) a evidência que dá suporte ao efeito é baseada em comparações intra ou entre estudos (SUN et al., 2014).

Avaliou-se o risco de viés de publicação através de análises em funil para desfechos com dez ou mais estudos incluídos (HIGGINS et al., 2011).

Entretanto, para as seguintes análises de subgrupo previamente planejadas, não houve um número suficiente de estudos, não sendo possível realizá-las:

1. tabagistas *versus* não-tabagistas;
2. presença de diabetes mellitus;
3. presença de hipertensão arterial sistêmica.

3.3.6 Análise de sensibilidade

Como houve um número suficiente de estudos, realizou-se uma análise de sensibilidade para explorar as causas de heterogeneidade dos resultados.

3.3.7 Análise da qualidade/certeza das evidências

Utilizou-se a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para classificar o grau de certeza das evidências para cada desfecho como alta, moderada, baixa, ou muito baixa (GUYATT et al., 2008).

Na metodologia GRADE a abordagem dos ECRs começa qualificando-os como alta qualidade. O guia detalhado GRADE foi utilizado para avaliar o risco de viés global (GUYATT et al., 2011a), imprecisão (GUYATT et al., 2011b), inconsistência/heterogeneidade (GUYATT et al., 2011c), aplicabilidade (*indirectness*) (GUYATT et al., 2011d), e viés de publicação (GUYATT et al., 2011e). Para esse último item, foi efetuada uma inspeção visual dos gráficos de funis para cada desfecho, onde identificaram-se dez ou mais ECRs.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos títulos

A pesquisa bibliográfica em todas as bases de dados eletrônicas recuperou um total de 1.184 títulos. Após triagem pelo título obteve-se 231 estudos em potencial e, após leitura dos resumos permaneceram quarenta e sete estudos, dos quais obteve-se cópias completas. Desses, dezoito foram excluídos por diferentes razões (carta ao editor, relatórios parciais, revisões, publicações múltiplas, outros desenhos de estudos, ou não preencherem todos os critérios de inclusão), e vinte e nove foram incluídos (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009) para análise qualitativa e quantitativa dessa revisão (Figura 1).

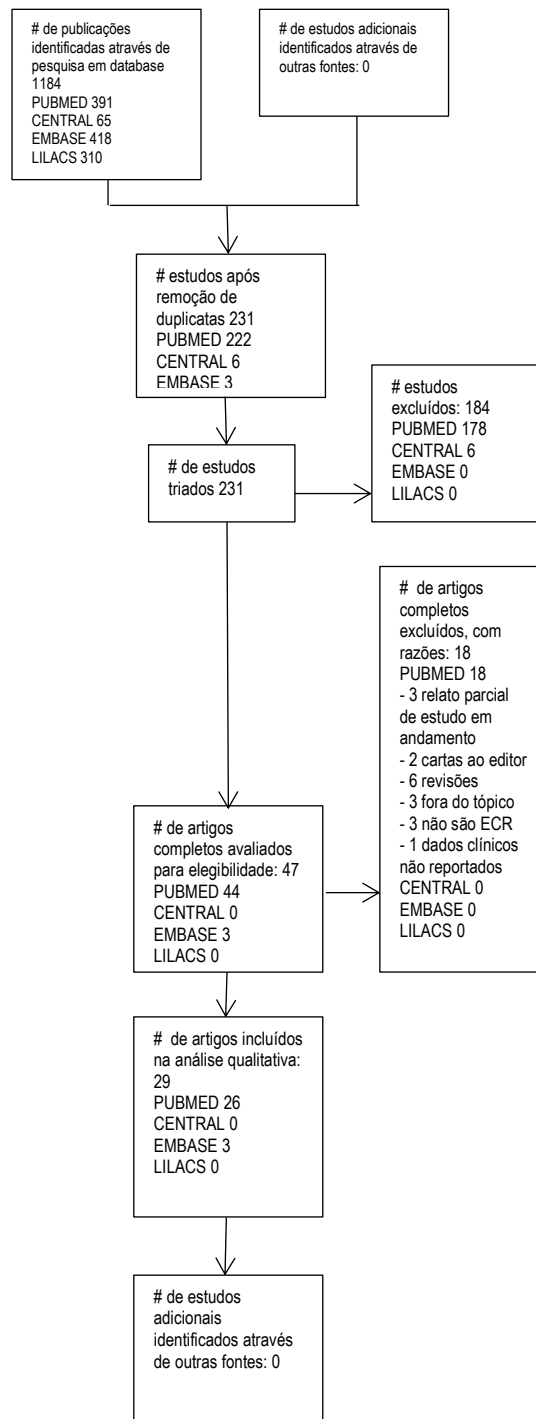


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.

4.2 Descrição demográfica dos estudos incluídos

Foram incluídos nesta revisão vinte e nove ECRs (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009), com um total de 2.486 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (Tabela 1). Do total de pacientes, 1.254 foram tratados com N-acetilcisteína, e os restantes 1.232 foram sujeitos controle, que não foram submetidos a nenhum tratamento adicional durante a cirurgia cardíaca, ou receberam placebo no lugar da intervenção estudada, e receberam as medidas padrão de atendimento durante e após a cirurgia cardíaca (Tabela 2).

Houve grande abrangência quanto as condições clínicas, sendo que dez estudos (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; HAASE 2007; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) incluíram somente pacientes com disfunção renal prévia, totalizando 1.261 (50,72%) pacientes de um total de 2.486. Quatro estudos (BURNS 2005; KIM 2011; PRASAD 2010; SONG 2015) relataram incluir apenas pacientes com fração de ejeção cardíaca baixa, totalizando 530 (21,31%) dos 2.486 pacientes desta revisão. Quatro estudos (BURNS 2005; HAASE 2007; KAZEMI 2013; OZAYDIN 2008) totalizando 710

(28,55%) pacientes incluíram em suas análises cirurgias de troca valvar e/ou revascularização do miocárdio. Em vinte e cinco estudos (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; AYHAN 2012; BARR 2008; DE BACKER 1996; ERDIL 2016; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; KARAHAN 2010; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009), com um total de 1786 (71,84%) pacientes, as cirurgias foram exclusivamente revascularizações do miocárdio, sendo estas com número variável de enxertos, e em diferentes cenários, pois incluiu-se estudos com cirurgias eletivas, de urgência, e estudos que abrangeram ambas (Tabela 2).

Houve também inclusão dos estudos sem restrição quanto à utilização de circulação extracorpórea (CEC):

- vinte e um estudos (ALDEMIR 2016; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; DE BACKER 1996; ERDIL 2016; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; PRABHU 2009; RISTIKANKARE 2006; SOLEIMANI 2018; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009) avaliaram exclusivamente cirurgias com CEC, totalizando 1.468 (59,45%) pacientes (Tabela 2);
- três estudos analisaram exclusivamente cirurgias sem CEC (KIM 2011; PRASAD 2010; SONG 2015), totalizando 235 (9,45%) pacientes (Tabela 2);

- cinco estudos avaliaram ambas as formas de cirurgia (ADABAG 2008; KAZEMI 2013; OZAYDIN 2008; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008), envolvendo 783 (31,49%) pacientes (Tabela 2).

Em relação às diferentes técnicas anestésicas, seis estudos (ERDIL 2016; KOKSAL 2008; ORHAN 2006; SOLEIMANI 2018; SUCU 2004; VENTO 2003) descreveram que a técnica anestésica foi a intravenosa total (AVT), abrangendo 347 (14,36%) pacientes; quinze estudos (AYHAN 2012; DE BACKER 1996; EREN 2003; KARAHAN 2010; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) relataram a utilização da anestesia com agentes inalatórios em todos os seus 1.203 (48,39%) pacientes; e oito estudos não reportaram qual foi a técnica anestésica empregada (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013), totalizando 936 (37,65%) pacientes.

Houve grande heterogeneidade quanto ao tempo de seguimento dos pacientes, desde os quatorze estudos que não reportaram por quanto tempo seguiram seus pacientes (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; BURNS 2005; DE BACKER 1996; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KIM 2011; KURIAN 2010; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; VENTO 2003), àqueles que reportaram com uma com variação entre um dia (AYHAN 2012 e SUCU 2004), 60 dias (ERDIL 2016) e 90 dias de duração (WIJEYSUNDERA 2009) (Tabela 1). Houve também grande diversidade quanto ao tamanho amostral sendo que o estudo de DE BACKER

(1996) envolveu apenas 18 (0,72%) pacientes randomizados e o estudo de BURNS 2005 um total de 295 (11,86%) (Tabela 1).

Os estudos incluídos nesta revisão não reportaram diferença significativa quanto à distribuição por idade ou sexo dos pacientes (Tabela 1), com exceção dos estudos de Adabag (2008) e Vento (2003), que incluíram apenas pacientes do sexo masculino (Tabela 1).

Os ECRs foram conduzidos numa diversidade de lugares (Tabela 1):

- dez estudos foram conduzidos na Eurásia: Turquia (AYHAN 2012; ERDIL 2016; EREN 2003; KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008 e SUCU 2004);
- cinco estudos na América do Norte: três no Canadá (BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007 e WIJEYSUNDERA 2009) e, dois estudos nos Estados Unidos da América (ADABAG 2008 e BARR 2008);
- cinco estudos na Europa: dois na Finlândia (RISTIKANKARE 2006 e VENTO 2003), um na Alemanha (FISCHER 2004), um na Itália (SISILLO 2008) e, outro na Bélgica (DE BACKER 1996);
- sete estudos foram conduzidos na Ásia: três na Índia (KURIAN 2010; PRABHU 2009; PRASAD 2010); dois estudos na Coreia do Sul (KIM 2011 e SONG 2015) e, dois no Irã (KAZEMI 2013; SOLEIMANI 2018);
- Um estudo foi oriundo da América do Sul: Brasil (SANTANA-SANTOS 2014) e;
- um estudo na Oceania: Austrália (HAASE 2007).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos referente à população

Autor	País	Número total de pacientes randomizados	Idade média por Grupo	Gênero Masculino Grupo NAC	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Tempo de seguimento
De Backer 1996	Bélgica	18	I: 59 C: 63	I: ND C: ND	ND	ND	ND
Eren 2003	Turquia	20	I: 61,1 C: 60,5	I: 8 (80%) C: 7 (70%)	RM eletiva primária	DPOC; disfunção miocárdica; DAC; sangramento pós-operatório excessivo; re-operação; instabilidade hemodinâmica; evolução cirúrgica difícil	ND
Fischer 2004	Alemanha	40	I: 66,2 C: 66,5	I: 12 (60%) C: 19 (95%)	RM eletiva primária + urgência	ND	ND
Vento 2003	Finlândia	35	I: 63,1 C: 60,2	I: 15 (100%) C: 20 (100%)	Adulto; sexo masculino; RM	ND	ND
Sucu 2004	Turquia	40	I: 66 C: 64	I: 15 (75%) C: 14 (70%)	Angina estável; RM eletiva	FE<30%; DM; doença pulmonar; doença (endócrina, metabólica, neurológica); cirurgia de urgência	1 dia

Burns 2005	Canadá	295	I: 68,9 C: 69,2	I: 116 (79%) C: 117 (79%)	Adulto; cirurgia eletiva com CEC; mais de um fator de risco p/ disfunção renal (creatinina \geq 1,4, FE<35%, NYHA>3, idade>70, DM, cirurgia combinada, reoperação)	Urgência; alergia à fórmula; IRA após admissão; incluído em outro estudo; creatinina>4,5; NAC a menos de 5dias; sem CEC	ND
Orhan 2006	Turquia	20	I: 59,6 C: 61,8	I: 7 (70%) C: 6 (60%)	RM eletiva primária + enzimas normais + angina estável	Doença inflamatória; uso de imunossupressores; reoperação; idade > 65 anos	2 dias
Ristikankare 2006	Finlândia	77	I: 72 C: 69	I: 28 (73%) C: 34 (89%)	Creatinina >1,4 mg/dL; cirurgia eletiva	Creatinina > 4,5mg/dL; transplantado renal; TRR crônica; alergia à fórmula	ND
El-Hamamsy 2007	Canadá	100	I: 59,8 C: 61,3	I: 43 (86%) C: 46 (92%)	RM eletiva primária	Cirurgia de urgência; IAM < 3 semanas; reoperação; idade > 80 anos; FE < 20%; procedimento concomitante	4 dias
Koromaz 2006	Turquia	30	I: 60,2 C: 57,5	I: 10 (66%) C: 9 (60%)	RM eletiva com CEC;	FE<30%; DM; emergência; disfunção (pulmonar, endócrina, metabólica, neurológica)	2 dias
Haase 2007	Austrália	60	I: 68,9 C: 68,3	I: 23 (76%) C: 21 (70%)	>70 anos; creatinina pré-operatória > 1,3; NYHA >3; cirurgia valvar ou complexa; reoperação; DM1	Idade <18 anos; alergia à fórmula; cirurgia de emergência; sem CEC; alocado em outro estudo; infecção sanguínea; imunossupressão; corticoterapia>10mg/dia de prednisona; creatinina>3,3; recebendo nitratos	ND

Sisillo 2008	Itália	256	I: 73 C: 72	I: 65 (50%) C: 60 (46%)	Depuração de creatinina <60mL/min; RM eletiva	RM de emergência; uso de NAC prévio; diálise peritoneal; alergia à NAC	ND
Adabag 2008	EUA	102	I: 70 C: 72	I: 50 (100%) C: 52 (100%)	Depuração de creatinina < 60ml/min. por +3 meses; cirurgia eletiva	Urgência; diálise; transplante renal; recebeu contraste; atraso na internacao	ND
Barr 2008	EUA	38	I: 73,8 C: 72,4	I: 12 (63%) C: 13 (68%)	>18 anos; cirurgia cardíaca eletiva, urgência e emergência; depuração de creatinina < 40mL/min	Hemodiálise; glaucoma (fenoldopam); gravidez; náuseas; alergia à fórmula; depuração de creatinina <40mL/min com creatinina >1,1mg/dL	internação hospitalar
Koksal 2008	Turquia	30	I: 63,4 C: 62,9	I: 11 (73%) C: 13 (86%)	RM eletiva trivascular	Doença renal, doença hepática; DM; procedimento concomitante	2 dias
Ozaydin 2008	Turquia	115	I: 57 C: 59	I: 47 (82%) C: 44 (77%)	>18 anos; primeira cirurgia; sem arritmia; RM e/ou válvula; eletiva	Idade <18 anos; cirurgia cardíaca prévia; ICC III/IV; FA; hipertireoidismo; doença inflamatória; infecção; AE>70mm; distúrbio hidroeletrolítico; FE<25%	2 dias
Prabhu 2009	India	53	I: 54,18 C: 53,04	ND	RM eletiva primária	FE < 0,4; emergência; doença endócrina; doença neurológica	5 dias

Wijeysundera 2009	Canadá	175	I: 74 C:73	I: 71 (100%) C: 104 (100%)	Idade > 18 anos; insuficiência renal	IR em diálise; instabilidade hemodinâmica pré-operatória; uso de NAC ou contraste 24h pré-operatória; cirurgia sem CEC; hipotermia profunda com parada circulatória; reação adversa à NAC prévia	90 dias
Karahan 2010	Turquia	44	I: 58,6 C: 56,4	I: 12 (54%) C: 13 (59%)	RM primária, eletiva	Doença pulmonar, neurológica, endócrina, metabólica; urgência; doença multi-arterial; FE<30%	internação hospitalar
Kurian 2010	Índia	50	I: 61,1 C: 60,1	I: 15 (60%) C: 17 (68%)	RM primária eletiva	Uso de antioxidantes; transfusão sanguínea intra-operatória	ND
Prasad 2010	Índia	70	I: 55,6 C: 57,77	I: 25 (71%) C: 28 (80%)	Idade >70 anos; DM; HAS; creatinina basal >1,5mg/dL; FE <35%	Alergia à fórmula; AINE's; medicações nefrotóxicas; diálise prévia; transplante renal; uso de CEC; uso de BIA; gravidez; altas doses de inotrópicos	ND
Kim 2011	Coréia do Sul	48	I: 60,8 C: 65,3	I: 21 (87%) C: 22 (91%)	RM sem CEC; FE <40%	Cirurgia de urgência; re-operação; uso de NAC prévio; DPOC	ND

Ayhan 2012	Turquia	60	I: 61,8 C: 59,9	I: ND C: ND	Creatinina <1,5 mg/dL; RM eletiva com CEC	Doença pulmonar; falência renal; insuficiência hepática; sepse; falência múltipla de órgãos; re- operação; cirurgia de emergência; FE<35%; alergia à fórmula	1 dia
Kazemi 2013	Irã	240	I: 61,3 C: 58,2	I: 91 (75%) C: 88 (73%)	Idade >18 anos; primeira cirurgia eletiva; RM e/ou válvula	Idade <18 anos; disfunção de tireóide; AE>55mm; cirurgia cardíaca prévia; cirurgia de emergência; flutter atrial; FA; FE<25%; monitoramento intra- operatório incompleto; ICC classes III/IV	15 dias
Santana- Santos 2014	Brasil	70	I: 65 c: 64	I: 20 (57%) C: 30 (85%)	Depuração de creatinina >15<60ml/min; RM eletiva	Diálise; creatinina >4mg/dl; alergia à fórmula; alocado em outro estudo; recusa do paciente	Interação hospitalar
Song 2015	Coréia do Sul	117	I: 68 C: 69	I: 40 (68%) C: 43 (74%)	Creatinina pré- operatória >1,4; FE<0,35; idade >70; DM; reoperação	TRR; IRA pré-operatória; NAC dentro de 5 dias pré-operatórios; hiperssensibilidade à NAC	2 dias
Erdil 2016	Turquia	82	I: 58,6 C: 58,8	I: 35 (85%) C: 34 (82%)	FE>0,4; cirurgia de revascularização eletiva	FE<0.4; urgência; DPOC severa; instabilidade hemodinâmica seguida à revascularização	60 dias

Aldemir 2016	Turquia	60	I: 71.5 C: 70.5	I: 18 (60%) C: 22 (73%)	Revascularização miocárdica eletiva; idade > 65	Creatinina >1,4mg/dL; TRR; transplante renal; cirurgia complexa; reoperação; DPOC; FE<35%; cirurgia de urgência; insuficiência hepática; doença autoimune; doença inflamatória sistêmica; doença cerebrovascular; alergia à NAC	ND
Soleimani 2018	Irã	150	I: 62.36 C: 60.70	I: 39 (52%) C: 34 (45%)	Revascularização miocárdica eletiva; idade entre 35 e 75	reoperação; em uso de antiarrítmicos; FE<30%; AE >55mm; SAHOS; cirurgia com > 4 pontes; IRA; disfunção hepática; DPOC; BAV; hipertireoidismo; IAM após cirurgia; pH<7,25 or >7,55; marcapasso; apresentou instabilidade hemodinâmica	ND

AE: átrio esquerdo; AINE: anti-inflamatório não-esteroidal; BAV: bloqueio átrio-ventricular; BIA: balão intra-aórtico; CEC: circulação extracorpórea; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRA: insuficiência renal aguda; NAC: n-acetilcisteína; ND: não disponível; RM: revascularização do miocárdio; SAHOS: síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono; TRR: terapia de reposição renal.

4.3 Descrição da intervenção e grupo controle dos estudos incluídos

Dezoito estudos (BURNS 2005; DE BACKER 1996; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KIM 2011; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009), totalizando 1.661 (66,81%) dos pacientes, avaliaram o uso da NAC pela via intravenosa; cinco estudos (KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; PRABHU 2009; VENTO 2003) o fizeram pela cardioplegia, com 192 (7,72%) pacientes envolvidos; três estudos (ADABAG 2008; BARR 2008; KAZEMI 2013) utilizaram exclusivamente a via oral, com 381 (15,32%) do total de pacientes incluídos nesta revisão; e três estudos (ELHAMAMSY 2007; ERDIL 2016; PRASAD 2010) administraram NAC utilizando duas vias de administração combinadas (oral e intravenosa), com 252 (10,13%) do total de pacientes (Tabela 2).

As doses de NAC variaram de 4 mg/kg/dia (ERDIL 2016) até 300 mg/kg/dia (HAASE 2007; ALDEMIR 2016; RISTIKANKARE 2006 e SONG 2015) (Tabela 2), demonstrando a grande heterogeneidade entre os regimes de NAC empregados nos diversos estudos.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos referente à intervenção e grupo controle

Autor	Tamanho amostral por grupo	Descrição da intervenção	Dose total	Descrição do controle	Desfechos medidos
De Backer 1996	I: 10 C: 8	Com CEC 72mg/kg/12h pré-operatório + 72mg/kg IV	144 mg/kg	Placebo	Marcador de lesão pulmonar
Eren 2003	I: 10 C: 10	com CEC 100 mg/kg IV 1h antes da CEC + 40 mg/kg/dia IV 24h após a CEC	140mg/kg	Placebo	Mortalidade, arritmia, marcadores de estresse oxidativo
Fischer 2004	I: 20 C: 20	Com CEC 100 mg / kg CEC + 20 mg /kg/h IV até o fim da CEC	150mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, mortalidade, IAM, marcadores de estresse oxidativo
Vento 2003	I: 15 C: 20	Com CEC 100 mg/kg via cardioplegia	100 mg/kg	Controle (sem intervenção)	Depressão cardíaca, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, IAM, marcadores de estresse oxidativo
Sucu 2004	I: 20 C: 20	Com CEC 50 mg/kg IV por 3 dias antes da cirurgia	150 mg/kg	Placebo	IAM, marcadores de estresse oxidativo

Burns 2005	I: 148 C: 147	Com CEC 600mg IV intra-operatório + 600mg IV 12h pos-operatório + 24h pós- operatório	20mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, AVE, IAM
Orhan 2006	I: 10 C: 10	Com CEC 50 mg / kg IV	50mg/kg	Controle (sem intervenção)	Mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, arritmia, transfusão sanguínea, marcadores de estresse oxidativo
Ristikankare 2006	I: 38 C: 39	Com CEC 150mg/kgIV indução + 50mg/kg/4h +100mg/kg/16h	300mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, tempo de internação em CTI
El-Hamamsy 2007	I: 50 C: 50	Com CEC 600 mg VO / 1dia pré-OP + 150 mg / kg IV + 12,5 mg /kg/h/24h	460mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, arritmia, IAM
Koromaz 2006	I: 15 C: 15	Com CEC 50 mg/kg via cardioplegia	50 mg/kg	Controle (sem intervenção)	Depressão cardíaca, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, lesão cerebral, IAM, marcadores de estresse oxidativo
Haase 2007	I: 30 C: 30	Com CEC 150mg/kg IV indução + 50mg/kg/4h + 100mg/kg/20h	300mg/kg	Placebo	Tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, arritmia, transfusão sanguínea, marcadores de estresse oxidativo
Sisillo 2008	I: 129 C: 127	Com CEC + sem CEC 1200mg IV antes da indução + 3 bolus de 1200mg IV 12/12h	50 mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, IRA, mortalidade, IAM

Adabag 2008	I: 50 C: 52	Com CEC + sem CEC 600 mg VO /2x/dia 14 doses (3 doses antes da cirurgia + 11 doses pós-operatórias)	80mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI
Barr 2008	I: 19 C: 19	Com CEC 600mg VO 2x/dia 1 dia antes + 600mg VO 4h antes da cirurgia + 600mg pela SNG após cirurgia	25mg/kg	Controle (sem intervenção)	Mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, marcadores de lesão renal
Koksal 2008	I: 15 C: 15	Com CEC 4 mmol/L (0,65 mg/mL) via cardioplegia	10mg/kg	Controle (sem intervenção)	Depressão cardíaca, marcadores de estresse oxidativo
Ozaydin 2008	I: 58 C: 57	Com CEC + sem CEC 50mg/kg IV antes da indução + 50mg/kg/24h	100mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, arritmia, lesão cerebral, transfusão sanguínea
Prabhu 2009	I: 28 C: 25	Com CEC 50 mg / kg via cardioplegia	50mg/kg	Controle (sem intervenção)	Tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, marcadores de estresse oxidativo
Wijeysundera 2009	I: 88 C: 87	Com CEC 100mg/kg na indução IV + 20mg/kg/h IV até 4h após CEC	220mg/kg	Placebo	Mortalidade, transfusão sanguínea
Karahan 2010	I: 21 C: 23	Com CEC 50 mg/kg via cardioplegia	50 mg/kg	Controle (sem intervenção)	Depressão cardíaca, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, IAM, marcadores de estresse oxidativo

Kurian 2010	I: 25 C: 25	Com CEC 20 mg/kg IV antes da abertura do clamp	20 mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, IAM, marcadores de estresse oxidativo
Prasad 2010	I: 35 C: 35	Sem CEC 600mg VO 2x/dia 1 dia pré-operatório + 600mg IV na indução + 600mg VO 2x/dia até segundo dia pós-operatório	50mg/kg	Controle (sem intervenção)	IRA, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, transfusão sanguínea
Kim 2011	I: 24 C: 24	Sem CEC 100mg/kg indução IV + 40mg/kg/dia 24h IV	140mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, arritmia, IAM, marcadores de estresse oxidativo
Ayhan 2012	I: 40 C: 20	Com CEC 50 mg/kg na CEC ou 50 mg/kg IV + 20 mg/kg até fim da cirurgia	50 à 130 mg/kg	Placebo	IRA, depuração de creatinina
Kazemi 2013	I: 120 C: 120	Com CEC + sem CEC 1200mg VO/dia 48h antes da cirurgia + 72 horas após cirurgia	60mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, IRA, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, arritmia, IAM, transfusão sanguínea
Santana-Santos 2014	I: 35 C: 35	Com CEC + sem CEC 150mg/kg/2h + 50mg/kg/6h	200mg/kg	Placebo	IRA, mortalidade, transfusão sanguínea, marcadores de lesão renal
Song 2015	I: 57 C: 60	Sem CEC 150mg/kg indução IV + 150mg/kg/24h IV	300mg/kg	Placebo	Depressão cardíaca, IRA, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, transfusão sanguínea

Aldemir 2016	I: 30 C: 30	Cirurgia com CEC: NAC 150 mg/kg I.V. em 15 minutos após a indução anestésica, seguido por 50 mg/kg/4h I.V. e 100 mg/kg/16h I.V.	300 mg/kg	Placebo	IRA; Arritmia; Mortalidade; tempo de internação hospitalar e em CTI
Erdil 2016	I: 42 C: 40	Com CEC 600mg V.O. por 3 dias antes da cirurgia mais 300mg via CEC	17mg/kg	Placebo	função pulmonar; tempo de internação hospitalar; tempo de internação em CTI; IRA; arritmia
Soleimani 2018	I: 72 C: 69	AVT; cirurgia com CEC; NAC 50 mg/kg I.V. em 30 minutos por 3 dias. Primeira dose após indução anestésica.	150mg/kg	Placebo	Arritmia; tempo de internação hospitalar e em CTI

AVE: acidente vascular encefálico; AVT: anestesia venosa total; CEC: circulação extracorpórea; CTI: centro de terapia intensiva; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRA: insuficiência renal aguda; NAC: n-acetilcisteína.

Quanto à distribuição de grupo controle, nove estudos (BARR 2008; EL-HAMAMSY 2007; KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; ORHAN 2006; PRABHU 2009; PRASAD 2010; VENTO 2003) não especificaram qual foi o grupo controle utilizado, sendo, portanto, considerados apenas como “controle”, e os 20 estudos restantes (ADABAG 2008; AYHAN 2012; BURNS 2005; DE BACKER 1996; ERDIL 2016; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013; KIM 2011; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; WIJEYSUNDERA 2009) descreveram a utilização de placebo em (Tabela 2).

4.4 Descrição dos desfechos analisados pelos estudos

O desfecho primário desta revisão foi mortalidade em 24 horas, 30 dias e 180 dias. No entanto, diversos desfechos considerados como marcadores e outros desfechos clínicos foram avaliados, como veremos a seguir.

Nas medidas de marcadores de estresse oxidativo, a variabilidade ocorrida quanto a quais marcadores foram usados, o momento clínico quando estes marcadores foram medidos, e a frequência com a qual estes foram medidos foi muito elevada, tornando inviável a análise quantitativa dos mesmos. Sendo, portanto, avaliados apenas qualitativamente.

4.4.1 Marcadores de stresse oxidativo

A MDA foi medida em seis estudos (EREN 2003; KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; PRABHU 2009 e SUCU 2004), e todos

obtiveram valores estatisticamente significativos, de acordo com a descrição dos estudos, na redução dos valores de MDA.

KARAHAN (2010) mediu também a albumina modificada por isquemia e encontrou também resultados significativamente menores para o grupo tratado com NAC.

FISCHER (2004) avaliou a impregnação do miocárdio por Caspase-3 e encontrou uma diferença favorável estatisticamente ao grupo tratado por NAC.

Apenas Kurian (2010) mediu substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico - *thiobarbituric acid reactive substances assay* - (TBARS), e encontrou diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo que recebeu NAC.

Kurian (2010) e Prabhu (2009) avaliaram a superóxido desmutase (SOD) e encontraram ambos resultados estatisticamente significativos melhores para o grupo que sofreu intervenção da N-acetilcisteína.

Glutathiona reduzida (GSH) foi medida por (KOKSAL 2008; KURIAN 2010 e VENTO 2003). E todos alcançaram resultados estatisticamente significantes melhores para o grupo NAC.

Tanto Sucu, 2004, quanto Vento (2003) mediram mieloperoxidase (MPO), e novamente os resultados encontrados por eles foram estatisticamente significantes favoráveis à intervenção com NAC.

Somente Orhan (2006) utilizou luminol e lucigenina como marcadores de estresse oxidativo e obteve resultados estatisticamente significantes favoráveis à NAC.

Catalase, glutationa total e glutationa redutase foram avaliados por Prabhu (2009) e este também encontrou resultados estatisticamente significantes favoráveis à NAC em todos estes marcadores.

4.4.2 Desfechos clínicos

Mortalidade foi estudada em dezessete ECRs (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; WIJEYSUNDERA 2009) (Tabela 2).

Acidente vascular encefálico foi avaliado em apenas dois ECRs (BURNS 2005 e ERDIL 2016) (Tabela 2).

Disfunção cerebral foi avaliada em apenas dois ECRs (KOROMAZ 2006 e OZAYDIN 2008) (Tabela 2).

Insuficiência renal aguda foi avaliada em quinze ECRs (ADABAG 2008; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; KAZEMI 2013; KIM 2011; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; OZAYDIN 2008; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SISILLO 2008; SONG 2015) (Tabela 2).

Insuficiência cardíaca foi estudada em doze ECRs (EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; FISCHER 2004; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; ALDEMIR 2016; OZAYDIN 2008; SISILLO 2008; SONG 2015; VENTO 2003) (Tabela 2).

Arritmia foi estudada em dez ECRs (EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; HAASE 2007; KAZEMI 2013; KIM 2011; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; SOLEIMANI 2018) (Tabela 2).

Infarto agudo do miocárdio foi estudado em onze ECRs (BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; FISCHER 2004; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; SISILLO 2008; SUCU 2004; VENTO 2003) (Tabela 2).

Transfusão sanguínea foi avaliada em seis ECRs (HAASE 2007; KAZEMI 2013, OZAYDIN 2008; PRASAD 2010; SANTANA-SANTOS 2014; SONG 2015) (Tabela 2).

Tempo de internação hospitalar foi estudado em dezoito ECRs (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; VENTO 2003) (Tabela 2).

Tempo de internação em CTI foi avaliado em dezessete ECRs (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; VENTO 2003) (Tabela 2).

4.5 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

4.5.1 Geração de alocação

Treze ensaios clínicos (BARR 2008; DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; KARAHAN 2010; KURIAN 2010; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; RISTIKANKARE 2006; SUCU 2004; VENTO 2003) não relataram os métodos em detalhes suficientes para avaliar se a randomização foi realizada de forma adequada e, por conseguinte, foram classificados como risco incerto de viés (“provavelmente sim”) (Figuras 2 e 3).

Dezesseis ensaios clínicos (ADABAG 2008; AYHAN 2012; BURNS 2005; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; ALDEMIR 2016; PRASAD 2010; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) foram classificados como baixo risco de viés (“definitivamente sim”) para a geração da randomização (Figuras 2 e 3):

- Nove ECRs (AYHAN 2012; FISCHER 2004; HAASE 2007; ALDEMIR 2016; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) utilizaram números gerados por computador;
- Cinco ECRs (KAZEMI 2013; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; PRASAD 2010, KIM 2011) utilizaram método manual de números aleatórios;
- Um ECR (BURNS 2005) utilizou bloco de números permutados;
- Um ECR (ADABAG 2008) utilizou bloco de números fixos.

4.5.2 Ocultação da alocação

Sete ensaios clínicos (KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; KARAHAN 2010; SUCU 2004; VENTO 2003) não relataram os métodos em detalhes suficientes para avaliar se a ocultação de alocação foi realizada de forma adequada e, por conseguinte, foram classificados como risco incerto de viés (“provavelmente não”) (Figuras 2 e 3).

Um ensaio clínico (PRASAD 2010) foi considerado de alto risco de viés (“definitivamente não”) para a ocultação de alocação, pois o mesmo reportou não ocultar a alocação (*open label*) (Figuras 2 e 3).

Onze ensaios clínicos (AYHAN 2012; DE BACKER 1996; ERDIL 2016; EREN 2003; ORHAN 2006; RISTIKANKARE 2006; EL-HAMAMSY 2007; SISILLO 2008; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; SANTANA-SANTOS 2014) reportaram ocultar a alocação, porém não forneceram detalhes sobre o método de ocultação (“provavelmente sim”) (Figuras 2 e 3).

Dez ensaios clínicos (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013; ALDEMIR 2016; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) foram considerados de baixo risco de viés (“definitivamente sim”) para a ocultação de alocação, pois afirmaram ocultar a alocação (Figuras 2 e 3):

- seis ECRs (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; FISCHER 2004; HAASE 2007; WIJEYSUNDERA 2009) ocultaram a alocação dos pacientes por alocação pela farmácia;

- quatro ECRs (KAZEMI 2013, ALDEMIR 2016; SOLEIMANI 2018; SONG 2015) utilizaram envelopes opacos e selados.

4.5.3 Mascaramento dos pacientes, investigadores e avaliadores de desfechos

Sete ensaios clínicos (KARAHAN 2010; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; SUCU 2004; VENTO 2003) não relataram cegar os investigadores e, por conseguinte, foram considerados risco elevado de viés (“provavelmente não”) (Figuras 2 e 3).

Um ensaio clínico (PRASAD 2010) reportou ser “*open label*”, sendo, portanto, considerado elevado risco de viés (“definitivamente não”) (Figuras 2 e 3).

Oito ensaios clínicos (DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; RISTIKANKARE 2006) não relataram os métodos em detalhes suficientes para avaliar se a mascaramento dos investigadores foi realizada de forma adequada e, por conseguinte, foram classificados como (“provavelmente sim”) (Figuras 2 e 3).

Treze ensaios clínicos (ADABAG 2008; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013; ALDEMIR 2016; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) foram considerados de baixo risco de viés (“definitivamente sim”) (Figuras 2 e 3) para mascaramento dos investigadores, pois utilizaram placebo no grupo controle, e descreveram que ambos, pacientes e equipe médica, foram cegados para a intervenção, e o preparo do

placebo e solução da intervenção foram realizados por equipe não participante do estudo, nem do tratamento.

4.5.4 Controle de dados incompletos

Quatorze ensaios clínicos (DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; PRABHU 2009; PRASAD 2010; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; VENTO 2003) não relataram os métodos em detalhes para avaliar se houve perdas e desistências e, por conseguinte, foram classificados como “provavelmente sim” (Figuras 2 e 3).

Treze ensaios clínicos (AYHAN 2012; BURNS 2005; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; ALDEMIR 2016; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; WIJEYSUNDERA 2009) foram considerados baixo risco de viés (“definitivamente sim”) (Figuras 2 e 3):

- dez ensaios clínicos (AYHAN 2012; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; ALDEMIR 2016; OZAYDIN 2008; SONG 2015; SUCU 2004; WIJEYSUNDERA 2009) relataram não haver perdas em suas amostras e;
- três ensaios clínicos (BURNS 2005; SOLEIMANI 2018; RISTIKANKARE 2006) apresentaram perda de amostra inferior a 10% e perda entre grupos inferior a 5% (BURNS 2005 com 3,3% de perda total de amostra e com 0,03% de diferença de perda entre grupos, Ristikankare (2006) com 3,89% de perda total de amostra e com 2,7% de diferença de perda entre

grupos, e Soleimani (2018) com 6% de perda total de amostra e com 4% de diferença de perda entre grupos).

Dois ensaios clínicos (ADABAG 2008; BARR 2008) foram considerados de alto risco de viés (“definitivamente não”):

- um ensaio clínico (BARR 2008) apresentou perda total de 10,25% (>10%) da amostra e;
- outro ensaio clínico (ADABAG 2008) apresentou diferença de perda entre os grupos de 5,53% (> 5%).

4.5.5 Relato seletivo de desfechos

Vinte e três ensaios clínicos (AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; DE BACKER 1996; ERDIL 2016; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SISILLO 2008; SUCU 2004; VENTO 2003) foram considerados “provavelmente sim”, pois os desfechos especificados, que são de interesse dessa revisão, foram reportados nos métodos e em seus resultados (Figuras 2 e 3).

Quatro ensaios clínicos (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; SANTANA-SANTOS 2014; SOLEIMANI 2018) apresentaram os desfechos de acordo com o protocolo registrado e o desenho do estudo realizado, sendo considerados de baixo risco de viés (“definitivamente sim”) (Figuras 2 e 3).

Dois ensaios clínicos (SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009) não apresentaram desfechos de acordo com o protocolo registrado, sendo considerados como alto risco de viés (“definitivamente não”) (Figuras 2 e 3):

- Wijeysondera (2009) não apresentou nos resultados o desfecho ‘depuração de creatinina’, conforme registrado em seu protocolo do estudo.
- Song (2015) não apresentou os resultados do desfecho ‘mortalidade’, conforme registrado em seu protocolo de estudo.

A maioria dos estudos incluídos reportou mascaramento dos pacientes submetidos ao procedimento, sendo então classificados como baixo risco de viés, visto que este se dá sob anestesia geral e na grande maioria os estudos aplicaram NAC a partir da cirurgia e via parenteral, onde apenas um estudo (PRASAD 2010) não cegou os pacientes envolvidos. Entretanto, o mascaramento das equipes assistentes ocorreu em cerca de 72% dos estudos, refletindo a dificuldade de cegar completamente a equipe cirúrgica quanto a uma intervenção, e dificultando o pleno cegamento dos demais profissionais envolvidos no tratamento (Figura 2).

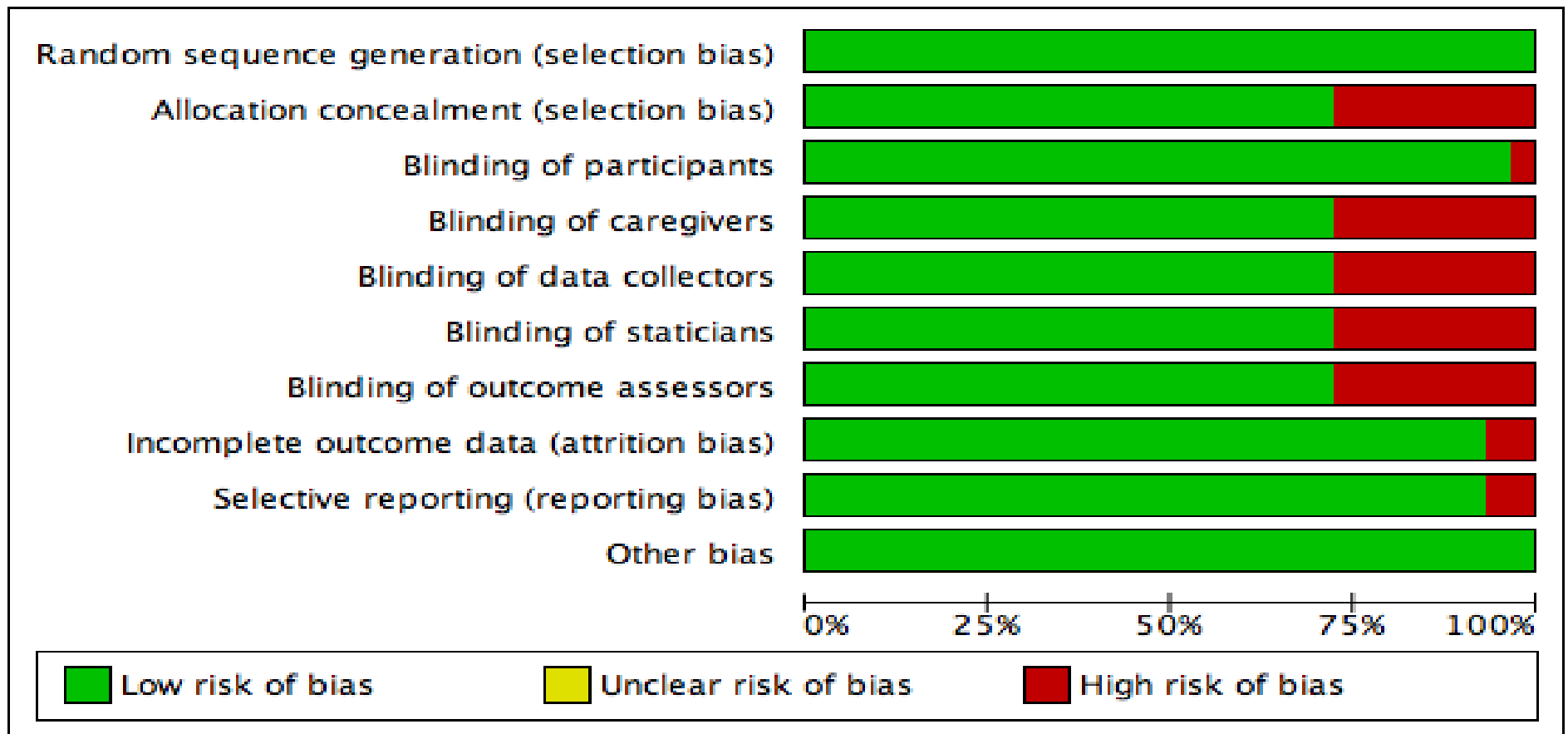


Figura 2. Distribuição de risco de viés por domínios avaliados.

4.6 Tipos de intervenção

Houve grande variação quanto a dosagem da NAC entre os estudos. Dessa forma os diferentes estudos foram avaliados em subgrupos, considerando faixas de dosagem de administração de NAC, com suas doses normatizadas pelo equivalente correspondente em mg/kg/dia pela via intravenosa.

Sabendo-se que a administração enteral de NAC sofre efeito de primeira passagem da ordem de 10% até 50% (GOLDFRANK et al., 1998) quando administrada pela via oral, considerou-se a dose de NAC via oral corresponde à metade dose parenteral. Com um grupo abaixo de 100 mg/kg/dia, outro a partir de 100 mg/kg/dia até 300 mg/kg/dia, e um outro com doses a partir de 300 mg/kg/dia.

O tempo de administração da NAC variou bastante desde uma hora (KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; PRABHU 2009; VENTO 2003), até sete dias (ADABAG 2008).

A via de administração da NAC apresentou variação entre os estudos, tendo esta sido administrada pela via intravenosa (BURNS 2005; DE BACKER 1996; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KIM 2011; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009), via cardioplegia (KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; PRABHU 2009; VENTO 2003), via oral (ADABAG 2008; BARR 2008; KAZEMI 2013), e por via oral em

combinação com via intravenosa (EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; PRASAD 2010).

Houve estudos que incluíram cirurgias com utilização de CEC (AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; DE BACKER 1996; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; FISCHER 2004; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ALDEMIR 2016; ORHAN 2006; PRABHU 2009; RISTIKANKARE 2006; SOLEIMANI 2018; SUCU 2004; VENTO 2003; WIJEYSUNDERA 2009), cirurgias sem a utilização da mesma (KIM 2011; PRASAD 2010; SONG 2015), e que incluíram cirurgias com e sem a utilização de CEC (ADABAG 2008; KAZEMI 2013; OZAYDIN 2008; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008).

Quanto à anestesia, houve cirurgias com utilização de diferentes técnicas de anestesia geral. Sendo os grupos analisados individualmente quanto ao emprego de anestesia venosa total (AVT) (ERDIL 2016; KOKSAL 2008; ORHAN 2006; SOLEIMANI 2018; SUCU 2004; VENTO 2003) e anestesia com emprego de anestésicos inalatórios (AYHAN 2012; DE BACKER 1996; EREN 2003; KARAHAN 2010; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; SONG 2015; WIJEYSUNDERA 2009). Houve estudos que não descreveram a técnica anestésica utilizada (ADABAG 2008; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; FISCHER 2004; HAASE 2007; KAZEMI 2013; ALDEMIR 2016).

4.7 Efeitos da intervenção

Os efeitos foram avaliados por desfechos, os quais foram divididos em subgrupos para melhor análise dos resultados e interpretação dos mesmos.

Os desfechos avaliados foram: mortalidade, insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência cardíaca (ICC), arritmia, infarto agudo do miocárdio (IAM), tempo de internação hospitalar, tempo de internação em CTI, disfunção cerebral, acidente vascular encefálico (AVE), despertar intraoperatório, pneumonia, náuseas e vômitos perioperatórios, dor pós-operatória e transfusão sanguínea.

Não houve casos descritos de despertar intraoperatório, pneumonia, náuseas e vômitos perioperatórios, ou avaliação da dor pós-operatória, pois nenhum estudo investigou esses desfechos.

Houve apenas um caso de disfunção cerebral reportado pelo estudo de Ozaydin (2008).

Apenas dois estudos (BURNS, 2005; ERDIL, 2016) avaliaram AVE e os resultados obtidos demonstram uma diferença sem significância estatística entre o grupo NAC e o grupo controle (RR 0,49, 95% IC 0,14 a 1,67; $I^2=0\%$; $p=0,25$) (Apêndice C; Figura 13).

Transfusão sanguínea não pode ser avaliada, pois os seis estudos que avaliaram este desfecho (HAASE 2007; KAZEMI 2013, OZAYDIN 2008; PRASAD 2010; SANTANA-SANTOS 2014; SONG 2015) (Tabela 2) utilizaram métodos heterogêneos, não podendo serem agrupados e avaliados.

Mortalidade foi avaliada de forma global, posto que os estudos não reportaram este desfecho de acordo com a nossa segmentação de 24h, 30 dias, e 180 dias.

4.8 Desfechos clínicos

4.8.1 Mortalidade

Resultados provenientes de dezessete ECRs (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; EREN 2003; FISCHER 2004; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; RISTIKANKARE 2006; SANTANA-SANTOS 2014; SISILLO 2008; WIJEYSUNDERA 2009) com um total de 1.737 pacientes, não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e o tratamento padrão (TP), na redução da mortalidade (RR 0,71, 95% IC 0,40 a 1,25; eventos (NAC:20/870, TP:33/867); $I^2= 0\%$; $p = 0,23$; NNT= 67) (Figura 4). A certeza das evidências foi considerada como baixa devido ao duplo rebaixamento por imprecisão (baixo número de eventos (<400) e amplitude do intervalo de confiança) (Tabela 3). Não foi detectado viés de publicação através da análise de funil (Figura 5).

Com relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças significantes baseadas em dose, duração e via de administração de NAC; quanto à técnica cirúrgica e anestésica; características da população envolvida; e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 14-21).

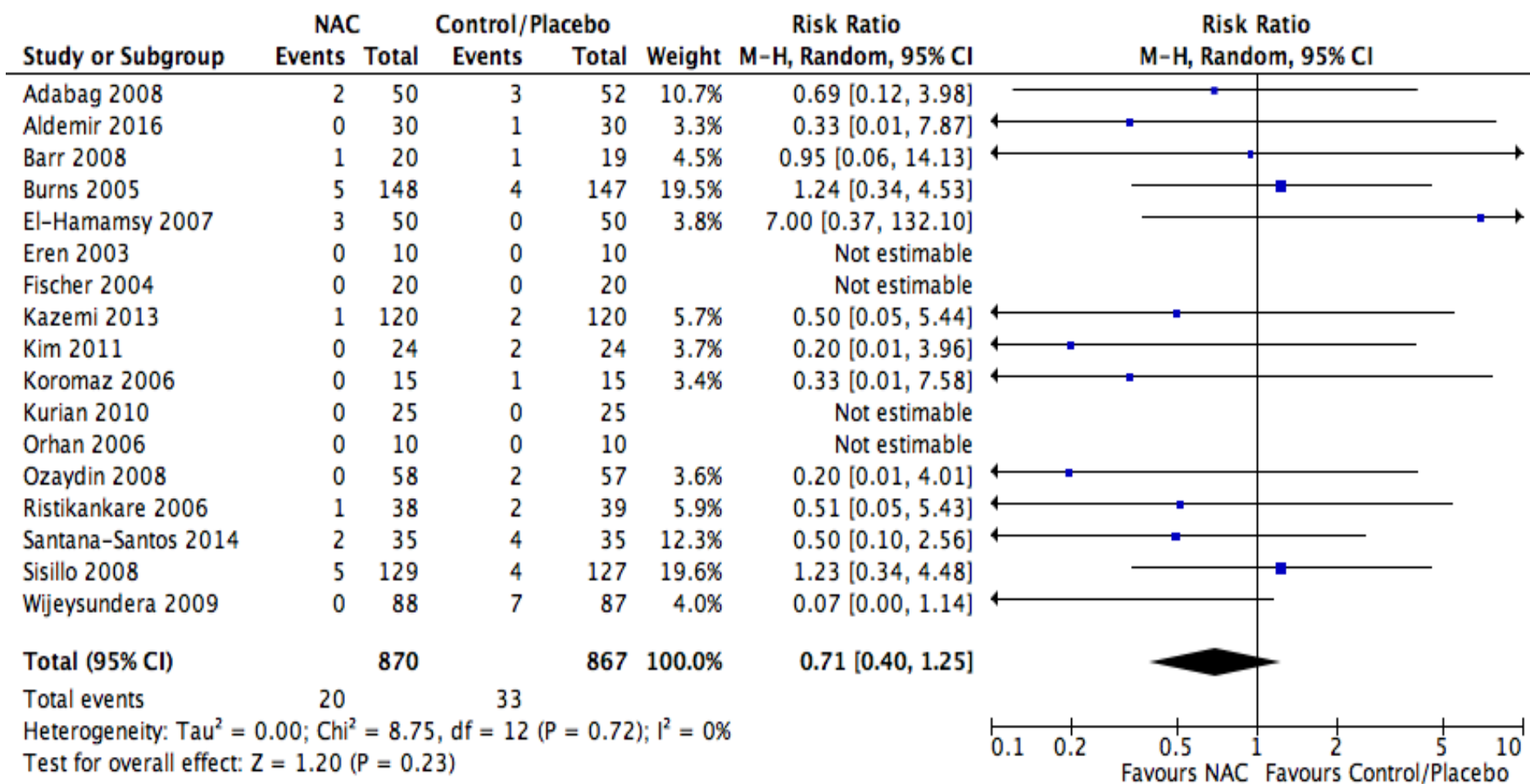


Figura 4. Metanálise comparando NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de mortalidade.

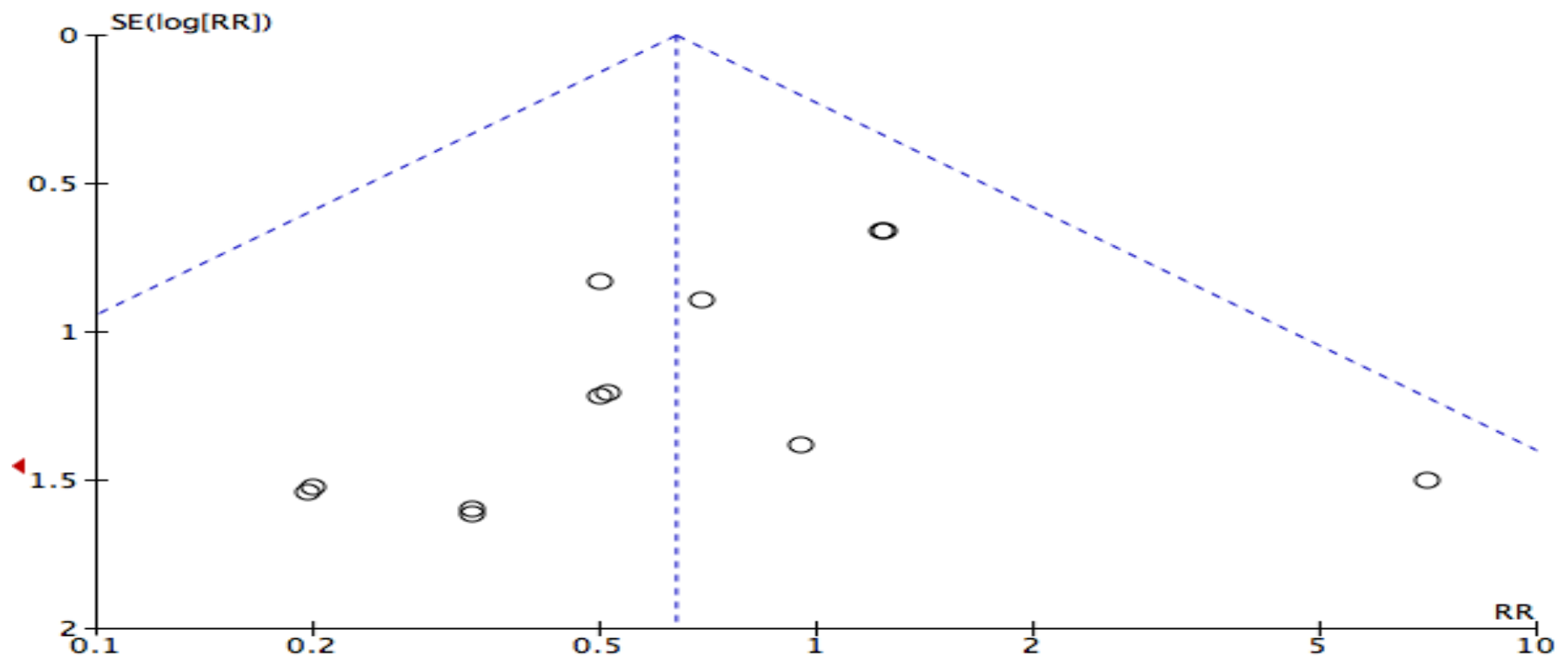


Figura 5. Análise de funil dos estudos sobre mortalidade.

4.8.2 Insuficiência renal aguda

Resultados provenientes de quinze ECRs (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; AYHAN 2012; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; KAZEMI 2013; KIM 2011; KURIAN 2010; OZAYDIN 2008; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SISILLO 2008; SONG 2015) com um total de 1.711 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e o tratamento padrão (TP) na redução da incidência de IRA (RR 0,92, 95% IC 0,79 a 1,09; eventos (NAC:180/886, TP:193/845); $I^2= 0\%$; $p = 0,34$) (Figura 6). A certeza das evidências foi classificada como baixa devido ao duplo rebaixamento por imprecisão (baixo número de eventos (<400) e amplitude do intervalo de confiança) (Tabela 3).

Com respeito aos subgrupos de interesse dessa revisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas em dose, duração ou via de administração de NAC; quanto às técnicas cirúrgica; características populacionais e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 22-27).

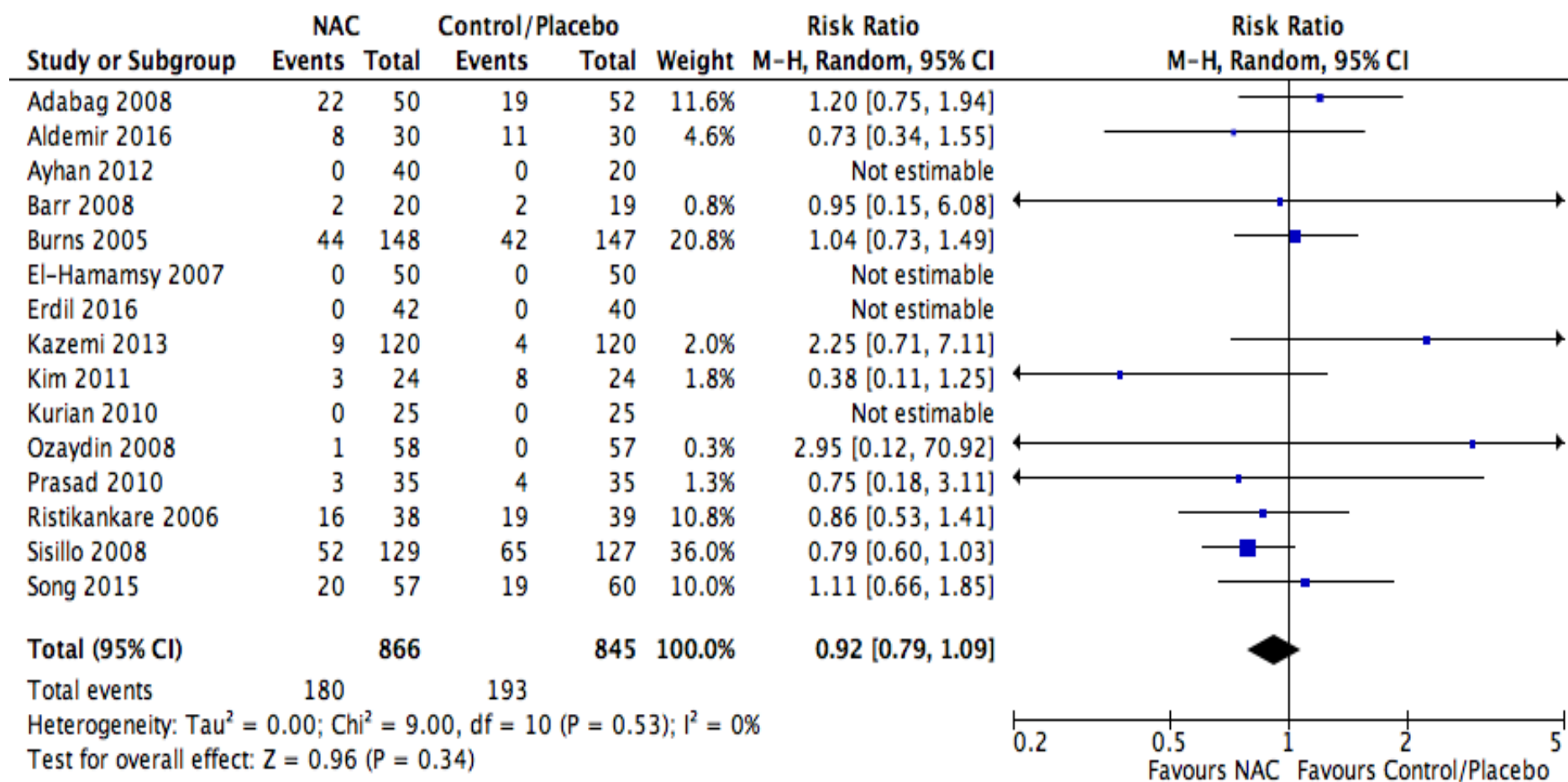


Figura 6. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de IRA.

4.8.3 Insuficiência cardíaca

Resultados provenientes de doze ECRs (ALDEMIR 2016; ELHAMAMSY 2007; ERDIL 2016; FISCHER 2004; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; OZAYDIN 2008; SISILLO 2008; SONG 2015; VENTO 2003) com um total de 1.149 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e TP na redução da incidência de insuficiência cardíaca (ICC) (RR 0,77, 95% IC 0,44 a 1,38; eventos (NAC:19/572, TP:24/577); $I^2= 0\%$; $p = 0,38$) (Figura 7). A certeza das evidências foi classificada como baixa devido ao duplo rebaixamento por imprecisão (baixo número de eventos (<400) e amplitude do intervalo de confiança) (Tabela 3).

Com respeito aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas em dose, duração, via de administração de NAC; técnicas cirúrgica e anestésica; características da população e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 28-34).

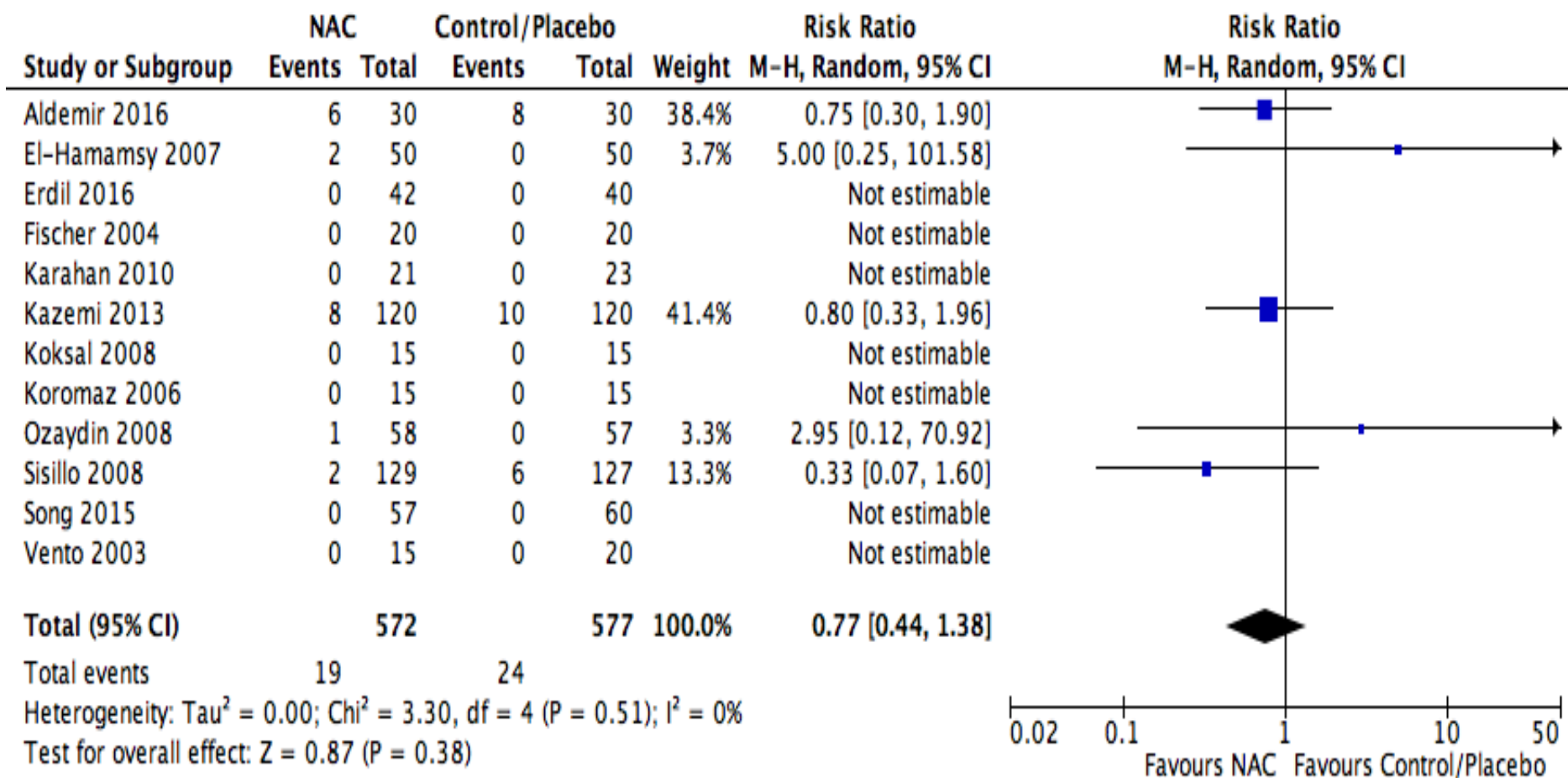


Figura 7. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de insuficiência cardíaca.

4.8.4 Tempo de internação hospitalar

Resultados provenientes de dezoito ECRs (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; BARR 2008; BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; PRABHU 2009; PRASAD 2010; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; VENTO 2003) com um total de 1.650 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e TP no tempo de internação hospitalar (DM -0,21, 95% IC -0,64 a 0,23; $I^2 = 89\%$; $p = 0,35$) (Figura 8; Tabela 3). A certeza das evidências foi classificada como baixa devido à elevada heterogeneidade (Tabela 3). Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na via, dose e duração da administração de NAC; técnica anestésica; características populacionais e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 35-41).

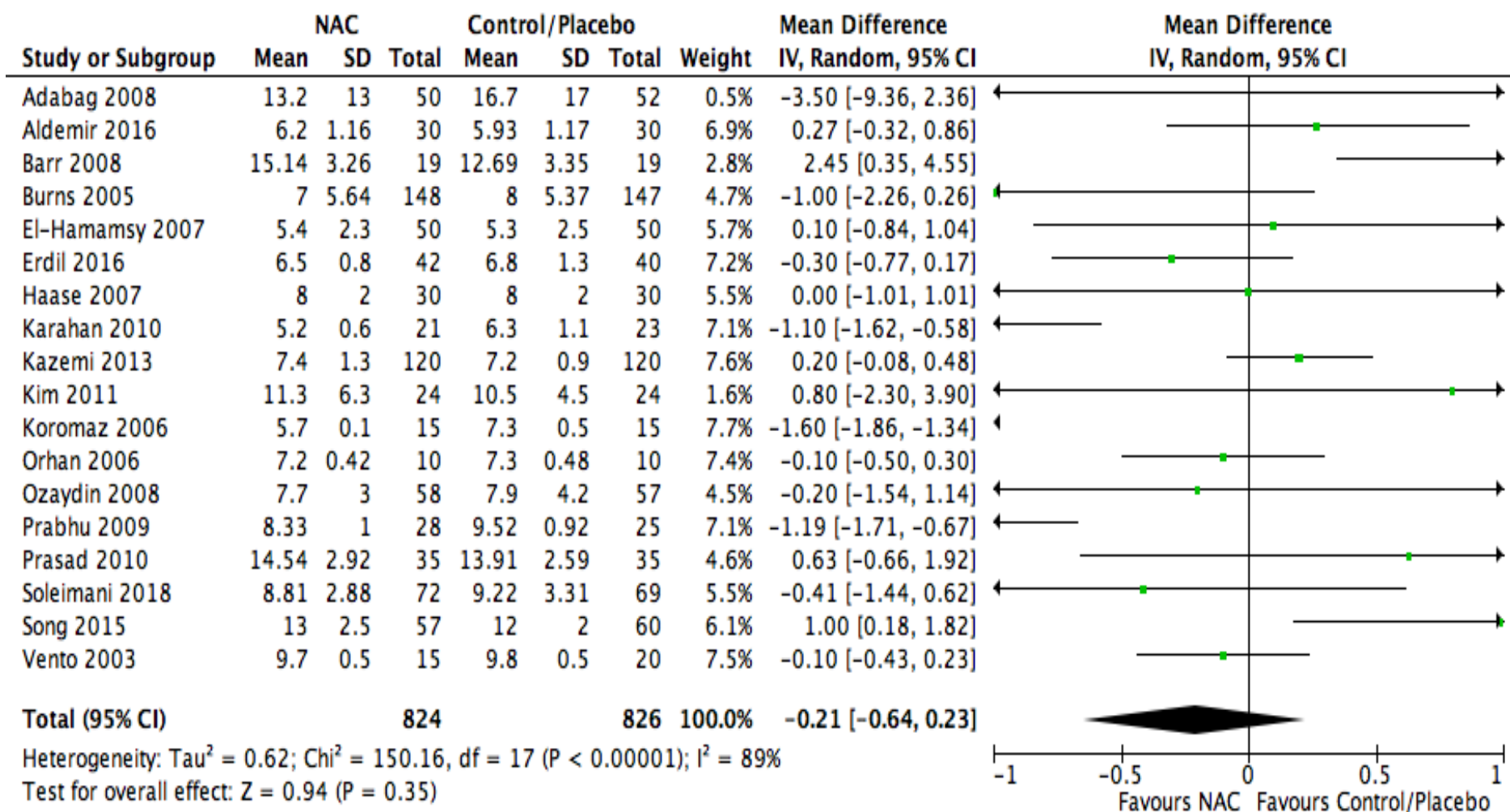


Figura 8. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação hospitalar.

4.8.5 Tempo de internação em centro de terapia intensiva

Resultados provenientes de dezessete ECRs (ADABAG 2008; ALDEMIR 2016; BARR 2008; BURNS 2005; ERDIL 2016; HAASE 2007; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; ORHAN 2006; PRABHU 2009; PRASAD 2010; RISTIKANKARE 2006; SOLEIMANI 2018; SONG 2015; VENTO 2003) com um total de 1.512 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e o tratamento padrão sobre o tempo de internação em CTI (DM -0,04, 95% IC - 0,29 a 0,20; $I^2 = 95\%$; $p = 0,73$) (Figura 9; Tabela 3). A certeza das evidências foi considerada baixa devido à elevada heterogeneidade (Tabela 3).

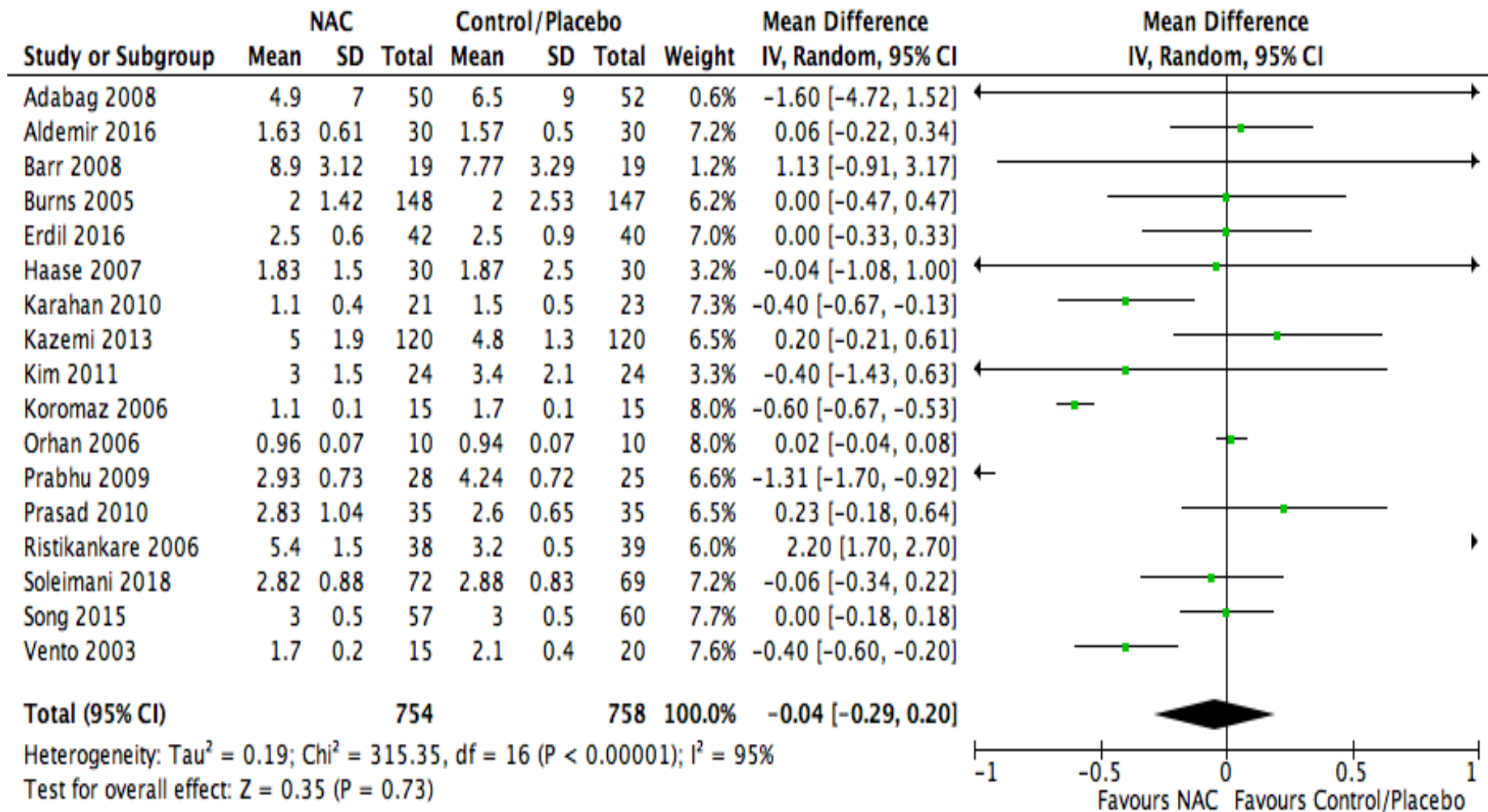


Figura 9. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação em CTI.

Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na dose e duração do tratamento com NAC; na técnica anestésica e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 42-45).

Ainda em relação ao subgrupo da via de administração de NAC, resultados provenientes de quatro ECRs (KARAHAN 2010; KOROMAZ 2006; PRABHU 2009; VENTO 2003) sugerem uma redução estatisticamente significativa no tempo de internação em CTI com o uso de cardioplegia enriquecida com NAC comparada ao tratamento padrão (DM -0,63, 95% IC - 0,88 a -0,38; participantes = 162; estudos = quatro; $I^2 = 84\%$; $p < 0,00001$) (Figura 10; Análise 10.1.2). A certeza das evidências foi considerada baixa devido à heterogeneidade elevada e à imprecisão (baixo número de participantes).

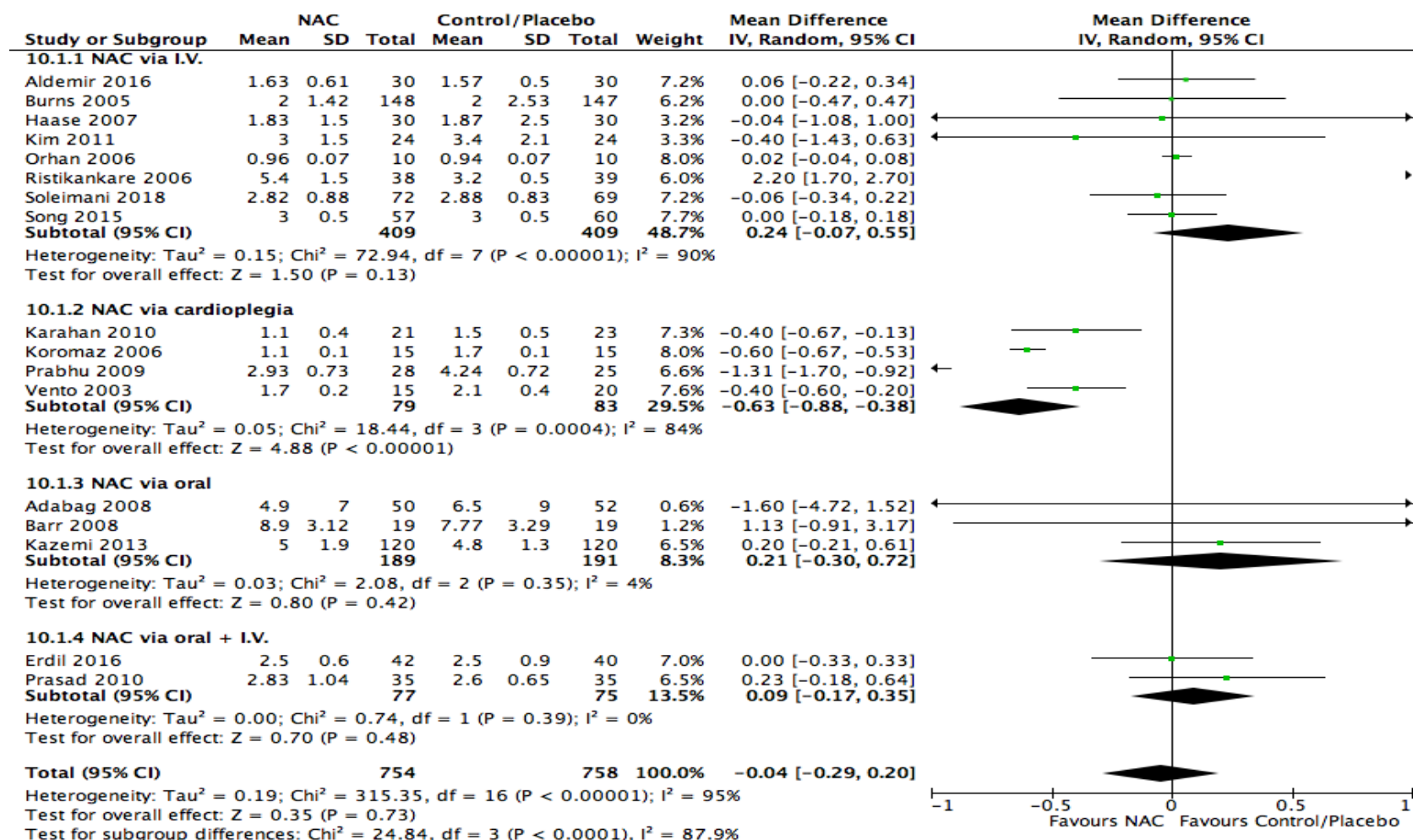


Figura 10. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre o tempo de internação em CTI para diferentes vias de administração de NAC.

4.8.6 Arritmia

Resultados provenientes de dez ECRs (ALDEMIR 2016; ELHAMAMSY 2007; ERDIL 2016; EREN 2003; HAASE 2007; KAZEMI 2013; KIM 2011; ORHAN 2006; OZAYDIN 2008; SOLEIMANI 2018) com um total de 886 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e o tratamento padrão sobre a incidência de arritmias (RR 0,79, 95% IC 0,52 a 1,20; eventos (NAC:81/446, TP:98/440); $I^2=50\%$; $p=0,27$) (Figura 11). Classificou-se a certeza das evidências como baixa devido ao duplo rebaixamento por imprecisão (baixo número de eventos (<400) e amplitude do intervalo de confiança) (Tabela 3). Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na dose, duração e via de administração de NAC; técnicas cirúrgica e anestésica; características da população e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 46-53).

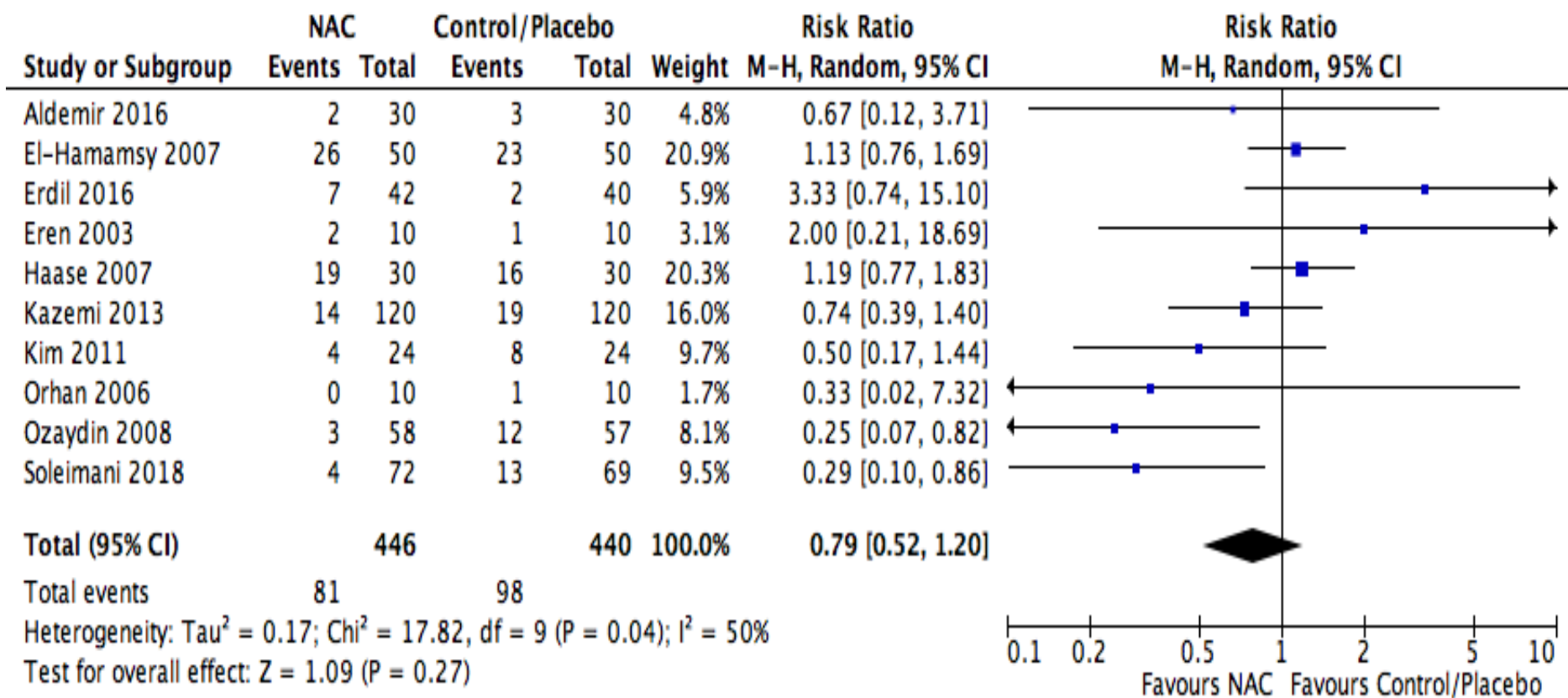


Figura 11. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de arritmias.

4.8.7 Infarto agudo do miocárdio

Resultados provenientes de onze ECRs (BURNS 2005; EL-HAMAMSY 2007; FISCHER 2004; KARAHAN 2010; KAZEMI 2013; KIM 2011; KOROMAZ 2006; KURIAN 2010; SISILLO 2008; SUCU 2004; VENTO 2003) com um total de 1.178 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre NAC e o tratamento padrão na incidência de infarto agudo do miocárdio (RR 0,84, 95% IC 0,48 a 1,48; eventos (NAC:22/587, TP:26/591); $I^2=0\%$; $p = 0,55$) (Figura 12). A qualidade das evidências foi classificada como baixa devido ao duplo rebaixamento por imprecisão (baixo número de eventos (<400) e amplitude do intervalo de confiança) (Tabela 3).

Em relação aos subgrupos de interesse dessa revisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes com base na dose, duração e via de administração de NAC; nas técnicas cirúrgica e anestésica; nas características da população e risco de viés dos estudos incluídos (Apêndice C; Figuras 54-61).

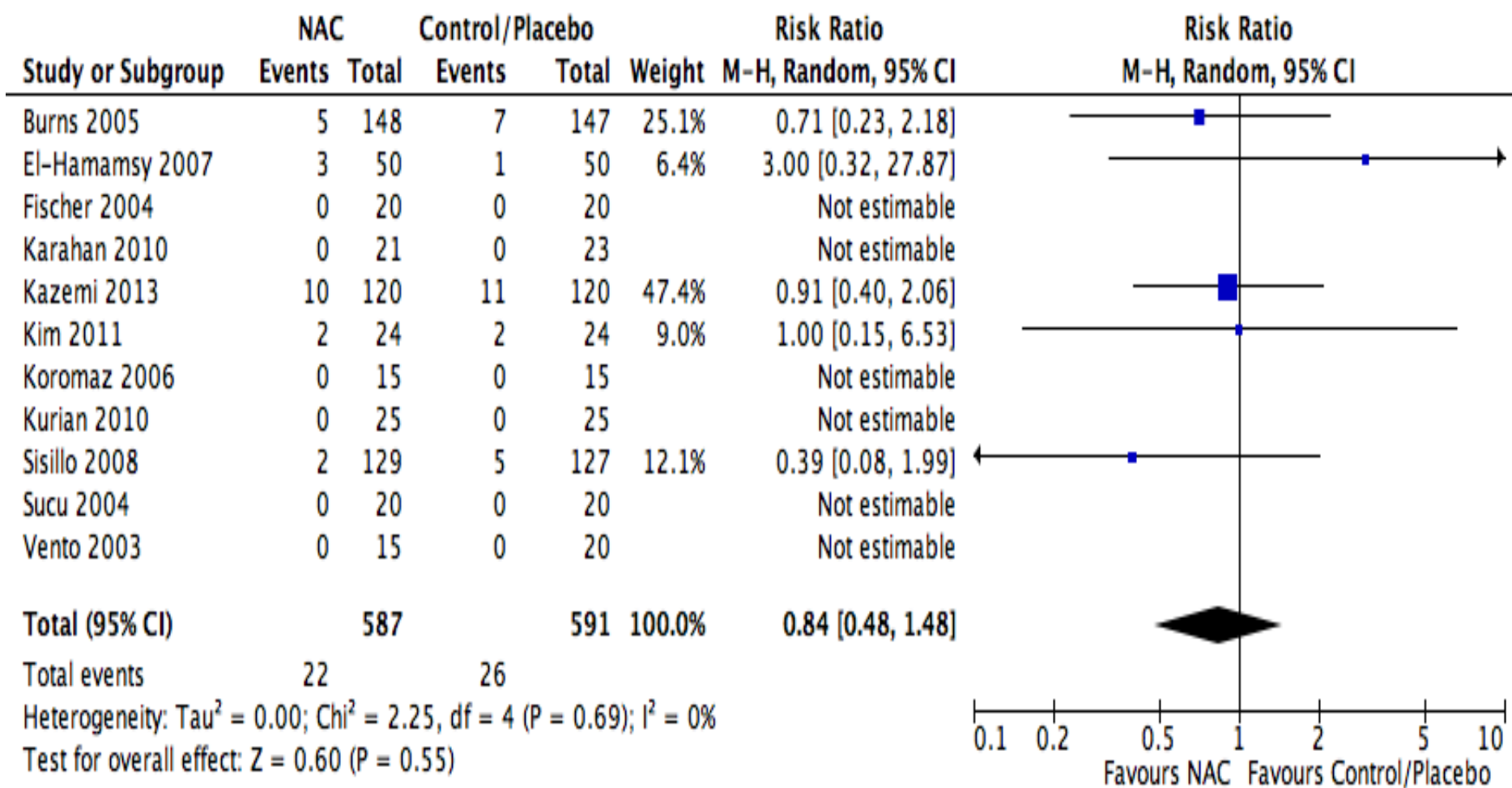


Figura 12. Metanálise comparando o efeito da NAC versus tratamento padrão sobre a incidência de IAM.

4.9 Certeza das evidências

A tabela GRADE abaixo foi elaborada a partir dos dados obtidos após a realização das metanálises e contempla as análises de risco de viés, aplicabilidade, inconsistência, imprecisão e as estimativas do efeito do tratamento (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativa de resultados de tratamento com NAC sem significância estatística

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados					Certeza das estimativas
						Taxa de eventos dos estudos		Risco relativo (95% IC)	Estimativa antecipada de efeitos absolutos		
Nº de participantes (estudos) Tempo de follow-up	Risco de viés	Inconsistência ³	Aplicabilidade ⁴	Imprecisão ¹	Viés de Publicação ²	Controle	NAC		Controle	NAC	
Mortalidade											
1.737 (17) 2-90 dias	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Imprecisão importante	Não detectado	33/ 867	20/870	0,71 (0,40-1,25)	27 por 1000 (BURNS 2005) ⁵	8 a menos por 1000 (16 a menos à 8 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Insuficiência Renal Aguda											
1.711 (15) 1-60 dias	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Imprecisão importante	Não detectado	193/ 845	180/866	0,92 (0,79-1,09)	511 por 1000 (SISILLO 2008) ⁶	40 a menos por 1000 (107 a menos à 46 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Insuficiência Cardíaca											
1149 (12) 2-60 dias	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Imprecisão importante	Não detectado	24/577	19/572	0,77 (0,44, 1,38)	83 por 1000 (KAZEMI 2013) ⁷	19 a menos por 1000 (46 a menos à 31 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA

Tempo de internação hospitalar											
1.650 (18) 2-60	Não há limitações importantes	Limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não detectado				Média de redução na internação hospitalar foi -0.21 dia	Tempo de internação hospitalar, considerando NAC no grupo intervenção, foi em média 0,21 dia a menos (0,64 menos à 0,23 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Tempo de internação em Centro de Terapia Intensiva											
1.512 (17) 2-60	Não há limitações importantes	Limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não detectado				Média de redução na internação em CTI foi -0,04 dia	Tempo de internação em CTI, considerando NAC no grupo intervenção, foi em média 0,04 dia a menos (0,29 a menos à 0,20 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Arritmia											
886 (10) 2-60 dias	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Imprecisão importante	Não detectado	98/ 440	81/446	0,79 (0,52-1,20)	460 por 1000 (EL-HAMAMSY 2007) ⁸	96 a menos por 1000 (220 a menos à 92 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Infarto Agudo do Miocárdio											
1.178 (11) 1-15 dias	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Imprecisão importante	Não detectado	26/591	22/587	0,84 (0,48, 1,48)	92 por 1000 (KAZEMI 2013) ⁹	15 a menos por 1000 (48 a menos a 44 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA

NAC: N-acetilcisteína

¹Imprecisão (duplo rebaixamento devido ao pequeno número de participantes e intervalo de confiança incluindo ambos benefícios e malefícios)

²Viés de publicação difícil de avaliar devido ao pequeno número de estudos

³Heterogeneidade elevada (duplo rebaixamento >80%)

⁴Aplicabilidade

⁵ A estimativa de risco do grupo controle foi extraída da ECR Burns (2005) (mortalidade)

⁶ A estimativa de risco do grupo controle foi extraída da ECR Sisillo (2008) (insuficiência renal)

⁷ A estimativa de risco do grupo controle foi extraída da ECR Kazemi (2013) (insuficiência cardíaca)

⁸ A estimativa de risco do grupo controle foi extraída da ECR El-Hamamsy (2007) (arritmia)

⁹ A estimativa de risco do grupo controle foi extraída da ECR Kazemi (2013) (infarto agudo do miocárdio)

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais achados

Os resultados dessa revisão indicam que não há diferença na mortalidade, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, arritmias, infarto do miocárdio, tempo de internação hospitalar e de CTI com a adição de NAC ao tratamento de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A certeza das evidências foi considerada baixa para mortalidade, insuficiência renal, ICC, arritmias e infarto agudo do miocárdio, devido à imprecisão. A certeza das evidências foi rebaixada para baixa quanto ao tempo de internação hospitalar e em CTI devido à heterogeneidade.

O potencial antioxidante direto da NAC é baixo (GIBSON et al., 2009). Primeiramente, o maquinário enzimático necessário à síntese de GSH deve encontrar-se intacto e expresso em quantidades suficientes e, segundo, é provável que seja necessário que ocorra a depleção das reservas de GSH para que NAC exerça seus efeitos benéficos.

Uma explicação para os resultados não terem demonstrado benefícios com uso de NAC é que talvez os níveis de GSH não se encontrem baixos durante a isquemia-reperfusão, ou talvez exista perda da atividade da enzima GPO devido à isquemia, o que tornaria irrelevante restaurar as reservas de GSH com a administração de NAC, visto que esse é o principal meio pelo qual NAC exerce seu efeito antioxidante (GOLDFRANK et al., 1998). Outra explicação é que existam outros fármacos envolvidos na terapêutica, como, por

exemplo, os anestésicos venosos e inalatórios, que por exercerem efeitos antioxidantes (BRAZ et al., 2015), interferiram no estresse oxidativo, obscurecendo o efeito da NAC sobre os desfechos clínicos.

Outro fator que pode ter influenciado nos resultados foi a grande variedade de regimes de tratamento adotadas pelos diferentes estudos, com doses de NAC que variaram de 4 mg/kg/dia (ERDIL 2016) até 300 mg/kg/dia (HAASE 2007; ALDEMIR 2016; RISTIKANKARE 2006 e SONG 2015), o que pode ter colocado NAC em concentrações plasmáticas subterapêuticas para considerável parte dos pacientes. Durações de tratamento que variaram desde somente o tempo de isquemia cardíaca, como nos estudos onde NAC foi adicionada à cardioplegia (KARAHAN 2010; KOKSAL 2008; KOROMAZ 2006; PRABHU 2009; VENTO 2003), até cinco dias de duração de tratamento (KAZEMI 2013). No estudo de Sucu (2004), NAC foi administrada somente no período pré-operatório. Nos estudos de Barr (2008) e de Adabag (2008) NAC foi administrada somente antes e depois da cirurgia, mas não durante o procedimento, o que pode ter feito com que NAC não tenha sido ofertada aos pacientes no momento e duração mais adequados.

Houve também grande variedade nos tempos de *follow-up*, com uma variação entre um dia (AYHAN 2012 e SUCU 2004) e 90 dias de duração (WIJEYSUNDERA 2009), o que pode ter gerado perdas de dados relevantes sobre os principais desfechos, especialmente quanto ao efeito a longo prazo da NAC sobre a mortalidade, mesmo não tendo havido perdas de *follow-up* significativas.

Também é possível que esta revisão, por ter alcançado baixo poder de teste, não tenha detectado diferença estatisticamente significativa em função de erro tipo beta.

Por meio de análises de sensibilidade, foi detectado que alguns estudos reportaram uso de aprotinina em seus pacientes (BARR 2008, EL-HAMAMSY 2007, HAASE 2007, WIJEYSUNDERA 2009). Como NAC é um agente redutor, e exerce seu efeito mucolítico por quebrar pontes dissulfito (GOLDFRANK et al., 1998), talvez a interação entre NAC e aprotinina, por esta última conter pontes dissulfito em sua estrutura (<https://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/aprotinin-monograph.html>), tenha levado ambas as medicações a se anularem mutuamente, eliminando o efeito antioxidante resultante da administração da NAC.

Pode-se observar que um estudo (EL-HAMAMSY 2007) apresenta resultados desfavoráveis à NAC, mesmo que sem significância estatística, ao longo de todos os desfechos por ele estudados. Nesse mesmo estudo, todos os pacientes, sem exceção, receberam aprotinina em dose plena e, talvez por isso seus resultados tenham se destacado dos demais, visto que aprotinina foi retirada do mercado em 2008 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (FDA, 2008) por causar efeitos adversos graves, incluindo aumento da mortalidade nesses pacientes.

Por isso foram efetuadas análises excluindo os estudos os quais reportaram uso de aprotinina (Apêndice C, Figuras 63 e 64) e análises excluindo os estudos que ocorreram em lugares onde, e quando aprotinina

encontrava-se disponível dentro do arsenal terapêutico, os quais foram oriundos da América do Norte e Europa, onde a aprotinina foi comercializada até o ano de 2008 (Apêndice C, Figuras 65 e 66). Os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significantes, mostrando-se consistentes com as análises primárias.

Em uma análise de subgrupo (Apêndice C, Figura 62), na qual fora excluído o estudo em que pacientes receberam aprotinina (HAASE 2007), foi encontrada redução estatisticamente significativa na incidência de arritmias quando NAC foi administrada intravenosamente. É importante ressaltar que no estudo de HAASE (2007), dezoito pacientes no grupo NAC e treze pacientes no grupo controle receberam aprotinina, o que reforça a hipótese que exista interação entre NAC e aprotinina e/ou que aprotinina exerça efeitos deletérios nesses pacientes, visto que mais pacientes no grupo NAC receberam aprotinina quando comparados ao grupo controle. Esse resultado também concorda com a literatura (DICKY, 2008) ao demonstrar que a administração de NAC por vias parenterais é mais eficaz, visto que assim NAC tem sua biodisponibilidade aumentada por não sofrer metabolismo de primeira passagem hepática (GOLDFRANK et al., 1998). A mesma análise também traz luz sobre as possíveis razões pelas quais foi encontrada a redução no tempo de internação em CTI quando NAC foi adicionada à solução de cardioplegia (Figura 10).

É importante ressaltar que ao se adicionar NAC à solução de cardioplegia essa medicação é então injetada diretamente na circulação coronariana, alcançando máxima biodisponibilidade ao miocárdio, podendo

dessa forma, continuar a ser ofertada ao miocárdio mesmo durante o período de “pinçamento”, durante o qual todo o retorno venoso é desviado do coração ao circuito de CEC e a raiz da Aorta encontra-se clampeada, com o sangue retornando à circulação sistêmica por uma cânula localizada na raiz da Aorta em um ponto após o clampeamento. Nesse período o miocárdio encontra-se em isquemia, posto que o coração se faz excluído da circulação durante essa etapa da cirurgia. A administração de NAC ao miocárdio durante o período de “pinçamento” se faz impossível por qualquer outra via, exceto à da solução de cardioplegia.

Infelizmente os estudos onde NAC foi administrada via cardioplegia não reportaram resultados acerca da incidência de arritmias.

A ocorrência de arritmias requer manejo adequado e pode acarretar prolongamento da estadia no CTI (PERETTO et al., 2014). Assim sendo, uma redução em sua incidência pode se traduzir em redução no tempo de internação no CTI.

Calculou-se a estimativa do efeito de tratamento referente à redução na incidência de arritmias quando NAC foi administrada por via intravenosa em pacientes que não receberam aprotinina (Apêndice C, Figura 62). E baseado no risco relativo encontrado (RR 0,41), frente a incidência de arritmias no grupo controle do estudo com maior representatividade na análise (KIM 2011), obteve-se a estimativa de 196 casos a menos de arritmia para cada 1.000 cirurgias cardíacas realizadas. Considerando que no Brasil foram realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) 21.474 cirurgias cardíacas no ano de 2.017, essa estimativa representa 4.208 casos a menos de arritmia por ano.

Cabe lembrar que existe grande variedade entre as diferentes unidades hospitalares quanto aos tempos médios de internação em CTI e critérios adotados para um dado paciente receber alta do CTI para a enfermaria. No entanto, ao se considerar o valor da diária de CTI do tipo unidade coronariana (código 08.02.01.021-0) paga pelo SUS (R\$ 478,72), a redução de 0,63 dias em média no tempo de internação em CTI encontrada na análise onde NAC foi adicionada à solução de cardioplegia (Figura 10) representa uma economia de R\$ 301.590,00 por 1.000 cirurgias, o que equivale a uma economia de R\$ 6.476.343,66 por ano, considerando as 21.474 cirurgias cardíacas realizadas pelo SUS no ano de 2.017 (DATASUS, 2018).

5.2 Pontos fortes e limitações do estudo

Essa revisão apresenta algumas limitações. Primeiramente, não foi possível agregar todos os estudos elegíveis em todas as metanálises por que, dos vinte e nove estudos incluídos, dezessete reportaram dados sobre mortalidade, quinze sobre insuficiência renal, doze sobre insuficiência cardíaca, dez sobre arritmias, onze sobre infarto do miocárdio, dezoito sobre tempo de internação hospitalar e dezessete sobre tempo de internação em CTI.

Em segundo, foram selecionados ensaios clínicos para esta revisão, e aspectos metodológicos de diversos estudos apresentaram elevado risco de viés de introdução, incluindo não cegamento de participantes (PRASAD 2010) e da equipe de assistência em oito ensaios (VENTO 2003, SUCU 2004, KOROMAZ 2006, KOKSAL 2008, KARAHAN 2010, KURIAN 2010, PRASAD 2010, KIM 2011), e não reportaram ocultar a alocação nos mesmos oito estudos.

Conduzimos análises de sensibilidade para cada um dos sete desfechos para averiguar se houve diferença significativa excluindo os estudos com elevado risco de viés. Os resultados indicaram não haver diferenças entre os resultados provenientes das análises incluindo exclusivamente estudos de baixo risco de viés quando comparados aos resultados gerais. Conclui-se, por essas análises, que a ausência de cegamento das equipes de assistência aos pacientes durante a cirurgia não modificou os resultados, dessa forma não sendo necessário o rebaixamento do nível de evidências quanto ao risco de viés dos estudos incluídos.

Em terceiro, os ensaios incluídos foram muito heterogêneos em termos de características populacionais (e.g. ensaios que incluíram somente pacientes com fração de ejeção cardíaca normal ou baixa, ou pacientes com ou sem disfunção renal) e características de intervenção (e.g. ensaios diferiram quanto às vias, durações e doses de administração de NAC, assim como quanto às diferentes técnicas cirúrgicas e anestésicas).

Em uma tentativa de superar essa limitação foram realizadas análises de subgrupo estabelecidas a priori, para explorar o efeito quanto a diferentes características populacionais e de intervenção, em cada um dos sete desfechos clínicos. Os resultados não diferiram substancialmente em 18 dos 19 subgrupos.

Somente um subgrupo demonstrou teste de interação significativa e preencheu todos os critérios de credibilidade publicados (SUN et al., 2014), indicando que a adição de NAC à solução de cardioplegia reduz o tempo de internação em CTI em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas (Figura 10).

Esta revisão é a primeira em cinco anos, e também a primeira que classificou a certeza das evidências de forma independente, usando a abordagem GRADE para cada desfecho. Ela possui inúmeras qualidades, incluindo extensa e sensível busca na literatura sobre o assunto, sem restrições quanto à língua ou status de publicação.

Primeiramente, nesta revisão foram incluídas cirurgias de revascularização, cirurgias valvares, e cirurgias nas quais os dois procedimentos são combinados, com ou sem utilização de CEC e, ao nosso conhecimento, esta é a pesquisa mais extensa sobre o potencial da NAC como um adjuvante perioperatório em intervenções cirúrgicas cardiológicas até então.

Em segundo, foram incluídos estudos nos quais a administração de NAC foi realizada por qualquer via, dose e duração de tratamento. E foram extraídos e analisados dados nos sete principais desfechos clínicos para a população submetida a cirurgias cardíacas.

Terceiro, baseado no protocolo registrado desta revisão (PROSPERO - CRD42018091191), foram realizadas análises de subgrupo estabelecidas *a priori* utilizando critérios de avaliação publicados (SUN et al., 2014).

Finalmente, avaliou-se o risco de viés de publicação para cada um dos sete desfechos e nenhuma das análises de funil sugeriu possibilidade de viés de publicação.

5.3 Relação com trabalhos anteriores

Seis revisões sistemáticas [NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; BAKER et al., 2009; PATEL et al., 2011; GU et al., 2012; ALI-HASSAN-

SAYEGH et al., 2014) relevantes aos objetivos de nosso estudo foram publicadas nos últimos 10 anos, com a mais extensa incluindo 13 estudos, e 1.338 pacientes (BAKER et al., 2009).

Comparados à esta revisão, todos os estudos prévios incluíram menos desfechos e menor número de estudos incluídos. Cinco dessas revisões excluíram ensaios clínicos cujos desfechos primários não eram o mesmo desfecho clínico primário das respectivas revisões. (NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; PATEL et al., 2011; GU et al., 2012; ALI-HASSAN-SAYEGH et al., 2014). Algumas revisões incluíram somente ECRs que tinham insuficiência renal como seu desfecho primário (NAUGHTON, 2008; ADABAG et al., 2009; PATEL et al., 2011), enquanto outras somente incluíram estudos nos quais o desfecho primário foi fibrilação atrial (GU et al., 2012; ALI-HASSAN-SAYEGH et al., 2014).

Somente uma revisão (BAKER et al., 2009) teve como objetivo analisar múltiplos desfechos clínicos importantes tais como mortalidade, IRA, tempo de internação hospitalar e fibrilação atrial. Entretanto, diferentemente desta revisão, ECRs nas quais NAC foi administrada via cardioplegia foram excluídas de sua revisão.

Apesar de todas as revisões sistemáticas terem obtido resultados que sugerem uma tendência a melhores desfechos com o uso de NAC, somente Ali-Hassan-Sayegh et al. (2014) and Gu et al. (2012) encontraram reduções estatisticamente significantes na incidência de arritmias. Estes autores, entretanto, limitaram seus resultados à fibrilação atrial, estreitando o escopo a um único tipo de arritmia, dentre diversas arritmias associadas ao pós-

operatório de cirurgia cardíaca (fibrilação atrial, flutter atrial, complexos atriais prematuros, taquicardia atrial multifocal, complexos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular não-sustentada, taquicardia ventricular e bloqueio atrioventricular) (PERETTO et al., 2014).

Nessa revisão foi realizada também uma análise *post hoc* sobre a incidência de fibrilação atrial (FA), e os resultados não demonstraram uma diferença na incidência de FA entre o grupo NAC e o tratamento padrão (Apêndice C; Figura 67).

Essa revisão preconizou a avaliação do efeito antioxidante protetor da NAC sobre a inflamação e lesão de isquemia-reperfusão através do seu impacto sobre a incidência global de arritmias.

5.4 Recomendações para a clínica

A lesão de isquemia-reperfusão e a CEC estão intimamente associadas ao estresse oxidativo (ZAKKAR, 2015; COHEN, 1989) e antioxidantes desempenham atividade protetora em cirurgias cardíacas (McCOLL, 1998). NAC tem efeito antioxidante por regenerar as reservas de glutathione (GOLDFRANK, 1998) e seus efeitos protetores são mais evidentes após administração parenteral (DICKEY, 2008).

Apesar dos resultados dessa metanálise não terem encontrado diferenças estatisticamente significantes nos desfechos clínicos investigados quando NAC foi adicionada ao tratamento de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, esta foi seguramente administrada em todos os estudos incluídos nessa revisão.

5.5 Recomendações para estudos

Baseado nos dados desta revisão, e após conduzir cálculo de tamanho amostral para determinar o número ótimo de pacientes necessário para definitivamente determinar a potencial eficácia da NAC para redução da mortalidade geral, e baseado na mortalidade de 3,9% proveniente do estudo de Nashef et al. (2012), com um alfa de 5% e beta de 20%, um futuro ensaio clínico necessitaria randomizar 3.682 pacientes (ROLLIN BRANT's homepage).

6 CONCLUSÃO

Esta revisão foi conduzida com o intuito de responder a seguinte questão clínica: O tratamento com NAC é melhor do que o tratamento padrão nos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas?

- Evidências de baixa qualidade sugerem que a adição de NAC ao tratamento, quando administrada intravenosamente a pacientes que não receberam aprotinina, é mais eficaz na prevenção de arritmias quando comparada àqueles que receberam tratamento padrão;
- Evidências de baixa qualidade sugerem que a adição de NAC ao tratamento, quando administrada via solução de cardioplegia, é mais eficaz na redução do tempo de internação em centros de terapia intensiva quando comparada àqueles que receberam tratamento padrão;
- Evidências de baixa qualidade sugerem que não há diferença entre o tratamento com NAC e o tratamento padrão quanto à incidência de: mortalidade, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, arritmias, infarto do miocárdio, tempo de internação hospitalar e tempo de internação em centro de terapia intensiva.

7 REFERÊNCIAS

ADABAG, A. S. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. **European Heart Journal**, v. 30, n. 15, p. 1910-1917, 2009. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp053>.

ADABAG, A. S. et al. Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. **American Heart Journal**, v. 155, n. 6, p. 1143-1149, 2008.

ALDEMIR, M. et al. Effects of N-acetyl cysteine on renal functions evaluated by blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in geriatric patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 16, n. 7, p. 504-511, 2016.

ALI-HASSAN-SAYEGH, S. et al. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. **Interactive cardiovascular and Thoracic Surgery**, v. 18, n. 5, p. 646-654, 2014.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. **American hospital formulary service drug information**. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1994.

AYHAN, B. et al. Renal functional effects of using N-Acetyl-Cysteine (NAC) in cardiac surgery. **Anestezi Dergisi**, v. 20, n. 3, p. 159-167, 2012.

BAKER, W. L. et al. Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 35, n. 3, p. 521-527, 2009.

BARR, L. F.; KOLODNER, K. N-acetylcysteine and fenoldopam protect the renal function of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 5, p. 1427-1435, 2008.

BAYRAM, H. et al. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100beta protein. **Perfusion**, v. 27, n. 1, p. 56-64, 2012.

BELLOMO, R. et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. R204-221, 2004.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. **Biochemistry**. 5. ed. New York: WH Freeman, 2002.

BOLAND, L. L. et al. Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study). **The American Journal of Cardiology**, v. 90, n. 9, p. 927-931, 2002.

BRANT, R. **Rollin Brant's homepage**. Vancouver: University of British Columbia, Faculty of Science, Department of statistics, 2018. Disponível em: <<https://www.stat.ubc.ca/~rollin/>>. Acesso em: 15 out. 2018.

BRAZ, M. G. et al. Isoflurane and propofol contribute to increasing the antioxidant status of patients during minor elective surgery: a randomized clinical study. **Medicine**, v. 94, n. 31, p. e1266, 2015.

BULOW, M. N. H. et al. Inflammatory response in patients under coronary artery bypass grafting surgery and clinical implications a review of the relevance of dexmedetomidine use. **ISRN Anesthesiology**, v. 2014, DOI: [org/10.1155/2014/905238](https://doi.org/10.1155/2014/905238).

BURNS, K. E. A. et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized controlled trial. **Journal American Medical Association**, v. 294, n. 3, p. 342-350, 2005.

CHERUBINI, A. et al. Potential markers of oxidative stress in stroke. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 39, n. 7, p. 841-852, 2005.

CHIEW, A. L. et al. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 3, p. 471-481, 2016.

CLERMONT, G. et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 96, n. 1, p. 80-87, 2002.

COHEN, M. V. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials? **Annals of Internal Medicine**, v. 111, n. 11, p. 918-931, 1989.

CONLON, P. J. et al. Acute renal failure following cardiac surgery. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 14, n. 5, p. 1158-1162, 1999.

CONNOLLY, M. W.; SUBRAMANIAN, V. A.; PATEL, N. U. Multivessel coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. **Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 5, n. 3, p. 166-175, 2000.

DATASUS. **Informações de saúde, 2018. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**. Ministério da Saúde. Recuperado

de <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/gruf.def>. Acessado em 10/10/2018.

DATASUS. Tabela unificada. (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0802010210/10/2017>).

DE BACKER, W. A. et al. N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 9, p. 900-908, 1996.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6964, p. 1286-1291, 1994.

DICKEY, D. T. et al. Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 62, n. 2, p. 235-241, 2008.

EDWARDS, F. H. et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 66, n. 1, p. 125-131, 1998.

EL-HAMAMSY, I. et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 133, n. 1, p. 7-12, 2007.

ERDIL, N. et al. The effects of N-acetylcysteine on pulmonary functions in patients undergoing on-pump coronary artery surgery: a double blind placebo controlled study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 1, p. 180-187, 2016.

EREN, N. et al. Effects of N-acetylcysteine on pulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. **Perfusion**, v. 18, n. 6, p. 345-350, 2003.

FISCHER, J.; GANELLIN, C. R. **Analogue-based drug discovery**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. p. 544.

FISCHER, U. M. et al. Myocardial apoptosis prevention by radical scavenging in patients undergoing cardiac surgery. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 128, n. 1, p. 103-108, 2004.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION SERVICE (FDA). **Manufacturer removes remaining stocks of trasylol access limited to investigational use**. Silver Spring: FDA, 2008. Disponível em: <<http://wayback.archive-it.org/7993/20161022204254/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116895.htm>>. Acesso em: 02 out. 2018.

FREITAS, E. R. et al. Incentive spirometry for preventing pulmonary complications after coronary artery bypass graft. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, p. CD004466, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD004466.pub3.

GIBSON, K. R. et al. Evaluation of the antioxidant properties of N-acetylcysteine in human platelets: prerequisite for bioconversion to glutathione for antioxidant and antiplatelet activity. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 54, p. 319–326, 2009.

GOLDFRANK, L. R. et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. p. 566.

GU, W. et al. N-Acetylcysteine supplementation for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. **BioMed Central Cardiovascular Disorders**, v. 12, n. 1, p. 10, 2012.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283-1293, 2011a.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 407-415, 2011b.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1277-1282, 2011c.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1294-1302, 2011d.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1303-1310, 2011e.

GUYATT, G. H.; BUSSE, J. W. **Modification of Cochrane tool to assess risk of bias in randomized trials**. Santa Monica (CA): GROWTH, 2016. Disponível em: <<http://growthevidence.com/gordon-h-guyatt-md-msc-and-jason-w-busse-dc-phd/>>. Acesso em: 02 out. 2018.

HAASE, M. et al. Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 5, p. 1324-1331, 2007.

HALL, M. J. et al. National hospital discharge survey: 2007 summary. **National Health Statistics Reports**, n. 29, p. 1-20, 24, 2010.

HIGGINS, J. P. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. London: The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 10 out. 2018.

HIGGINS, J. P. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **British Medical Journal**, v. 343, p. d5928, 2011.

HONG, S. et al. Long term results of ST-segment elevation myocardial infarction versus non-ST-segment elevation myocardial infarction after off-pump coronary artery bypass grafting: propensity score matching analysis. **Journal of Korean medical Science**, v. 27, n. 2, p. 153-159, 2012.

KARAHAN, S. C. et al. Ischemia-modified albumin reduction after coronary bypass surgery is associated with the cardioprotective efficacy of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine: a preliminary study. **European Surgical Research**, v. 44, n. 1, p. 30-36, 2010.

KAZEMI, B. et al. Prophylactic high-dose oral-n-acetylcysteine does not prevent atrial fibrillation after heart surgery: a prospective double blind placebo-controlled randomized clinical trial. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 36, n. 10, p. 1211-1219, 2013.

KHOT, U. N. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 7, p. 898-904, 2003.

KIM, J. C. et al. Effect of N-acetylcystein on pulmonary function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 55, n. 4, p. 452-459, 2011.

KÖKSAL, H. et al. The effects of low dose N-acetylcysteine (NAC) as an adjunct to cardioplegia in coronary artery bypass surgery. **Anadolu Kardiyoloji Dergisi**, v. 8, n. 6, p. 437-443, 2008.

KORAMAZ, I. et al. Cardioprotective effect of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine during coronary artery bypass grafting. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, n. 2, p. 613-618, 2006.

KOZORA, E. et al. Cognitive outcomes after on-versus off-pump coronary artery bypass surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 90, n. 4, p. 1134-1141, 2010.

KURIAN, G. A.; PADDIKKALA, J. N-acetylcysteine and magnesium improve biochemical abnormalities associated with myocardial ischaemic reperfusion in South Indian patients undergoing coronary artery bypass grafting: a comparative analysis. **Singapore Medical Journal**, v. 51, n. 5, p. 381-388, 2010.

LAZZARINO, G. et al. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. **Circulation**, v. 90, n. 1, p. 291-297, 1994.

LE BROCCQ, M. et al. Endothelial dysfunction: From molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 10, p. 1631-1674, 2008.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

MAIR, J.; HAMMERER-LERCHER, A. Markers for perioperative myocardial ischemia: what both interventional cardiologists and cardiac surgeons need to know. **Heart Surgery Forum**, v. 8, n. 5, p. E319-E325, 2005.

MARCZIN, N. et al. Antioxidants in myocardial ischemia–reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 420, n. 2, p. 222-236, 2003.

McCOLL, A. J. et al. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 35, pt. 5, p. 616-623, 1998.

McEVOY, G. K. (Ed.). **American Hospital Formulary Service-Drug Information 2005**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2005. (Plus Supplements).

McPHERSON, R. A.; HARDY, G. Cysteine: the Fun-Ke nutraceutical. **Nutrition**, v. 28, n. 3, 336-337, 2012.

MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical Journal**, v. 417, n. 1, p. 1-13, 2009.

NASHEF, S. A. M. et al. Euroscore ii. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 41, n. 4, p. 734-745, 2012.

NAUGHTON, F. et al. N-acetylcysteine to reduce renal failure after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 55, n. 12, p. 827-835, 2008.

NEZAMI, N. et al. On-versus off-pump coronary artery bypass grafting: No difference in early postoperative kidney function based on TNF- α or C-reactive protein. **Cardiorenal Medicine**, v. 2, n. 3, p. 190-199, 2012.

ONORATI, F. et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 79, n. 3, p. 837-845, 2005.

ORHAN, G. et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia–reperfusion injury in bypass surgery. **Heart and Vessels**, v. 21, n. 1, p. 42-47, 2006.

OZAYDIN, M. et al. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. **European Heart Journal**, v. 29, n. 5, p. 625-631, 2008.

PANTZIARKA, P.; PIRMOHAMED, M.; MIRZA, N. New uses for old drugs. **British Medical Journal**, v. 361, p. k2701, 2018. doi: 10.1136/bmj.k2701.

PATEL, N. N. et al. Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. **Heart Failure Reviews**, v. 16, n. 6, p. 553-567, 2011.

PENN STATE UNIVERSITY BIOLOGY TUTORIALS. Biology 230 Tutorials List. 16. Oxidative Phosphorylation. Disponível em: <https://wikispaces.psu.edu/display/230/Oxidative+Phosphorylation>.

PERETTO, G. et al. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1-15, 2014. doi: 10.1155/2014/615987.

POLOMSKY, M.; PUSKAS, J. D. Off-pump coronary artery bypass grafting. **Circulation Journal**, v. 76, n. 4, p. 784-790, 2012.

PRABHU, A. et al. Effect of N-acetylcysteine in attenuating ischemic reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. **Annals of vascular surgery**, v. 23, n. 5, p. 645-651, 2009.

PRASAD, A.; BANAKAL, S.; MURALIDHAR, K. N-acetylcysteine does not prevent renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass surgery. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 27, n. 11, p. 973-977, 2010.

REVIEW MANAGER (RevMan). Version 5. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. (Computer program).

RISTIKANKARE, A. et al. Lack of renoprotective effect of iv N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 5, p. 611-616, 2006.

ROSAMOND, W. et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 115, n. 5, p. e69-e171, 2007.

SANTANA-SANTOS, E. et al. High dose of N-acetylcystein prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 97, n. 5, p. 1617-1623, 2014.

SELIM, M. Perioperative stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 706-713, 2007.

SENAY, S. et al. Stroke after coronary bypass surgery is mainly related to diffuse atherosclerotic disease. **The Heart Surgery Forum**, v. 14, n. 6, p. E366-372, 2011.

ŞİMŞEK, T.; ŞİMŞEK, H. U.; CANTÜRK, N. Z. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. **Turkish Journal of Surgery**, v. 30, n. 3, p. 153-159, 2014.

SISILLO, E. et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: A prospective, randomized, clinical trial. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 81-86, 2008.

SLEIGH, S. H.; BARTON, C. L. Repurposing strategies for therapeutics. **Pharmaceutical Medicine**, v. 24, n. 3, p. 151-159, 2010.

SOCIETY OF THORACIC SURGEONS. Executive summary, 2017 Harvest 4. Durham: Duke Clinical Research Institute, 2017. Disponível em: <<https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/sts-adult-cardiac-surgery-database>>. Acesso em: 20 jun. 2018.

SOLEIMANI, A. et al. The effect of intravenous N-acetylcysteine on prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 76, n. 1, p. 99-106, 2018.

SONG, J. W. et al. Double-blinded, randomized controlled trial of N-acetylcysteine for prevention of acute kidney injury in high risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass. **Nephrology**, v. 20, n. 2, p. 96-102, 2015.

STATON, G. W. et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. **Chest**, v. 127, n. 3, p. 892-901, 2005.

SUCU, N. et al. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass. **Surgery Today**, v. 34, n. 3, p. 237-242, 2004.

SUN, X. et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 4, p. 405-411, 2014.

TAGGART, D. P.; ALTMAN, D. G. Off-pump vs. on-pump CABG: are we any closer to a resolution?. **European Heart Journal**, v. 33, n. 10, p. 1181-1183, 2011.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **Drug Information for the Health Care Professional**. 24. ed. Greenwood Village: 2004. v. 1.

VAN STRATEN, A. H. M. et al. Risk factors for deterioration of renal function after coronary artery bypass grafting. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 37, n. 1, p. 106-111, 2010.

VENTO, A. E. et al. N-Acetylcysteine as an additive to crystalloid cardioplegia increased oxidative stress capacity in CABG patients. **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 37, n. 6, p. 349-355, 2003.

WANG, Q. Molecular genetics of coronary artery disease. **Current Opinion in Cardiology**, v. 20, n. 3, p. 182-188, 2005.

WIJEYSUNDERA, D. N. et al. N-acetylcysteine is associated with increased blood loss and blood product utilization during cardiac surgery. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 6, p. 1929-1934, 2009.

ZAKKAR, M. et al. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1-8, 2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/189863>.

ZWEIER, J. L.; TALUKDER, M. A. H. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, v. 70, n. 2, p. 181-190, 2006.

APÊNDICE

Apêndice A: Estratégia de busca

(Coronary Artery Disease OR Coronary Artery Diseases OR Coronary Arteriosclerosis OR Coronary Arterioscleroses OR Coronary Atheroscleroses OR Coronary Atherosclerosis OR Cardiopulmonary Bypass OR Heart-Lung Bypass OR Heart Lung Bypass OR Heart-Lung Bypasses OR Cardiopulmonary Bypasses OR Bypass Surgery, Coronary Artery OR Bypass, Coronary Artery OR Internal Mammary Artery Implantation OR Myocardial Revascularizations OR Myocardial Revascularization OR CABG OR Coronary artery bypass graft OR Coronary artery bypass surgery OR Coronary Artery Bypasses OR Aortocoronary Bypass OR Aortocoronary Bypasses OR Coronary Artery Bypass Grafting OR Coronary Disease/surgery OR Coronary Vessels/surgery OR Myocardial Infarct/surgery OR Thoracic Surgery OR Thoracic Surgical Procedures OR Cardiovascular Surgical Procedures OR Cardiac Surgical Procedures OR Cardiac surgery OR Surgery, Thoracic OR Surgery, Heart OR Surgery, Cardiac OR Heart Surgery) AND (Acetylcysteine OR N-Acetyl-L-cysteine OR N Acetyl L cysteine OR N-Acetylcysteine OR N Acetylcysteine OR NAC OR N-AC OR N-acetyl cysteine OR Acemuc OR Acetabs OR Acetylcystein AL OR Acetylcystein Atid OR Acetylcystein Heumann OR Acetylcystein Trom OR Acetylcysteine Hydrochloride OR Acetylcysteine Sodium OR Acetylcysteine Zinc OR Acetylcysteine, (D)-Isomer OR Acetylcysteine, (DL)-Isomer OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt OR Acetylcysteine, Monosodium Salt OR Acetylin OR Acetyst OR Acétylcystéine GNR OR Airbron OR Alveolex OR Azubronchin OR Bisolvon NAC OR Bromuc OR Broncho-Fips OR Broncholylin OR Broncoclar OR Codotussyl OR Cystamucil OR Dampo Mucopect OR Eurespiran OR Exomuc OR Fabrol OR Fluimucil OR Fluprowit OR Frekatuss OR Genac OR Hoestil OR Ilube OR Jenacystein OR Jenapharm OR Lantamed OR Larylin NAC OR Lindocetyl OR M-Pectil OR Mercapturic Acid OR Muciteran OR Muco Sanigen OR Mucomyst OR Mucosil OR Mucosol OR Mucosolvin OR NAC AL OR NAC Zambon OR Optipect Hustengetränk OR Siccoral OR Siran OR Solmucol OR acebraus OR durabronchal OR mentopin Acetylcystein

Apêndice B: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Author, year	Was the randomization sequence adequately generated?	Was allocation adequately concealed?	Was there blinding of participants?	Was there blinding of caregivers?	Was there blinding of data collectors?	Was there blinding of statistician?	Was there blinding of outcome assessors?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?*	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?
De Backer 1996	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Eren 2003	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Fischer 2003	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Vento 2003	Probably yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Sucu 2004	Probably yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Burns 2005	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Orhan 2006	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Ristikankare 2006	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Koromaz 2006	Definitely yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
El-Hamamsy 2007	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Haase 2007	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes

Sisillo 2008	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Adabag 2008	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely no	Definitely yes	Probably yes
Barr 2008	Probably yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely no	Probably yes	Probably yes
Koksal 2008	Definitely yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Ozaydin 2008	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Prabhu 2009	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Wijeysundera 2009	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely no	Probably yes
Karahan 2010	Probably yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Kurian 2010	Probably yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Prasad 2010	Definitely yes	Definitely no	Probably no	Definitely no	Definitely no	Definitely no	Definitely no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Kim 2011	Definitely yes	Probably no	Definitely yes	Probably no	Probably no	Probably no	Probably no	Probably yes	Probably yes	Probably yes
Ayhan 2012	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Kazemi 2013	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Santana-Santos 2014	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes

Song 2015	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely no	Probably yes
Erdil 2016	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Definitely yes	Probably yes	Probably yes
Aldemir 2016	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes
Soleimani 2018	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes

Apêndice C: Metanálises dos resultados sem significância estatística

1. Acidente Vascular Encefálico

Não foram encontradas diferenças significantes com administração de NAC quanto à incidência de AVE (Figura 13).

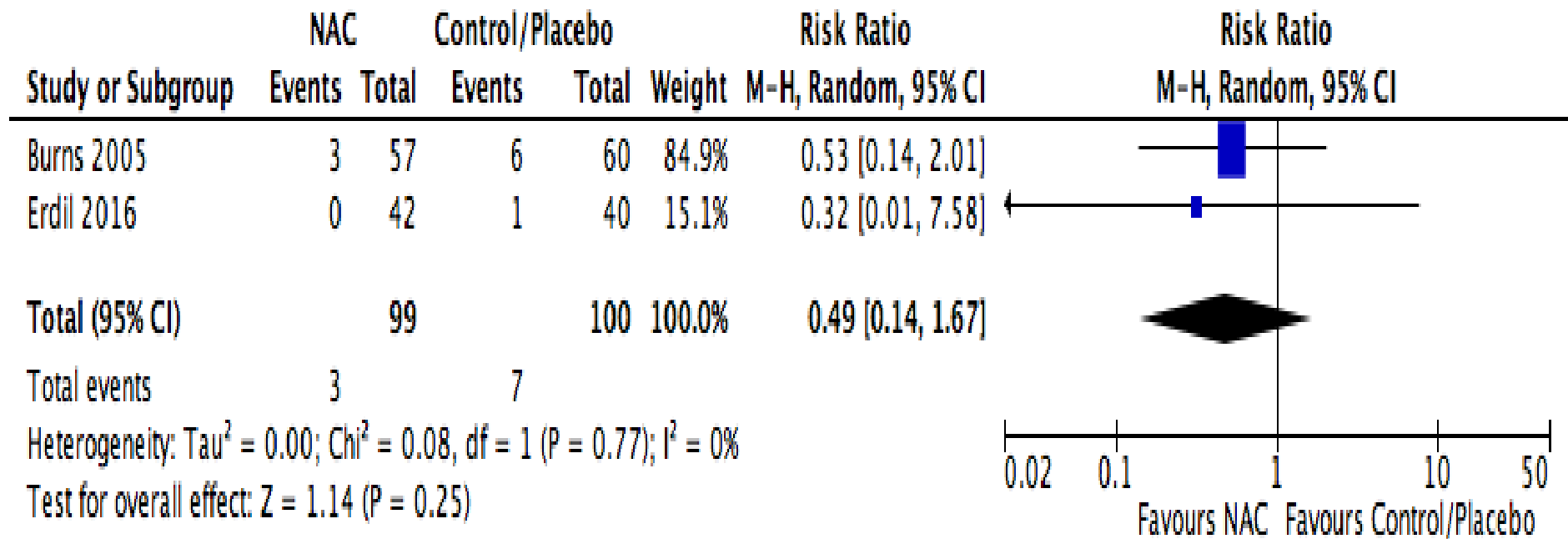


Figura 13. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de AVE.

Apêndice C: Metanálises dos resultados sem significância estatística

2. Mortalidade

Com relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas em dose, duração e via de administração de NAC; quanto à técnica cirúrgica e anestésica; características da população envolvida e risco de viés (Figuras 14-21).

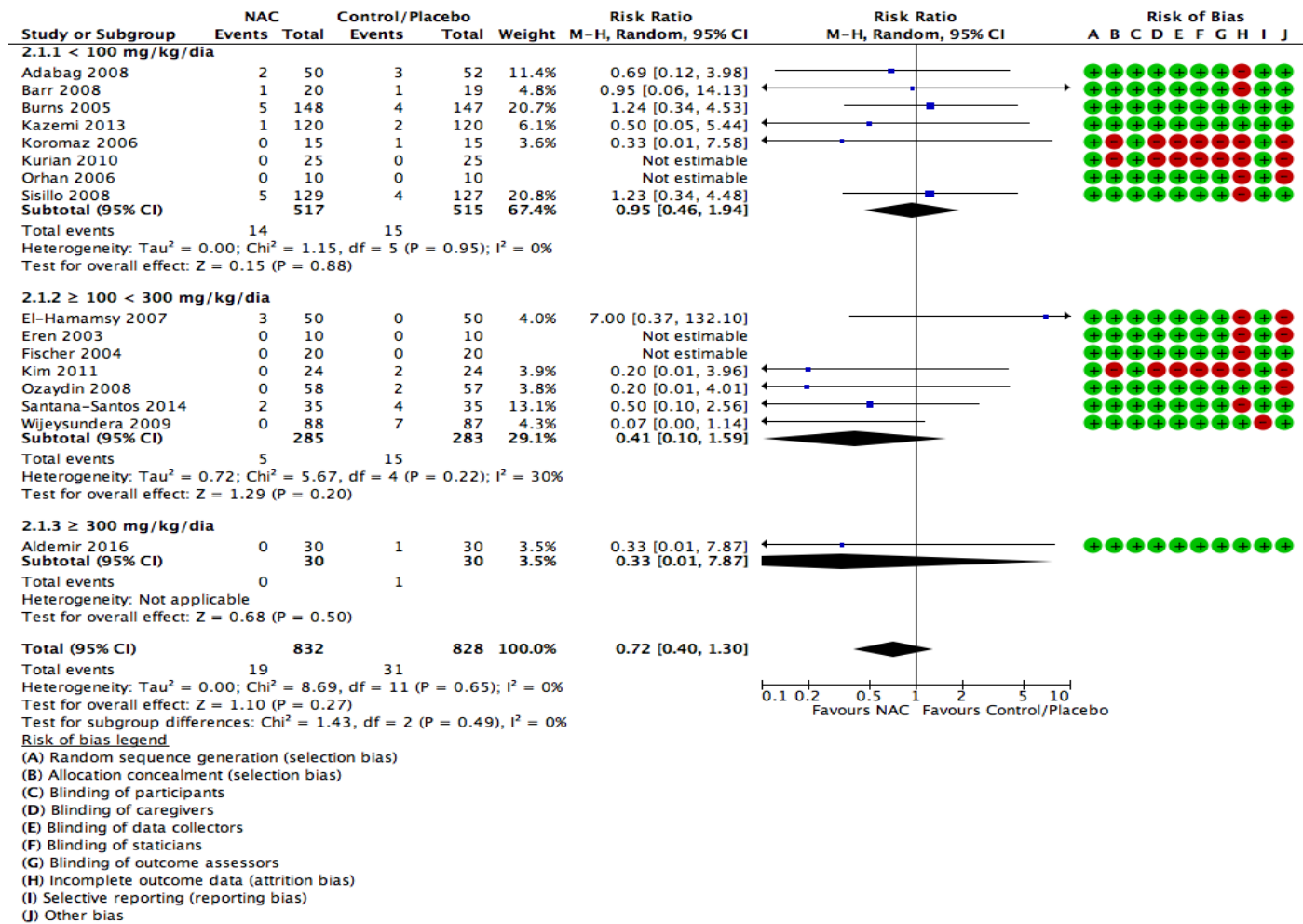


Figura 14. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com diferentes dosagens de NAC.

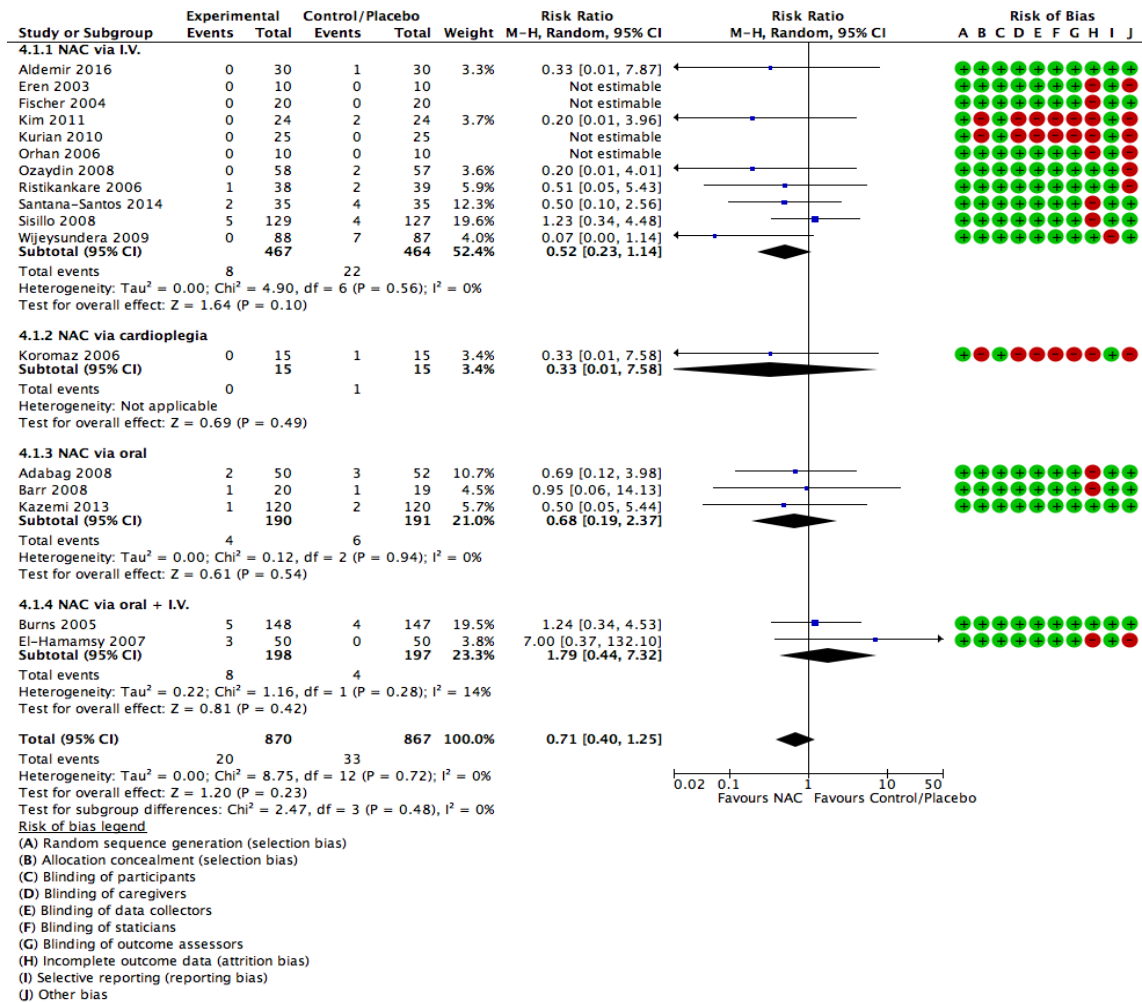


Figura 16. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com diferentes vias de administração de NAC

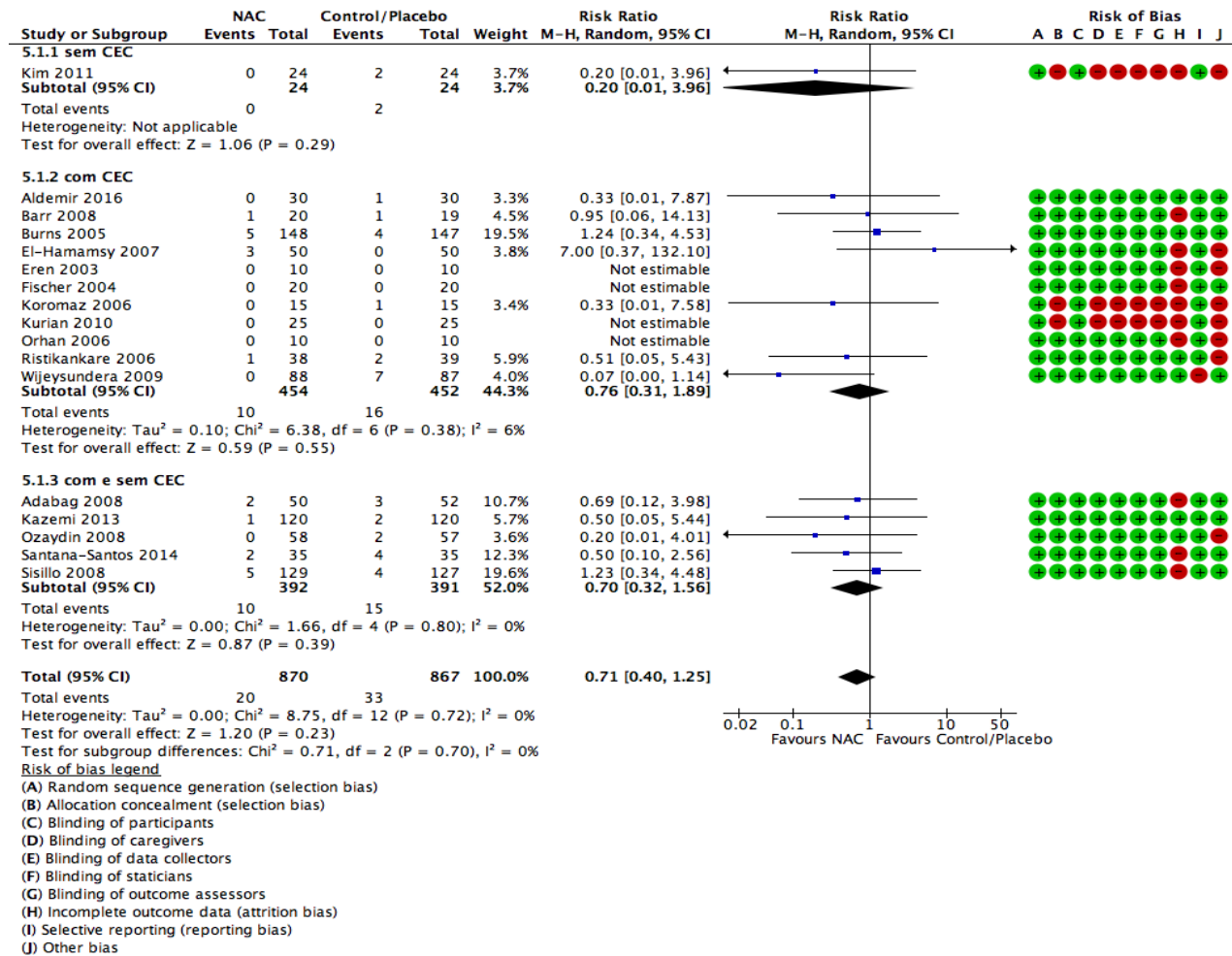


Figura 17. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas empregadas.

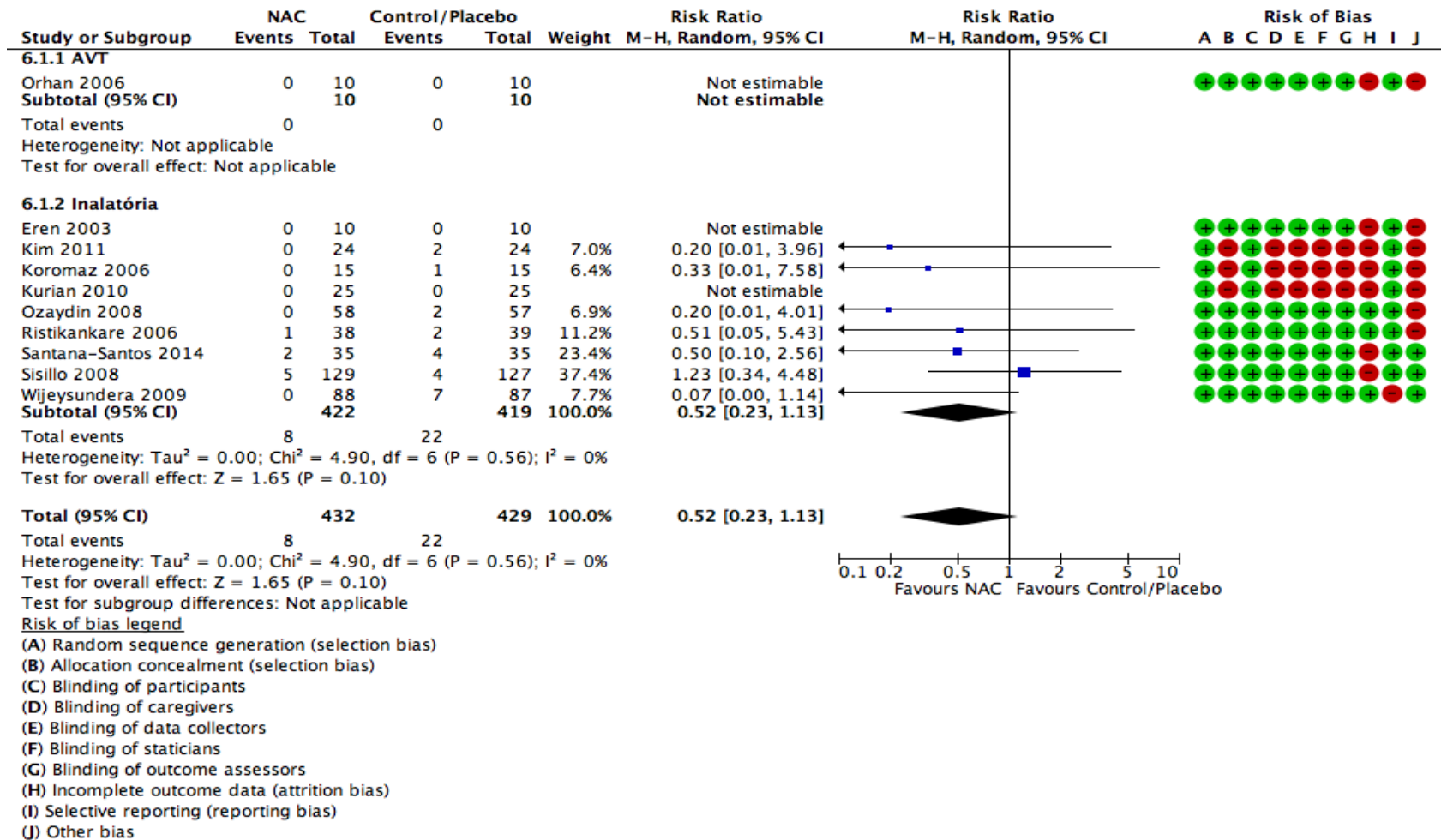


Figura 18. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

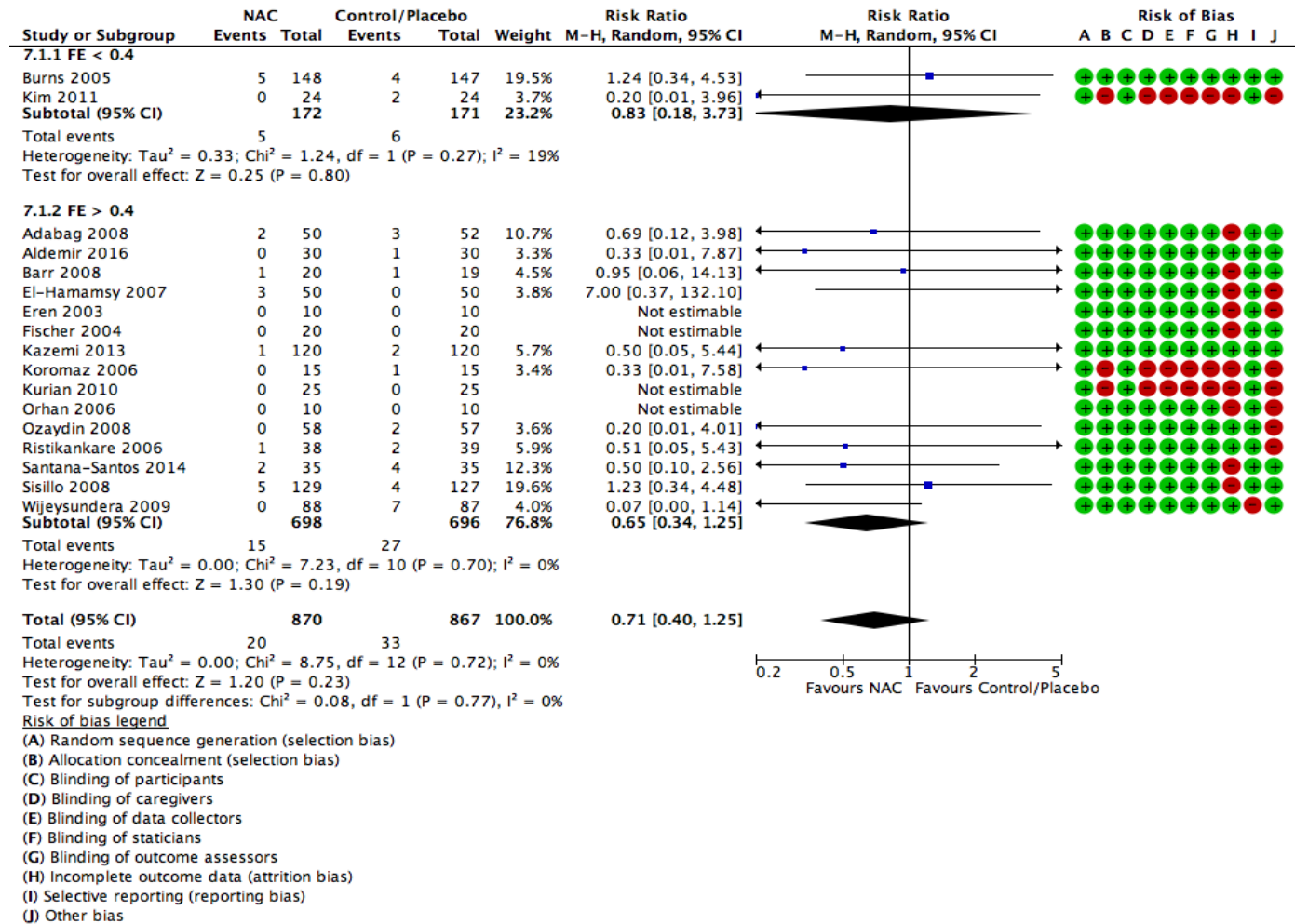


Figura 19. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com a função cardíaca dos pacientes.

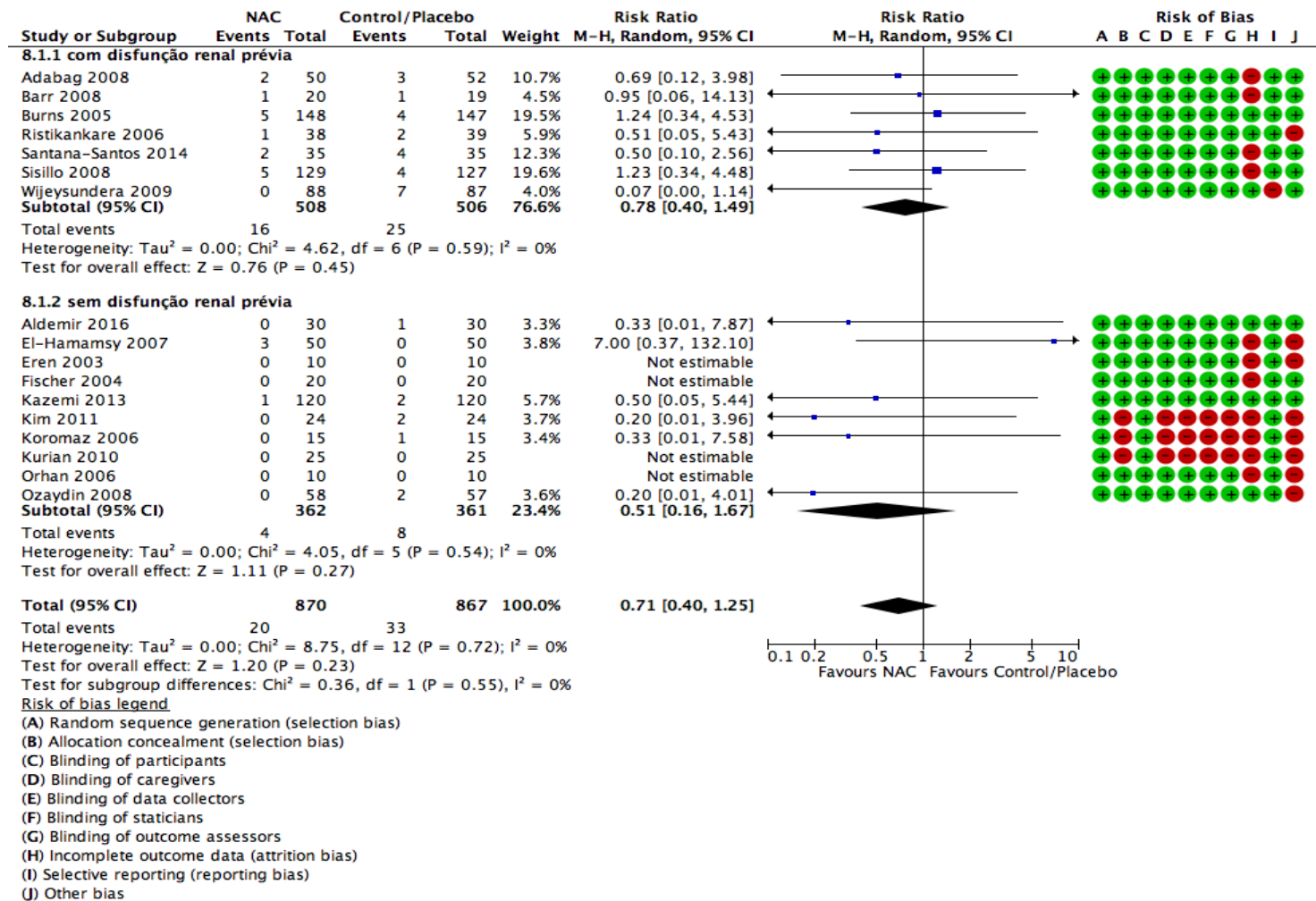
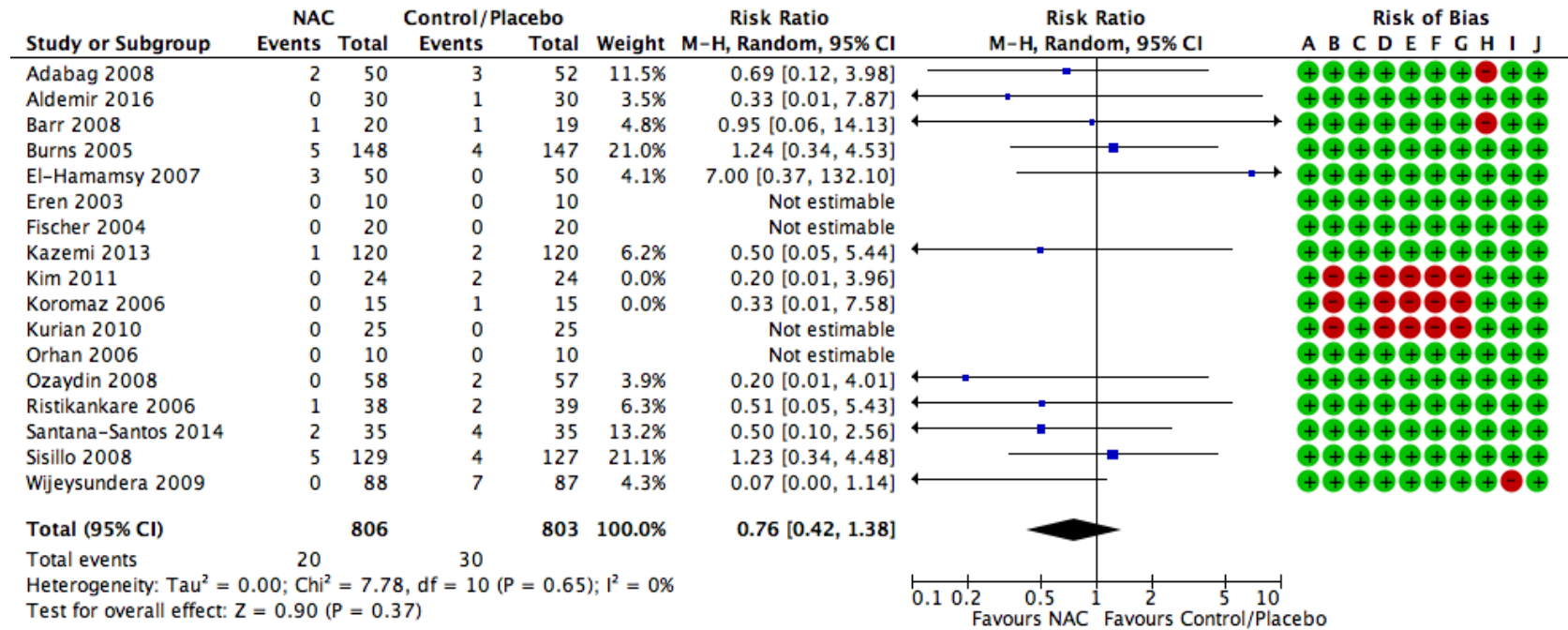


Figura 20. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com a função renal pré-internação dos pacientes.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants
- (D) Blinding of caregivers
- (E) Blinding of data collectors
- (F) Blinding of staticians
- (G) Blinding of outcome assessors
- (H) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (I) Selective reporting (reporting bias)
- (J) Other bias

Figura 21. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a mortalidade de acordo com o risco de viés.

Apêndice C: Metanálises dos resultados sem significância estatística

3. Insuficiência renal aguda

Com respeito aos subgrupos de interesse dessa revisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas em dose, duração ou via de administração de NAC; quanto às técnicas cirúrgica; características populacionais e risco de viés (Figuras 22-27).

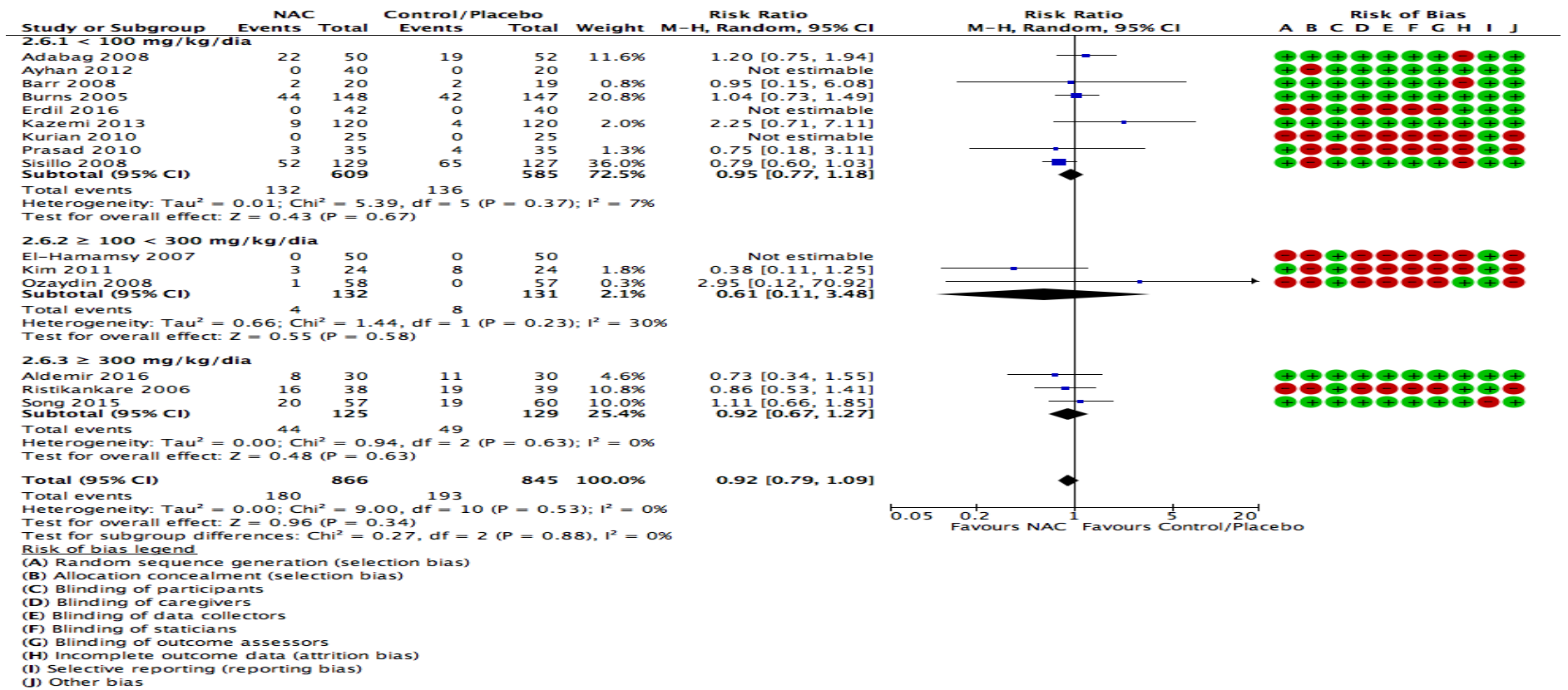


Figura 22. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com diferentes dosagens de NAC.

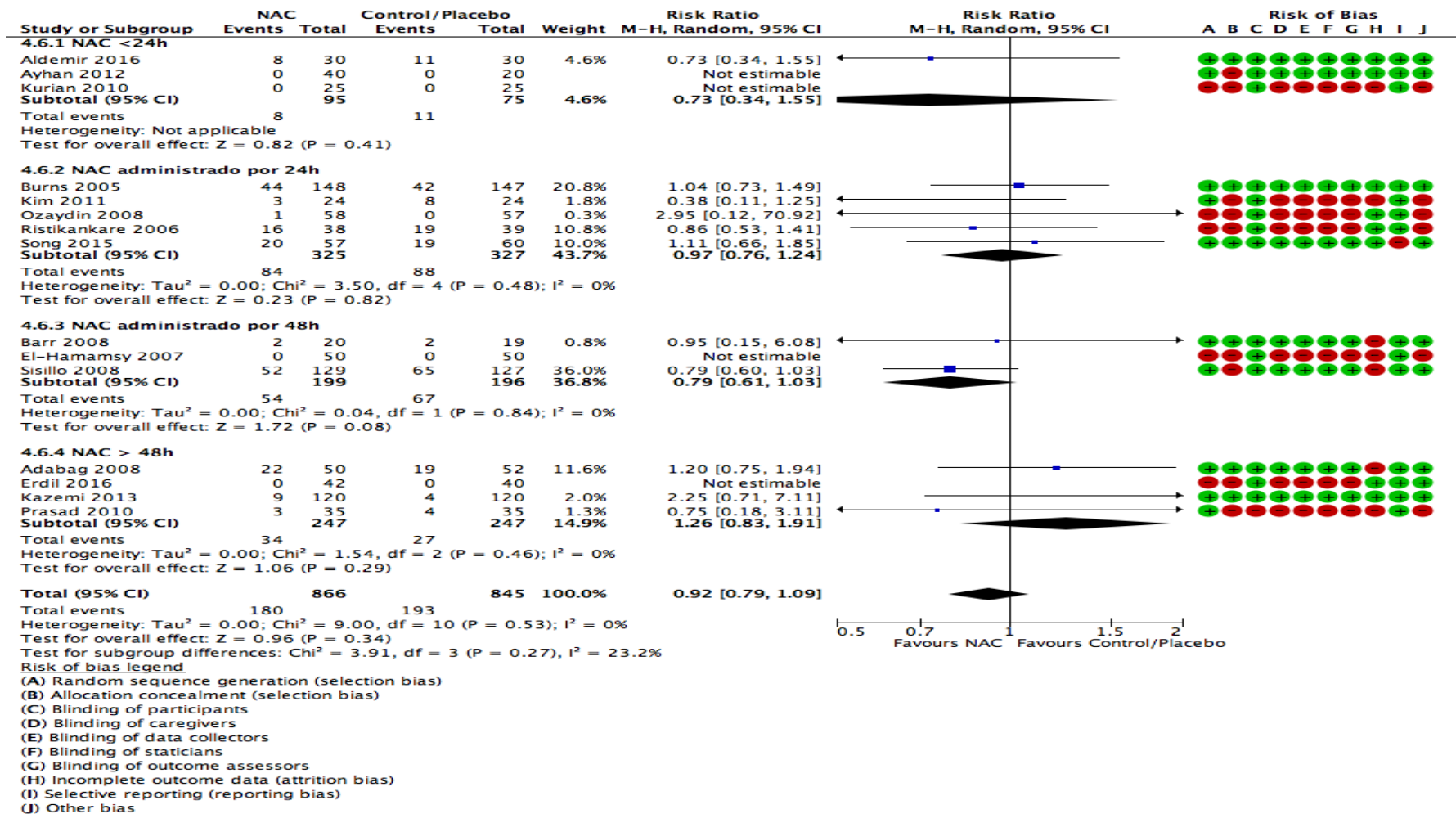


Figura 23. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com diferentes durações de tratamento com NAC.

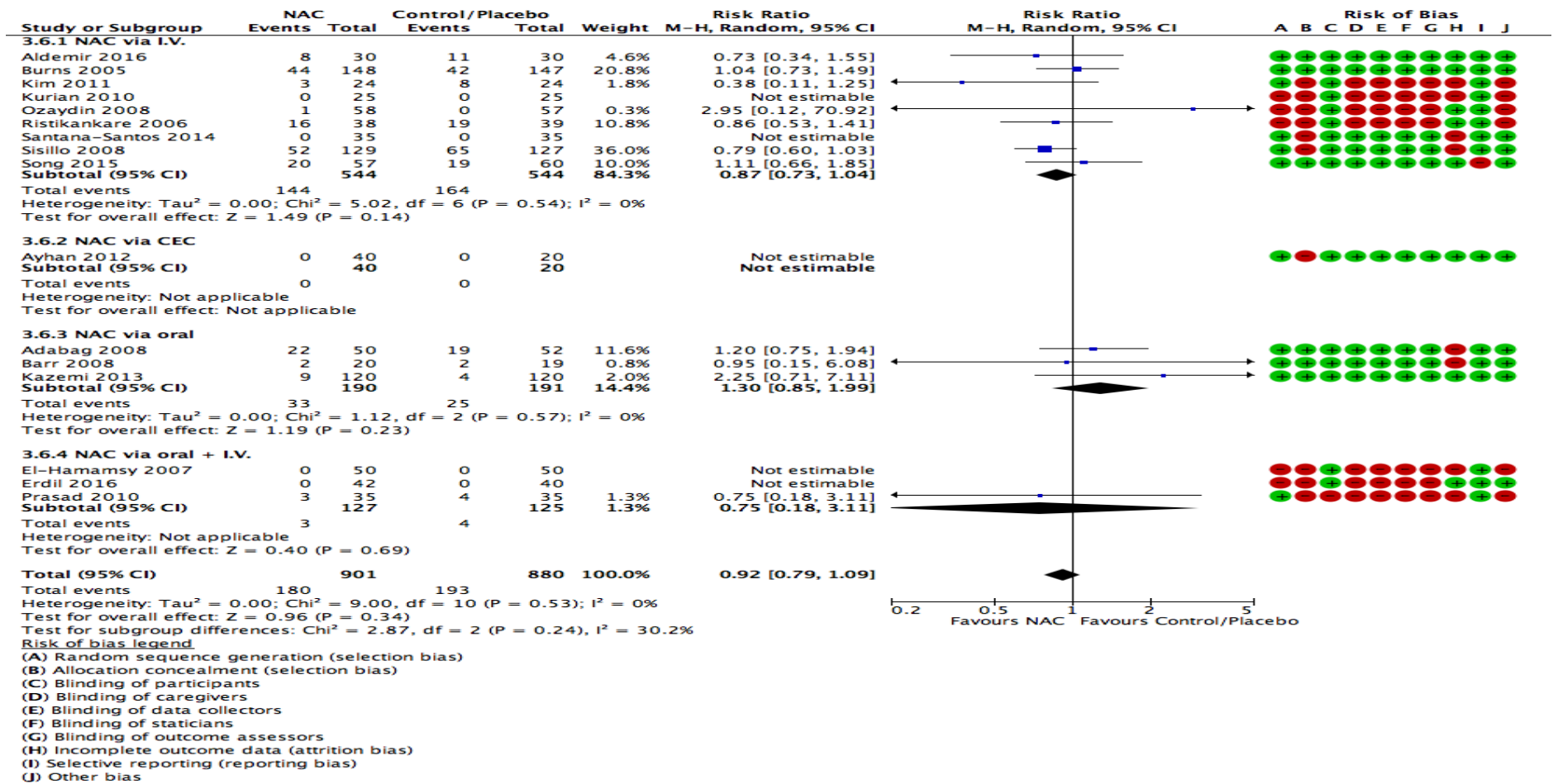


Figura 24. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com diferentes vias de administração de NAC.

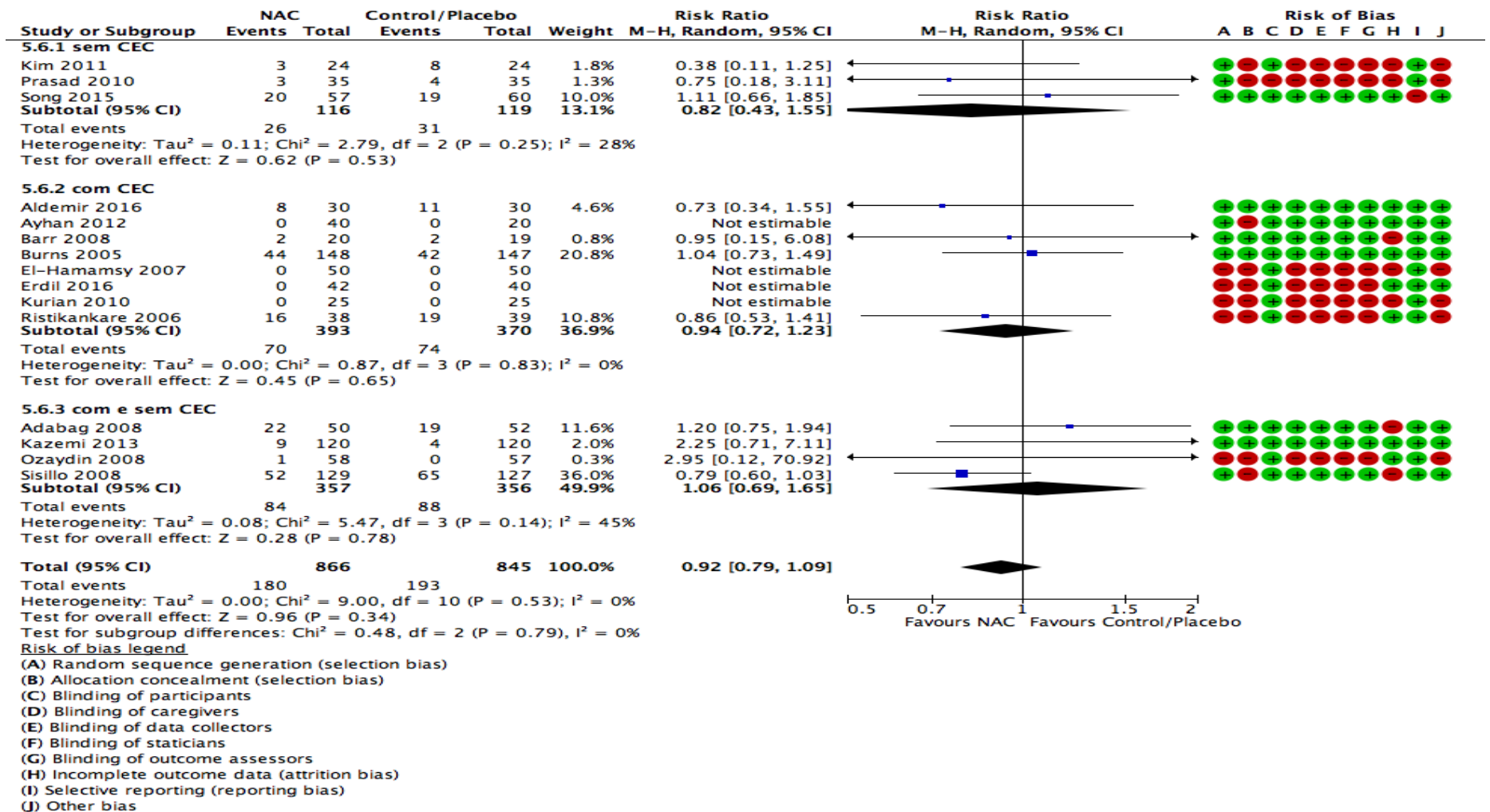


Figura 25. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas empregadas.

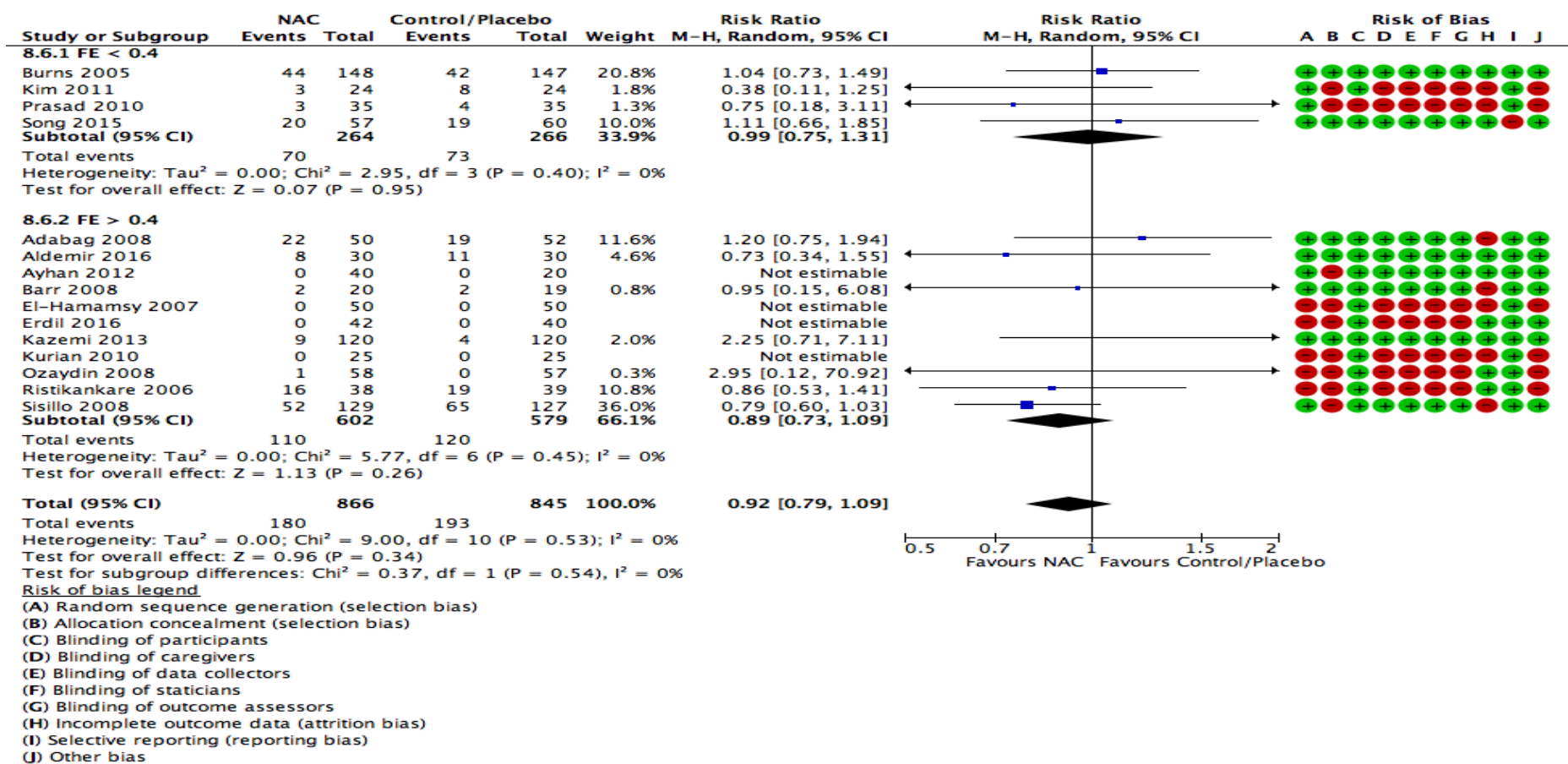
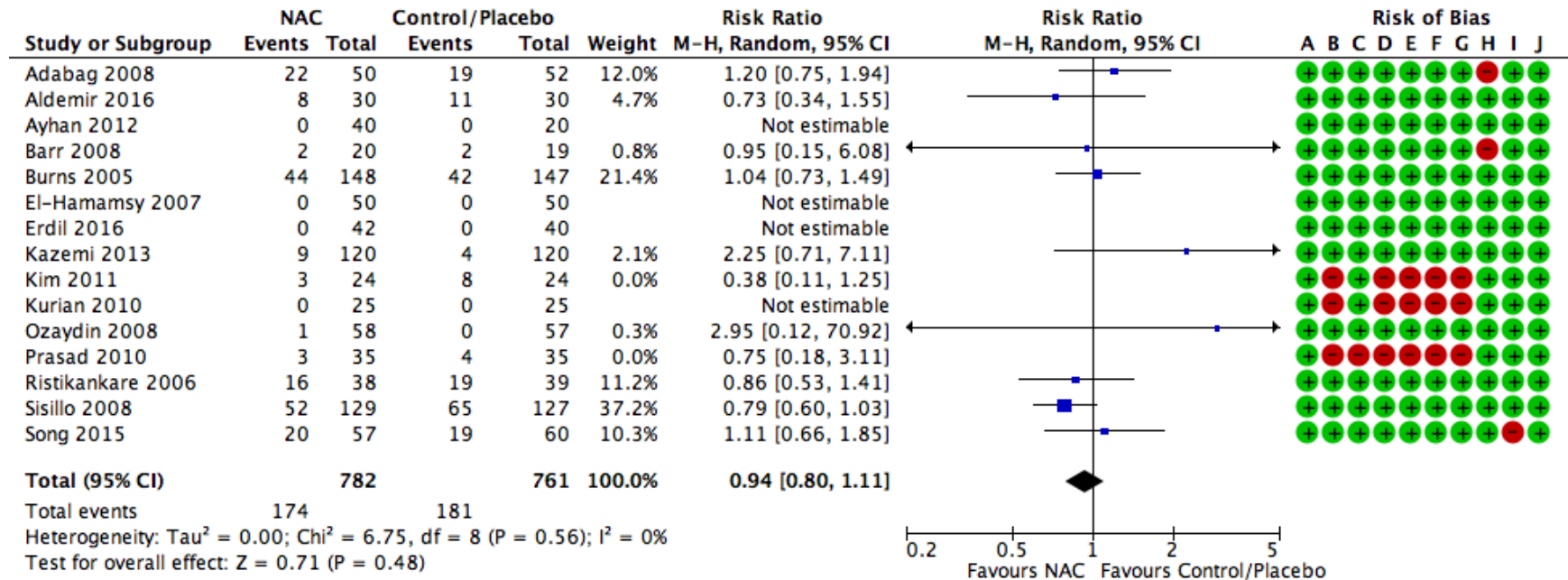


Figura 26. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com a função cardíaca dos pacientes.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants
- (D) Blinding of caregivers
- (E) Blinding of data collectors
- (F) Blinding of statisticians
- (G) Blinding of outcome assessors
- (H) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (I) Selective reporting (reporting bias)
- (J) Other bias

Figura 27. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IRA de acordo com o risco de viés.

APENDICE C – Metanálise dos resultados sem significância estatística

4. Insuficiência cardíaca

Com respeito aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas em dose, duração, via de administração de NAC; técnicas cirúrgica e anestésica; características da população e risco de viés (Figuras 28-34).

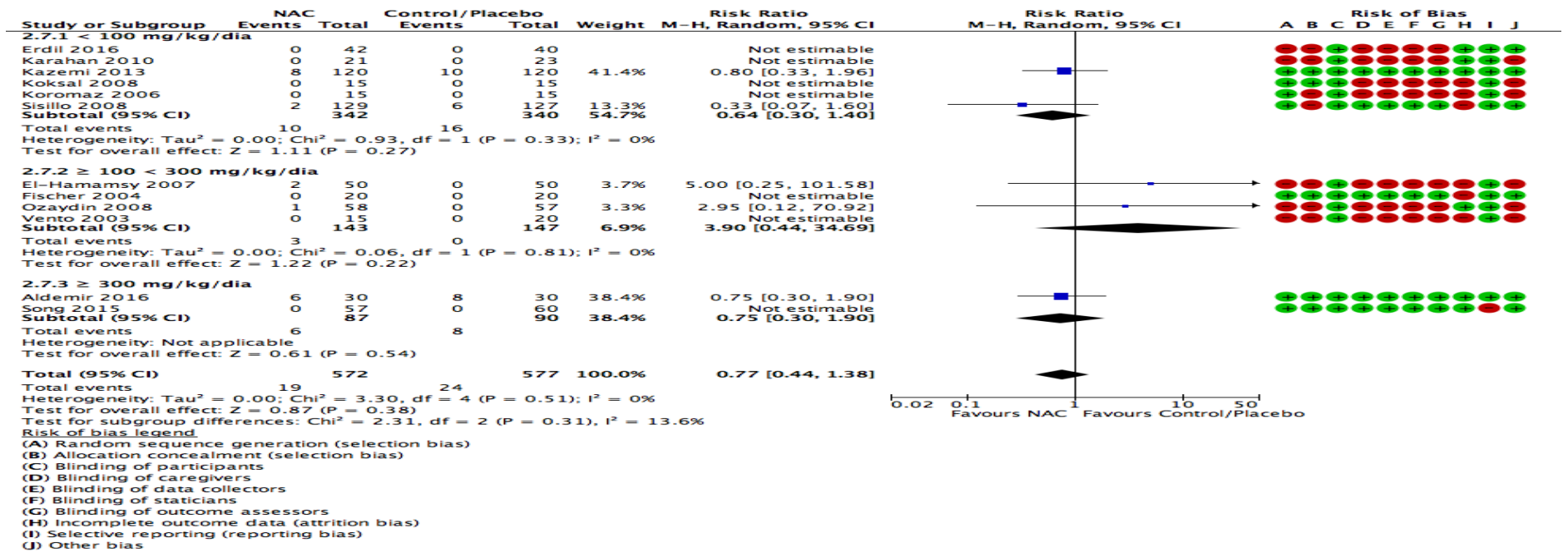


Figura 28. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com diferentes dosagens de NAC.

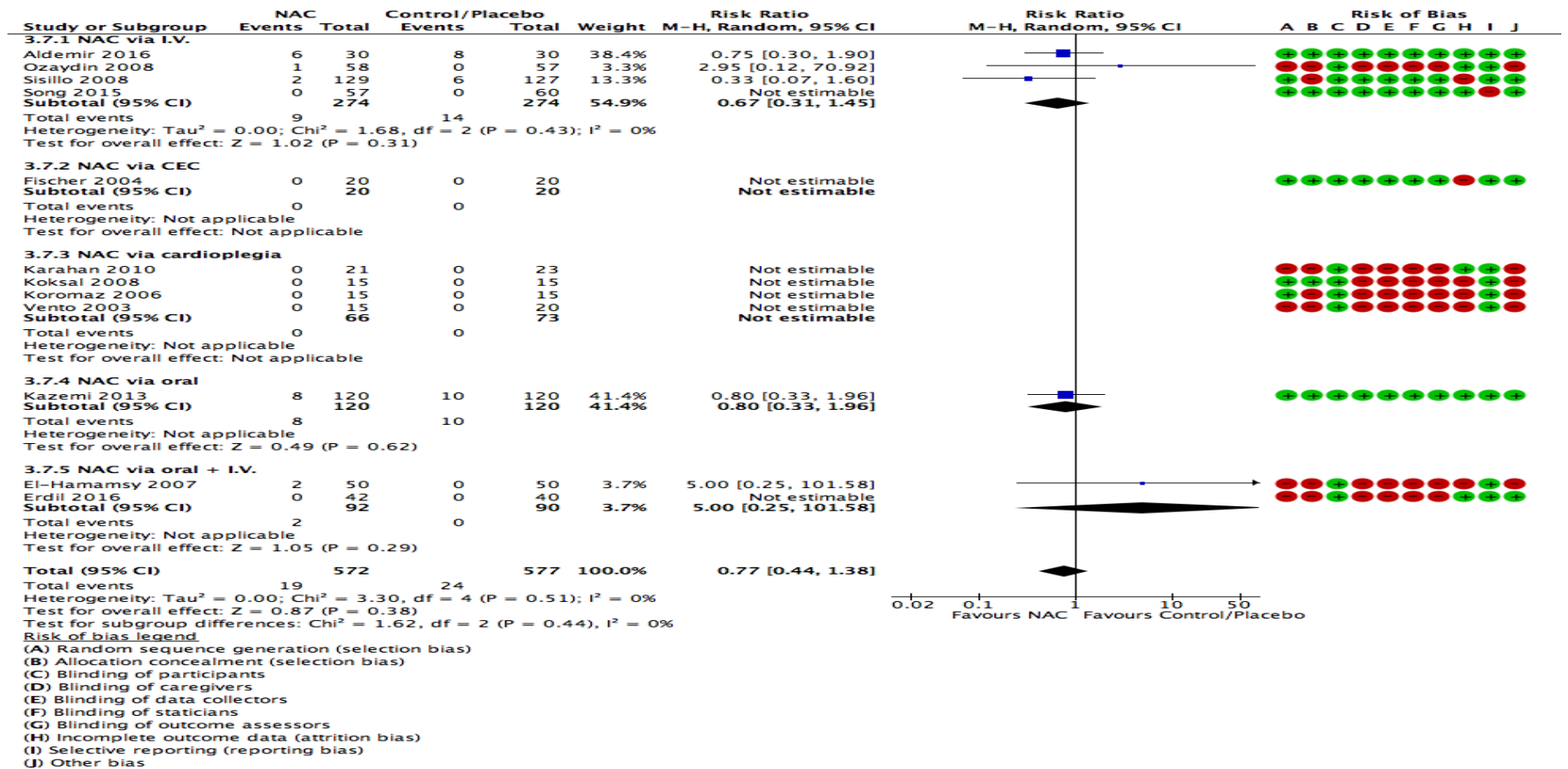


Figura 30. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com diferentes vias de administração de NAC.

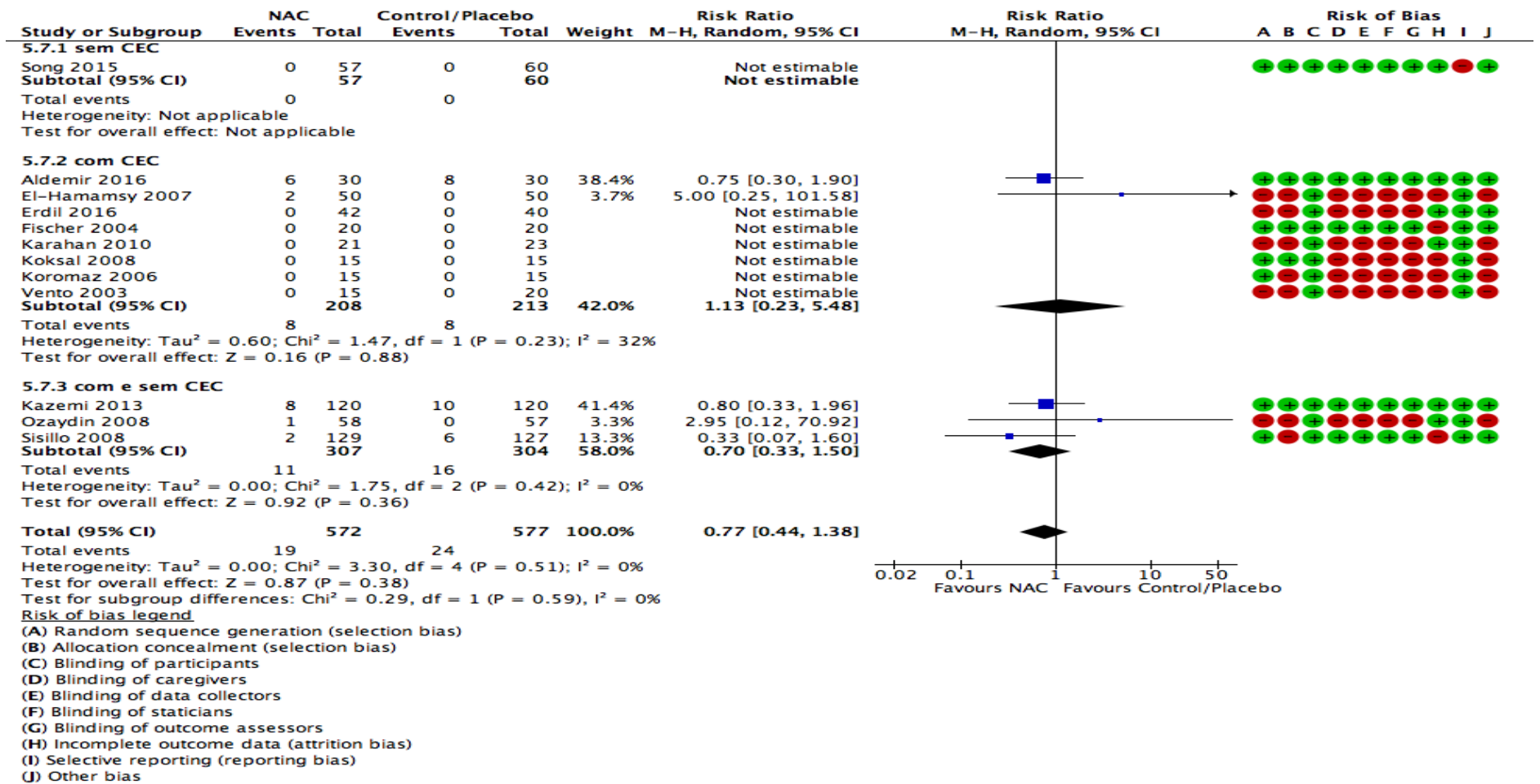


Figura 31. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas empregadas.

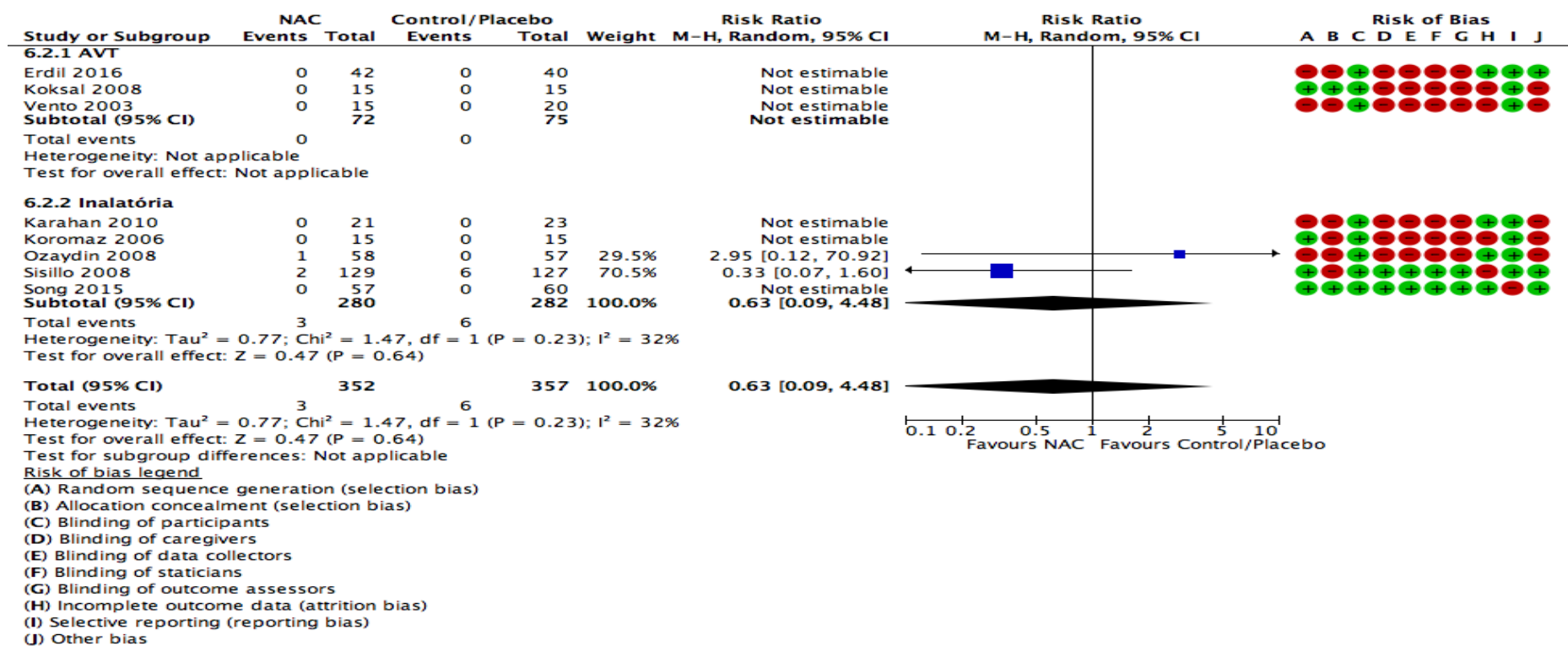


Figura 32. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

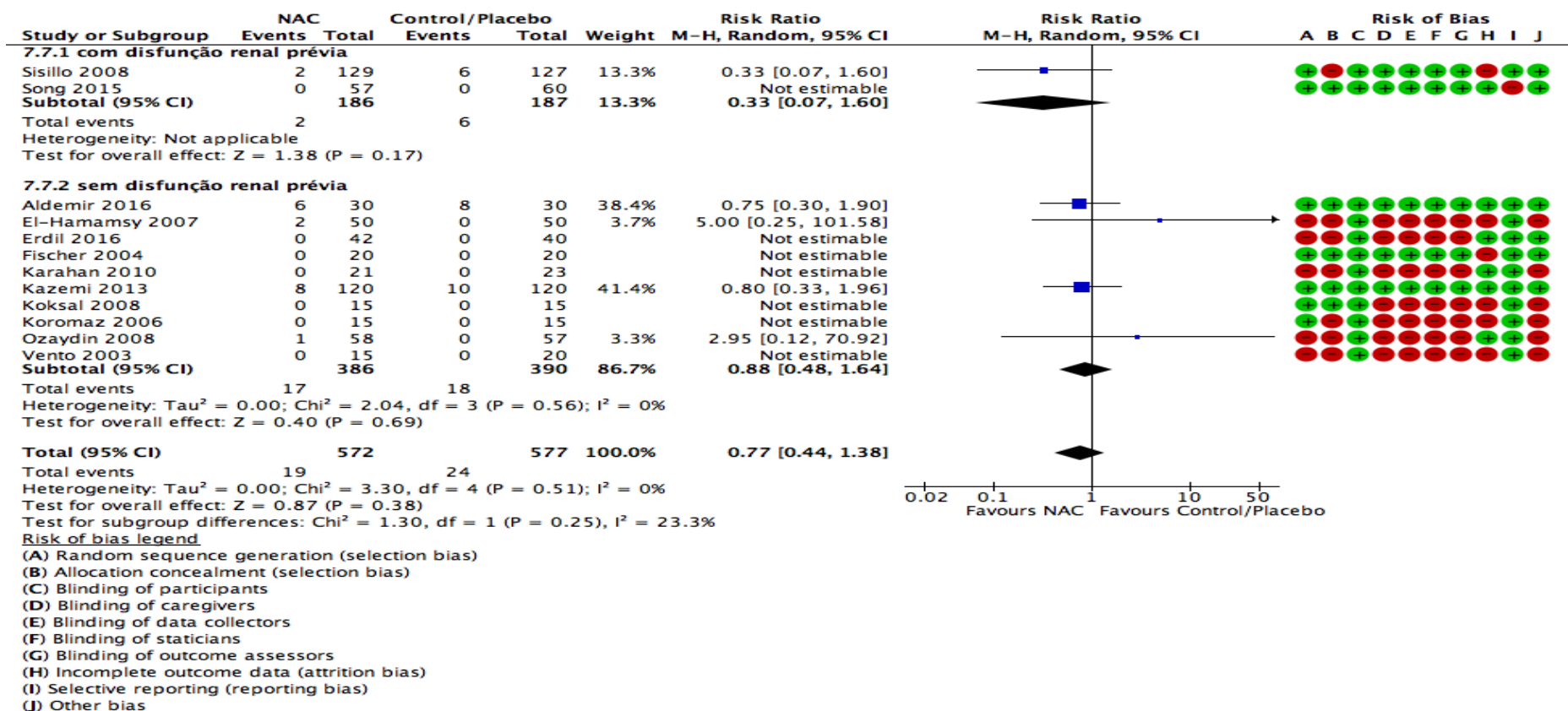
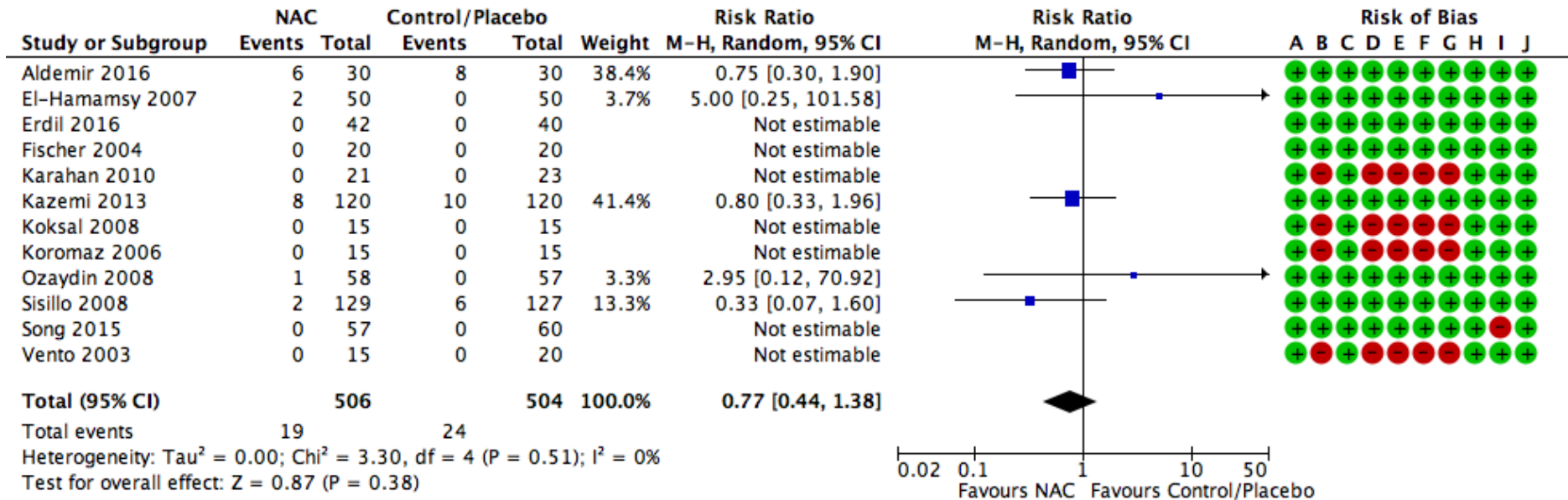


Figura 33. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com a função renal pré-internação dos pacientes.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants
- (D) Blinding of caregivers
- (E) Blinding of data collectors
- (F) Blinding of statisticians
- (G) Blinding of outcome assessors
- (H) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (I) Selective reporting (reporting bias)
- (J) Other bias

Figura 34. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de ICC de acordo com o risco de viés.

APÊNDICE C – Metáanálise dos resultados sem significância estatística

5. Tempo de internação hospitalar

Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na via, dose e duração da administração de NAC; técnica anestésica; características populacionais e risco de viés (Figuras 35-41).

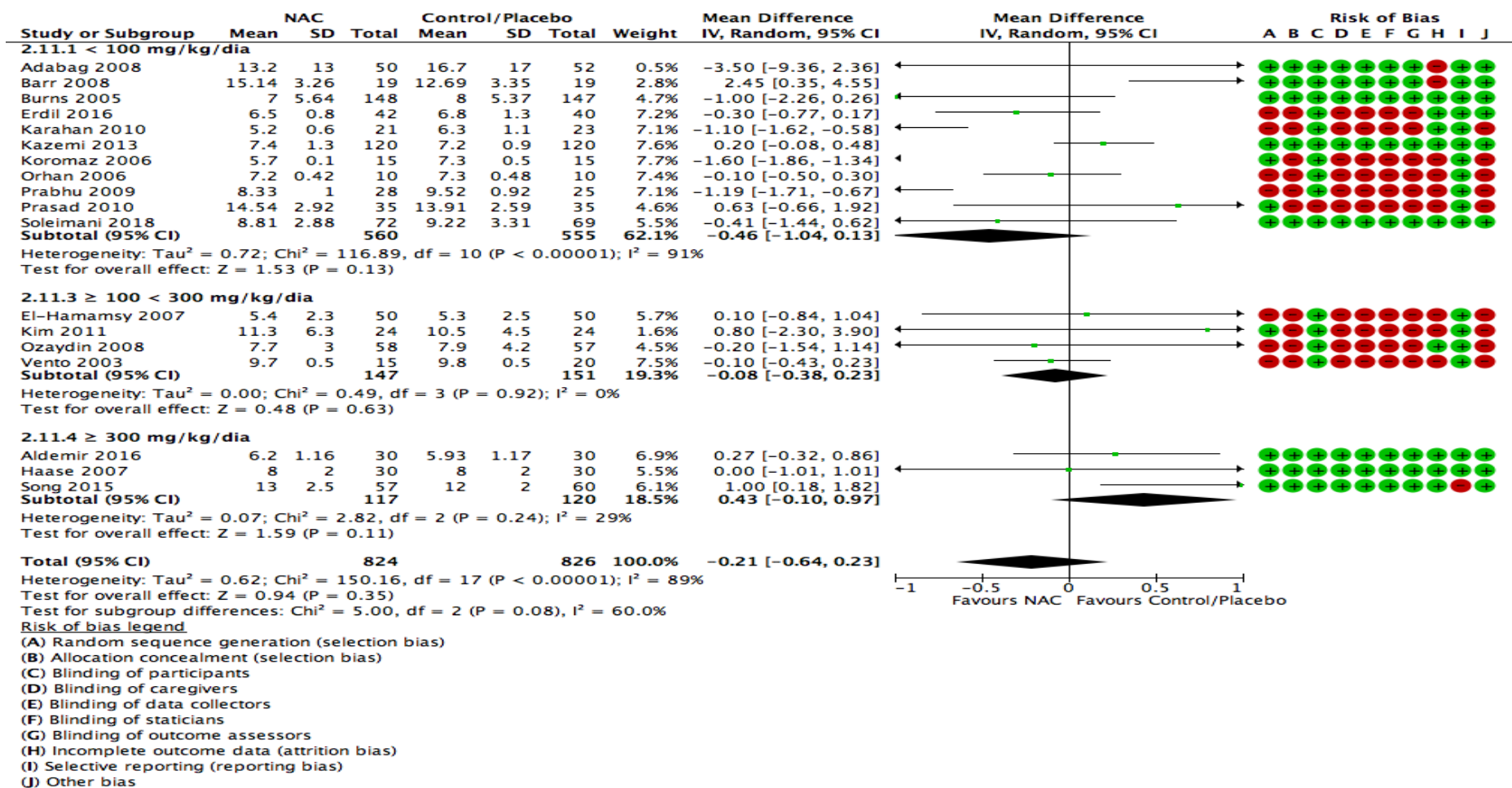


Figura 36. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação hospitalar de acordo com diferentes dosagens de NAC.

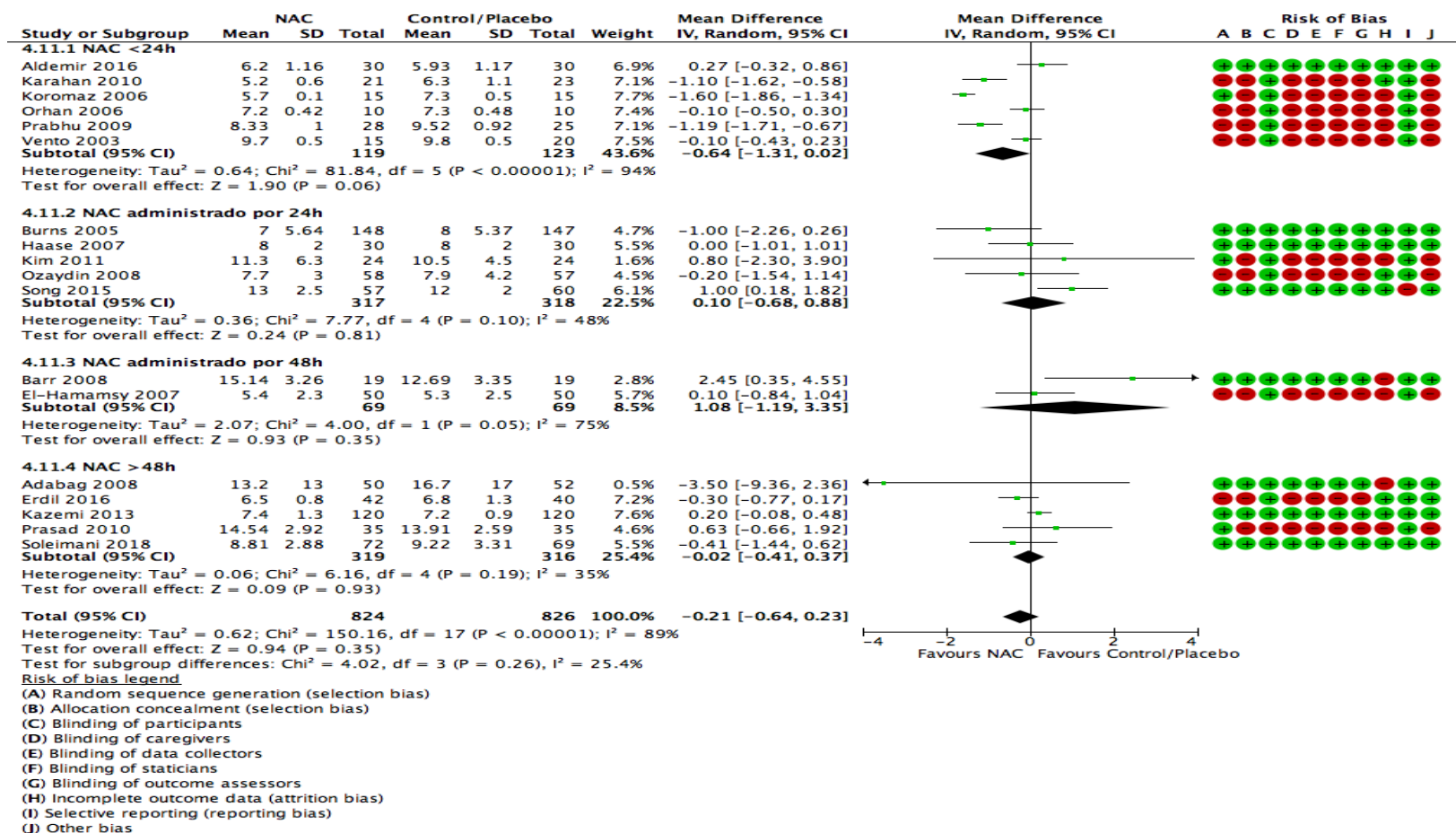


Figura 37. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação hospitalar de acordo com diferentes durações do tratamento com NAC.

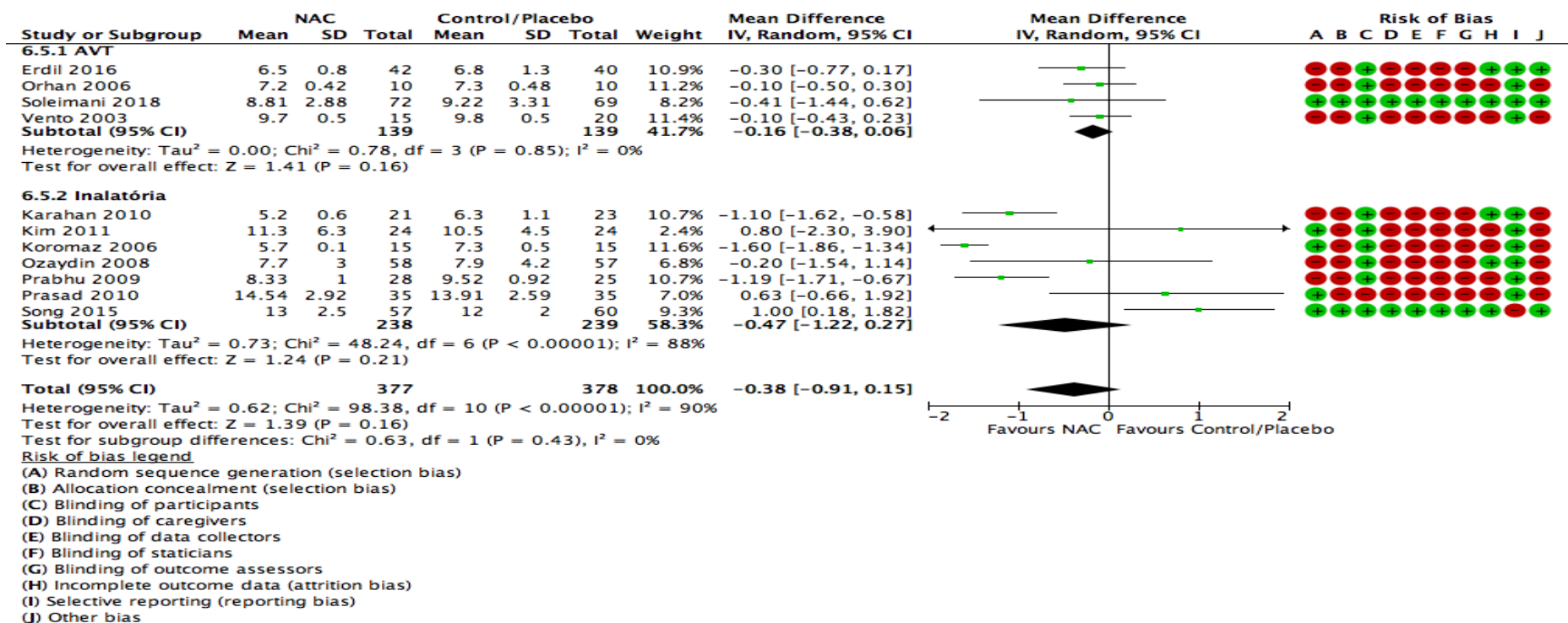


Figura 38. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação hospitalar de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

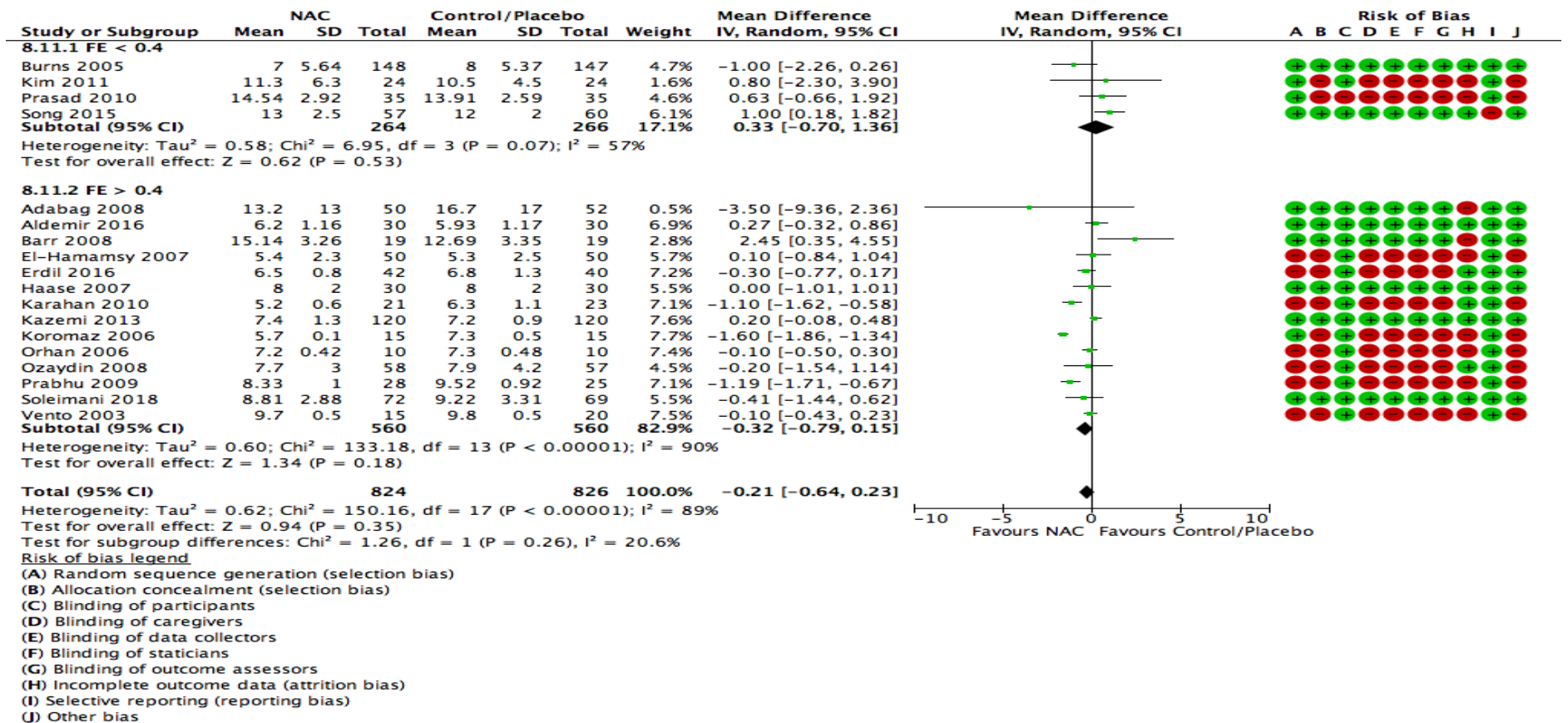


Figura 39. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação hospitalar de acordo com a função cardíaca dos pacientes.

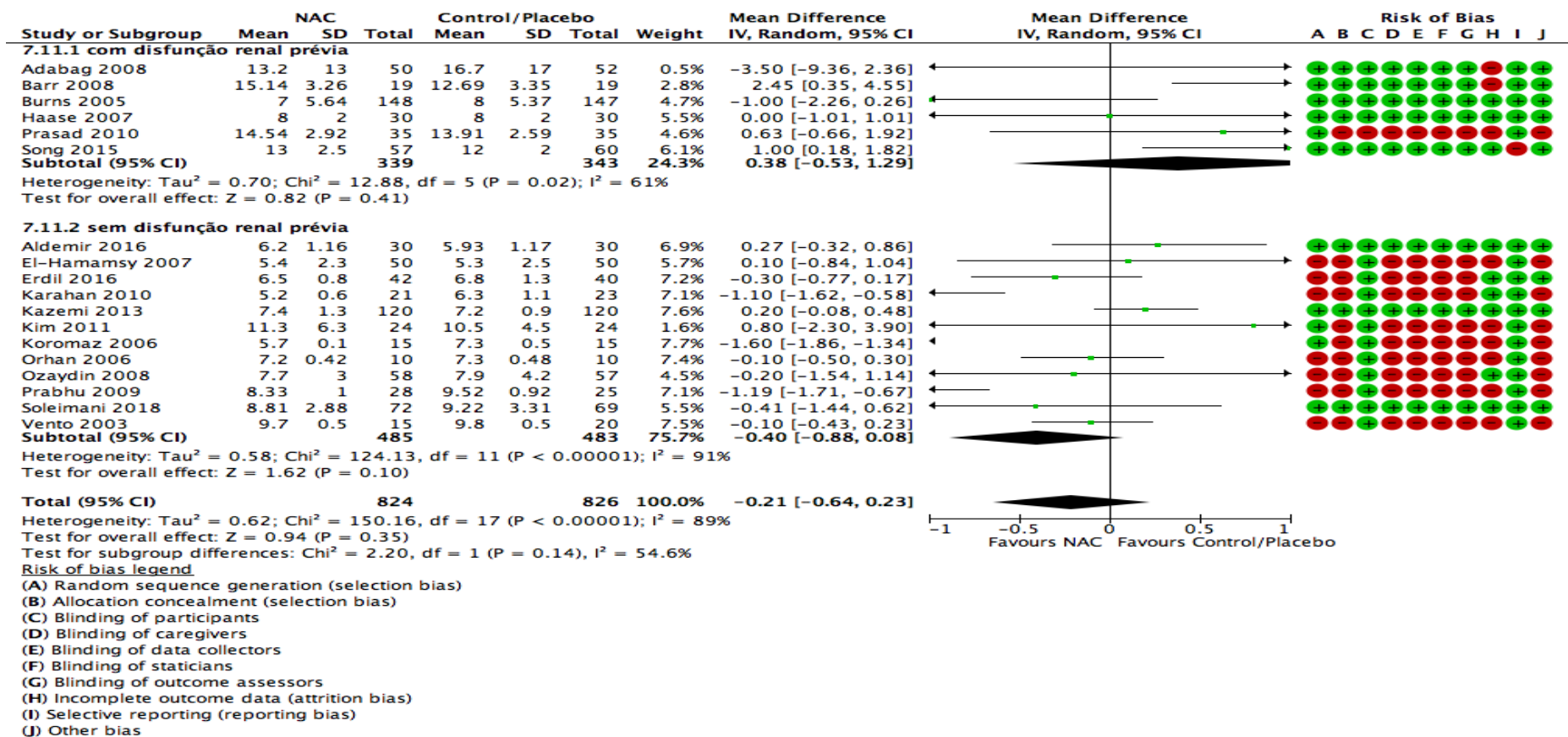


Figura 40. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação hospitalar de acordo com a função renal pré-internação dos pacientes.

APÊNDICE C – Metáalise dos resultados sem significância estatística

6 Tempo de internação em CTI

Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na dose e duração do tratamento com NAC; na técnica anestésica e risco de viés (Figuras 42-45).

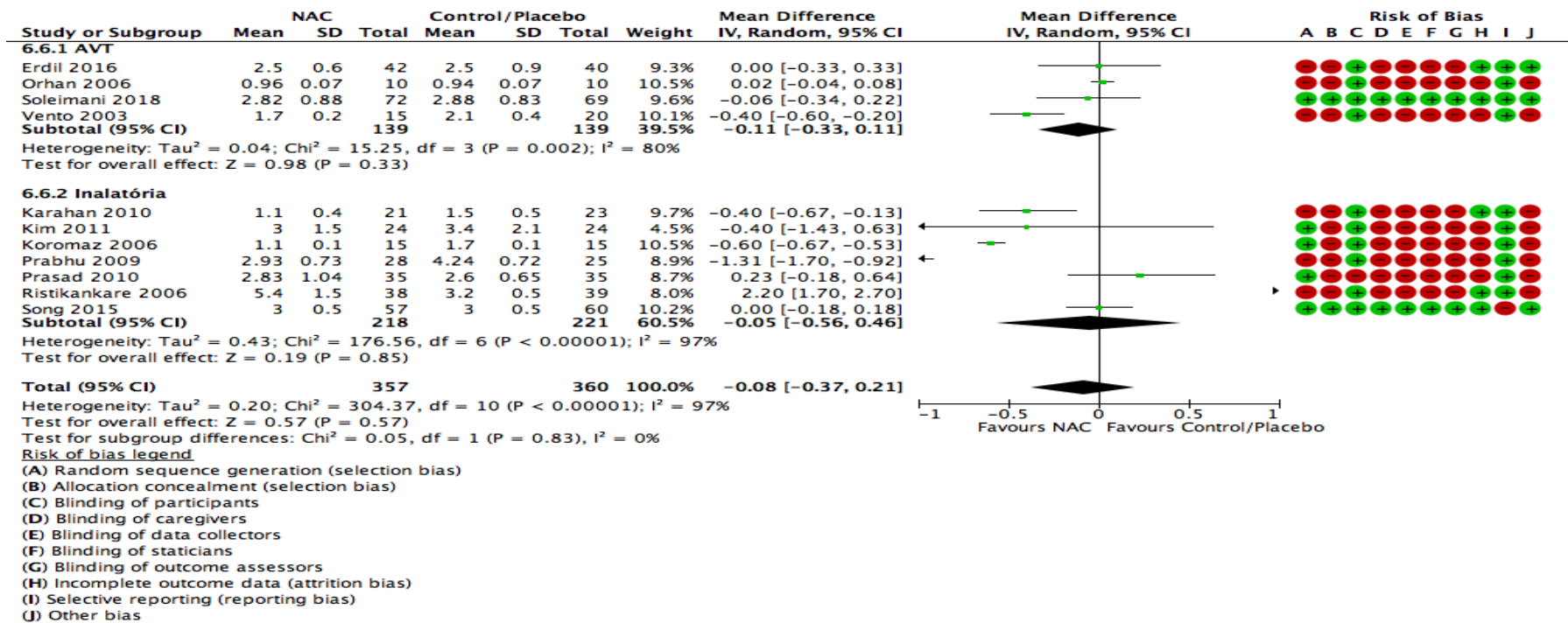


Figura 44. Metanálise comparando NAC versus TP sobre o tempo de internação em CTI de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

APÊNDICE C – Metáanálise dos resultados sem significância estatística

7. Arritmia

Em relação aos subgrupos de interesse, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes baseadas na dose, duração e via de administração de NAC; técnicas cirúrgica e anestésica; características da população e risco de viés (Figuras 46-53).

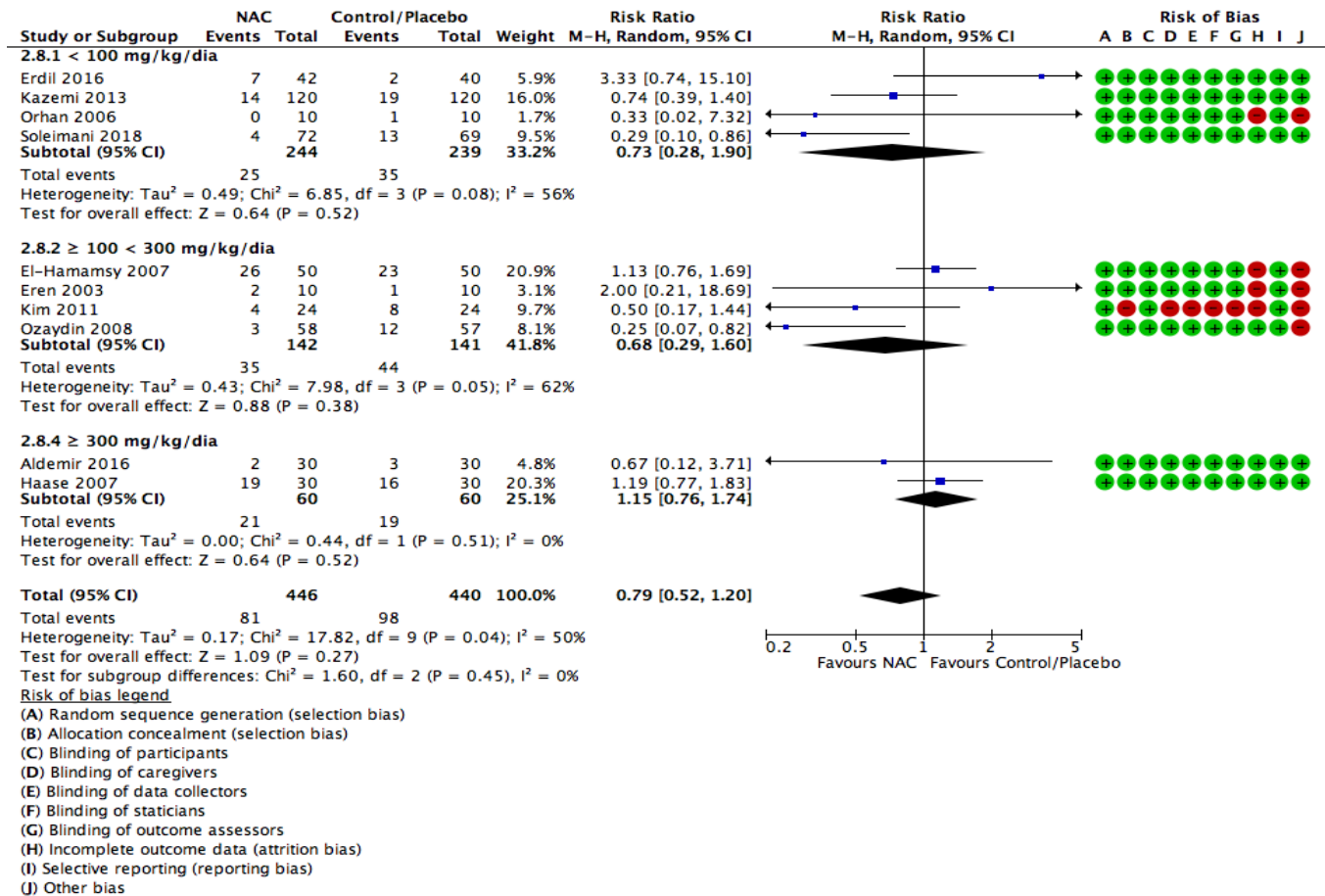


Figura 46. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com diferentes dosagens de NAC.

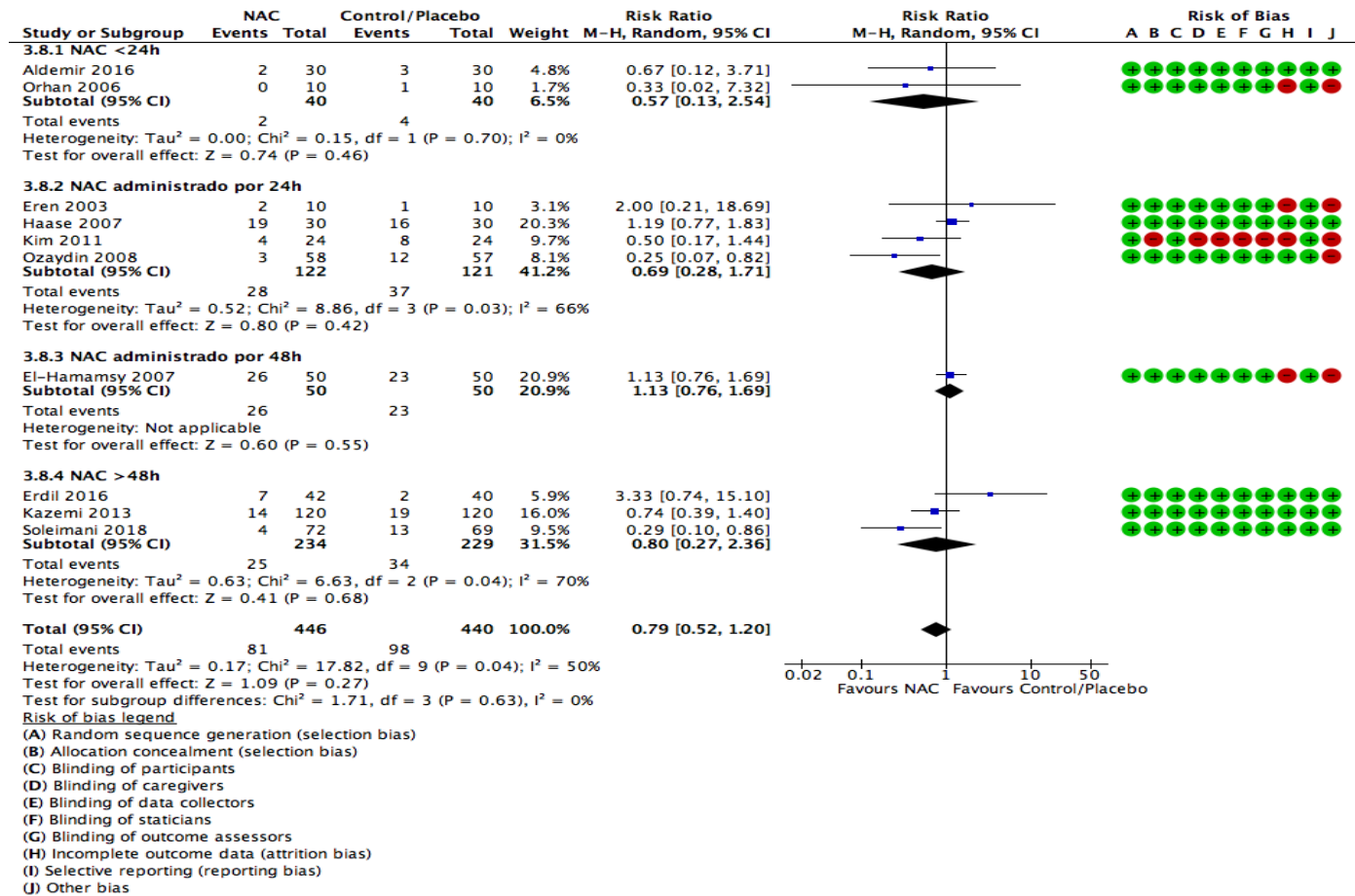


Figura 47. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com diferentes durações do tratamento com NAC.

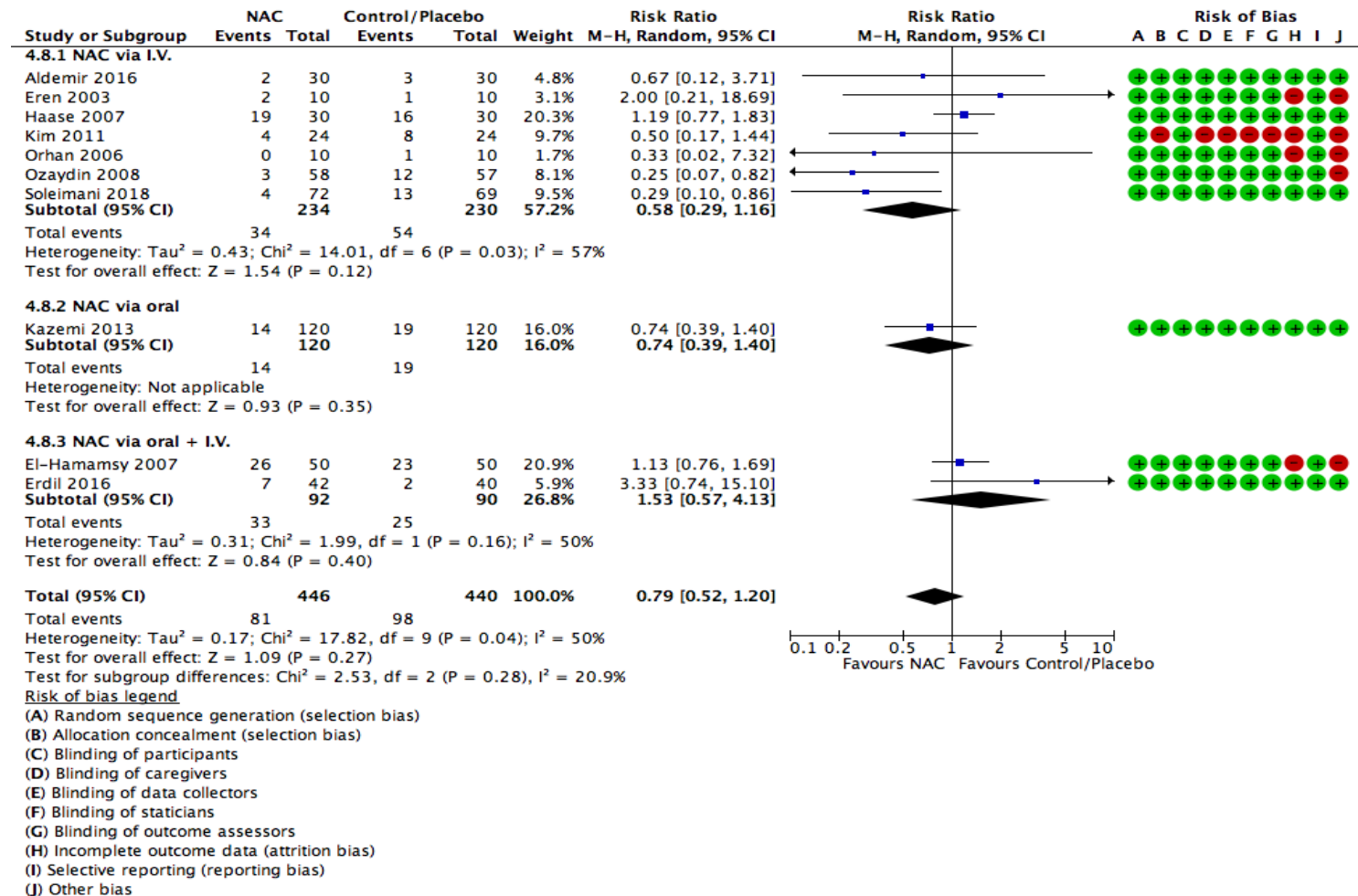


Figura 48. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com diferentes vias de administração de NAC.

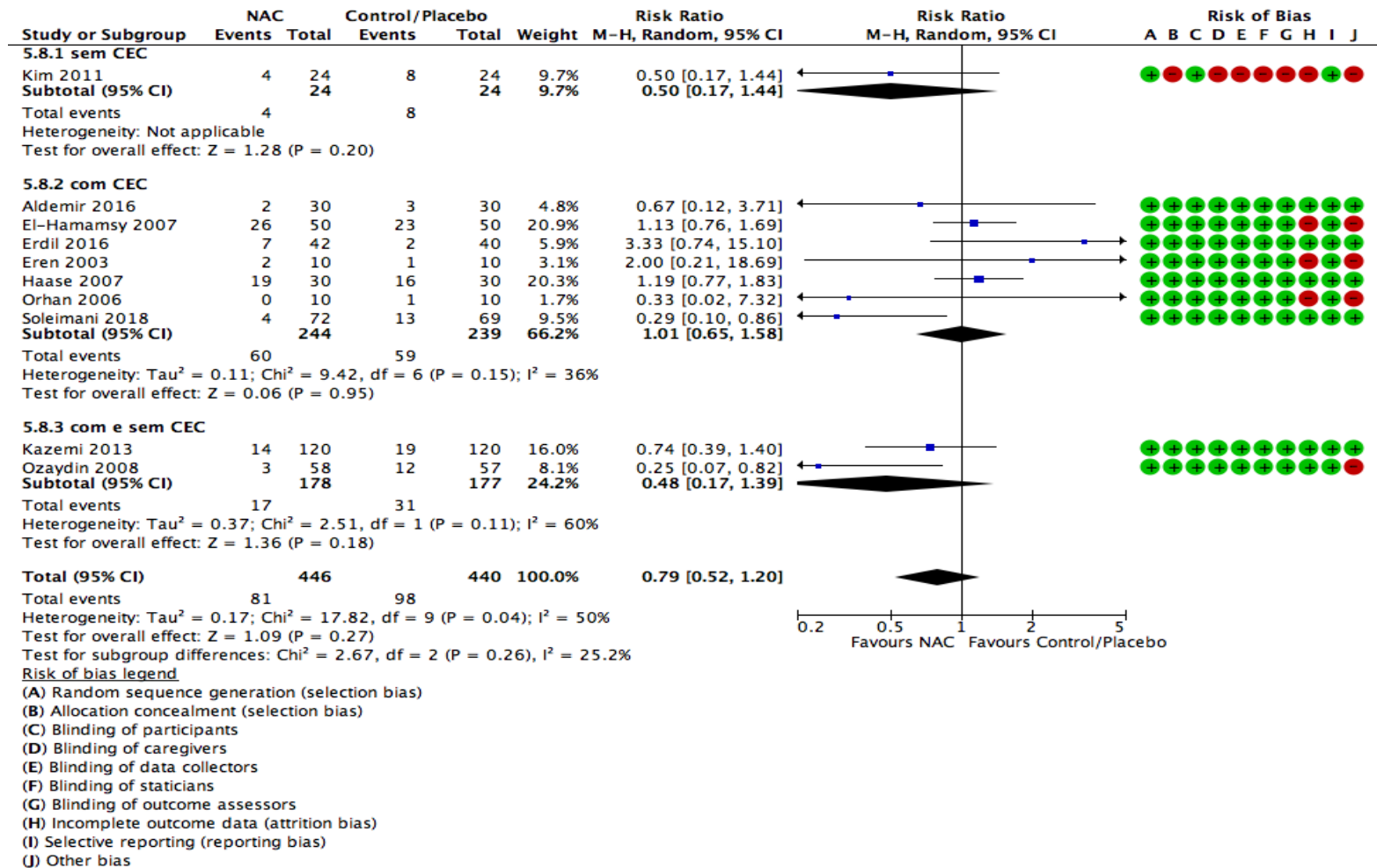


Figura 49. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas empregadas.

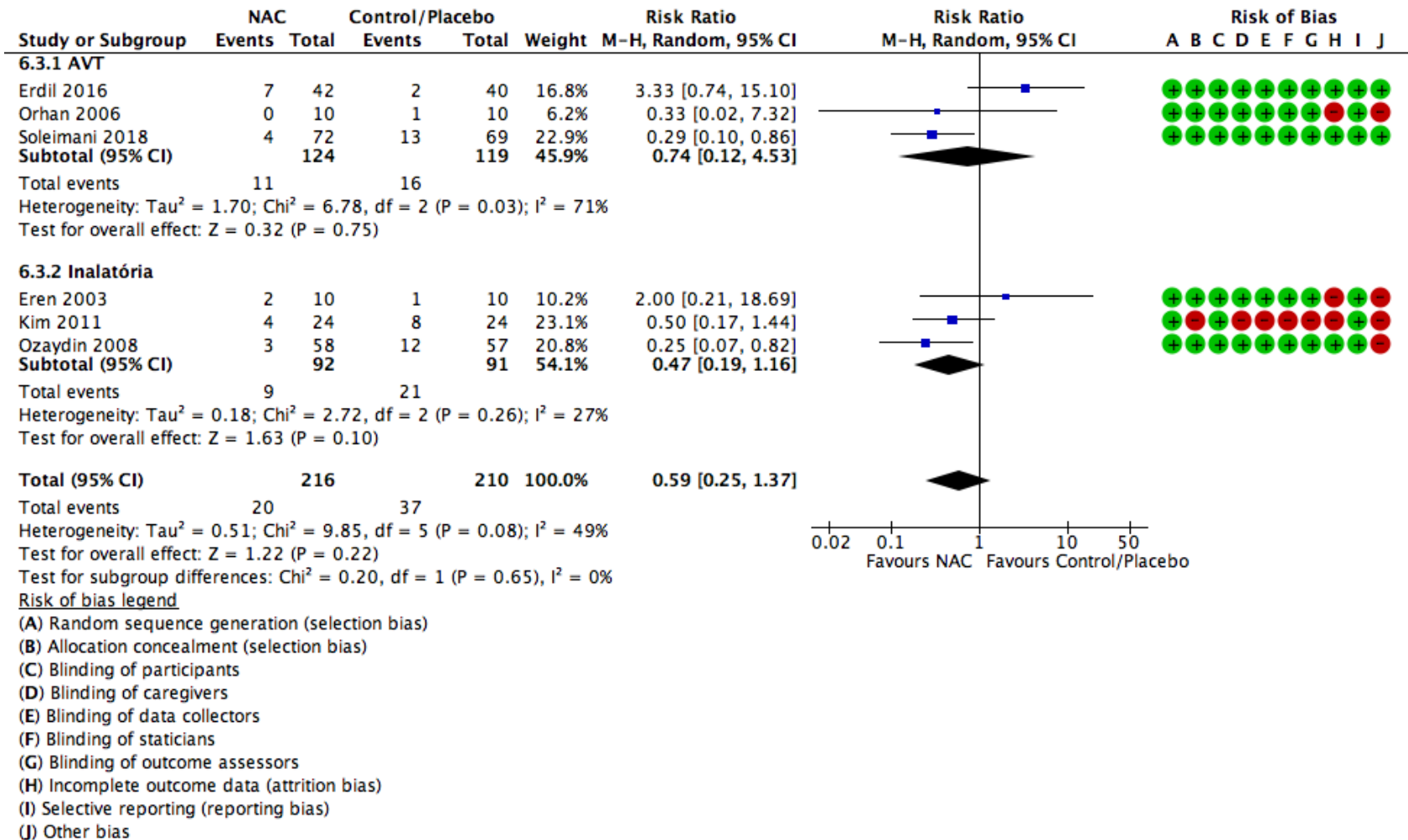


Figura 50. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

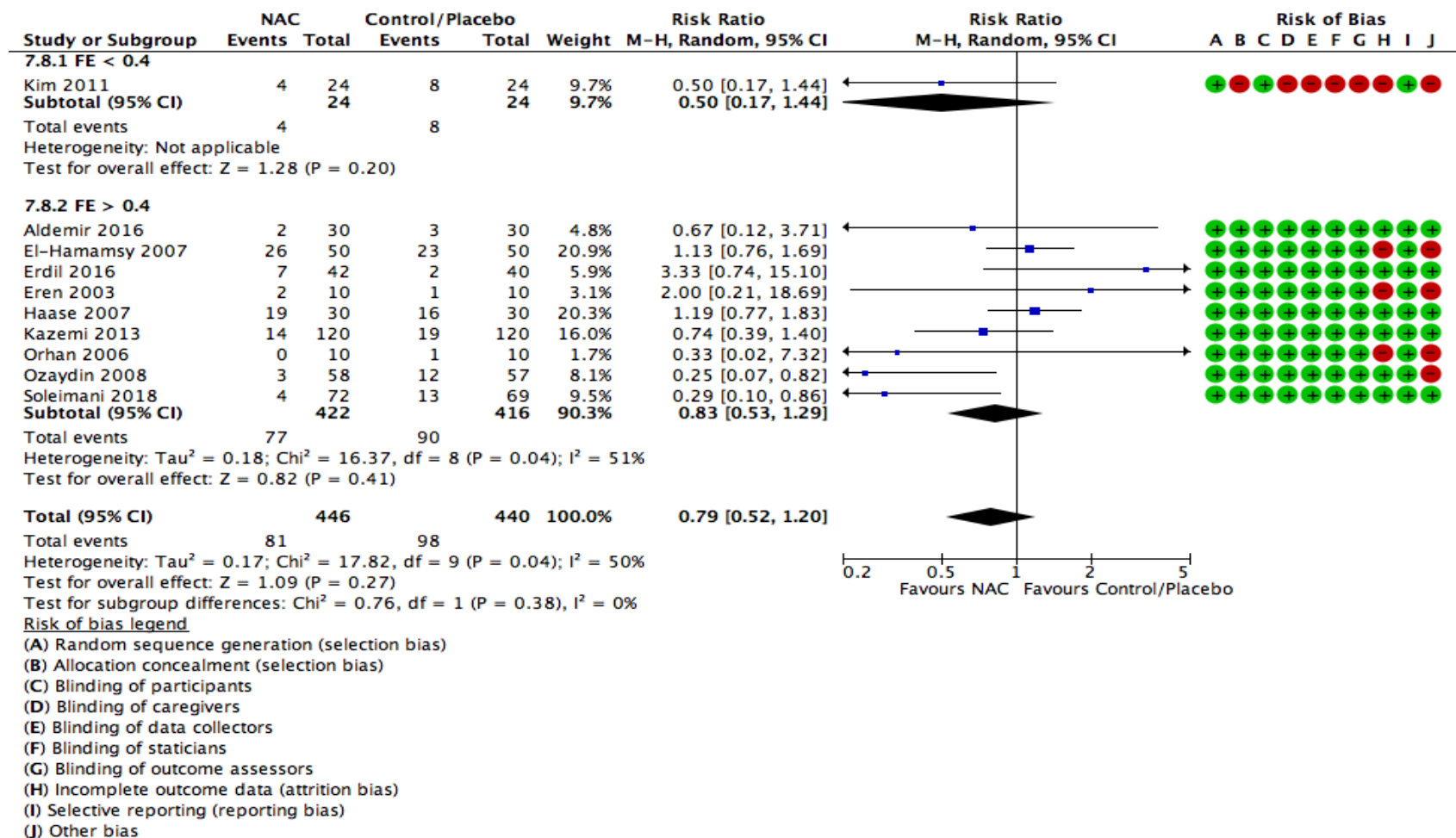


Figura 51. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com a função cardíaca dos pacientes.

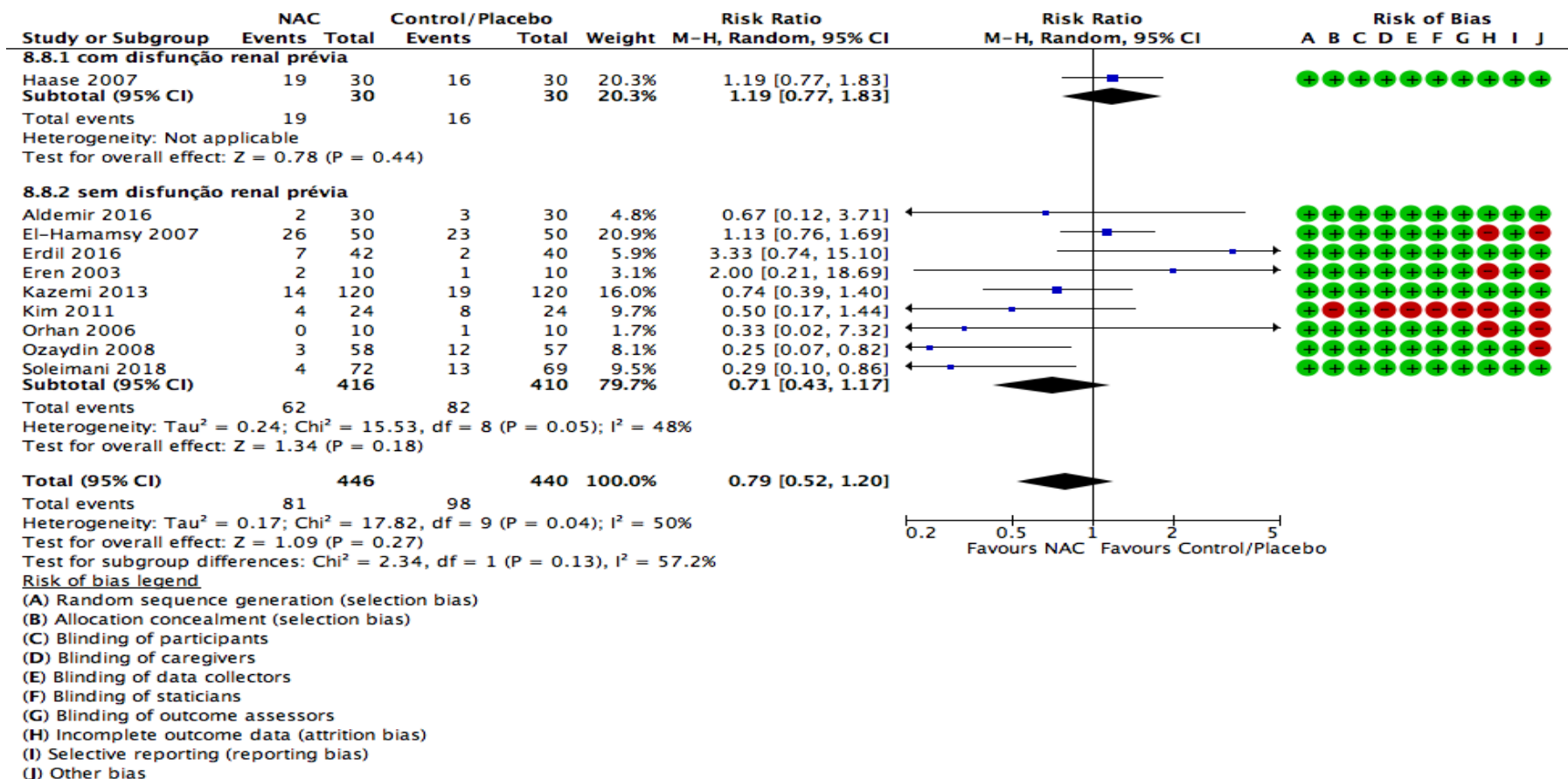
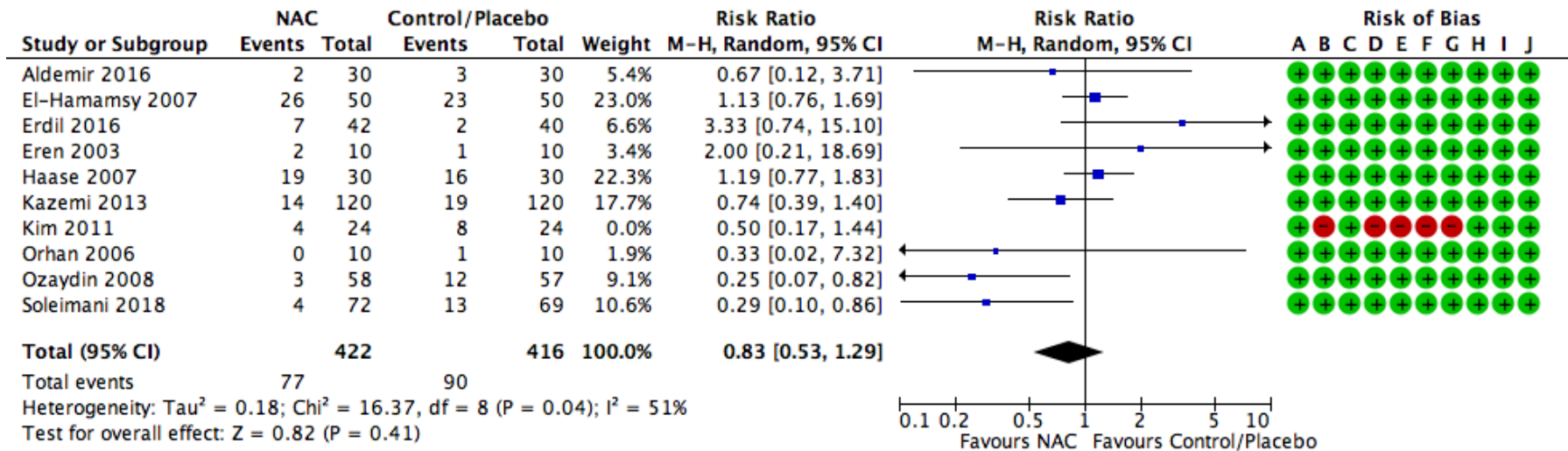


Figura 52. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com a função renal pré-internação dos pacientes.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants
- (D) Blinding of caregivers
- (E) Blinding of data collectors
- (F) Blinding of staticians
- (G) Blinding of outcome assessors
- (H) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (I) Selective reporting (reporting bias)
- (J) Other bias

Figura 53. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia de acordo com o risco de viés.

APÊNDICE C – Metáalise dos resultados sem significância estatística

8. Infarto agudo do miocárdio

Em relação aos subgrupos de interesse dessa revisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes com base na dose, duração e via de administração de NAC; nas técnicas cirúrgica e anestésica; nas características da população e risco de viés (Figuras 54-61).

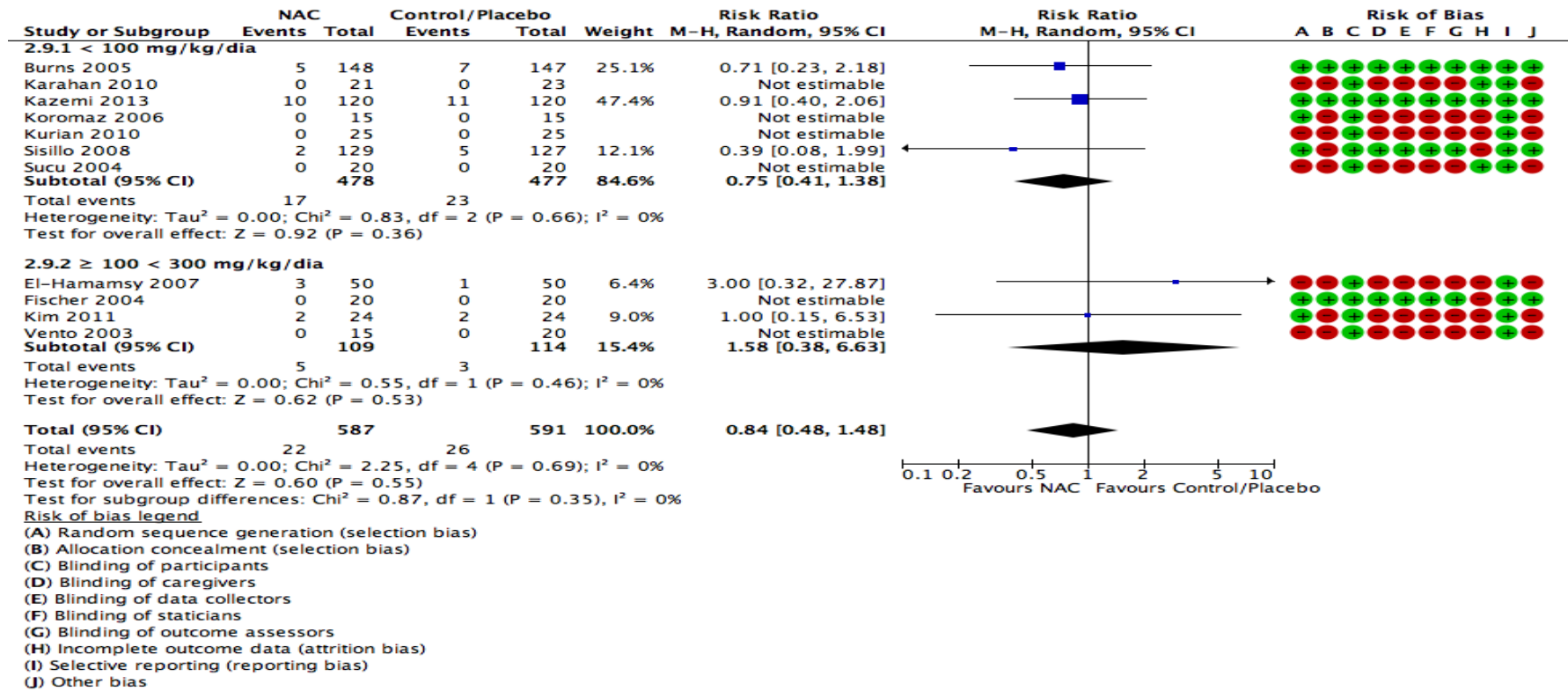


Figura 54. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com diferentes dosagens de NAC.

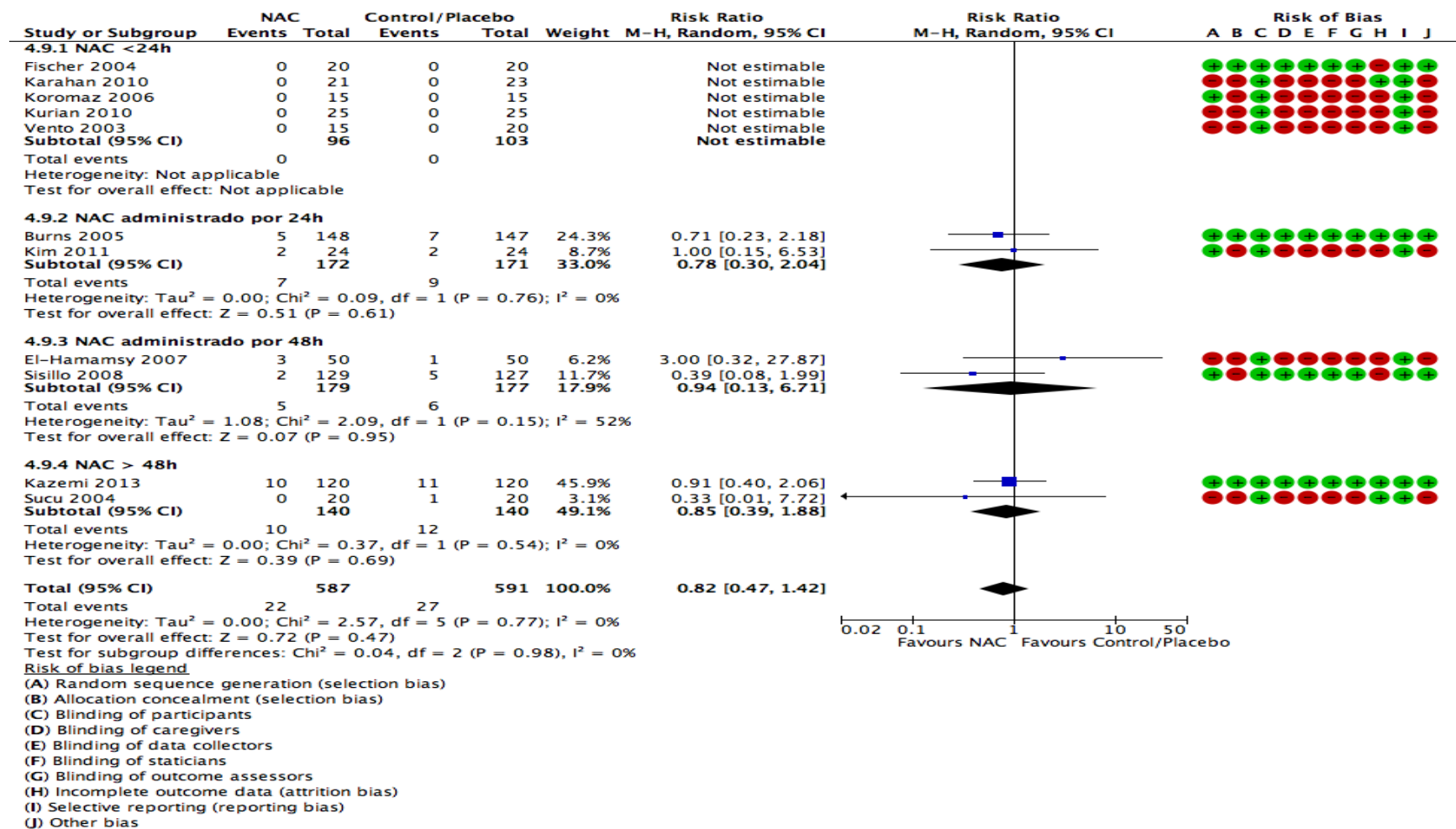


Figura 55. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com diferentes durações do tratamento com NAC.

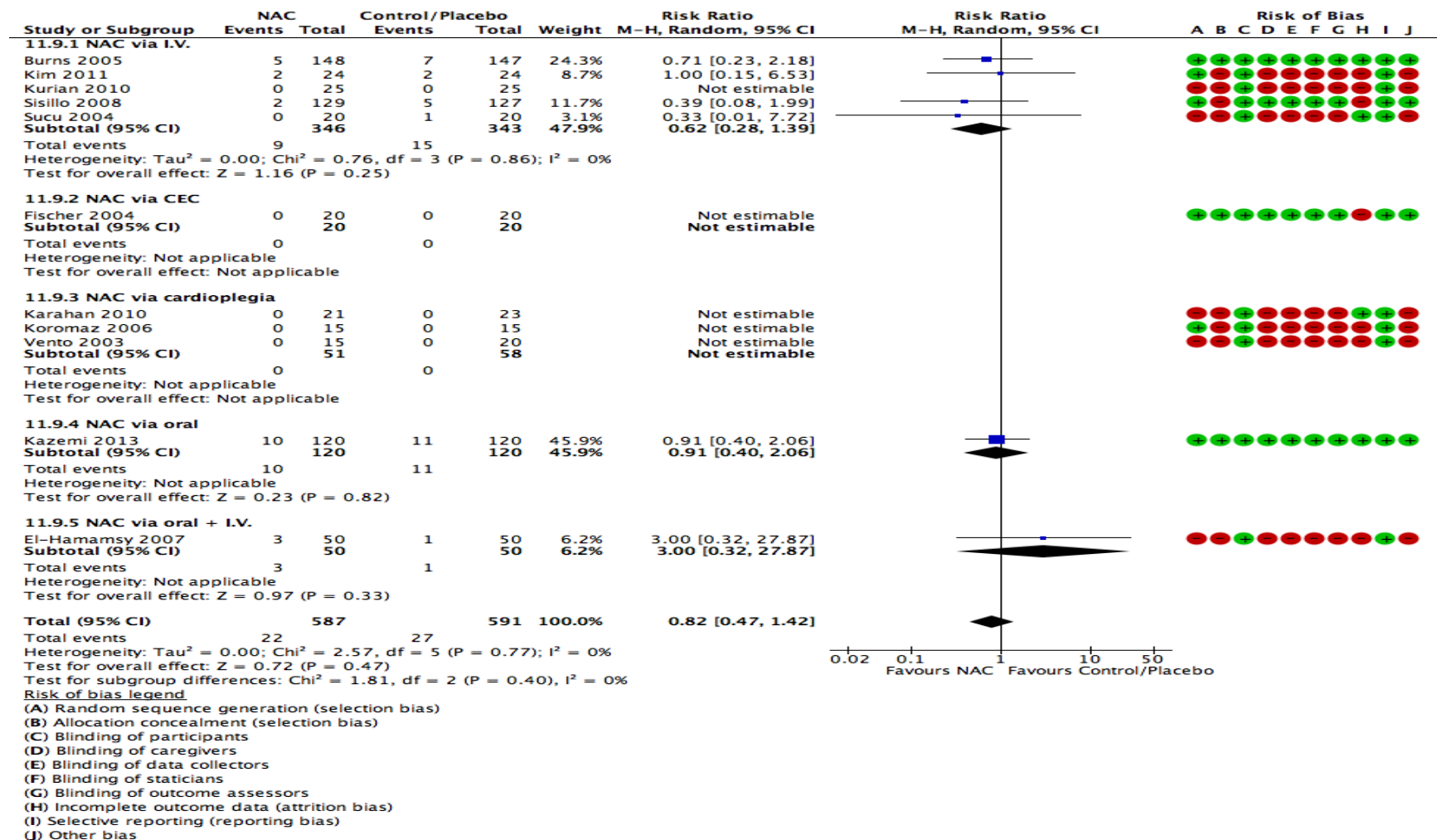


Figura 56. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com diferentes vias de administração de NAC.

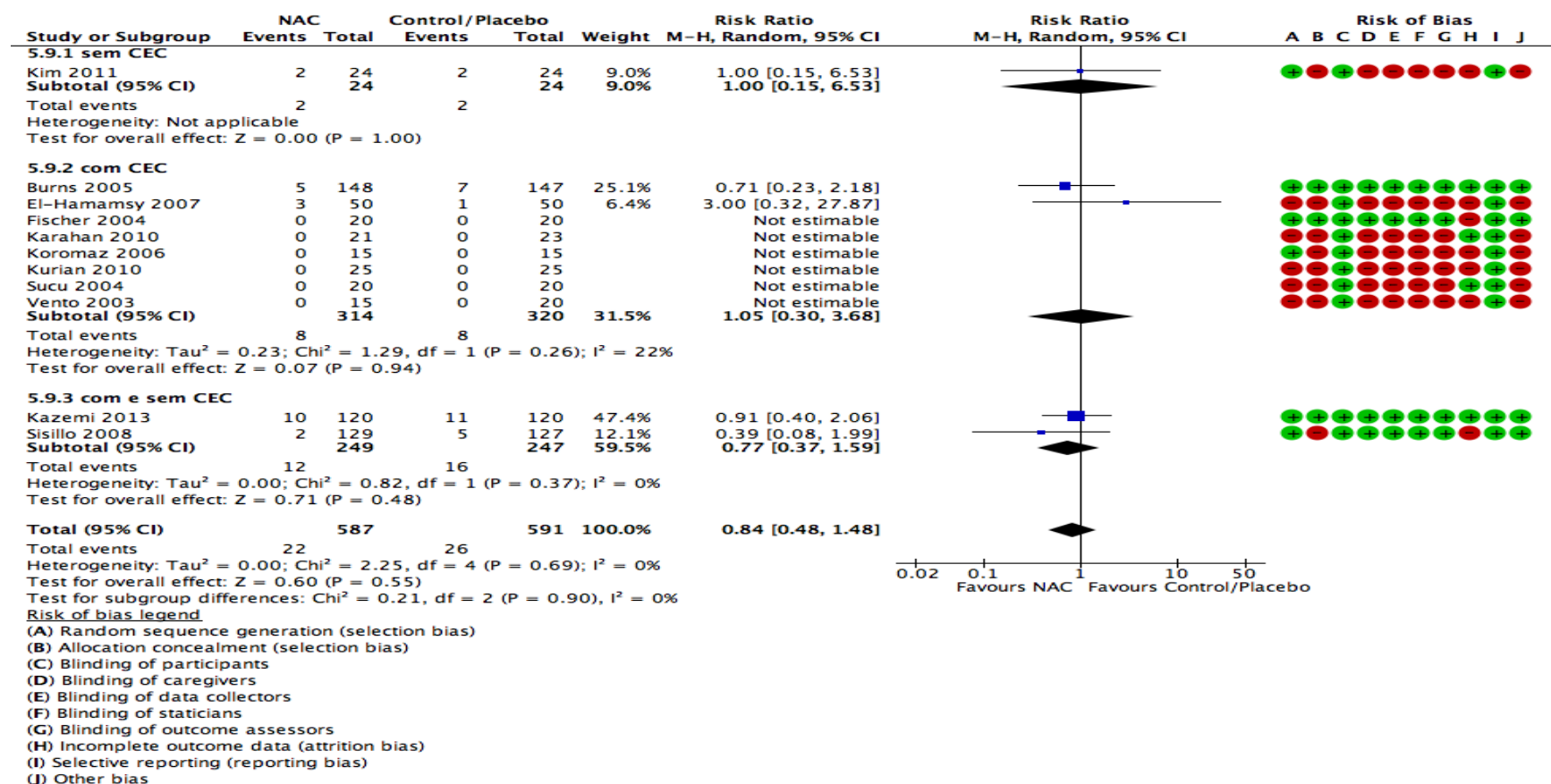


Figura 57. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas empregadas.

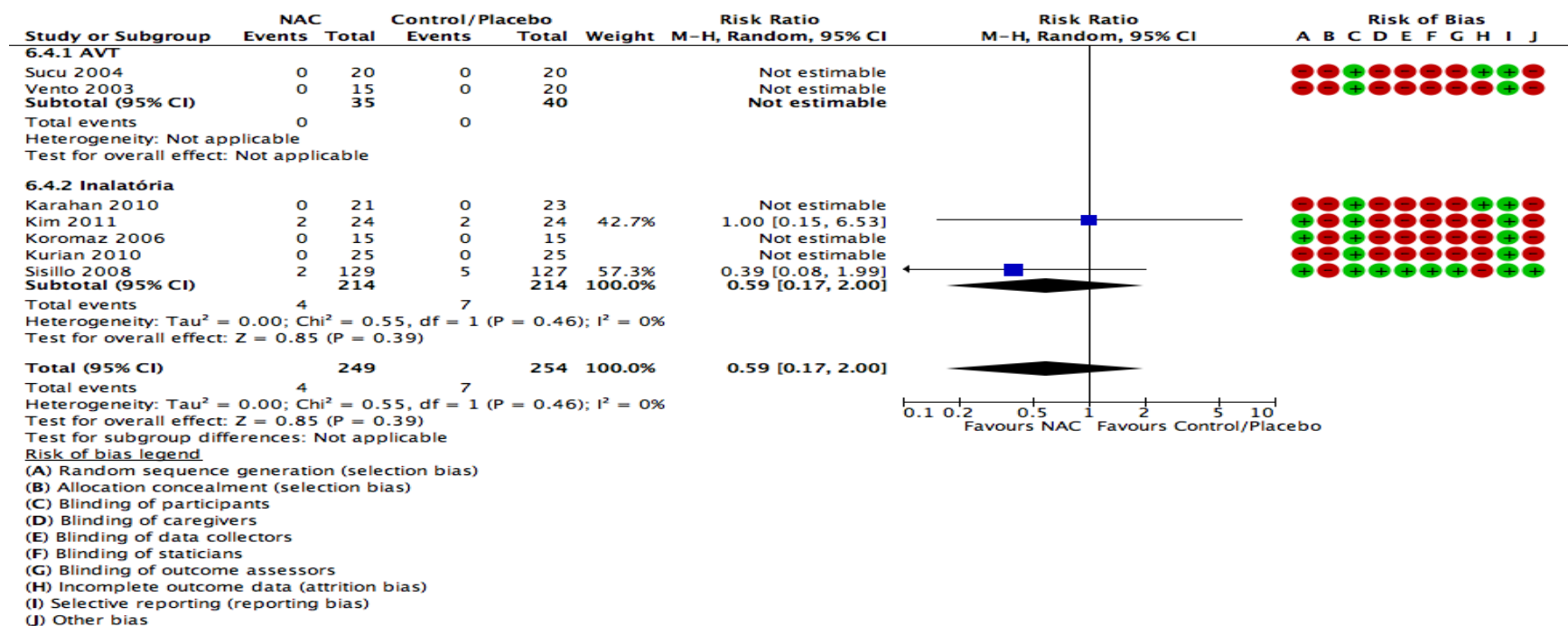


Figura 58. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com diferentes técnicas anestésicas empregadas.

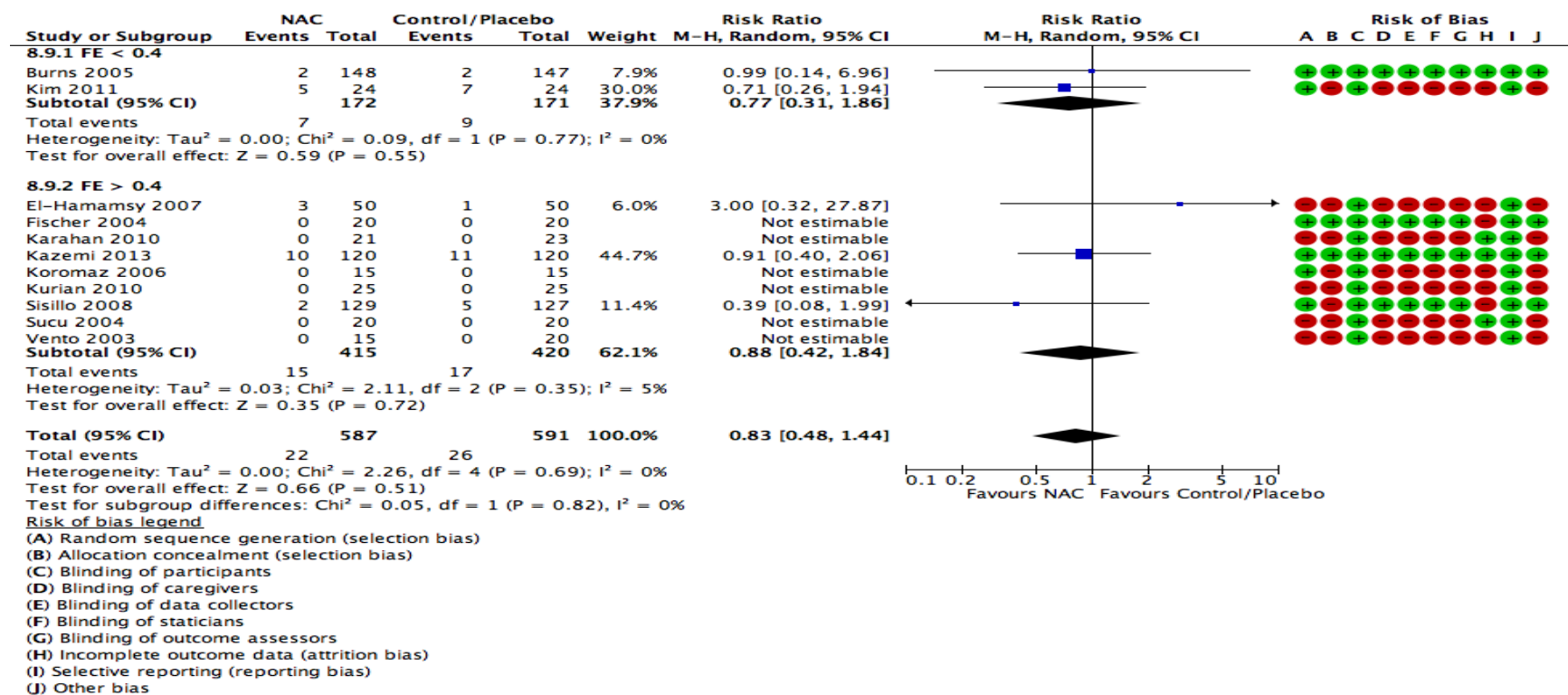


Figura 59. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com a função cardíaca dos pacientes.

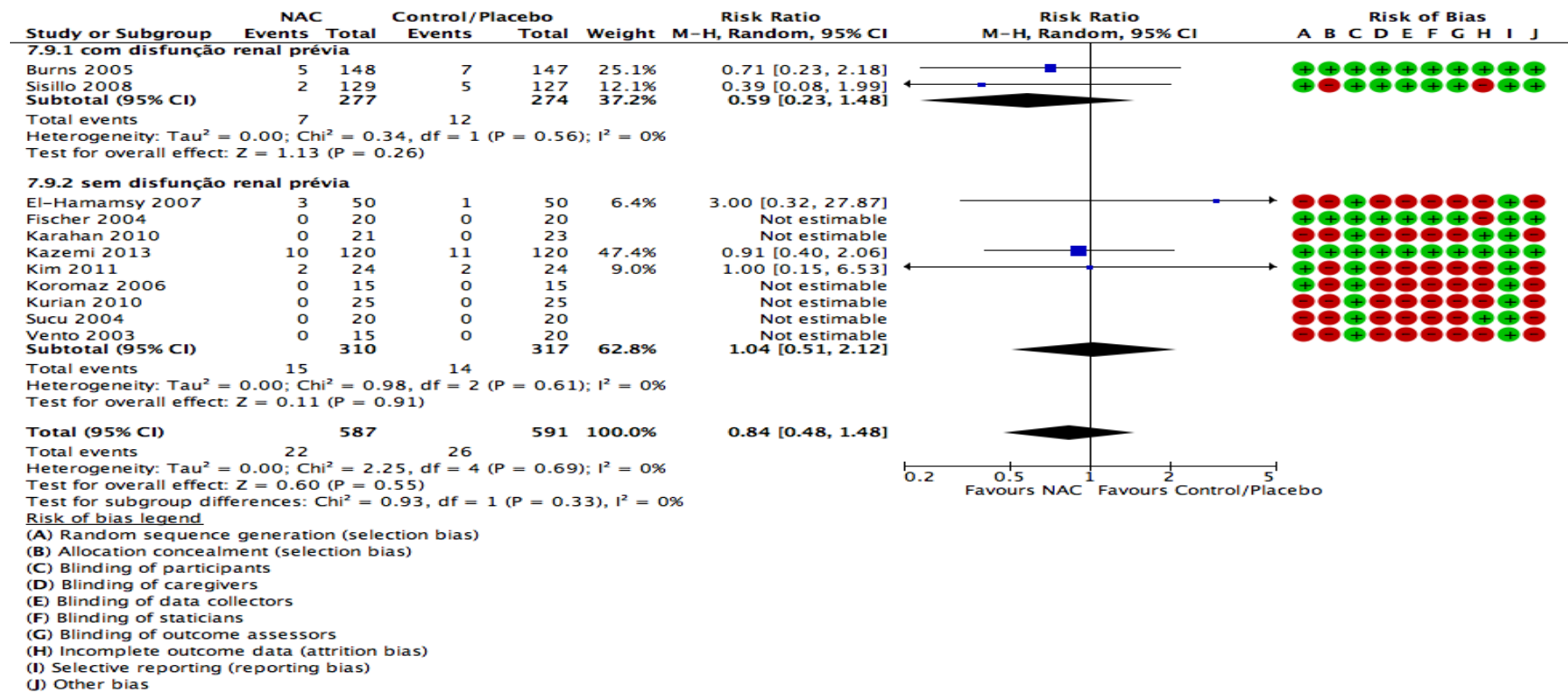
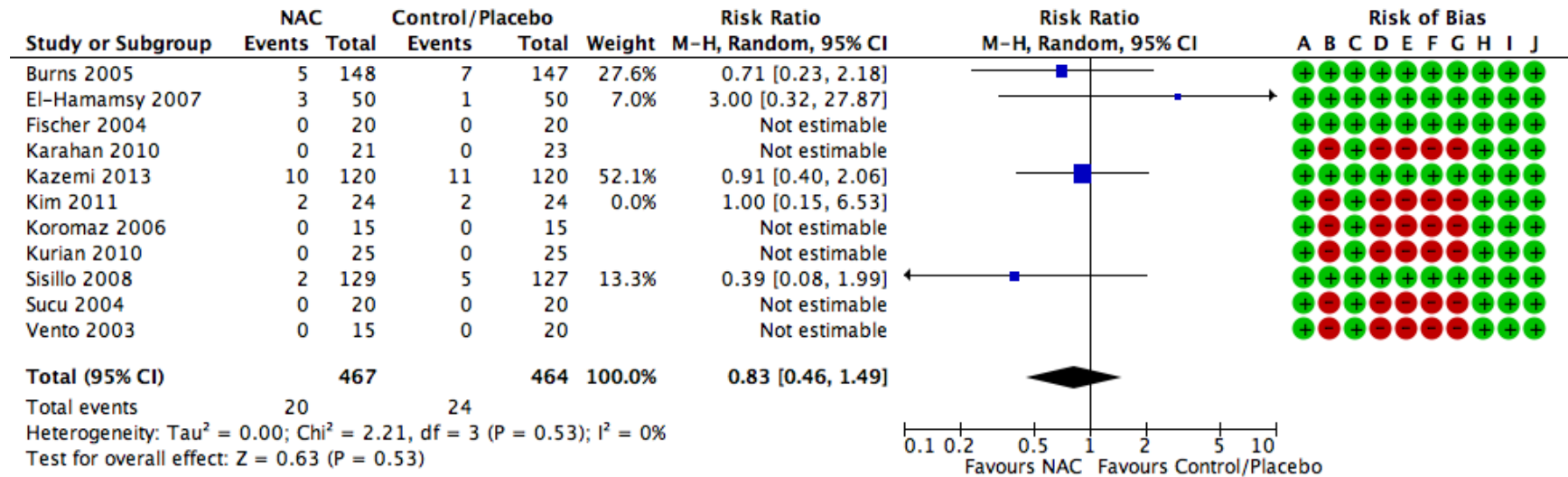


Figura 60. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com a função renal pré-internação dos pacientes.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants
- (D) Blinding of caregivers
- (E) Blinding of data collectors
- (F) Blinding of sticians
- (G) Blinding of outcome assessors
- (H) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (I) Selective reporting (reporting bias)
- (J) Other bias

Figura 61. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de IAM de acordo com o risco de viés.

APÊNDICE C – Metáalise dos resultados sem significância estatística

9. Arritmia via intravenosa excluindo aprotinina

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa quando NAC foi adicionada por via intravenosa ao tratamento de pacientes que não receberam aprotinina durante cirurgias cardíacas (Figura 62).

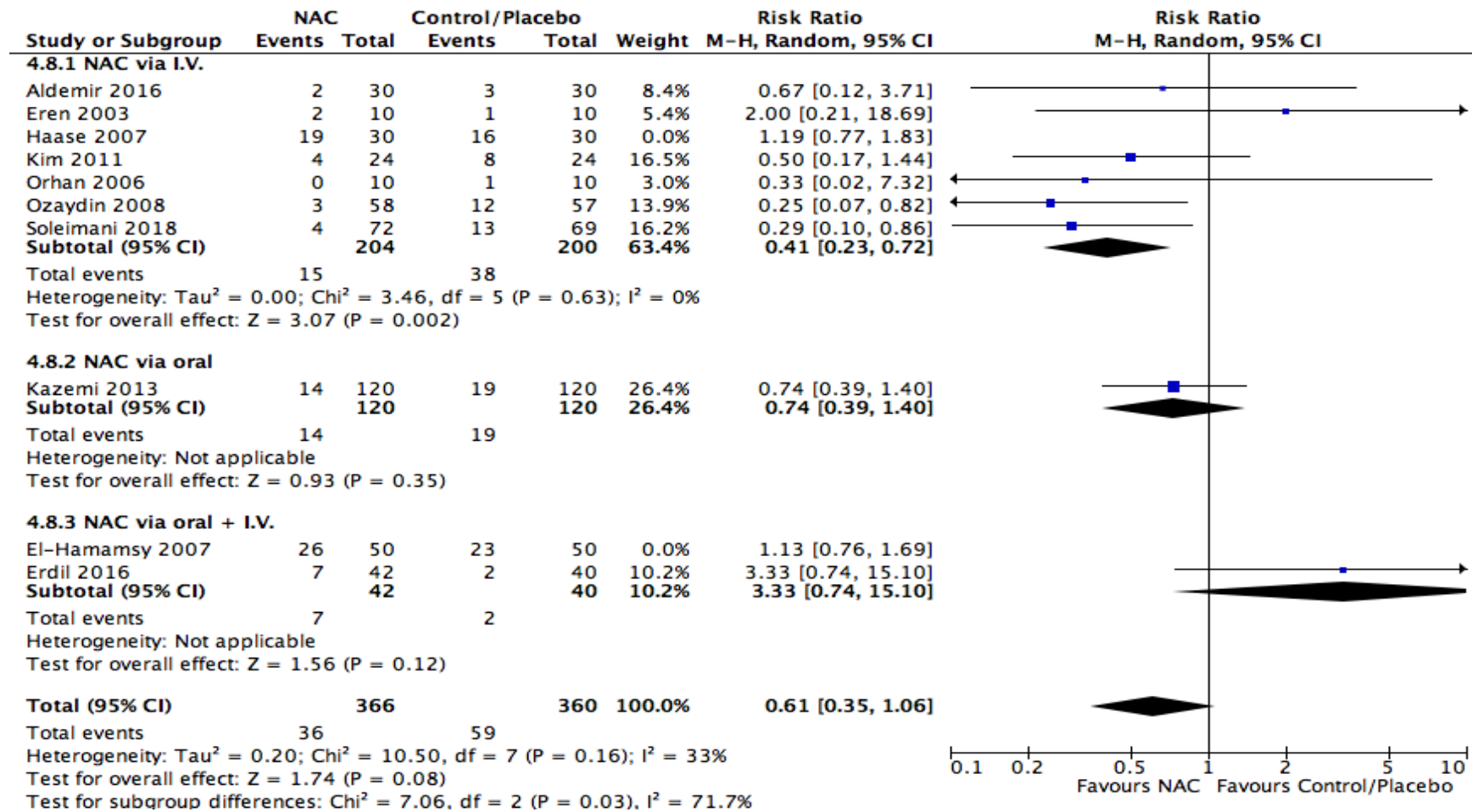


Figura 62. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de arritmia, excluindo aprotinina.

APÊNDICE C – Metáanlise dos resultados sem significância estatística

10. Análise de desfechos clínicos globais excluindo aprotinina

Não foram encontradas diferenças significantes nos desfechos clínicos globais com a administração de NAC, quando excluídos os estudos que reportaram uso de aprotinina (Figuras 63-64) e estudos realizados em locais e datas em que aprotinina encontrava-se disponível no mercado (Figuras 65-66).

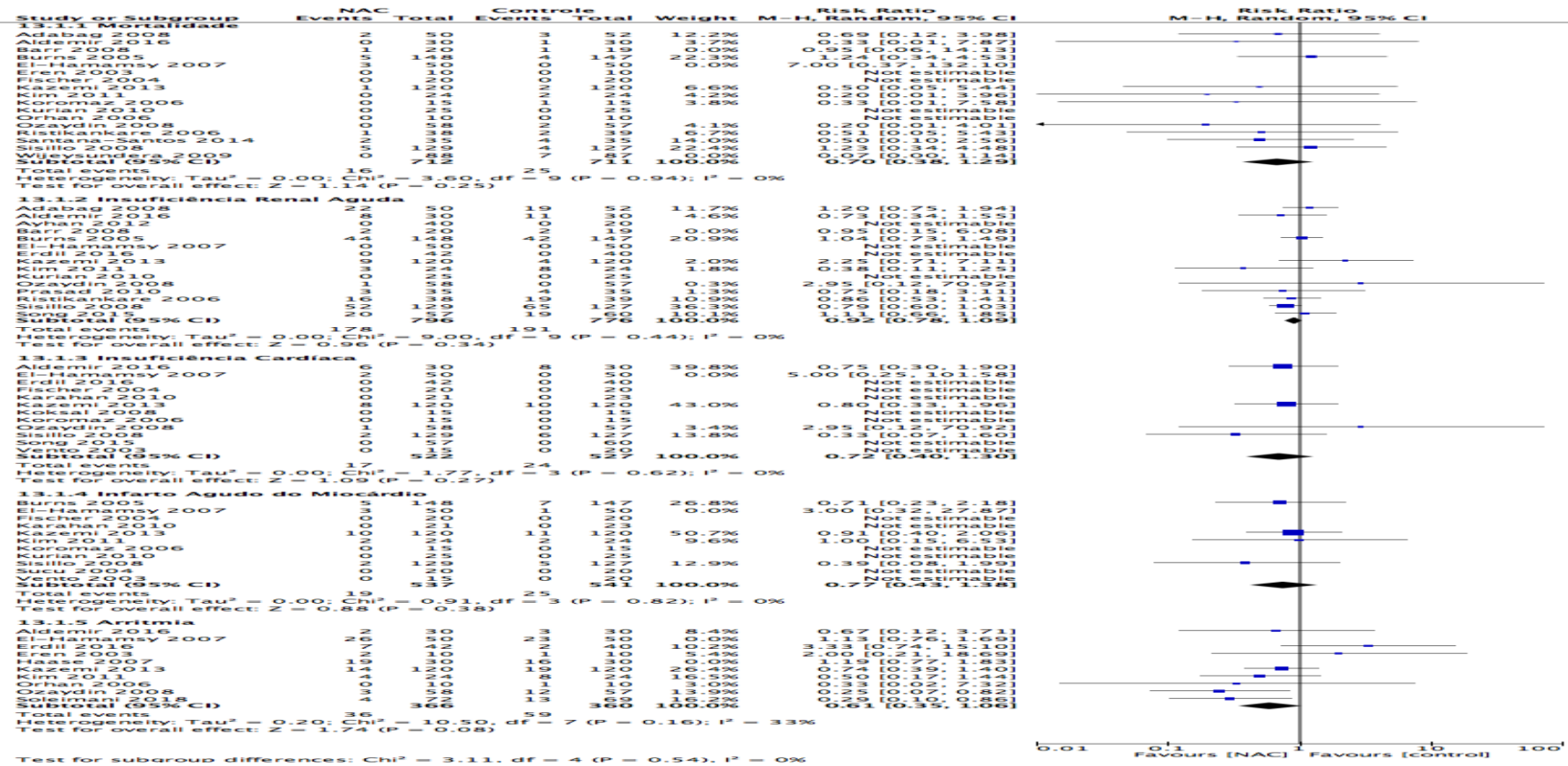


Figura 63. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de desfechos dicotômicos, excluindo estudos que reportaram uso de aprotinina.

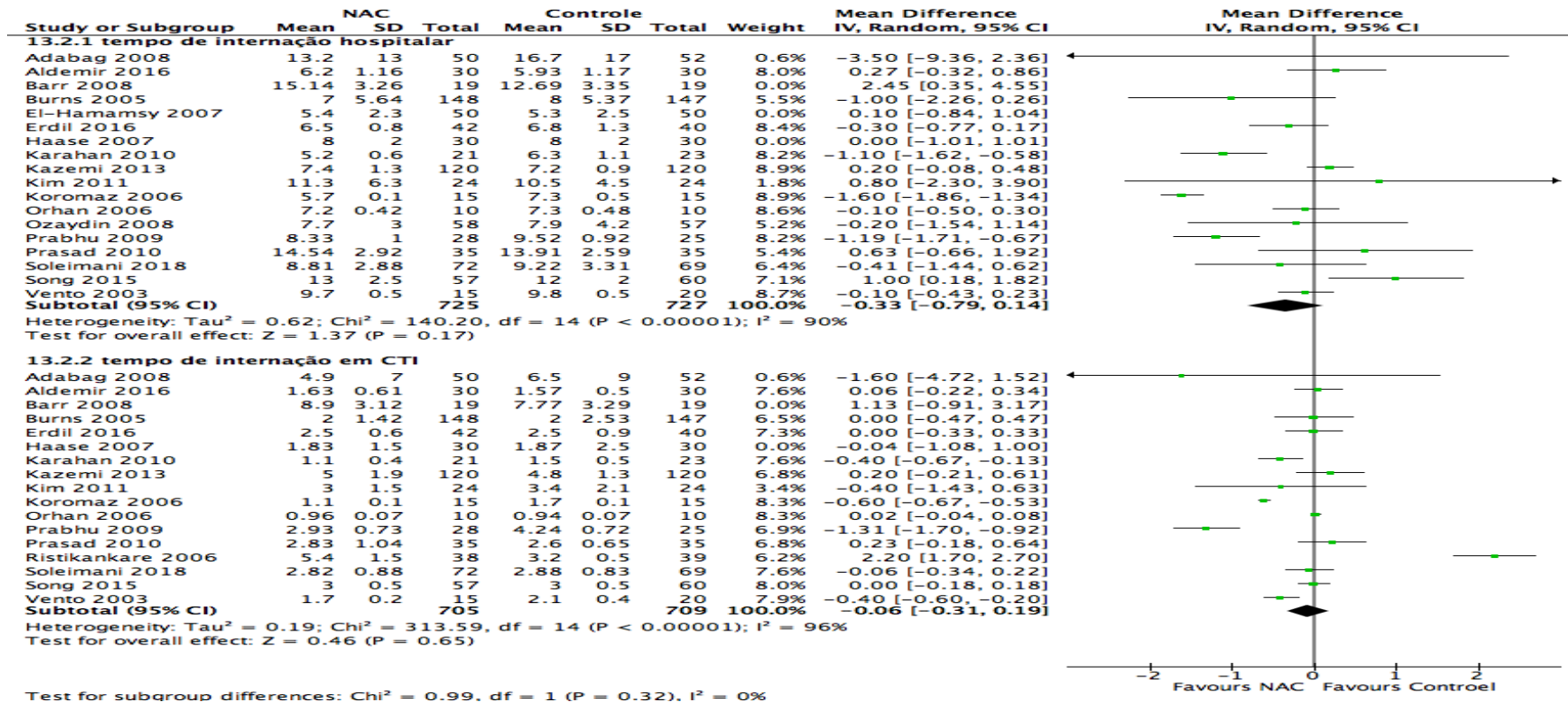


Figura 64. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de desfechos contínuos, excluindo estudos que reportaram uso de aprotinina.

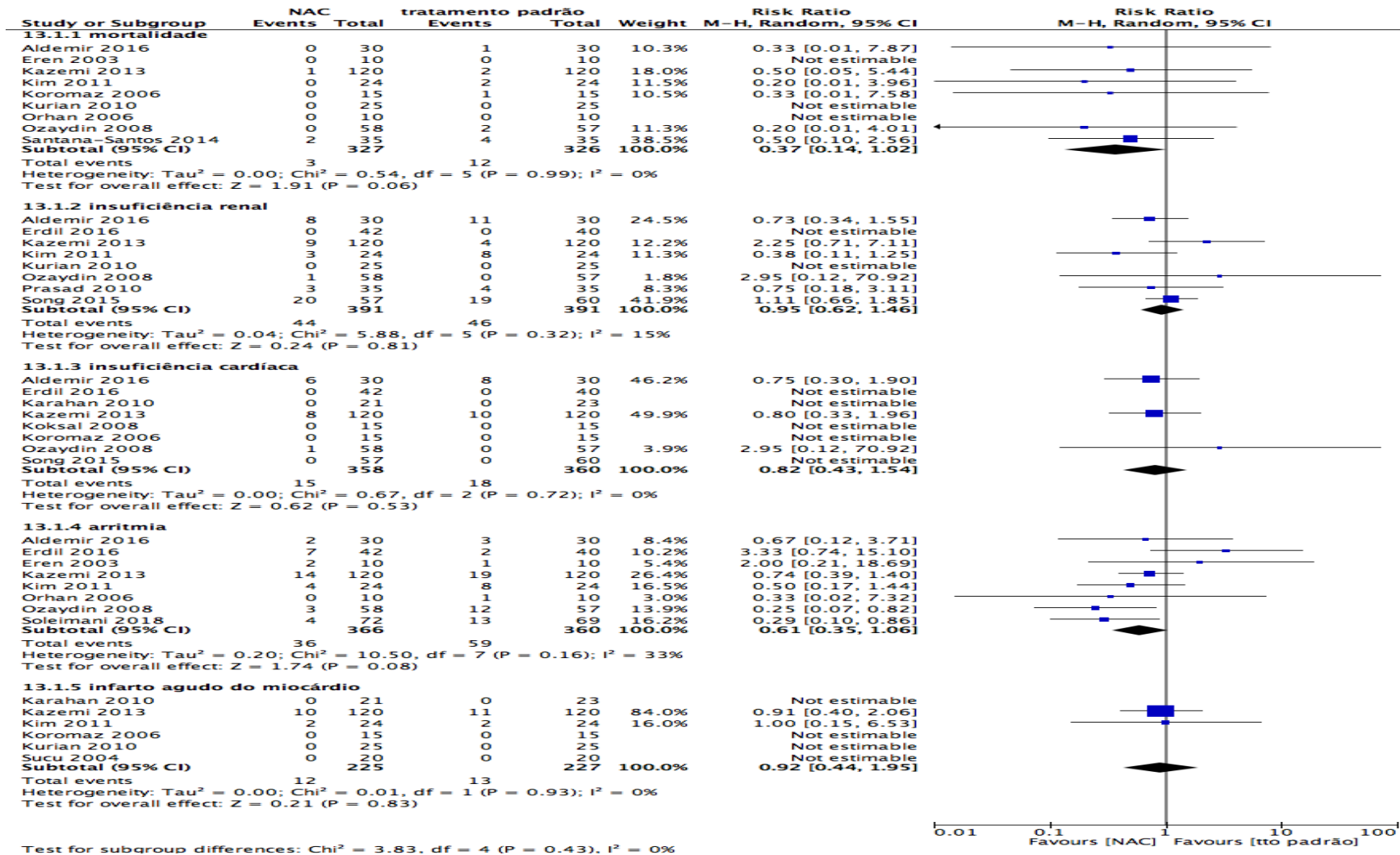


Figura 65. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de desfechos dicotômicos, excluindo estudos realizados em locais onde e quando aprotinina encontrava-se disponível.

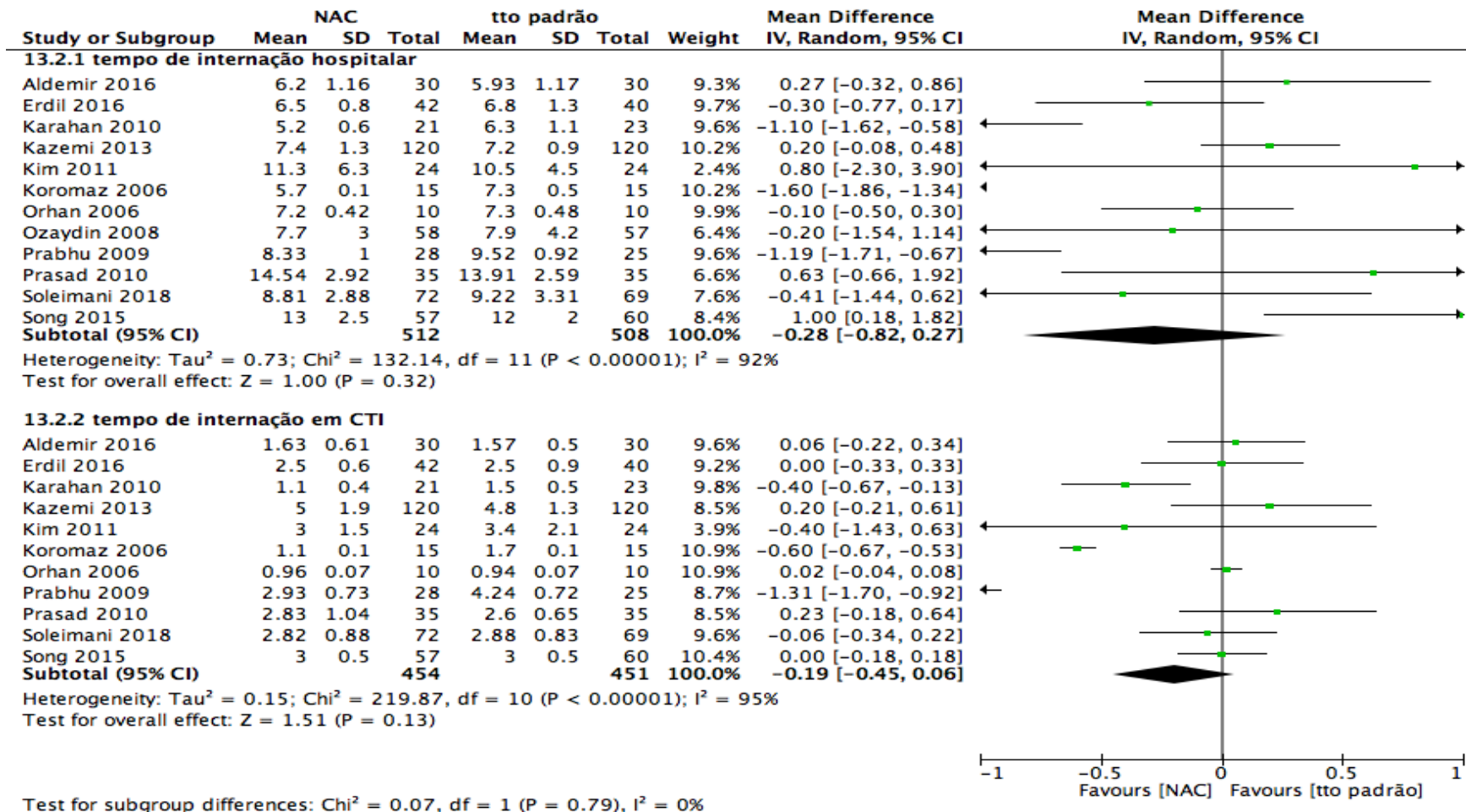


Figura 66. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de desfechos contínuos, excluindo estudos realizados em locais onde e quando aprotinina encontrava-se disponível.

APÊNDICE C – Metáalise dos resultados sem significância estatística

11 Fibrilação atrial

Não foram encontradas diferenças significantes na incidência de fibrilação atrial com a administração de administração de NAC (Figura 67).

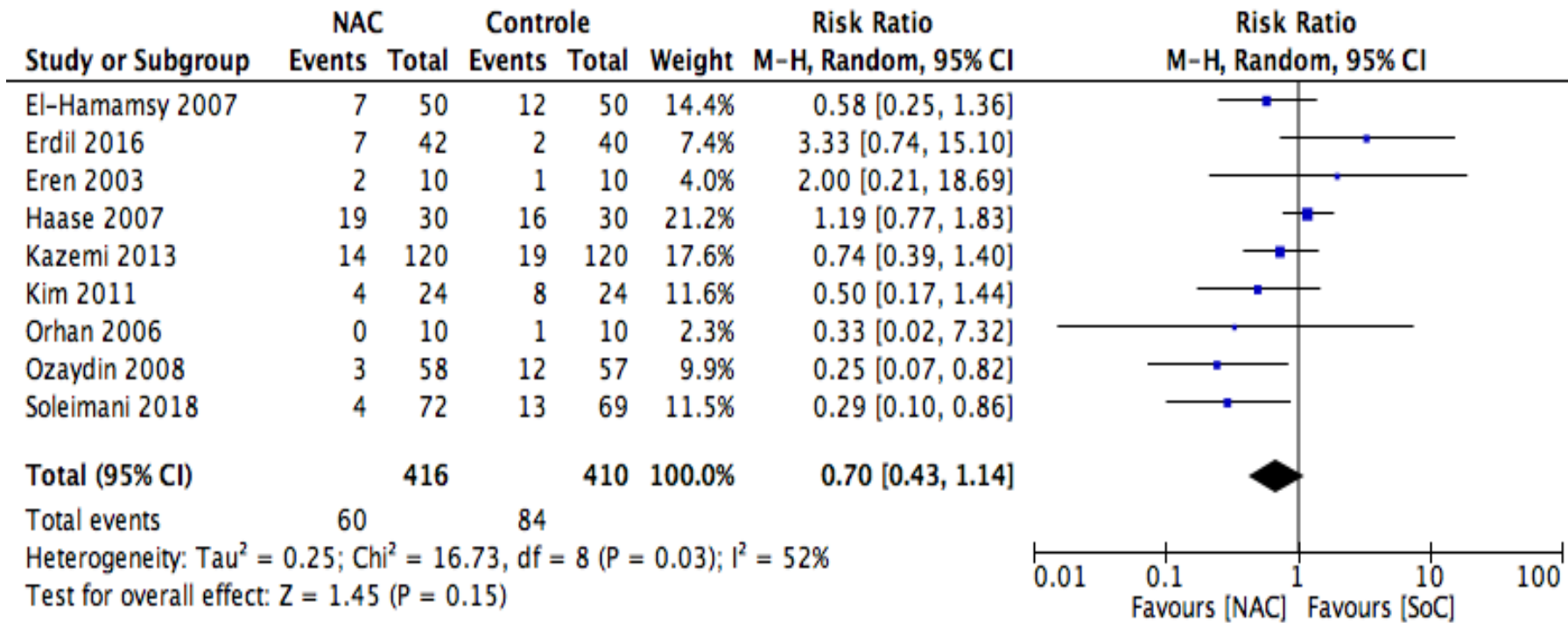


Figura 67. Metanálise comparando NAC versus TP sobre a incidência de fibrilação atrial.

APÊNDICE D: manuscrito submetido

Anesthesia & Analgesia

N-acetylcysteine use among patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	AA-D-18-01632
Full Title:	N-acetylcysteine use among patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials
Short Title:	N-acetylcysteine in cardiac surgery
Article Type:	Meta-Analysis
Corresponding Author:	Regina El Dib, PhD Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho - Campus de Sao Jose dos Campos São José dos Campos, São Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho - Campus de Sao Jose dos Campos
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	José Eduardo G. Pereira, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	José Eduardo G. Pereira, MD Regina El Dib, PhD Leandro G. Braz, MD, PhD Jason Hayes, MD Bradley C. Johnston, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>Background: Cardiac surgeries are complex procedures that aim to re-establish coronary flow and correct valvular defects. Nevertheless, oxidative stress, caused by inflammation and ischemia-reperfusion injury, is deeply associated to these procedures, thus increasing adverse outcomes. NAC acts as an antioxidant by replenishing the glutathione stores, and emerging evidence suggests that n-acetylcysteine (NAC) may reduce the risk of adverse perioperative outcomes in cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis to investigate the addition of NAC to standard care among patients undergoing cardiac surgery.</p> <p>Methods: Randomized controlled trials (RCTs) investigating the effect of NAC on pre-defined outcomes including mortality, acute renal insufficiency (ARI), acute cardiac insufficiency (ACI), hospital length of stay (HLoS), intensive care unit length of stay (ICULoS), arrhythmia and acute myocardial infarction (AMI) were searched in the following databases: PubMed, EMBASE, CENTRAL and LILACS, from inception to February 2018. Reviewers independently screened potentially eligible articles, extracted data and assessed the risk of bias among eligible articles. We used the GRADE approach to rate the overall certainty of the evidence for each outcome.</p> <p>Results: 29 RCTs including 2,486 participants proved eligible. Our meta-analyses demonstrated that the addition of NAC resulted in a non-significant reduction of mortality (Risk Ratio (RR) 0.71; 95% Confidence Interval (CI) 0.40 to 1.25; n=1,737), ARI (RR 0.92; 95% CI 0.79 to 1.09; n = 1,711), ACI (RR 0.77; 95% CI 0.44 to 1.38; n = 1,149), HLoS (MD -0.21, 95% CI -0.64 to 0.23; n = 1,650), ICULoS (MD -0.04, 95% CI -0.29 to 0.20; n = 1,512), arrhythmia (RR 0.79; 95% CI 0.52 to 1.20; n = 886), and AMI (RR 0.84; 95% CI 0.48 to 1.48; n = 1,178).</p>

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 38801608/3880-1609/3880-1313
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br / kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: smolina@fmb.unesp.br

Endereço: Chácara Buttignoli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP
CEP: 18618-907



Botucatu, 30 de março de 2017

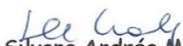
OF. 26/2017-CEP

Ilustríssima Senhora
Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib
Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal
Faculdade de Odontologia - UNESP

Prezada Dra. Regina,

Com referência a Pesquisa "Eficácia e segurança da N-acetilcisteína em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas valvares e de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea: revisão sistemática e meta-análise", a ser conduzido por José Eduardo Guimarães Pereira, orientado por Vossa Senhoria, não necessitará de análise ética, haja vista tratar-se de estudo envolvendo Revisão Sistemática da Literatura.

Atenciosamente,


Prof^a Dr^a Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP.

Anexo B: Registro na base PROSPERO

Dear Dr Guimaraes Pereira,

Thank you for submitting details of your systematic review "N-acetyl cysteine in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published within the next hour.

Your registration number is: CRD42018091191

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd