



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO DE REVISÃO

# Efetividade da associação da anestesia regional à anestesia geral na redução da mortalidade em revascularização miocárdica: metanálise<sup>☆</sup>



Fabiano Timbó Barbosa<sup>a,\*</sup>, Rafael Martins da Cunha<sup>b</sup>,  
Fernando Wagner da Silva Ramos<sup>a</sup>, Fernando José Camello de Lima<sup>a</sup>,  
Amanda Karine Barros Rodrigues<sup>a</sup>, Ailton Mota do Nascimento Galvão<sup>a</sup>,  
Célio Fernando de Sousa-Rodrigues<sup>a</sup> e Paula Monique Barbosa Lima<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Unimed, Maceió, AL, Brasil

Recebido em 22 de março de 2014; aceito em 13 de maio de 2014

Disponível na Internet em 3 de março de 2015

### PALAVRAS-CHAVE

Anestesia geral;  
Anestesia neuroaxial;  
Mortalidade;  
Metanálise;  
Revascularização  
miocárdica

### Resumo

**Introdução e objetivos:** A anestesia neuroaxial (AN) vem sendo utilizada em associação com a anestesia geral (AG) para revascularização miocárdica, entretanto a anticoagulação durante a cirurgia torna questionável a viabilidade dos benefícios mediante o risco de hematoma de espaço peridural. O objetivo deste estudo foi executar metanálises analisando a efetividade da AN associada à AG comparada à AG isolada para a cirurgia de revascularização miocárdica relativa à redução da mortalidade.

**Métodos:** Foram analisados mortalidade, arritmias, acidente vascular cerebral (AVC), infarto miocárdico (IM), tempo de internação hospitalar (TIH), tempo de internação em unidade de terapia intensiva (TUTI), reoperações, transfusão sanguínea (TS), qualidade de vida, grau de satisfação e disfunção cognitiva pós-operatória. A diferença média (DM) ponderada foi estimada para as variáveis contínuas e risco relativo (RR) e a diferença de risco (DR) para variáveis categóricas.

**Resultados:** Analisados 17 artigos originais. Metanálise da mortalidade (DR = -0,01; IC 95% = -0,03 a 0,01), AVC (RR = 0,79; IC 95% = 0,32 a 1,95), IM (RR = 0,96; IC 95% = 0,52 a 1,79) e TIH (DM = -1,94; IC 95% = -3,99 a 0,12) não demonstraram significância estatística. Arritmia foi menos frequente com AN (RR = 0,68; IC 95% = 0,50 a 0,93). O TUTI foi menor no com AN (DM = -2,09; IC 95% = -2,92 a -1,26).

<sup>☆</sup> Local da pesquisa: Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [fabianotimbo@yahoo.com.br](mailto:fabianotimbo@yahoo.com.br) (F.T. Barbosa).

**KEYWORDS**

General anesthesia;  
Neuraxial anesthesia;  
Mortality;  
Meta-analysis;  
Coronary artery  
bypass

*Conclusão:* Não se observaram diferenças estatisticamente significantes quanto a mortalidade. A combinação de AN e AG mostrou menor incidência de arritmias e menor TUTI.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Effectiveness of combined regional-general anesthesia for reducing mortality in coronary artery bypass: meta-analysis

**Abstract**

*Background and objectives:* Neuraxial anesthesia (NA) has been used in association with general anesthesia (GA) for coronary artery bypass; however, anticoagulation during surgery makes us question the viability of benefits by the risk of epidural hematoma. The aim of this study was to perform a meta-analysis examining the efficacy of NA associated with GA compared to GA alone for coronary artery bypass on mortality reduction.

*Methods:* Mortality, arrhythmias, cerebrovascular accident (CVA), myocardial infarction (MI), length of hospital stay (LHS), length of ICU stay (ICUS), reoperations, blood transfusion (BT), quality of life, satisfaction degree, and postoperative cognitive dysfunction were analyzed. The weighted mean difference (MD) was estimated for continuous variables, and relative risk (RR) and risk difference (RD) for categorical variables.

*Results:* 17 original articles analyzed. Meta-analysis of mortality (RD = -0.01, 95% CI = -0.03 to 0.01), CVA (RR = 0.79, 95% CI = 0.32 to 1.95), MI (RR = 0.96, 95% CI = 0.52 to 1.79) and LHS (MD = -1.94, 95% CI = -3.99 to 0.12) were not statistically significant. Arrhythmia was less frequent with NA (RR = 0.68, 95% CI = 0.50 to 0.93). ICUS was lower in NA (MD = -2.09, 95% CI = -2.92 to -1.26).

*Conclusion:* There was no significant difference in mortality. Combined NA and GA showed lower incidence of arrhythmias and lower ICUS.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

A cirurgia para revascularização miocárdica ocorre em aproximadamente 800.000 pacientes anualmente.<sup>1</sup> O interesse pelo uso da anestesia neuroaxial (AN), raquianestesia e anestesia epidural, associada a anestesia geral (AG) para revascularização miocárdica vem aumentando e se tornando cada vez mais motivo para novas pesquisas no mundo.<sup>2</sup> Os riscos e benefícios da AN neste contexto têm sido revisados em pacientes adultos.<sup>2</sup>

Um dos benefícios da AN é a atenuação da resposta ao stress cirúrgico devido ao bloqueio das fibras cardioaceleratórias, T1 a T5, e melhora da resposta coronariana a fármacos vasodilatadores melhorando o balanço entre oferta e consumo de oxigênio miocárdico.<sup>2,3</sup> A ativação simpática é considerada o mecanismo principal para o surgimento de novos infartos miocárdicos no período pós-operatório.<sup>3</sup>

O uso da AN em cirurgia cardíaca ainda é controverso devido à possibilidade de hematoma ou abscesso no local da punção e pela possibilidade de compressão medular.<sup>4</sup> Os dados atuais disponíveis na literatura foram utilizados em modelos matemáticos para estimar o risco máximo deste evento após heparinização plena que foi estimado como sendo 1:2400 sob esquema de heparinização plena.<sup>4</sup>

O objetivo deste estudo foi executar metanálises analisando a efetividade da anestesia neuroaxial associada à

anestesia geral comparada à anestesia geral isolada para a cirurgia de revascularização miocárdica relativa à redução da mortalidade.

**Método**

A revisão sistemática foi executada seguindo um protocolo que foi desenvolvido anteriormente a execução desta revisão. Este protocolo, assim como a execução da revisão, seguiu os passos sugeridos por The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement.<sup>5</sup> As etapas desta pesquisa foram: busca sistemática da literatura, análise criteriosa para inclusão e exclusão dos estudos, análise da qualidade dos estudos, a coleta dos dados das variáveis de desfecho, cálculos meta-analíticos, análise de sensibilidade e da homogeneidade e análise sequencial de ensaios clínicos. Todas as etapas executadas estão descritas a seguir.

**Estratégia de busca**

A identificação e busca sistemática de artigos originais potencialmente relevantes foi executada nas seguintes bases de dados: Medline via Pubmed entre janeiro de 1966 a janeiro de 2014, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) n° 3 (2014), Excerpta Medica Database

(EMBASE) entre janeiro de 1974 a janeiro de 2014 e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) entre janeiro de 1982 a janeiro de 2014. As referências dos estudos incluídos também foram analisadas em busca de artigos que tinham potencial para participar desta revisão, porém não foram identificados nas bases eletrônicas de dados. Foram procurados estudos publicados que comparassem o uso da AN associada à AG com a AG isolada para cirurgia de revascularização miocárdica. Foram usados os termos a seguir em diferentes combinações: *Anesthesia, Genera; Anesthesias, Intravenous; neuraxial anesthesia, Anesthesia; Epidural, anesthesia, spinal, thoracic surgical procedures and clinical trials as topic*. A pesquisa foi limitada a ensaios clínicos de alocação aleatória que incluíram pacientes adultos (acima de 18 anos) que se submeteram exclusivamente a cirurgia para revascularização miocárdica. Não houve restrição de idioma.

### Crítérios de inclusão e exclusão dos estudos

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos com alocação aleatória que analisassem pacientes submetidos à revascularização miocárdica e que comparassem as técnicas AN associada à AG com AG utilizada isoladamente utilizando ou não cateter.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais de ensaios clínicos com descrição inadequada das variáveis de interesse a esta revisão, quando a alocação foi realizada para cirurgia de revascularização miocárdica associada a outro tipo de cirurgia, quando as variáveis não eram de interesse a esta revisão sistemática, quando outra intervenção além da AN ou AG foi utilizada nos pacientes analisados.

Os estudos identificados inicialmente pela leitura de títulos e resumos e que pareceram relevantes a esta revisão foram reunidos em conjunto para a leitura na íntegra de todo texto por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por meio de reuniões de consenso. Caso as discordâncias não fossem resolvidas foi planejada a participação de um terceiro autor. Este recurso não foi utilizado.

### Análise crítica da qualidade e classificação dos estudos

A classificação dos estudos foi feita de forma individual e independente por dois revisores, que pontuaram os artigos originais de acordo com sua qualidade metodológica segundo os critérios de Jadad.<sup>6</sup> Os critérios avaliados foram: alocação aleatória dos indivíduos nos grupos, adequação da alocação aleatória dos indivíduos, encobrimento dos indivíduos nos grupos, adequação do encobrimento dos indivíduos e a descrição das perdas e exclusões. Um total de 5 pontos poderiam ser conseguidos sendo considerados artigos de boa qualidade aqueles que atingissem mais de 2 pontos. Este critério não foi utilizado para exclusão de artigos originais da análise metanalítica.

Foi utilizado o Índice de Concordância Kappa para avaliar se ocorreu concordância entre os revisores ou se suas análises foram discrepantes entre si. Este teste estatístico foi utilizado considerando um poder estatístico de 80% e a probabilidade de erro tipo I igual a 5%. Os valores deste

teste podem variar entre 0 e 1 sendo o 0 a ausência de concordância e o 1 a concordância perfeita entre os revisores. Valores acima de 0,8 foram considerados como sendo boa a concordância entre os revisores.

### Variáveis de desfecho e método de extração de dados

A variável de desfecho primário foi a mortalidade. A variável mortalidade foi considerada durante os primeiros 7 dias de internação hospitalar (imediate), entre 7 e 30 dias após a cirurgia (precoce) e após 1 ano de seguimento (tarde). As variáveis de desfecho secundário foram: arritmias, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdico, tempo de internação hospitalar mensurado em dias, tempo de internação em unidade de terapia intensiva mensurado em dias, frequência de reoperações, transfusão sanguínea mensurada pelo número de participantes que receberam transfusão sanguínea, qualidade de vida, grau de satisfação e disfunção cognitiva pós-operatória.

Os dados foram coletados independentemente por dois revisores. Um dos revisores inseriu os dados no aplicativo de computador e posteriormente em um segundo momento o outro revisor que coletou os dados fez uma checagem para impedir que números trocados fossem inseridos no aplicativo de computador. Os cálculos metanalíticos só foram executados depois da checagem pelo segundo revisor.

### Metanálises

Utilizou-se o aplicativo de computador *Review Manager* para a execução dos cálculos de metanálise.<sup>7</sup> Foi planejado calcular a magnitude do efeito das intervenções e os respectivos intervalos de confiança de 95% (95% IC) para as variáveis dicotômicas por meio do risco relativo (RR), porém se a frequência do evento fosse ausente numa variável analisada no artigo original incluído, optou-se pela utilização da diferença de risco (DR). As variáveis intervalares foram avaliadas por diferenças de médias (DM). Foi aplicado o modelo de efeito aleatório para os cálculos metanalíticos. A heterogeneidade estatística foi quantificada por meio do teste do  $I^2$ . Quando os valores do  $I^2$  foram maiores que 30% os resultados foram considerados heterogêneos.

O viés de publicação foi investigado por meio da análise do gráfico do funil invertido.<sup>8</sup> O artigo original proveniente de estudo publicado que foi identificado como sendo fonte de viés de publicação para os resultados foi retirado da análise na execução da análise de sensibilidade e da homogeneidade. Os artigos originais utilizados nos cálculos foram nomeados pelo último nome do primeiro autor seguido pelo ano de publicação para apresentação dos resultados da metanálise.

### Análise de sensibilidade e da homogeneidade

A análise da sensibilidade foi realizada comparando separadamente os resultados dos estudos de boa e de má qualidade metodológica.<sup>8</sup> A pesquisa da heterogeneidade estatística foi realizada por meio de metanálises sucessivas retirando-se um estudo por vez até a identificação da fonte da

heterogeneidade. A pesquisa da heterogeneidade foi realizada nas metanálises que apresentaram o teste do  $I^2$  maior que 30%.

### Análise sequencial de ensaios clínicos

Foi planejado executar a análise sequencial de ensaios clínicos (ASEC) para a variável mortalidade.<sup>9</sup> O ASEC providencia limites que servem para monitorizar os valores referentes à magnitude do efeito que está sendo avaliado em uma intervenção para que as metanálises posteriores possam gerar resultados confiáveis.<sup>9</sup> Uma parte do cálculo da ASEC providencia uma estimativa de quantos participantes a mais seriam necessários serem analisados na metanálise para que os resultados sejam confiáveis.<sup>9</sup>

O cálculo da estimativa de quantos pacientes seriam necessários para se obter conclusões viáveis foi obtido multiplicando o resultado do cálculo do tamanho da amostra para pesquisas individuais executado de forma convencional por um fator de ajuste baseado na diversidade (heterogeneidade) existente entre os estudos.<sup>9</sup> O cálculo convencional para estimativa do tamanho da amostra foi executado considerando valores convencionais (probabilidade de erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80%). Estes cálculos foram realizados utilizando o valor da incidência da mortalidade tardia observada para o grupo da AG encontrados nesta revisão sistemática e almejando-se uma redução de risco relativo de 25%. O fator de ajuste baseado na diversidade utilizado foi de 50% por considerar que a heterogeneidade estatística acima deste valor é considerada elevada.

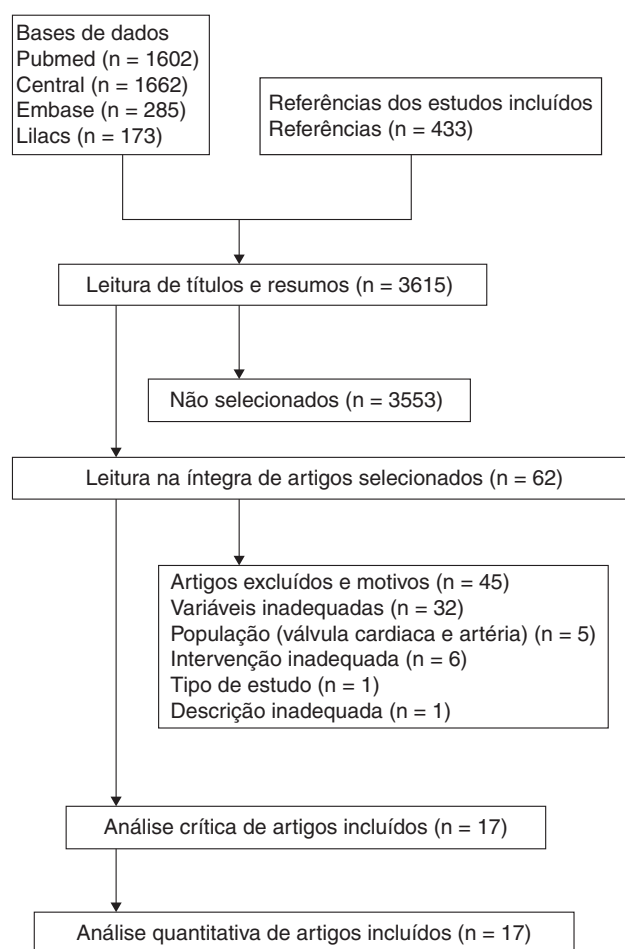
### Resultados

Foram identificados 3615 títulos e resumos pela estratégia de busca e também pela análise das referências de estudos que foram selecionados para a análise da qualidade metodológica. Foram identificados 17 artigos originais que preencheram os critérios de inclusão desta revisão sistemática (fig. 1).<sup>10-26</sup> O número total de pacientes estudados nos 17 artigos identificados foi 2477. O Índice de Concordância Kappa entre os revisores foi de 0,92. A tabela 1 mostra um resumo dos estudos incluídos nas metanálises.<sup>10-26</sup>

### Desfecho primário

O desfecho primário foi analisado em 11 artigos originais com diferentes tempos de seguimento.<sup>10-13,16,17,20,21,23,25,26</sup> Por essa razão os estudos foram grupados para serem analisados de acordo com o seu tempo de seguimento em: imediata (durante a internação hospitalar), precoce (30 dias) e tardia (maior que 364 dias). Não houve diferença estatística significativa nos tempos de seguimento analisados (fig. 2).

O gráfico em floresta mostra a diferença de risco e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 2). Observa-se que todos 95% IC cruzaram a linha de nulidade estatística. O gráfico em diamante nos vários momentos de tempo seguimento analisados também cruzaram a linha de nulidade estatística. Considerando a mortalidade imediata o valor de  $p=0,74$  (DR=0,00; 95% IC = -0,01 a 0,01; 1274 participantes). Considerando a mortalidade precoce o valor de  $p=0,56$



**Figura 1** Fluxograma dos estudos incluídos e excluídos de acordo com a recomendação do PRISMA STATEMENT.

(DR=0,00; 95% IC = -0,01 a 0,01; 714 participantes). Considerando a mortalidade tardia o valor de  $p=0,24$  (DR = -0,01; 95% IC = -0,03 a 0,01; 730 participantes). Conclui-se que não houve diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que não houve heterogeneidade estatística nas análises para mortalidade imediata ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,96$ ), mortalidade precoce ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,92$ ) e mortalidade tardia ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,66$ ).

### Desfechos secundários

O desfecho secundário arritmia foi analisado em 11 artigos originais.<sup>10-16,19,21,24-26</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 3).

O gráfico em floresta mostra o risco relativo e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 3). Observa-se que o 95% IC de três artigos originais não cruzaram a linha de nulidade estatística indicando que a AN tem efeito protetor para o surgimento de arritmias.<sup>10,12,21</sup> O gráfico em diamante também não cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando haver efeito protetor favorável a AN. O valor de  $p$  desta análise foi igual a 0,02 (RR=0,68; 95% IC = 0,50 a 0,93; 1363 participantes). Conclui-se que houve

**Tabela 1** Resumo dos estudos incluídos na metanálise

Autores	Ano de publicação	Escore da qualidade	Geral/ Neuroaxial (n)	Drogas
Bakhtiary et al. <sup>10</sup>	2007	2	66/66	ropivacaina 0,16%, sufentanil 1 µg.mL <sup>-1</sup> , IC
Berendes et al. <sup>11</sup>	2003	3	37/36	bupivacaina 0,5%, sufentanil 15 a 25 µg, IC bupivacaina 0,75%
Caputo et al. <sup>12</sup>	2001	3	117/119	bupivacaina 0,5%, IC bupivacaina 0,125% e clonidina 0,0003%
Fillinger et al. <sup>13</sup>	2002	2	30/30	bupivacaina 0,5%, morfina 20 µg.kg <sup>-1</sup> , IC bupivacaina 0,125% e morfina
Gurses et al. <sup>14</sup>	2013	2	32/32	levobupivacaina 0,075 mg.kg <sup>-1</sup> , fentanil 2 µg.kg <sup>-1</sup> IC
Jideus et al. <sup>15</sup>	2001	1	96/45	bupivacaina 0,5%, IC bupivacaina 0,2% e sufentanil
Kurtoglu et al. <sup>16</sup>	2009	2	42/34	NR
Mehta et al. <sup>17</sup>	2004	4	47/53	morfina na dose de 8 µg.kg <sup>-1</sup>
Onan et al. <sup>18</sup>	2013	1	20/20	Bupivacaina 0,25%, IC
Priestley et al. <sup>19</sup>	2002	3	50/50	ropivacaina 1%, fentanil 100 µg, IC ropivacaina 1% com fentanil
Rajakaruna et al. <sup>20</sup>	2013	2	117/109	bupivacaina 0,5%, IC bupivacaina 0,125% e clonidina 0,0003%
Scott et al. <sup>21</sup>	2001	3	202/206	bupivacaina a 0,5%, IC bupivacaina a 0,125% e clonidina 0,0006%
Shroff et al. <sup>22</sup>	1997	3	9/12	morfina 10 µg/kg, 25 µg fentanil, IC
Svircevic et al. <sup>23</sup>	2011	2	329/325	bupivacaina a 0,125% e morfina, IC bupivacaina 0,125% e morfina
Tenenbein et al. <sup>24</sup>	2008	2	25/25	ropivacaina 0,75%, 200 µg hidromorfona, IC ropivacaina 0,2% e hidromorfona
Turker et al. <sup>25</sup>	2005	5	23/23	morfina 0,01 mg.kg <sup>-1</sup>
Vries et al. <sup>26</sup>	2002	2	30/30	bupivacaine 0,25%, sufentanil 25 µg/10 mL, IC

n, número de participantes; IC, infusão contínua; NR, não relatado.

diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que houve heterogeneidade estatística na análise desta variável ( $I^2 = 35\%$ ;  $p = 0,12$ ).

O desfecho secundário acidente vascular cerebral foi analisado em três artigos originais.<sup>12,21,23</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Não houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 4).

O gráfico em floresta mostra o risco relativo e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 4). Observa-se que todos os 95% IC destes três artigos originais cruzaram a linha de nulidade estatística indicando não haver efeito benéfico na associação da AN a AG. O gráfico em diamante também cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando não haver efeito protetor favorável a AN. O valor de  $p$  desta análise foi igual a 0,62 ( $RR = 0,79$ ; 95% IC = 0,32 a 1,95; 1288 participantes). Conclui-se que não houve diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que não houve heterogeneidade estatística nas análises desta variável ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,41$ ).

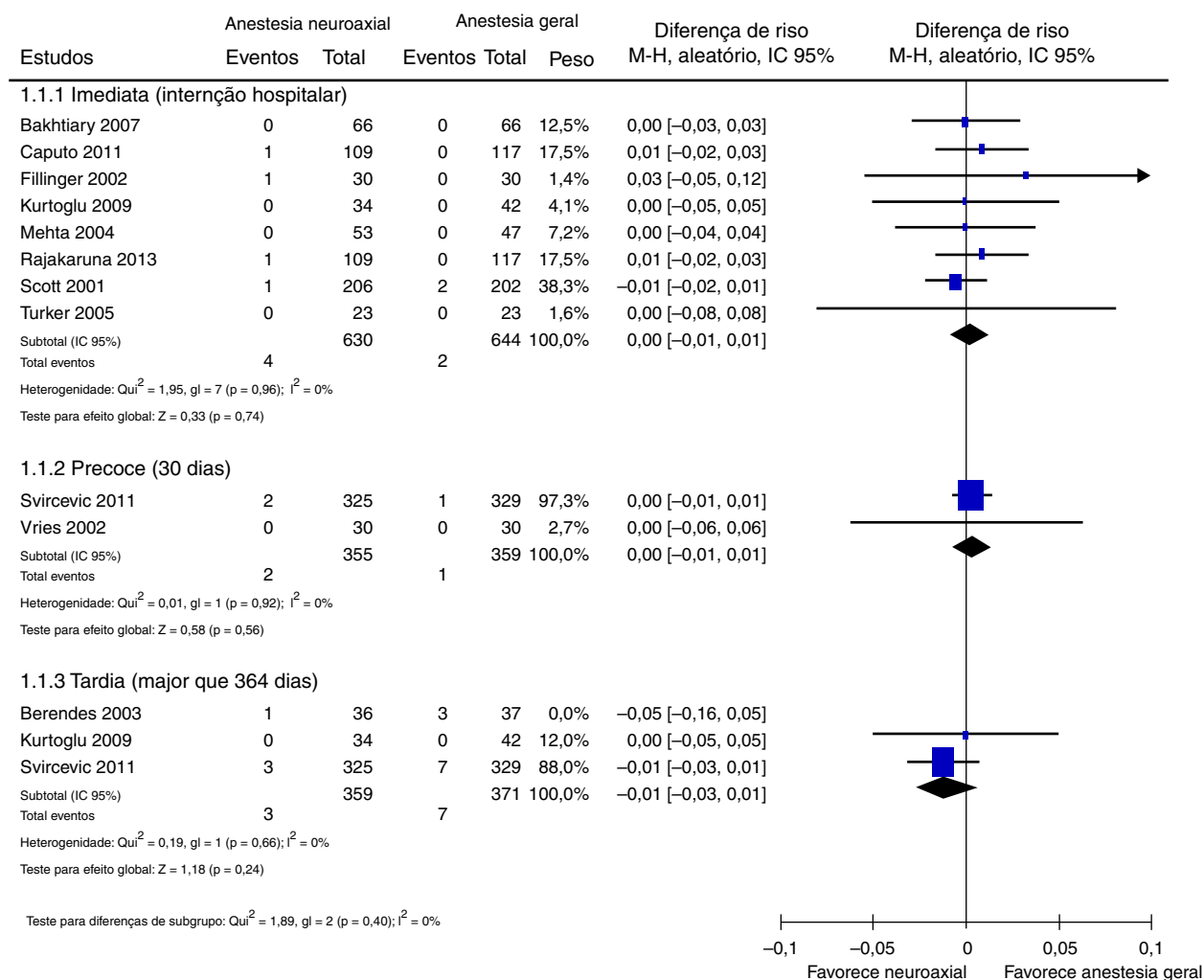
O desfecho secundário infarto agudo do miocárdio foi analisado em três artigos originais.<sup>12,23,26</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Não houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 5).

O gráfico em floresta mostra o risco relativo e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 5). Observa-se que todos

os 95% IC destes três artigos originais cruzaram a linha de nulidade estatística indicando não haver efeito benéfico na associação da AN a AG. O gráfico em diamante também cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando não haver efeito protetor favorável à AN. O valor de  $p$  desta análise foi igual a 0,90 ( $RR = 0,96$ ; 95% IC = 0,52 a 1,79; 940 participantes). Conclui-se que não houve diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que não houve heterogeneidade estatística na análise desta variável ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,61$ ).

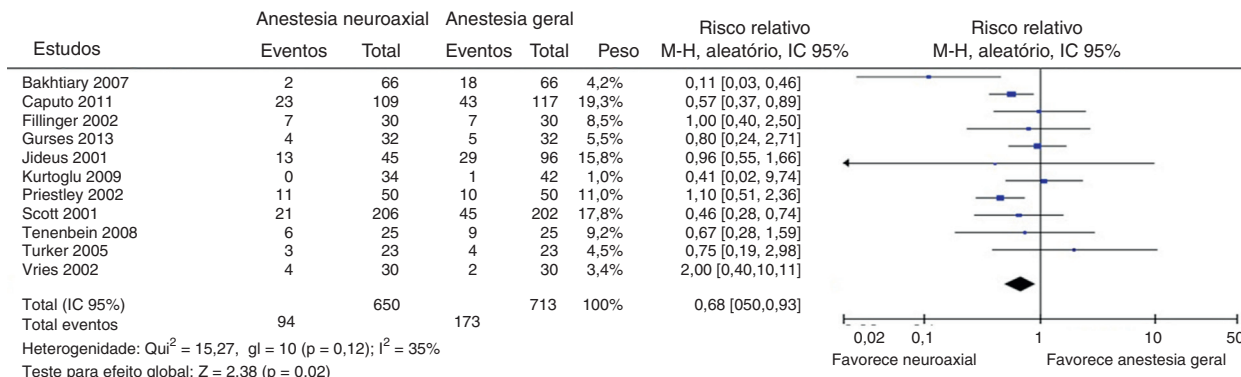
O desfecho secundário tempo de internação hospitalar foi analisado em três artigos originais.<sup>14,18,26</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Não houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 6).

O gráfico em floresta mostra a diferença média e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 6). Observa-se que dois 95% IC dentre os três artigos originais cruzaram a linha de nulidade estatística indicando haver efeito benéfico na associação da AN a AG.<sup>14,18</sup> O gráfico em diamante não cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando não haver efeito protetor favorável a AN. O valor de  $p$  desta análise foi igual a 0,06 ( $DM = -1,94$ ; 95% IC = -3,99 a 0,12; 164 participantes). Conclui-se que não houve diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que houve heterogeneidade estatística na análise desta variável ( $I^2 = 95\%$ ;  $p < 0,00001$ ).



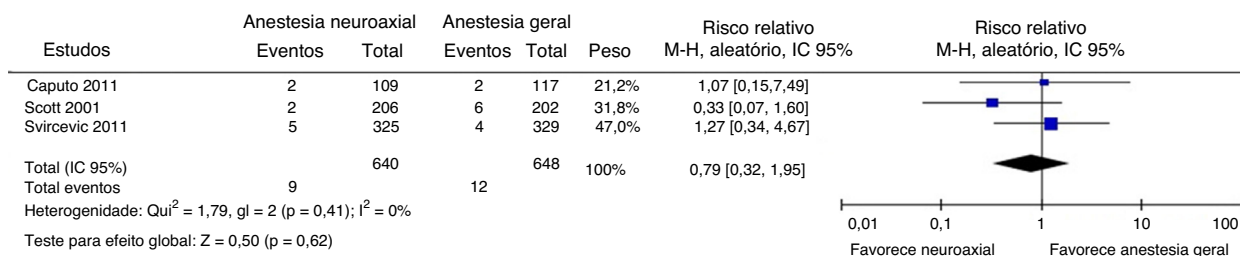
M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório, IC 95%, intervalo de confiança de 95%

**Figura 2** Avaliação da mortalidade. M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.



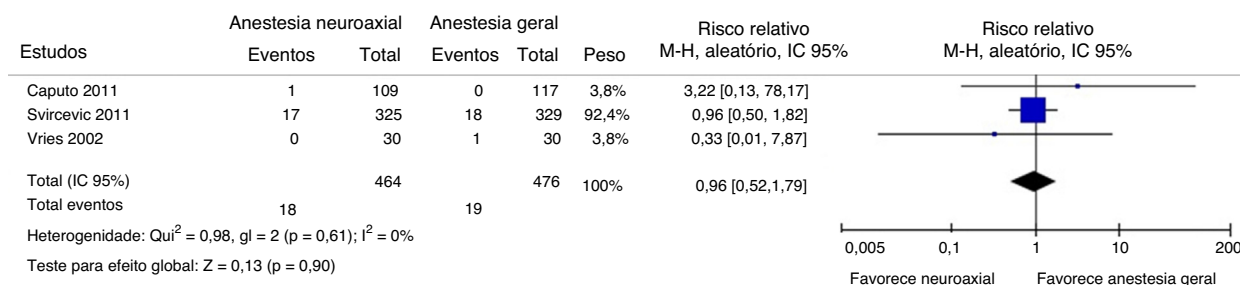
M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório, IC 95%, intervalo de confiança de 95%

**Figura 3** Avaliação da arritmia. M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.



M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório, IC 95%, intervalo de confiança de 95%

**Figura 4** Avaliação de acidente vascular cerebral. M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.



M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório, IC 95%, intervalo de confiança de 95%

**Figura 5** Avaliação de infarto agudo do miocárdio. M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.

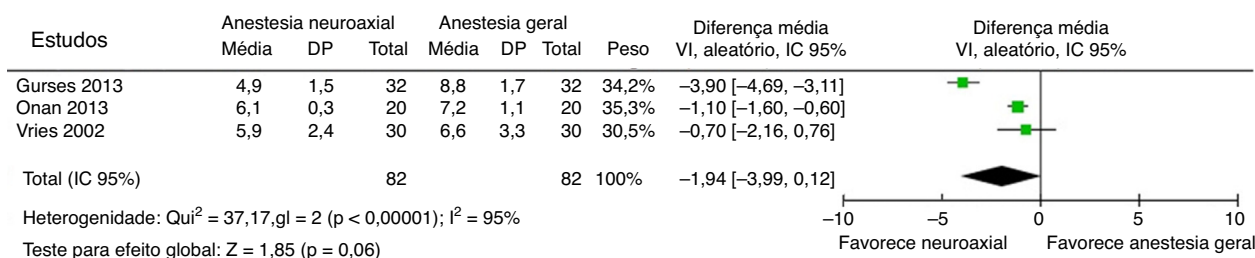
O desfecho secundário tempo de internação em unidade de terapia intensiva foi analisado em dois artigos originais.<sup>13,14</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 7).

O gráfico em floresta mostra a diferença média e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 7). Observa-se que um 95% IC dentre os dois artigos originais cruzou a linha de nulidade estatística indicando haver efeito benéfico na associação da AN a AG.<sup>14</sup> O gráfico em diamante cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando haver efeito protetor favorável a anestesia neuroaxial. O valor de p desta análise foi menor que 0,00001 (DM = -2,09; 95% IC = -2,92 a -1,26; 124 participantes). Conclui-se que houve diferença estatística significativa em relação ao parâmetro estudado.

Observa-se que não houve heterogeneidade estatística na análise desta variável ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,67$ ).

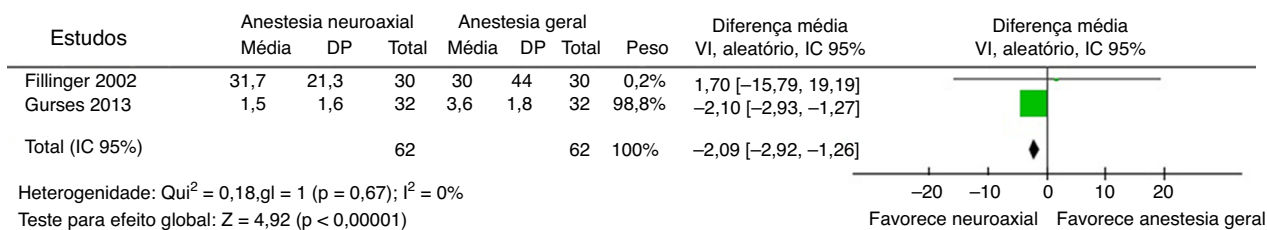
O desfecho secundário transfusão sanguínea foi analisado em dois artigos originais.<sup>12,21</sup> A análise nos artigos originais foi realizada apenas durante o tempo de internação hospitalar. Não houve diferença estatística significativa no parâmetro analisado (fig. 8).

O gráfico em floresta mostra o risco relativo e os respectivos 95% IC de cada estudo (fig. 8). Observa-se que os dois 95% IC dos artigos originais não cruzaram a linha de nulidade estatística indicando não haver efeito benéfico na associação da NA a AG. O gráfico em diamante não cruzou a linha de nulidade estatística demonstrando não haver efeito protetor favorável a AN. O valor de p desta análise foi igual a 0,06 (RR = 1,37; 95% IC = 0,98 a 1,90; 634 participantes). Conclui-se que não houve diferença estatística

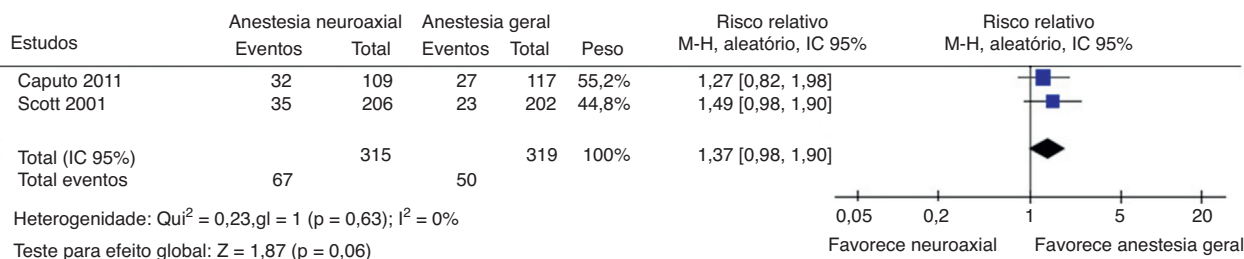


VI, variável intervalar; aleatório, modelo de efeito aleatório, IC, 95%, intervalo de confiança de 95%

**Figura 6** Avaliação de tempo de internação hospitalar. VI, variável intervalar; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.



**Figura 7** Avaliação de tempo de internação unidade de terapia intensiva. vi, variável intervalar; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.



**Figura 8** Avaliação de transfusão sanguínea. M-H, Mantel-Henzel; aleatório, modelo de efeito aleatório; 95% IC, intervalo de confiança de 95%.

significante em relação ao parâmetro estudado. Observa-se que não houve heterogeneidade estatística na análise desta variável ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,63$ ).

O desfecho secundário qualidade de vida foi analisado em um estudo.<sup>12</sup> Os cálculos metanalíticos não puderam ser executados. Os dados individuais deste estudo demonstram que o melhor resultado foi encontrado no grupo da AN associada à AG.

Os desfechos secundários frequência de reoperações, grau de satisfação e disfunção cognitiva pós-operatória não foram analisados em nenhum estudo selecionado para análise quantitativa dos resultados.

### Análise de sensibilidade e da homogeneidade

A análise de sensibilidade foi executada para o desfecho primário e para as seguintes variáveis de desfecho secundário: arritmia, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio. As variáveis: tempo de internação hospitalar, tempo de internação em unidade de terapia intensiva e transfusão sanguínea; não puderam ser analisadas uma vez que os estudos foram classificados na mesma categoria.

A variável mortalidade não demonstrou diferença estatística significativa entre os estudos de boa e má qualidade. Considerando o conjunto dos estudos de boa qualidade o valor de  $p = 0,55$  ( $DR = 0,01$ ; 95% IC =  $-0,01$  a  $0,03$ ; 372 participantes). Considerando o conjunto dos estudos de má qualidade o valor de  $p = 0,40$  ( $DR = 0,00$ ; 95% IC =  $-0,01$  a  $0,01$ ; 1208 participantes).

A variável arritmia demonstrou que os estudos de boa qualidade são estatisticamente significantes, os de má qualidade não possuem diferença estatística significativa e a

análise do conjunto dos artigos não modifica o resultado final confirmando que utilizar AN associada à AG diminui a incidência de arritmias. Considerando o conjunto dos estudos de boa qualidade o valor de  $p = 0,004$  ( $RR = 0,60$ ; 95% IC =  $0,43$  a  $0,85$ ; 780 participantes). Considerando o conjunto dos estudos de má qualidade o valor de  $p = 0,63$  ( $RR = 0,91$ ; 95% IC =  $0,62$  a  $1,33$ ; 451 participantes). Considerando o conjunto dos estudos de boa e má qualidade o valor de  $p = 0,002$  ( $RR = 0,69$ ; 95% IC =  $0,55$  a  $0,87$ ; 1231 participantes).

A variável acidente vascular cerebral não demonstrou diferença estatística significativa entre os estudos de boa e má qualidade. Considerando o conjunto dos estudos de boa qualidade o valor de  $p = 0,31$  ( $RR = 0,53$ ; 95% IC =  $0,15$  a  $1,80$ ; 634 participantes). Considerando o conjunto dos estudos de má qualidade o valor de  $p = 0,72$  ( $RR = 1,27$ ; 95% IC =  $0,34$  a  $4,67$ ; 654 participantes).

A variável infarto agudo do miocárdio não demonstrou diferença estatística significativa entre os estudos de boa e má qualidade. Considerando o conjunto dos estudos de boa qualidade o valor de  $p = 0,47$  ( $RR = 3,25$ ; 95% IC =  $0,13$  a  $80,60$ ; 226 participantes). Considerando o conjunto dos estudos de má qualidade o valor de  $p = 0,76$  ( $RR = 0,90$ ; 95% IC =  $0,47$  a  $1,75$ ; 714 participantes).

A heterogeneidade estatística ocorreu nas análises de arritmia e tempo de internação hospitalar. O método de metanálises sucessivas na análise da variável arritmia permitiu identificar um estudo como sendo a fonte da heterogeneidade.<sup>10</sup> O gráfico do funil invertido demonstrou que este estudo é responsável por viés de publicação e a exclusão dele torna a análise homogênea sem modificar o efeito benéfico do uso da NA associada à AG. O resultado da metanálise sem o estudo responsável pelo viés de publicação demonstra que, desta análise, o valor de  $p = 0,002$  ( $RR = 0,69$ ;



95% IC = 0,55 a 0,87; 1231 participantes; I<sup>2</sup> = 0%; p = 0,46). O artigo original responsável pela fonte de heterogeneidade estatística da análise da variável tempo de internação hospitalar foi identificado.<sup>14</sup> A heterogeneidade estatística pode ter uma explicação clínica uma vez que houve utilização de cateter em espaço cervical com introdução caudal para seguimentos torácicos diferentemente dos outros estudos que fizeram inserção torácica do cateter. A análise sem o estudo identificado como sendo a fonte de heterogeneidade estatística demonstra resultados estatisticamente significante sendo o valor de p < 0,0001 (DM = -1,06; 95% IC -1,53 a -0,59; 100 participantes) e favorável a uso da AN.

### Análise sequencial de ensaios clínicos

A ASEC não pode ser executada devido à limitação dos dados encontrados nos artigos incluídos nesta revisão sistemática para a variável mortalidade. A pequena frequência do evento e o número limitado de participantes limitou a execução deste cálculo.

Foi executada a estimativa do número de pacientes que seriam necessários serem analisados para que os resultados da metanálise pudessem ser confiáveis. A taxa do evento no grupo controle, grupo da AG, nesta revisão sistemática foi de 2% (7/371). A redução de 25% do risco relativo levou a diminuição deste valor para 1,5%. O cálculo do tamanho da amostra com uma probabilidade de erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80% demonstrou necessidade de 4664 participantes. O tamanho da amostra foi multiplicado pelo fator de ajuste baseado na diversidade entre os estudos levando a uma estimativa de 9264 participantes a mais para tornar nossa conclusão confiável para a variável mortalidade.

### Discussão

Os resultados desta metanálise resumidamente são: a) ausência de significância estatística entre as duas técnicas anestésicas utilizadas para revascularização miocárdica quanto a mortalidade; b) menor incidência de arritmias quando a AN foi utilizada; c) menor tempo de internação em unidade de terapia intensiva quando a AN foi utilizada.

Existem algumas limitações nesta revisão sistemática que merecem comentários. A primeira, a observação da existência de heterogeneidade entre os estudos em algumas análises, entretanto a estratégia utilizada para análise de sensibilidade e da homogeneidade foi eficaz para identificar a fonte da heterogeneidade estatística que foi explorada pelos revisores. A segunda, a variável arritmia demonstrou diferença estatística a favor da AN, porém excluindo-se os estudos que utilizaram clonidina no bloqueio neuroaxial e não utilizou no grupo que recebeu somente AG esta significância estatística não ocorre demonstrando que possivelmente o efeito benéfico do uso a AN para revascularização miocárdica possa estar relacionado ao efeito agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico deste fármaco quando utilizado pela via peridural. E a terceira, o número de estudos utilizados para a análise da variável tempo de internação em unidade de terapia intensiva foi pequeno podendo o resultado ter ocorrido ao acaso.

As variáveis: acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, tempo de internação hospitalar e transfusão

sanguínea; não apresentaram significância estatística considerando os dados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. As análises destas variáveis podem ter sido limitadas pelo pequeno número de estudos identificados, pelo pequeno número de eventos ocorridos nos estudos e pela identificação de estudos com amostras pequenas. A ausência de diferença estatística significativa pode ter ocorrido devido ao pequeno poder estatístico presente nestas análises.

A análise de sensibilidade analisando os resultados dos estudos de boa e má qualidade não foi limitação para execução desta pesquisa uma vez que a separação dos estudos para realização da metanálise não modificou os resultados finais nem as conclusões advindas das análises realizadas com o conjunto total dos artigos originais. A análise da homogeneidade da variável tempo de internação hospitalar demonstrou que ocorre significância estatística quando a fonte da heterogeneidade estatística é excluída da metanálise mostrando que o resultado para esta variável não está consolidado.

A análise da qualidade de vida foi executada em um estudo.<sup>12</sup> A presença de variável em apenas um estudo impede a execução dos cálculos de metanálise.<sup>8</sup> O estudo em questão também não poderia ter sido incluído na análise uma vez que analisou apenas os participantes que moravam em um dos países que participaram desta pesquisa podendo se considerar viés de aferição dos dados.<sup>8</sup>

As variáveis: frequência de reoperações, grau de satisfação e disfunção cognitiva pós-operatória; não foram analisadas nos estudos incluídos ficando explícita a necessidade da execução de mais ensaios clínicos randomizados com poder estatístico adequado e de boa qualidade metodológica analisando variáveis clínicas relevantes. Um ensaio clínico com alocação aleatória realizada individualmente deve considerar um poder estatístico adequado para sua execução. Considerando a mortalidade de 5% no grupo que recebeu a AG, uma mortalidade de 3% no grupo da AN isolada, um poder estatístico de 80% e a probabilidade de erro tipo I igual a 5% são necessários de 1500 participantes em cada grupo de análise.

O número máximo de participantes analisados nesta revisão sistemática para a variável mortalidade foi de 1274 para mortalidade intra-hospitalar, 714 para a mortalidade analisada até 30 dias após o procedimento e 730 para a mortalidade tardia. A execução de parte do cálculo ASEC demonstrou ser necessário analisar mais 9264 participantes. Considerando a execução deste cálculo e o número de participantes analisados percebe-se que o número de participantes foi pequeno o que implica na existência de alta probabilidade para a presença de erro tipo II nesta revisão sistemática e que pode ter sido responsável pela ausência de significância estatística no desfecho primário.

Uma revisão sistemática publicada em 2009 analisou o uso da raquianestesia em cirurgia cardíaca, porém concluiu que o uso desta AN era desfavorável considerando mortalidade, infarto miocárdico e tempo de internação hospitalar.<sup>27</sup> Esta pesquisa analisou estudos realizados no cenário da cirurgia cardíaca e não somente para revascularização miocárdica diferindo assim desta revisão sistemática.

Uma revisão sistemática publicada em 2011 analisou o uso da analgesia peridural em cirurgia cardíaca.<sup>28</sup> Os autores concluíram que é favorável o uso desta AN considerando

a redução do risco pós-operatório de arritmias supraventriculares e de complicações respiratórias. Esta pesquisa não individualizou dados para revascularização miocárdica. Os autores utilizaram um instrumento não validado para analisar a qualidade metodológica dos estudos incluídos diferente desta revisão sistemática que utilizou um sistema consagrado da análise deste item.

Uma revisão sistemática foi publicada em 2012 e analisou uso da anestesia peridural em cirurgia cardíaca.<sup>29</sup> A única variável analisada foi a presença de fibrilação atrial, porém seus resultados apresentaram marcada heterogeneidade cuja fonte não foi identificada pelos autores diferentemente desta revisão sistemática.

O presente estudo surgiu como uma tentativa de otimizar resultados que foram encontrados em outras revisões sistemáticas presentes na literatura na mesma área do conhecimento individualizando os dados para a revascularização miocárdica e para atualizar o conhecimento baseado nas evidências científicas nesta área do conhecimento com a finalidade de auxiliar o clínico na tomada de decisões perante o paciente no momento da escolha da técnica anestésica. Conclui-se a partir desta revisão sistemática que a associação da anestesia neuroaxial a anestesia geral para revascularização miocárdica não demonstrou diferença estatística para mortalidade e está associada a menor incidência de arritmias pós-operatórias e menor tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: A systematic review and analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89:767-72.
- Frogel JK, Gandreti N. Should thoracic epidural/spinal Analgesia be used for coronary artery bypass grafting? In: Fleisher LA - Evidence-Based Practice of Anesthesiology, 3rd Ed, Philadelphia, Saunders. 2013:477-83.
- Liu S, Carpenter RL, Neal MJ. Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82:1474-506.
- Ho AMH, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: Estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest*. 2000;117:551-5.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009, 339:m9:b2535.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. The Cochrane Collaboration. 2011. Disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman/>. Acessado em: 05/02/2014.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Acessado em: 05/02/2014.
- Brok J, Thorlund K, Gluud C, et al. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:763-9.
- Bakhtiyari F, Therapidis P, Dzemali O, et al. Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:460-4.
- Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, et al. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized trial. *Arch Surg*. 2003;138:1283-90.
- Caputo M, Alwair H, Rogers CA, et al. Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology*. 2011;114:380-90.
- Fillinger MP, Yeager MP, Dodds TM, et al. Epidural anesthesia and analgesia: effects on recovery from cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:15-20.
- Gurses E, Berk D, Sungurtekin H, et al. Effects of high thoracic epidural anesthesia on mixed venous oxygen saturation in coronary artery bypass grafting surgery. *Med Sci Monit*. 2013;19:222-9.
- Jideus L, Joachimsson PO, Stridsberg M, et al. Thoracic epidural anesthesia does not influence the occurrence of postoperative sustained atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:65-71.
- Kurtoglu M, Ates S, Bakkaloglu B, et al. Epidural anesthesia versus general anesthesia in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9:54-8.
- Mehta Y, Kulkarni V, Juneja R, et al. Spinal (subarachnoid) morphine for off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2004;7:E205-10.
- Onan B, Onan IS, Kilickan L, et al. Effects of epidural anesthesia on acute and chronic pain after coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2013;28:248-53.
- Priestley MC, Cope L, Halliwell R, et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesth Analg*. 2002;94:275-82.
- Rajakaruna C, Rogers C, Pike K, et al. Superior haemodynamic stability during off-pump coronary surgery with thoracic epidural anaesthesia: results from a prospective randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:602-7.
- Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 2001;93:528-35.
- Shroff A, Rooke GA, Bishop MJ. Effects of intrathecal opioid on extubation time, analgesia, and intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. 1997;9:415-9.
- Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2011;114:262-70.
- Tenenbein PK, Debrouwere R, Maguire D, et al. Thoracic epidural analgesia improves pulmonary function in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2008;55:344-50.
- Turker G, Goren S, Sahin S, et al. Combination of intrathecal morphine and remifentanyl infusion for fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19:708-13.
- Vries AJ, Mariani MA, van der Maaten JM, et al. To ventilate or not after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: the role of epidural anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:21-6.

27. Zangrillo A, Bignami E, Biondi-Zoccai GG, et al. Spinal analgesia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:813–21.
28. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:271–82.
29. Gu WJ, Wei CY, Huang DQ, Yin RX. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of thoracic epidural anesthesia in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:67.