



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Medicina de Botucatu

Fernando Akira Koga

**Parada cardíaca perioperatória e
relacionada à anestesia: revisão sistemática
com meta-análise proporcional e análise de
metarregressão**

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

Orientador: Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz

Co-orientadora: Profa Dra Regina El Dib

Botucatu - SP

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Medicina de Botucatu

Fernando Akira Koga

**Parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia:
revisão sistemática com meta-análise proporcional e
análise de metarregressão**

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

Orientador: Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz

Co-orientadora: Profa Dra Regina El Dib

Botucatu - SP

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Koga, Fernando Akira.

Parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia
: revisão sistemática com meta-análise proporcional e análise
de metarregressão / Fernando Akira Koga. - Botucatu, 2016

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

Orientador: Leandro Gobbo Braz

Coorientador: Regina El Dib

Capes: 40102130

1. Coração - Doenças. 2. Parada cardíaca. 3. Cuidados
perioperatórios. 4. Anestesia. 5. Meta-análises. 5. Revisão.

Palavras-chave: Anestesia; Meta-análise; Parada cardíaca;
Países desenvolvidos ; Países em desenvolvimento ; Revisão
sistemática.

FERNANDO AKIRA KOGA

**PARADA CARDÍACA PERIOPERATÓRIA E
RELACIONADA À ANESTESIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE
PROPORCIONAL E ANÁLISE DE
METARREGRESSÃO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de doutor

Presidente e Orientador: Prof. Ass. Dr. Leandro Gobbo Braz
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa Titular Yara Marcondes Machado Castiglia
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Prof. Adj. Paulo do Nascimento Junior
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Profa Associada Maria José Carvalho Carmona
Disciplina de Anestesiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Prof. Adj. Luiz Fernando dos Reis Falcão
Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva do Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

Botucatu, 15 de fevereiro de 2016, às 9horas.

Dedicatória

À minha esposa, Gabriela, companheira de todos os momentos sempre me apoiando de forma incondicional e compreendendo meus inúmeros períodos de ausência para conclusão do trabalho.

À toda minha família que desde sempre me orientou e permitiu meu crescimento e desenvolvimento, através do aprendizado e incorporação de princípios e valores perenes.

Especialmente a meus pais, fontes inesgotáveis de inspiração, sendo exemplos concretos de perseverança, luta e dedicação para sempre se fazer o melhor.

Agradecimiento Especial

Ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz, que desde minha graduação demonstrava-me nuances importantes para formação de um médico, anesthesiologista e ser humano melhor. Sou eternamente grato pelos ensinamentos e exemplos demonstrados ao longo desses anos de graduação, residência e pós-graduação. Agradeço pela paciência e confiança depositada para a realização desta tese, a qual, sem dúvida, somente se tornou viável mediante sua participação, cobrança e determinação. Agradeço pela lição de humildade que observamos na sua lida diária com os alunos e pacientes, bem como pelo respeito e cordialidade no seu trato rotineiro com aqueles que o cercam. Agradeço a lição de perseverança que sua própria história nos demonstra o poder da fé e da vontade.

Agradecimientos

Agradeço inicialmente a Deus pelos privilégios e pela bênção concedida.

À Profa Dra Regina El Dib pela co-orientação e entusiasmo. Graças ao seu conhecimento e experiência ímpar em medicina baseada em evidências e revisões sistemáticas, permitiu-me o desenvolvimento desta tese. Agradeço pela confiança depositada e pela liberdade concedida para dissolução de inúmeras dúvidas e infinitos questionamentos.

Ao Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz que permitiu, já no terceiro ano da graduação em medicina, meu primeiro contato com a rotina do centro cirúrgico por meio do desenvolvimento de projeto de Iniciação Científica.

À Profa Titular Yara Marcondes Machado Castiglia pelos ensinamentos adquiridos e em especial pelo desenvolvimento do senso de responsabilidade e integridade profissional; também por permitir minha participação no programa de pós-graduação durante o terceiro ano da residência em anestesiologia.

À Profa Titular Eliana Marisa Ganem, coordenadora da Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, por não medir esforços na busca do mais alto nível de nossas pesquisas.

A todos os Professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP por me guiarem à formação profissional.

Ao Prof. Adj. José Eduardo Corrente, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, pelo grande feito em elucidar e possibilitar a realização da análise estatística de todo nosso trabalho, essencial para permitir a validação estatística de nossas análises.

Aos acadêmicos Wiliam Wakasugui (bolsista de iniciação científica pelo CNPQ) e Cairo Thomé Roça (bolsista de iniciação científica pela UNESP) pela revisão dos resultados.

À secretária Tatiane de Fátima Pineiz Biondo pelo atendimento solícito e cordialidade ímpar, por estar sempre disposta a ajudar e orientar em todas as ocasiões em que seus auxílios foram solicitados.

À Joana Jacirene Costa Teixeira, à Sônia Maria Martins e Silva e à Neli Aparecida Pavan, funcionárias da secretaria do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, e ao André Renato Passaroni, funcionário do serviço de computação do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, cujo trabalho é imprescindível para o desenvolvimento da pesquisa científica deste departamento.

À Profa Norma Barbosa Novaes Marques pela dedicação em deixar o texto desta tese claro, fluente e em conformidade com as normas cultas do nosso idioma.

À Marluci Betini e à Diva Aparecida Luvizuto Gasperini Rodrigues, funcionárias da Biblioteca do Câmpus de Botucatu da UNESP, pelo apoio e viabilização das buscas de artigos para concretização desta tese.

À Rosemary Cristina da Silva e à Rosemeire Aparecida Vicente, funcionárias da Biblioteca do Campus de Botucatu da UNESP, pela revisão das referências e confecção da ficha catalográfica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pela bolsa de doutorado concedida.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - Processo nº 2013/11006-7) e à Pro-Reitoria de Pesquisa – PDI (UNESP Processo 0143/004/13 PROPe/CDC) pelos auxílios financeiros concedidos.

Resumo

Koga FA. Parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia: revisão sistemática com meta-análise proporcional e análise de metarregressão [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2016. 91p.

Introdução: A incidência de parada cardíaca (PC) pode ser utilizada como um indicador de qualidade para promover melhorias quanto à segurança do paciente no período perioperatório. Até o momento, não há na literatura mundial nenhuma revisão sistemática com meta-análise de PC relacionada à anestesia. Este estudo buscou analisar dados globais de PC perioperatória e relacionada à anestesia de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e com a variável tempo. Além disso, comparou-se as incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia dos países com baixo e elevado IDH em 2 períodos de tempo.

Método: Uma revisão sistemática foi realizada por meio de plataformas eletrônicas de busca para identificar estudos em que pacientes submetidos à anestesia tenham apresentado PC perioperatória e/ou relacionada à anestesia. A meta-análise proporcional e análise de metarregressão foram realizadas utilizando um intervalo de confiança (IC) de 95% para avaliar os dados globais de PC perioperatória e relacionada à anestesia de acordo com o IDH e tempo, e para comparar suas incidências de acordo com o IDH (baixo *versus* elevado IDH) dos países e de acordo com período (pré 1990 *versus* período de 1990 - 2014), respectivamente.

Resultados: Cinquenta e três estudos provenientes de 21 países, abrangendo 11,9 milhões de anestésias foram incluídos. A meta-análise proporcional

demonstrada na proporção de n eventos para 10.000 anestésias apresentaram declínio na incidência de PC perioperatória e relacionada à anestesia em países com elevado IDH (de 8,1 [IC 95%: 5,1-11,9] pré 1990 para 6,2 [IC 95%: 5,1-7,4] no período de 1990-2014, $p < 0,001$, e 2,3 [IC 95%: 1,2-3,7] pré 1990 para 0,7 [IC 95%: 0,5-1,0] no período de 1990-2014, $p < 0,001$; respectivamente). Os países com baixo IDH apresentaram aumento significativo na incidência de PC perioperatória (de 16,4 [IC 95%: 1,5-47,1] pré 1990 para 19,9 [IC 95%: 10,9-31,7] no período de 1990-2014, $p = 0,03$) diferentemente da incidência de PC relacionada à anestesia, que não apresentou alteração significativa (9,2 [IC 95%: 2,0-21,7] pré 1990, para 4,5 [IC 95%: 2,4-7,2] no período de 1990-2014, $p = 0,14$). A metarregressão demonstrou que as incidências de PC perioperatória ($slope$: -2,4071; IC 95%: -4,0482 a -0,7659; $p = 0,005$) e relacionada à anestesia ($slope$: -3,5729; IC 95%: -6,6306 a -0,5152; $p = 0,024$) decresceram com o aumento do IDH, mas não com o tempo.

Conclusão: Existe uma redução clara e consistente na incidência de PC perioperatória e relacionada à anestesia nos países com elevado IDH, mas um aumento na incidência de PC perioperatória sem alteração significativa na incidência de PC relacionada à anestesia nos países com baixo IDH comparando esses dois períodos de tempo. As incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia reduziram com o aumento do IDH dos países, mas não ao longo do tempo.

Palavras chave: anestesia; parada cardíaca; países desenvolvidos, países em desenvolvimento; meta-análise; revisão sistemática.

Abstract

Koga FA. Perioperative and anesthesia-related cardiac arrest: a systematic review with meta-analysis and meta-regression [Ph.D. thesis]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2016. 91p.

Background: The anesthesia-related cardiac arrest (CA) rate is a quality indicator to improve patient safety in the perioperative period. A systematic review with meta-analysis of the worldwide literature related to anesthesia-related CA rate has not yet been performed. This study aimed to analyze global data on perioperative and anesthesia-related CA rates according to country's Human Development Index (HDI) and by time. Additionally, we compared the perioperative and anesthesia-related CA rates in low- and high-income countries in two time periods.

Methods: A systematic review was performed using electronic databases to identify studies in which patients underwent anesthesia with perioperative and/or anesthesia-related CA rates. Proportional meta-analysis and meta-regression were performed with 95% confidence intervals (CI) to compare the perioperative and anesthesia-related CA rates by country's HDI status (low-HDI *versus* high-HDI) and by time period (pre-1990s *versus* 1990s-2010s), and to evaluate global data on perioperative and anesthesia-related CA rates according to country's HDI and by time, respectively.

Results: Fifty-three studies from 21 countries assessing 11.9 million anesthetic administrations were included. Meta-analysis showed per 10,000 anesthetics that perioperative and anesthesia-related CA rates declined in high-HDI (8.1 [95% CI: 5.1-11.9] before the 1990s to 6.2 [95% CI: 5.1-7.4] in the 1990s-

2010s, $P < 0.001$, and 2.3 [95% CI: 1.2-3.7] before the 1990s to 0.7 [95% CI: 0.5-1.0] in the 1990s-2010s, $P < 0.001$; respectively). In low-HDI countries, perioperative CA rates increased significantly (16.4 [95% CI: 1.5-47.1] before the 1990s to 19.9 [95% CI: 10.9-31.7] in the 1990s-2010s, $P = 0.03$) while anesthesia-related CA rates did not alter significantly (9.2 [95% CI: 2.0-21.7] before the 1990s to 4.5 [95% CI: 2.4-7.2] in the 1990s-2010s, $P = 0.14$). Meta-regression showed that perioperative (slope: -2.4071; 95% CI: -4.0482 to -0.7659; $P = 0.005$) and anesthesia-related (slope: -3.5729; 95% CI: -6.6306 to -0.5152; $P = 0.024$) CA rates decreased with increasing HDI, but not with time.

Conclusions: There is a clear and consistent reduction in perioperative and anesthesia-related CA rates in high-HDI countries, but an increase in perioperative CA rates without significant alteration in the anesthesia-related CA rates in low-HDI countries comparing the two time periods. Both perioperative and anesthesia-related CA rates decrease with increasing HDI but not with time by meta-regression.

Keywords: anesthesia; cardiac arrest; high-income population; low-income population; meta-analysis; systematic review

Lista de Ilustrações

Figura 1	Fluxograma para seleção de estudos.....	38
Figura 2	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca perioperatória e Índice de Desenvolvimento Humano.....	42
Figura 3	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca relacionada à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano.....	43
Figura 4	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca totalmente atribuída à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano....	44
Figura 5	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca parcialmente atribuída à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano....	45
Figura 6	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca perioperatória e tempo.....	46
Figura 7	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca relacionada à anestesia e tempo.....	47
Figura 8	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca totalmente relacionada à anestesia e tempo.....	48
Figura 9	Metarregressão do <i>log de odds ratio</i> da incidência de parada cardíaca parcialmente atribuída à anestesia e tempo.....	49

Lísta de Tabelas

Tabela 1	Meta-análise proporcional de parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia por período e por Índice de Desenvolvimento Humano.....	41
-----------------	---	-----------

Sumário

Dedicatória.....	III
Agradecimento Especial.....	V
Agradecimentos.....	VII
Resumo.....	XI
Abstract.....	XIV
Lista de Ilustrações.....	XVII
Lista de Tabelas.....	XIX
1. Introdução.....	23
2. Objetivos.....	28
3. Métodos.....	30
3.1 Ética.....	31
3.2 Fluxograma para meta-análise de estudos observacionais (MOOSE)	31
3.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	31
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	32
3.5 Coleta de dados.....	33
3.6 Análise estatística.....	34
3.6.1. Meta-análise proporcional.....	34
3.6.2. Análise de metarregressão.....	35
4. Resultados.....	36
4.1 Meta-análise proporcional.....	39
4.2 Metarregressão.....	42
5. Discussão.....	50
5.1 Principais resultados.....	51
5.2 Relação com a literatura.....	51
5.3 Limitações do estudo.....	55
6. Conclusão.....	57
7. Referências.....	59
8. Apêndice Suplementar.....	67
8.1 Apêndice 1 - Estratégia de busca para Pubmed e Embase.....	68
8.2 Apêndice 2 - <i>Forest plots</i>	69
8.3 Apêndice 3 - Tabela geral com descrição dos trabalhos e referências	73
8.4 Artigo publicado.....	85

1 Introdução

Os procedimentos anestésicos vêm apresentando demanda cada vez maior ao longo do tempo. Estima-se que tenham sido realizadas 234 milhões de cirurgias ao redor do globo em 2004, número equivalente a 1 procedimento cirúrgico a cada 25 pessoas por ano (Weiser et al., 2008). Calcula-se que o número de eventos adversos perioperatórios seja em torno de 3-16% com mortalidade próxima de 0,4-0,8% (Safe Surgery, 2009). Assumindo as taxas de complicações supramencionadas, anualmente 7 milhões de pacientes submetidos a cirurgias acabam expostos a algum evento adverso e próximo de 1 milhão destes evoluem a óbito no período perioperatório, demonstrando desagradáveis implicações à saúde pública.

Nesse contexto, a incidência de parada cardíaca (PC) pode ser utilizada como um indicador de qualidade para promover melhorias quanto à segurança do paciente no período perioperatório. Buscando avaliar as diferenças em relação à segurança em cirurgia e anestesia entre os países (Walker & Wilson, 2008; Chu et al., 2010), o grau de desenvolvimento de cada país foi analisado de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), definido pelo Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (United Nations Development Programme, 2014). Esse índice de reconhecimento internacional denota o grau de desenvolvimento socioeconômico de cada país, levando em consideração a análise da expectativa de vida, do grau de escolaridade, da taxa de analfabetismo e do produto interno bruto (PIB) *per capita*. Seu valor é definido entre 0 e 1, sendo melhor a condição do país quanto maior seu índice. Existe, ainda, uma estratificação de seus valores sendo os países com $IDH \geq 0,8$ considerados como de desenvolvimento humano muito alto e, portanto, países desenvolvidos; enquanto aqueles com

IDH < 0,8 são considerados como países em desenvolvimento (Bainbridge et al., 2012).

O primeiro relato de PC e consequente óbito relacionado à anestesia data de 28 de janeiro de 1848, em anestesia realizada com clorofórmio, conforme mencionado por Minuck (1976). Desde então, os avanços tecnológicos como as técnicas de monitorização, a aquisição de novos conhecimentos e o desenvolvimento de protocolos de prevenção, bem como de manejo diante de situações de risco, proporcionaram redução dos eventos adversos relacionados à anestesia nas últimas duas décadas (Cooper & Gaba, 2002).

Em Virgínia, EUA, estudo analisou a incidência de PC relacionada à anestesia no período de 20 anos (1969-1988). Na primeira década do período, a incidência de PC foi de 2,1 por 10.000 anestésias, apresentando uma redução estatisticamente significativa durante a segunda década, com incidência de 1,0 por 10.000 anestésias (Keenan & Boyan, 1991).

Estudo realizado em Minnesota, EUA, avaliou a incidência de PC no período de 1990 a 2000 (Sprung et al., 2003). Em 518.294 procedimentos, os autores observaram incidência de PC perioperatória de 4,3 por 10.000 anestésias e PC relacionada à anestesia de 0,5 por 10.000 anestésias. As PC perioperatórias apresentaram declínio ao longo do período estudado. Nos primeiros três anos do estudo (1990-1992), a incidência foi de 7,8 por 10.000 anestésias, reduzindo para 3,2 por 10.000 anestésias na análise dos últimos três anos (1998-2000).

No entanto, as evidências que suportam essa tendência de redução da PC perioperatória e relacionada à anestesia demonstrada em alguns trabalhos

vêm sendo questionadas por diversos autores justamente pela falta de estudos realizados em grande escala, com utilização de metodologias adequadas (Lagasse, 2002). A maioria dos estudos publicados apresenta grande heterogeneidade na definição de PC perioperatória e relacionada à anestesia, pois depende do período considerado no estudo: na sala de operação (Minuck, 1976; Ruiz Neto & Amaral, 1986; Chopra et al., 1990; Keenan & Boyan, 1991; Kawashima et al., 2002, 2003; An et al., 2011; Goswami et al., 2012); nas salas de operação e de recuperação pós-anestésica (Braz et al., 1999, 2006; Sprung et al., 2003); em um período específico após a cirurgia que pode incluir as primeiras 12 horas do pós-operatório (Biboulet et al., 2001), as primeiras 24 horas do pós-operatório (Tiret et al., 1986; Newland et al., 2002, Desalu et al., 2006; Gupta et al., 2009), os primeiros dois dias do pós-operatório (Aroonprukakul et al., 2002) ou ainda os primeiros sete dias do pós-operatório (Kawashima et al., 2002, 2003).

A incidência de PC depende também da população cirúrgica estudada. A maioria dos estudos inclui todos os tipos de cirurgia mas alguns excluem o trauma (Goswami et al., 2012), a cirurgia cardíaca (Chopra et al., 1990; Sprung et al., 2003; An et al., 2011; Goswami et al., 2012; Sebbag et al., 2013), a cirurgia obstétrica (Cohen et al., 1986), os pacientes em estado físico ASA V (Biboulet et al., 2001), os pacientes submetidos a bloqueio nervoso periférico (Goswami et al., 2012) e os pacientes com idade inferior a 16 anos (Goswami et al., 2012). A maioria dos estudos refere-se a um único hospital mas alguns estudos incluem um conjunto de hospitais (Tiret et al., 1986; Kawashima et al., 2002, 2003; Goswami et al., 2012). Há ainda outros estudos que se baseiam em respostas a questionários enviados aos hospitais e aos anestesiológicos

sobre a incidência de PC (Tiret et al., 1986; Kawashima et al., 2002, 2003). Em decorrência dessa diversidade, a comparação entre os diferentes estudos sobre a incidência de PC, durante a anestesia, nem sempre é de fácil realização.

Revisão sistemática sobre a mortalidade em anestesia (Braz et al., 2009) mostrou que a incidência de mortalidade perioperatória é mais elevada no Brasil e em outros países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos. Por outro lado, esse estudo verificou que as incidências de mortalidade por fator anestésico no Brasil e em países desenvolvidos são semelhantes e menores que 1 por 10.000 anestésias. O estudo também revelou que a incidência de mortalidade por fator anestésico é mais elevada em alguns países em desenvolvimento.

Revisão sistemática com meta-análise realizada recentemente revelou uma redução no risco de mortalidade perioperatória e relacionada à anestesia nos últimos 50 anos, com maior declínio nos países com elevado IDH (Bainbridge et al., 2012). No entanto, não há até o momento na literatura mundial uma revisão sistemática com meta-análise da incidência de PC relacionada à anestesia.

Neste trabalho, por meio da condução da meta-análise e análise de metarregressão de estudos de coorte e transversais, testou-se a hipótese de que as incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia decresceram nos países com elevado e baixo IDH ao longo do tempo.

2 *Objetivos*

O objetivo do presente estudo foi comparar a incidência global de PC perioperatória e relacionada à anestesia em países com baixo e elevado IDH por meio da meta-análise proporcional, considerando o Índice de Desenvolvimento Humano e em dois períodos de tempo (pré 1990 *versus* 1990-2014). Além disso, buscou-se analisar as incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia, através da metarregressão, de acordo com IDH e ao longo do tempo.

3 Métodos

3.1 Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo não necessitou de aprovação do comitê de ética por se tratar de uma revisão sistemática da literatura.

3.2 Fluxograma para Meta-análise de Estudos Observacionais

A presente revisão aderiu ao *checklist* metodológico (Stroup et al., 2000) para a redação de trabalhos reportando revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais denominado *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE).

3.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Os dados foram obtidos a partir das seguintes fontes: *US National Library of Medicine* (MEDLINE; de 1966 até outubro de 2014), *Excerpta Medica Database* (EMBASE; de 1974 até outubro de 2014), *Scientific Electronic Library on Line* (SCIELO; 1997 até outubro de 2014) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, 1982 até outubro de 2014) para identificar artigos que reportaram PC perioperatória e relacionada à anestesia.

As bases de dados foram pesquisadas utilizando estratégia de pesquisa abrangente para identificação dos estudos sobre PC perioperatória relacionada ou não à anestesia, utilizando as palavras-chave obtidas no *MeSH* (MEDLINE) e palavras do texto, incluindo uma lista completa referente aos termos abordados na tese. A estratégia de busca (Apêndice 1) foi adaptada para cada base de dados a fim de se alcançar maior sensibilidade.

A data da última busca foi dois de outubro de 2014. Adicionalmente, por meio de busca manual, por meio da revisão das referências dos artigos previamente encontrados, foram incluídos artigos relacionados. Não existiram restrições quanto à linguagem ou ano de publicação. Quando necessário foram utilizados serviços de tradução para compreensão e obtenção dos dados dos estudos.

Considerou-se como PC aquela que ocorreu em pacientes que foram submetidos à cirurgia no período de até sete dias de pós-operatório, envolvendo a realização de massagem cardíaca externa e/ou interna.

3.4 Critério de inclusão e exclusão dos artigos

Os critérios de inclusão dos artigos foram: (i) estudo de coorte ou transversal que reportassem anestésias para cirurgia em ambiente hospitalar; (ii) estudos que especificassem PC perioperatória e/ou relacionada à anestesia. Foram considerados todos os artigos que reportaram a ocorrência de PC até sete dias de pós operatório; e (iii) artigos que permitissem o cálculo das incidências dos eventos de PC.

Foram excluídos os artigos com: (i) populações específicas (i.e., hospital infantil); (ii) cirurgias específicas (i.e., cirurgia cardíaca); (iii) um determinado tipo de anestesia (i.e., anestesia regional); (iv) um determinado tipo de estado físico (i.e., ASA I); (v) dados incompletos que não permitiram o conhecimento do número total de anestésias realizadas ou que não apresentassem o período de recrutamento do estudo; e (vi) estudos avaliando menos de 3.000 pacientes. O tamanho amostral mínimo de 3.000 pacientes para cada estudo foi determinado para estimar a ocorrência do evento adverso

(≤ 1 por 1.000 anestésias) de acordo com a regra de três tamanhos amostrais (Eypasch et al., 1995).

Quando houve mais de um estudo publicado sobre o mesmo grupo de população estudado, foram extraídos os dados do artigo mais recente e/ou completo.

3.5 Coleta de dados

Dois revisores (F.A.K e L.G.B) independentemente selecionaram os títulos identificados pela pesquisa bibliográfica, extraíram e analisaram os dados dos estudos incluídos. Divergências nos resultados foram resolvidas por discussão em todos os casos.

O desfecho primário avaliado foi a PC perioperatória, definida como PC decorrente de qualquer etiologia (condição clínica do paciente, anestesia ou cirurgia). O desfecho secundário avaliado foi a PC relacionada à anestesia definida pelos autores dos trabalhos incluídos nesta revisão, como um evento atribuído à anestesia de forma total ou parcial.

Países com elevado IDH foram definidos como aqueles com $IDH \geq 0,8$ e com baixo IDH aqueles com $IDH < 0,8$. Como o IDH dos países pode se alterar ao longo do tempo e muitos estudos reportaram os dados ao longo de anos de estudo o IDH de cada estudo foi definido como a média de IDH dos valores do primeiro e último ano de recrutamento. Se o valor de IDH não estava disponível para o ano específico, o valor de referência mais próximo foi utilizado. O período de tempo para avaliação dos resultados foi dicotomizado em dois momentos (período pré 1990 vs período de 1990-2014). Tal distinção

foi adotada devido ao grande avanço quanto às medidas de segurança que emergiram no princípio da década de 1990 nos países com elevado IDH e, após alguns anos, em certos países com baixo IDH. Esse avanço representou uma inovação em diversos serviços de saúde, envolvendo equipamentos e materiais nas salas de operação, como os carrinhos de anestesia, ventiladores mais modernos, aparelhos de monitorização, novas drogas anestésicas e aumento de número de leitos de UTI para adultos e crianças (Cooper et al., 2002; Ivani et al., 2012; Eichhorn et al., 2013).

3.6 Análise estatística

3.6.1 Meta-análise proporcional

Foi adotado o modelo de efeito aleatório para calcular as incidências ponderadas de eventos em todos os estudos para realizar uma meta-análise proporcional usando a análise dos resultado das proporções (DerSimonian & Laid, 1986; El Dib et al., 2013; Gurgel et al., 2014; Barretti et al., 2014).

O tempo e o IDH foram dicotomizados (pré 1990 *versus* período de 1990-2014, e baixo *versus* elevado IDH, respectivamente) para posterior avaliação das incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia. A incidência foi definida como o número de PC por 10.000 anestésias e os dados foram demonstrados com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As diferenças nas proporções foram analisadas pelo teste do qui quadrado (χ^2) para comparar os eventos para cada período de tempo ou IDH de cada país. Quando os dados foram fornecidos em intervalos de tempo (i.e.

06/06/1987 a 06/06/1991), definiu-se o ano correspondente à mediana do período de recrutamento (i.e., mediana:1989).

Uma medida alternativa para quantificar o efeito da heterogeneidade entre os estudos é denominada teste I^2 , que indica a proporção de variabilidade entre estudos resultantes de heterogeneidade ao invés de erros de amostra (Higgins et al., 2003; Higgins & Green, 2005). Valores de $I^2 > 50\%$ sugerem heterogeneidade significativa entre os estudos.

Utilizou-se o software StatsDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, Cheshire, Reino Unido) para avaliar os estudos em uma meta-análise proporcional. Os testes de proporção foram realizados utilizando o *Statistical Analysis System* (SAS) para Windows®, v9.2 (SAS Institute, Cary, NC - EUA). A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

3.6.2 Análise de metarregressão

Realizou-se análise de metarregressão com modelo de efeito fixo para verificar se as incidências de PC modificaram significativamente no decorrer do tempo e também por IDH de cada país (tempo e IDH como variáveis contínuas). O programa estatístico utilizado para análise foi o Stata-13 (StataCorp LP, College Station, Texas - EUA).

4 Resultados

Foram obtidos 3.547 artigos, obtendo-se 79 artigos potenciais na íntegra para análise pormenorizada (Figura 1). Após avaliação, 53 trabalhos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão.

A presente revisão sistemática englobou nesses 53 artigos selecionados, 11.975.964 procedimentos anestésicos realizados em 21 países distribuídos ao redor do mundo, apresentando um total de 9.294 eventos de PC no período perioperatório. As figuras do *forest plots* estão presentes no Apêndice 2. Encontram-se no Apêndice 3 as características e desenhos de cada estudo, sendo a publicação mais antiga de 1952 e a mais recente, de 2014.

Como previsto, a heterogeneidade estatística I^2 apresentou, entre todos os eventos analisados, uma variação mínima de 81,5% até o máximo de 99,0% (Tabela 1).

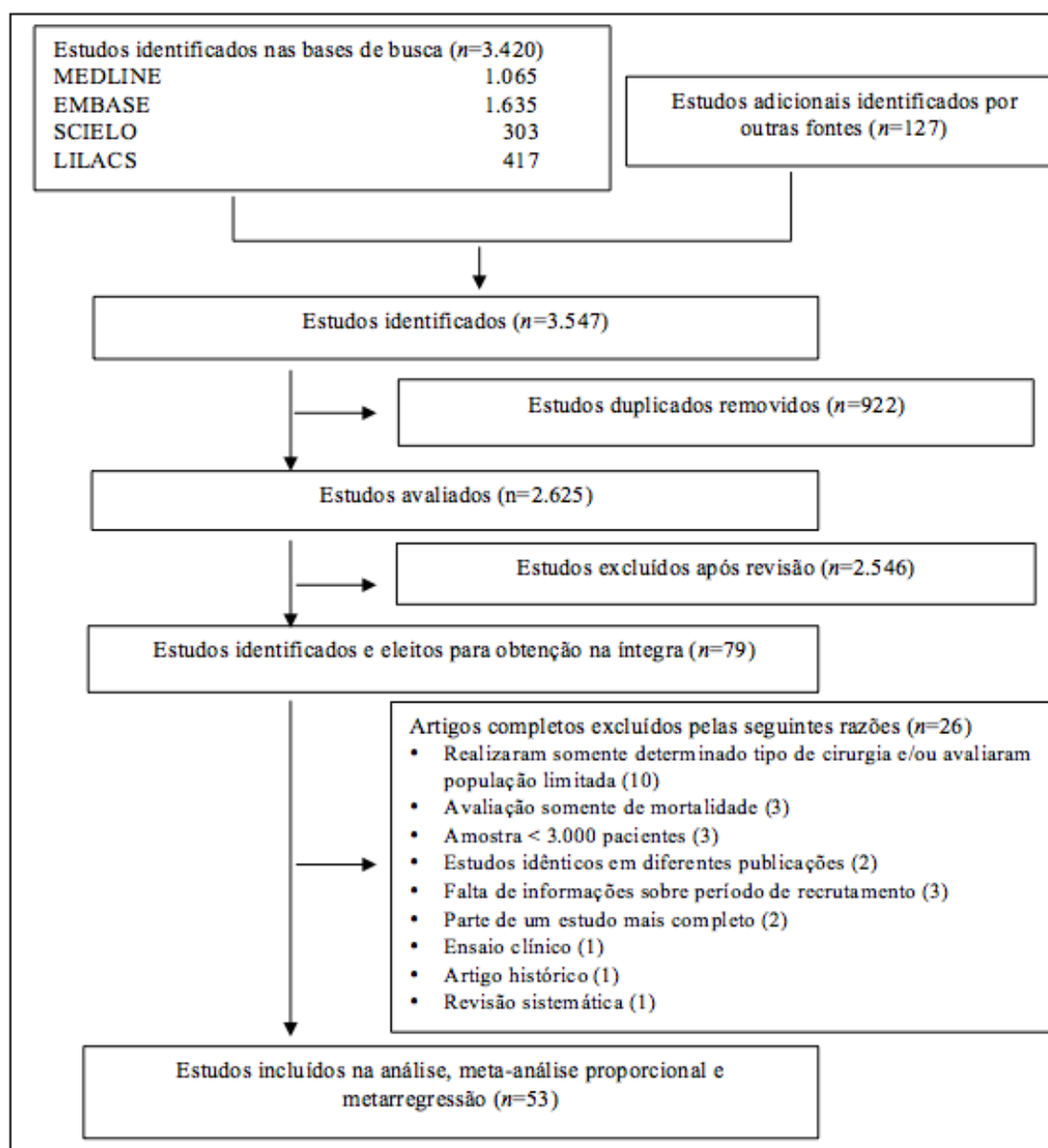


Figura 1 - Fluxograma para seleção de estudos.

4.1 Meta-análise proporcional

As incidências de PC perioperatória reduziram 1,2 vezes nos países com elevado IDH (8,1 por 10.000 anestésias pré 1990 para 6,2 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014; $p < 0,001$) mas aumentaram 1,2 vezes nos países com baixo IDH (16,4 por 10.000 anestésias pré 1990 para 19,9 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014; $p = 0,03$). As incidências de PC perioperatória dos países em desenvolvimento foram duas vezes maiores pré 1990 ($p < 0,003$), e 3,2 vezes maiores no período de 1990-2014 ($p < 0,001$) quando comparadas às incidências dos países desenvolvidos nos respectivos períodos.

Quando comparados os estudos por IDH e pelo período de tempo (pré 1990 *versus* 1990-2014), a meta-análise proporcional mostrou que a incidência de PC relacionada à anestesia decresceu 3,2 vezes nos países desenvolvidos (2,3 por 10.000 anestésias pré 1990 para 0,7 por 10.000 anestésias nas décadas de 1990-2014; $p < 0,001$) mas somente duas vezes nos países com baixo IDH (9,2 por 10.000 anestésias pré 1990 para 4,5 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014, sem significância estatística, $p = 0,14$). As incidências de eventos nos países em desenvolvimento foram quatro vezes maiores antes de 1990 ($p = 0,04$) e 6,4 vezes maiores no período de 1990-2014 ($p < 0,001$) comparando-os com os países desenvolvidos.

As incidências de PC totalmente relacionadas à anestesia reduziram 3,8 vezes em países com elevado IDH (1,9 por 10.000 anestésias pré 1990 para 0,5 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014; $p = 0,03$), mas a redução nos países em desenvolvimento não foi significativa (4,6 por 10.000

anestésias pré 1990 para 1,6 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014; $p=0,83$). Esses eventos não diferiram entre os países com baixo e elevado IDH de forma significativa nem no período pré 1990, bem como no período de 1990-2014.

As incidências de PC parcialmente relacionadas à anestesia nos países desenvolvidos reduziram 4,2 vezes de 2,1 por 10.000 anestésias pré 1990 para 0,5 por 10.000 anestésias no período de 1990-2014 ($p=0,02$). As incidências não diferiram entre os países com elevado e baixo IDH de forma significativa no período de 1990-2014. Países com baixo IDH não foram apresentados pré 1990 e, portanto, as análises por IDH e por tempo não foram realizadas (Tabela 1).

Tabela 1 - Meta-análise proporcional de parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia por período de tempo e por Índice de Desenvolvimento Humano

	Estudos	I^2	Eventos	Pacientes	Meta-análise proporcional por 10.000 anestésias (IC 95%)	Valor de p por subgrupo		
						Elevado vs Baixo IDH	Elevado IDH por período*	Baixo IDH por período*
Parada cardíaca perioperatória								
Pré-1990	25		2.758	2.877.851				
Elevado IDH	22	99,0	2.535	2.803.692	8,1 (5,1 – 11,9)		< 0,001	
Baixo IDH	3	97,7	223	74.159	16,4 (1,5 – 47,1)			0,03
1990-2014	27		6.536	8.993.513				
Elevado IDH	16	97,4	5.374	8.451.660	6,2 (5,1 – 7,4)			
Baixo IDH	11	98,5	1.116	541.853	19,9 (10,9 – 31,7)			
Parada cardíaca relacionada à anestesia								
Pré-1990	14		500	1.824.225			0,04	
Elevado IDH	12	96,6	422	1.763.113	2,3 (1,2 – 3,7)		< 0,001	
Baixo IDH	2	ND	78	61.112	9,2 (2,0 – 21,7)			0,14
1990-2014	18		587	7.547.764				
Elevado IDH	12	93,6	489	7.223.667	0,7 (0,5 – 1,0)			
Baixo IDH	6	88,5	98	324.097	4,5 (2,4 – 7,2)			
Parada cardíaca totalmente relacionada à anestesia								
Pré-1990	5		120	557.967			0,88	
Elevado IDH	4	81,5	116	548.277	1,9 (1,0 – 3,0)		0,03	
Baixo IDH	1	ND	4	9.690	4,6 (1,3 – 10,0)			0,83
1990-2014	11		402	5.783.401				
Elevado IDH	7	93,3	358	5.479.794	0,5 (0,3 – 0,8)			
Baixo IDH	4	86,4	44	303.607	1,6 (0,6 – 3,1)			
Parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia								
Pré-1990	6		217	716.051			ND	
Elevado IDH	6	89,9	217	716.051	2,1 (1,1 – 3,4)		0,02	
Baixo IDH	NR	NR	NR	NR	NR			ND
1990-2014	9		91	1.032.216				
Elevado IDH	5	92,9	42	773.028	0,5 (0,1 – 1,3)			
Baixo IDH	4	92,8	49	259.188	2,8 (0,8 – 6,2)			

IC= intervalo de confiança; IDH= Índice de Desenvolvimento Humano; I^2 = heterogeneidade entre os estudos; NR= não reportado; ND= não disponível; *Pré-1990 versus 1990-2014

4.2 Análise de Metarregressão

4.2.1 Análise por Índice de Desenvolvimento Humano

Quando avaliadas as incidências de PC perioperatórias com o aumento do IDH observou-se uma redução significativa em seus valores ($slope = -2,4071$, IC 95% = $-4,0482$ a $-0,7659$; $p=0,005$; Figura 2).

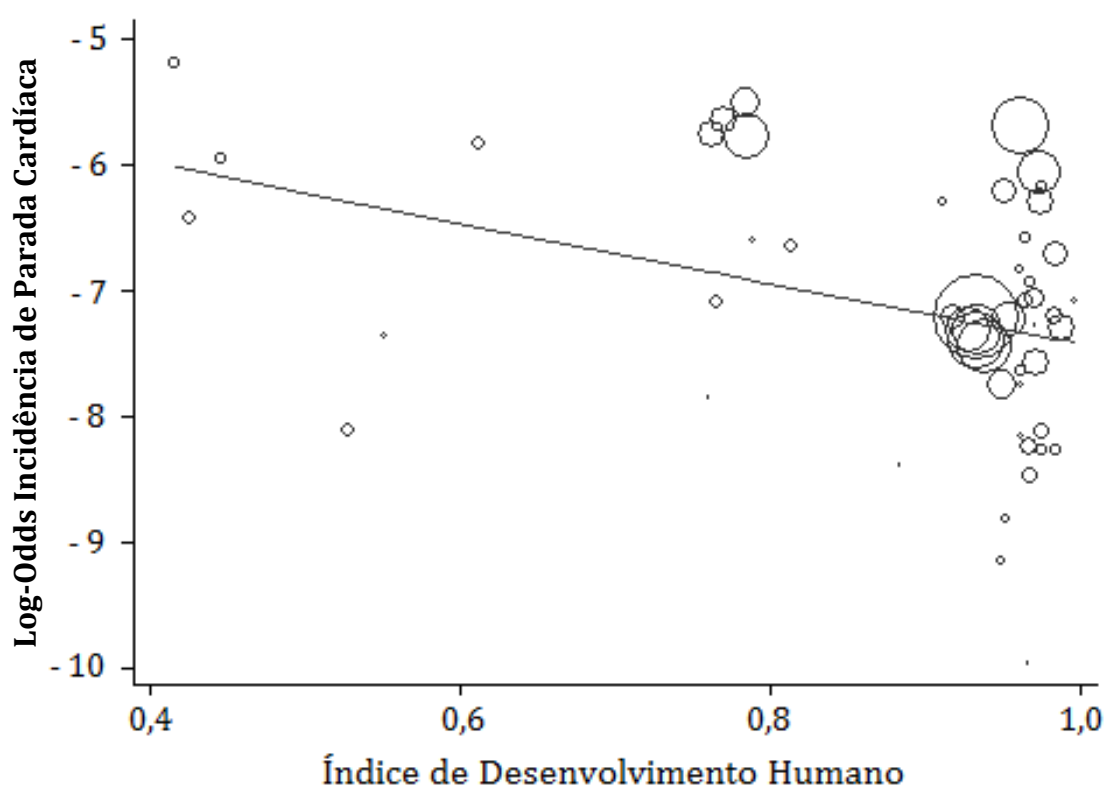


Figura 2 - Metarregressão do *log de odds ratio* de parada cardíaca perioperatória e Índice de Desenvolvimento Humano.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca perioperatória e IDH foi significativa.

Os dados dos estudos avaliados mostraram que há uma correlação significativa entre a redução da incidência de PC relacionada à anestesia e o aumento do IDH dos países ($slope = -3,5729$; IC 95% = $-6,6306$ a $-0,5152$; $p=0,024$; Figura 3).

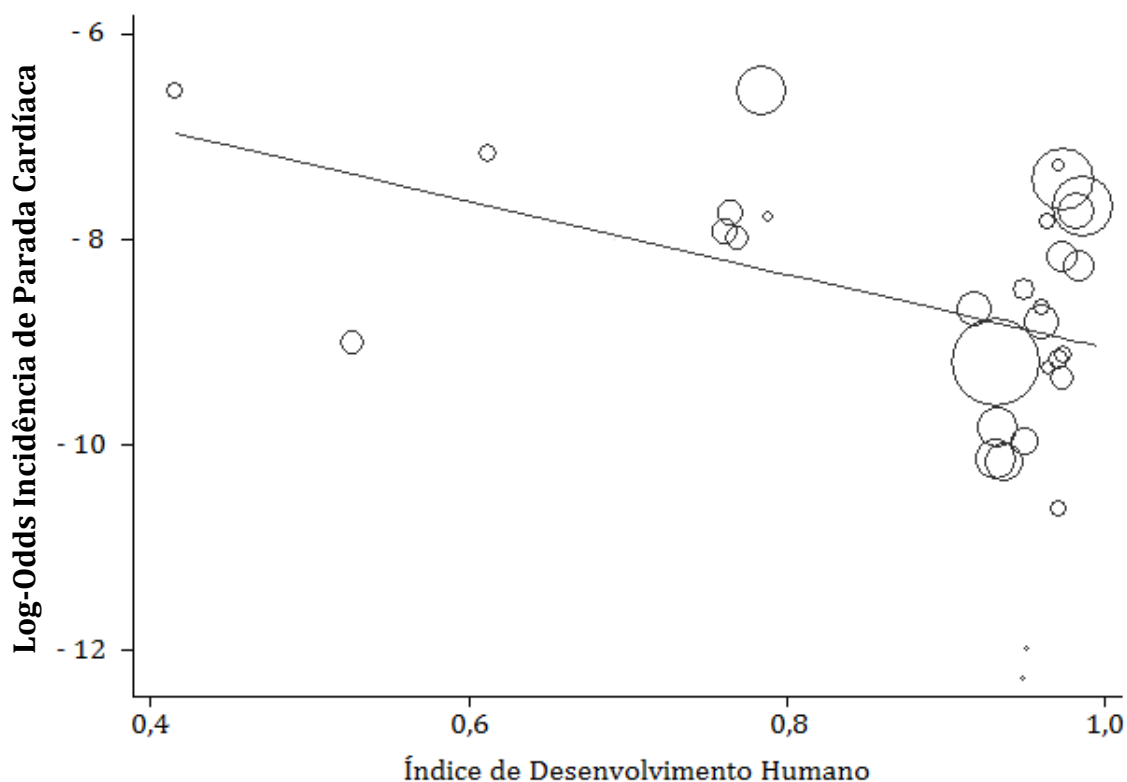


Figura 3 - Metarregressão do *log de odds ratio* da incidência de parada cardíaca relacionada à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca relacionada à anestesia e IDH foi significativa.

No entanto, quando avaliada a relação entre PC totalmente atribuída à anestesia e o IDH não se obteve significância estatística (*slope* = -1,2164, IC 95% = -5,5644 a 3,1316; $p=0,558$; Figura 4). De modo similar, não se mostrou significativa a correlação entre a incidência de PC parcialmente relacionada à anestesia e o IDH (*slope*= -0,7399, IC 95%= -5,3161 a 3,8362; $p=0,729$; Figura 5).

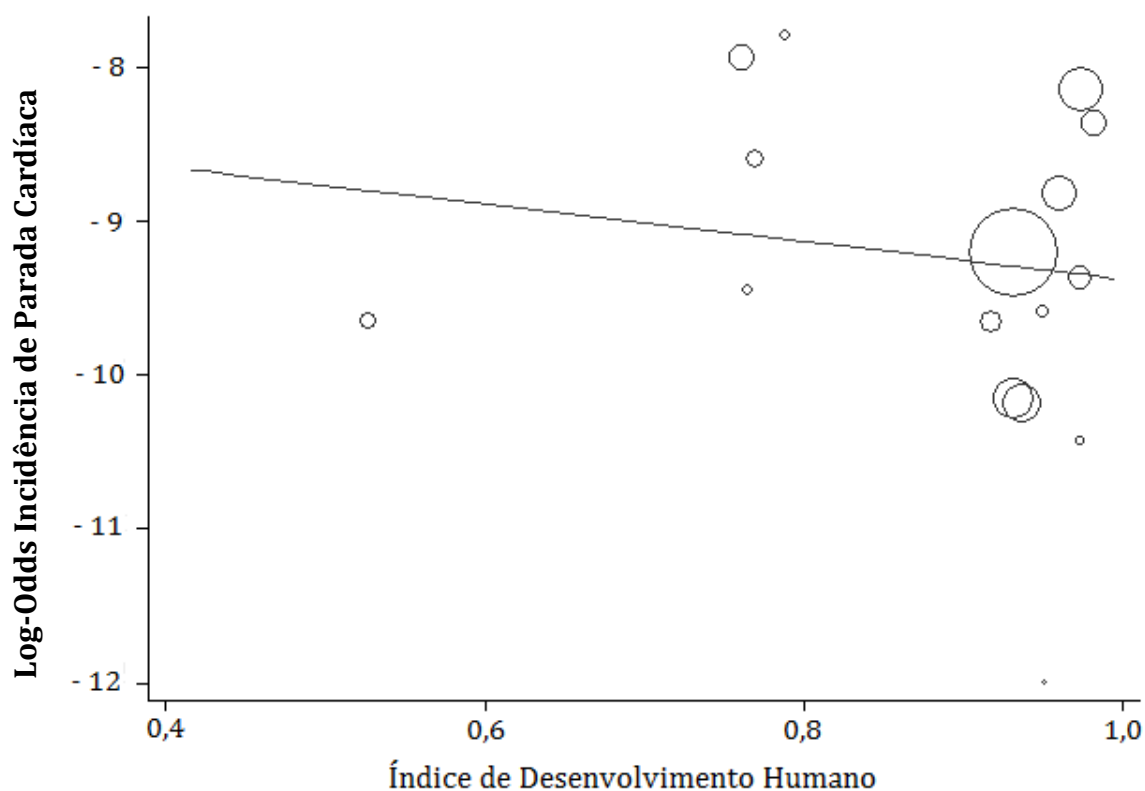


Figura 4 - Metarregressão do *log de odds ratio* da incidência de parada cardíaca totalmente atribuída à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca perioperatória e IDH não foi significativa.

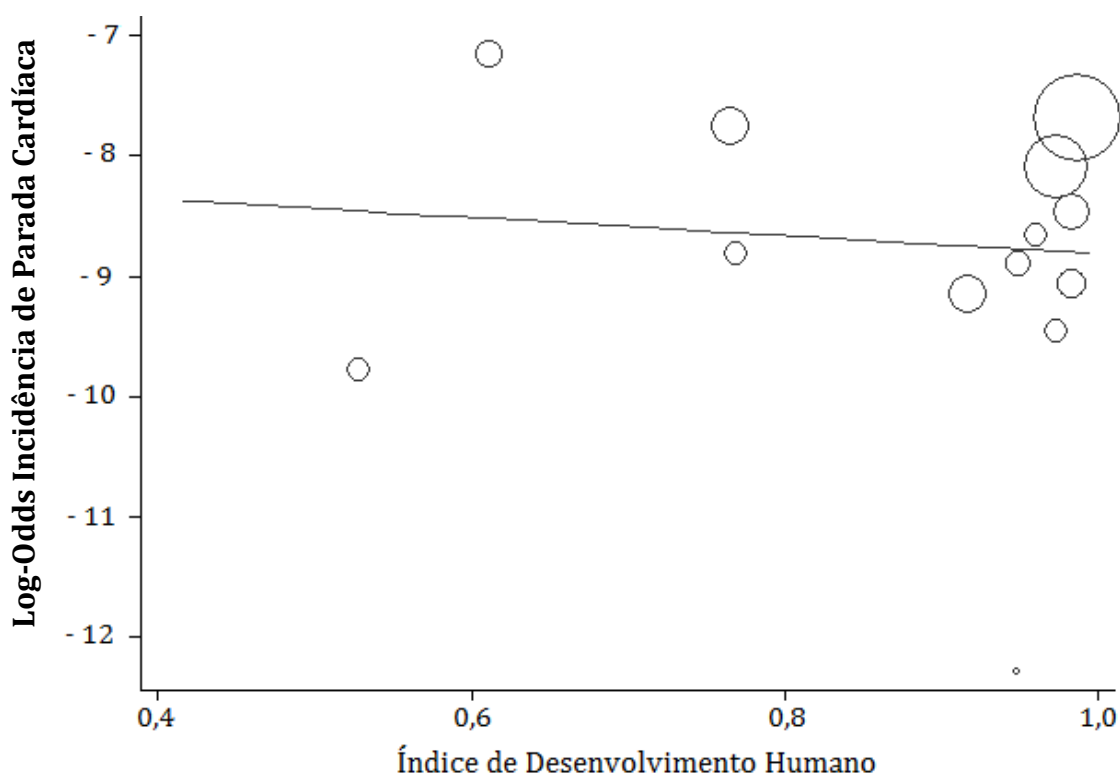


Figura 5 - Metarregressão de *log de odds ratio* da incidência de parada cardíaca parcialmente atribuída à anestesia e Índice de Desenvolvimento Humano.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia e IDH não foi significativa.

4.2.2 Análise por Tempo (ano de estudo)

Após a análise de metarregressão não se observou correlação entre PC perioperatória e o tempo (*slope* = 0,0089, IC 95% = -0,0083 a 0,0262; $p=0,304$; Figura 6).

Os dados dos estudos avaliados na análise de metarregressão não evidenciaram correlação significativa entre PC relacionada à anestesia e tempo (*slope* = -0,0098, IC 95%= -0,0449 a 0,0252; $p=0,304$; Figura 7).

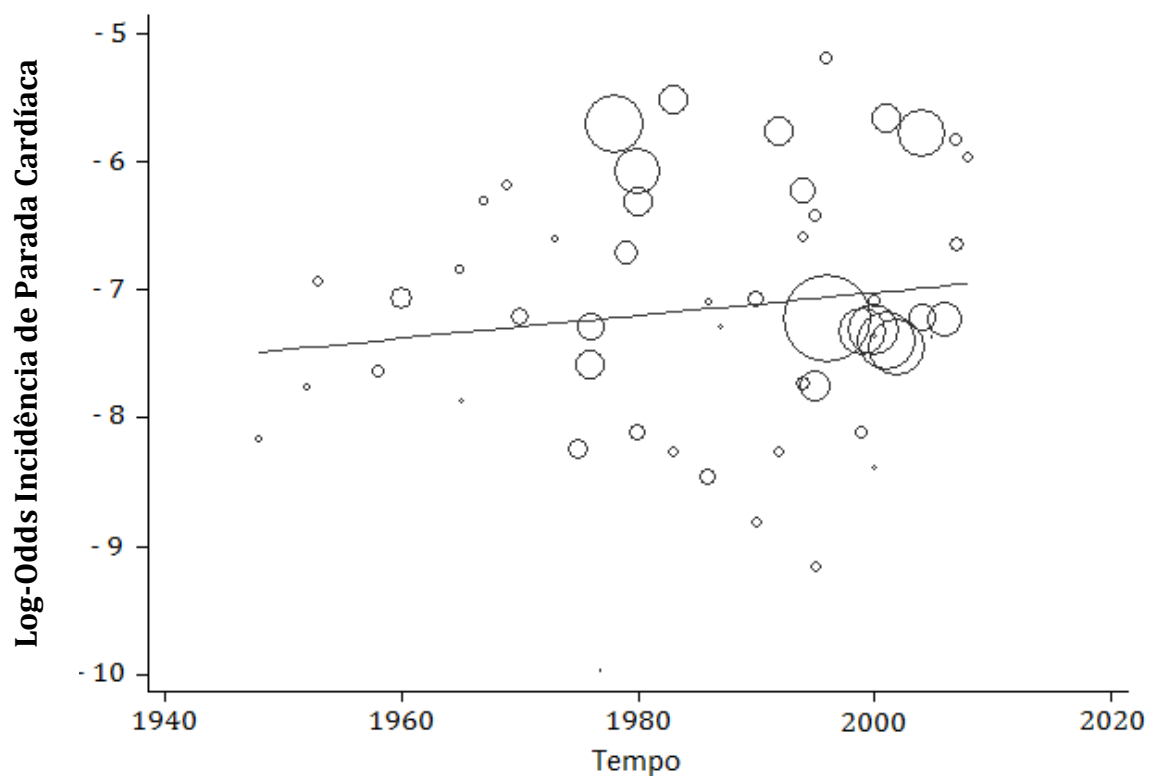


Figura 6 - Metarregressão de *log de odds ratio* da incidência de parada cardíaca perioperatória e tempo.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia e IDH não foi significativa.

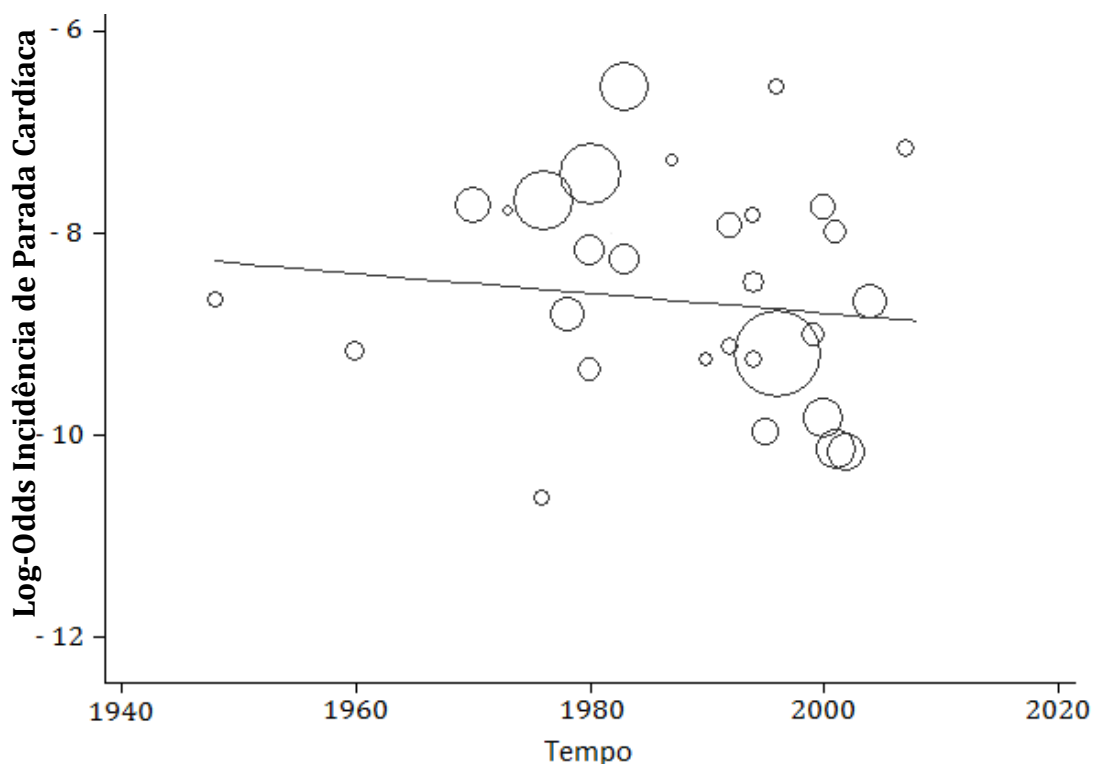


Figura 7 - Metarregressão do *log de odds ratio* de parada cardíaca relacionada à anestesia e tempo.

Cada círculo representa um estudo telescópado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca relacionada à anestesia e anos não foi significativa.

No entanto, quando avaliada a incidência de PC totalmente atribuída à anestesia e o tempo observou-se uma redução estatisticamente significativa, independentemente do IDH (*slope* = -0,0446; IC 95% = -0,0816 a -0,0075; $p=0,021$; Figura 8A). Quando realizada avaliação isolada dos países com elevado IDH comparando a incidência de PC totalmente atribuída à anestesia e o tempo, também se notou redução significativa (*slope* = -0,0501; IC 95% = -0,0852 a -0,0149; $p=0,01$; Figura 8B). No entanto, realizando a mesma análise mas selecionando somente os países com baixo IDH, não se evidenciou redução estatisticamente significativa (*slope* = -0,0533; IC 95% = -0,1579 a 0,0512; $p=0,203$; Figura 8C). A relação entre PC parcialmente relacionada à anestesia e tempo não foi significativa (*slope* = -0,0058, IC 95% = -0,0485 a 0,0369; $p=0,770$; Figura 9).

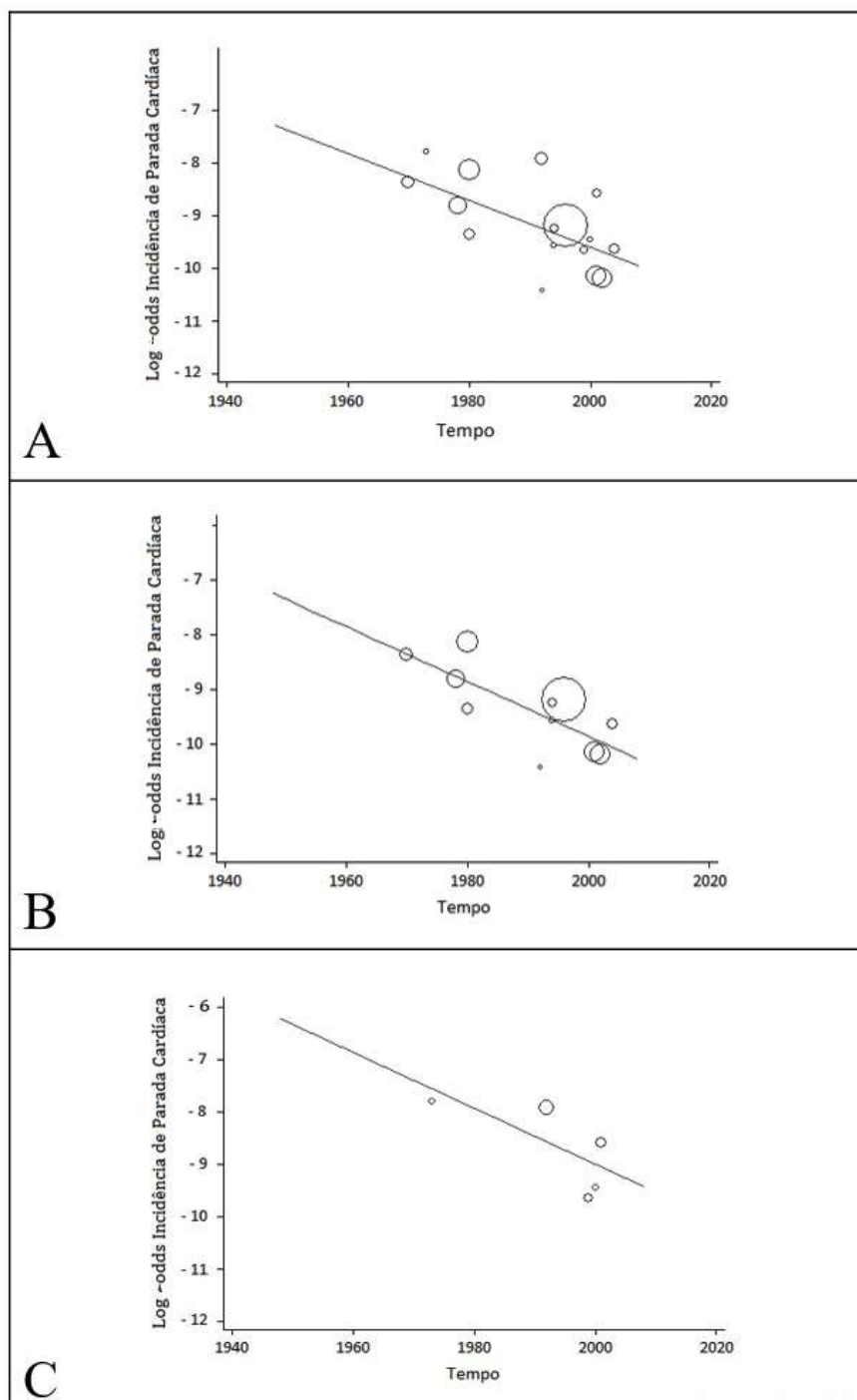


Figura 8 - Metarregressão do *log de odds ratio* de parada cardíaca totalmente relacionada à anestesia e tempo.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. **A:** A análise de todos os estudos independente do IDH foi significativa; **B:** A relação dos países com elevado IDH foi significante; **C:** A relação dos países com baixo IDH não foi significante.

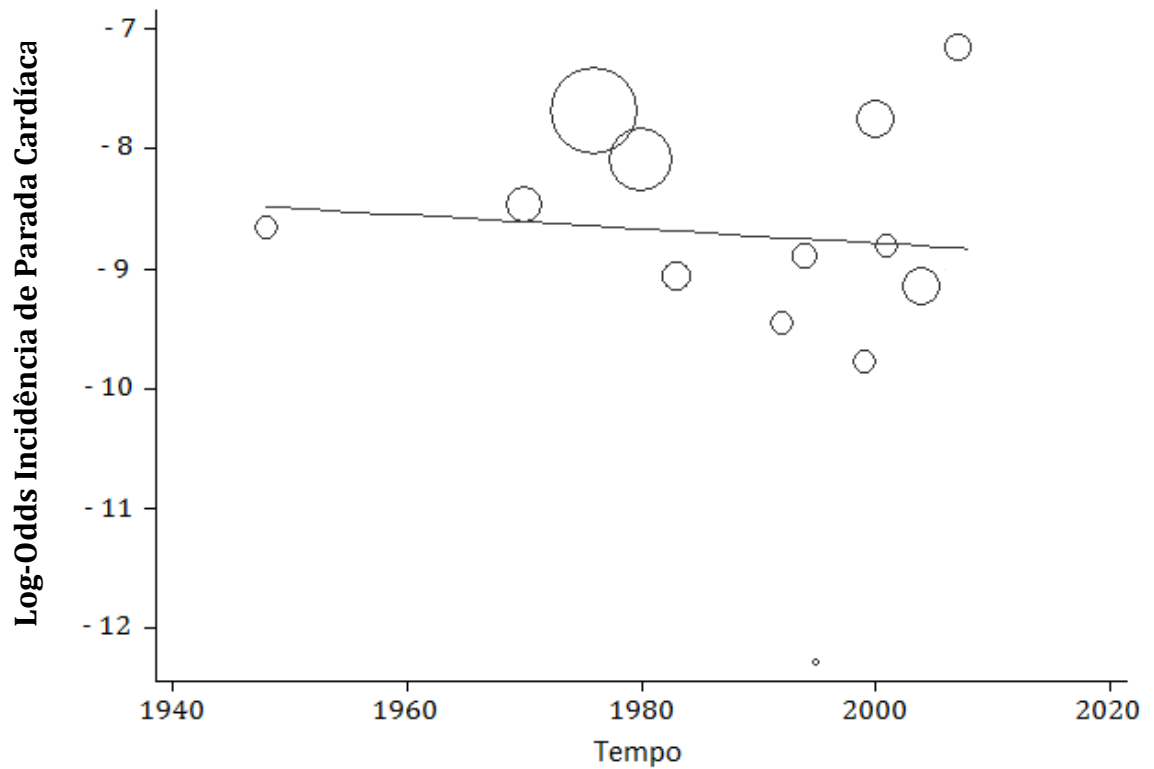


Figura 9 - Metarregressão de *log de odds ratio* da incidência de parada cardíaca parcialmente atribuída à anestesia e tempo.

Cada círculo representa um estudo telescopado por seu peso na análise. A relação entre parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia e IDH não foi significativa.

5 Discussão

5.1 Principais resultados

A realização da revisão sistemática com meta-análise proporcional evidenciou redução de 1,2 vezes nas incidências de PC perioperatória e 3,2 vezes na incidência de PC relacionada à anestesia nos países desenvolvidos; houve aumento das incidências de PC perioperatória em 1,2 vezes dos países em desenvolvimento sem redução estatisticamente significativa das incidência de PC relacionada à anestesia quando comparados os períodos pré 1990 e de 1990-2014. Por meio da análise de metarregressão evidenciou-se uma redução estatisticamente significativa na incidência de PC perioperatória e relacionada à anestesia com o aumento do IDH dos países, mas não ao longo dos anos. Houve uma redução significativa da incidência de PC totalmente atribuídas à anestesia ao longo dos anos especialmente nos países desenvolvidos.

5.2 Relação com a literatura

Em contraste com uma metarregressão (Bainbridge et al., 2012) envolvendo 9.543.030 procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral, que demonstrava um declínio da incidência de PC perioperatória ao longo do tempo, a presente revisão que contempla um total de 11.975.964 anestésias sem restrições quanto à técnica anestésica empregada, não confirma a mesma relação. Entre outros diferenciais o presente estudo incluiu a plataforma EMBASE para aquisição dos trabalhos primários e geração dos dados para análise.

Trabalhos realizados nos últimos anos têm apontado uma incidência global de PC perioperatória relacionada à anestesia de 0,5-1 a cada 10.000 procedimentos anestésicos (Zuercher & Ummenhofer, 2008). No presente estudo, a incidência em países desenvolvidos, decorrentes de fator anestésico, no período de 1990-2014 aproxima-se de 0,7 por 10.000 anestésias, enquanto no mesmo período, os países em desenvolvimento apresentam incidência de 4,5 por 10.000 anestésias, denotando a discrepância entre as condições sócioeconômicas entre os países e seu impacto no cenário perioperatório, refletindo em uma maior incidência de PC.

A incidência de PC relacionada à anestesia reduziu significativamente com o aumento do IDH. A presença da incidência de PC mais baixas em países desenvolvidos em comparação aos em desenvolvimento e o declínio mais acentuado da PC relacionada à anestesia nos países com elevado IDH demonstram o grande esforço e avanço quanto à segurança do paciente submetido à anestesia nesses países. Esse aperfeiçoamento e preocupação quanto à minimização de efeitos adversos perioperatórios foram preconizados no início da década de 1990 provenientes de uma série de medidas adotadas que incluem técnicas de monitoramento perioperatório tal como capnografia, oximetria de pulso e bloqueio neuromuscular. Apesar do desenvolvimento da oximetria de pulso e capnografia no início da década de 1970, seu uso não era rotineiro em países com elevado IDH até a década passada (Cheney et al., 2006). Infelizmente, até hoje, seu uso ainda não se apresenta de rotina em alguns países com baixo IDH (Walker & Wilson, 2008; Ivani et al., 2012; Hodges et al., 2007). Além disso, o desenvolvimento e padronização de medicações, criação e divulgação de programas de treinamentos, *guidelines*,

checklists e abordagens sistemáticas possibilitaram esse avanço rumo à redução de erros (Cooper & Gaba, 2002; Ivani et al., 2012; Eichhorn, 2013). O período obrigatório de monitorização e recuperação pós anestésica seguido de todos os tipos de anestesia também tende a minimizar a ocorrência de eventos adversos perioperatórios. Para os pacientes instáveis e de alto risco, a monitorização contínua em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pode reduzir a morbimortalidade relacionada à anestesia (Brodner et al., 1998; Jin & Chung, 2001).

De acordo com Eichhorn (2013), os desafios dos países desenvolvidos quanto à segurança dos pacientes submetidos à anestesia remetem à consolidação das práticas e condutas consagradas, busca contínua por melhorias e aperfeiçoamento, bem como disseminação e facilitação da aplicação das mesmas em demais países sendo estes desenvolvidos ou não.

Uma revisão realizada recentemente (Staender et al., 2011) evidenciou que medidas como relatórios de incidentes críticos, treinamentos simulados, padronização de drogas e suas apresentações, *checklists* dos procedimentos cirúrgicos e anestésicos podem promover avanços quanto à segurança relacionada à anestesia. Os autores ressaltam a importância de sua implementação tanto em centros de ensino como no setor assistencial. A falta de aplicação prática associada à falta de conhecimento conduz para ocorrência de incidentes críticos, particularmente em eventos raros como a PC perioperatória (Arbous et al., 2005).

Em estudo canadense, a metarregressão pelo tempo mostrou que apesar do aumento do número de pacientes com perfil de alto risco anestésico cirúrgico, evidenciado pelo aumento na classificação ASA ao decorrer das

décadas, a mortalidade perioperatória e relacionada à anestesia declinaram ao longo do tempo (Bainbridge et al., 2012). De acordo com esses autores, esse declínio pode ser um indicador dos esforços para o avanço da segurança do paciente no período perioperatório, particularmente nos países com elevado IDH. Esses resultados também podem advir do desenvolvimento das práticas cirúrgicas e novos equipamentos, avanços no manejo de reposição volêmica e de hemoderivados além do aperfeiçoamento dos cuidados no período crítico pós operatório (Bainbridge et al., 2012).

No entanto, as incidências de PC relacionadas à anestesia e perioperatórias permanecem 6,4 e 3,2 vezes mais elevadas, respectivamente, em países com baixo IDH comparados aos desenvolvidos entre o período de 1990-2014. A existência de comorbidades prévias como sepse, falência de múltiplos órgãos e trauma, que ocorrem com maior incidência em países com baixo desenvolvimento, certamente influenciaram as incidências de PC perioperatória (Krug et al., 2002; Peden et al., 2004; Angus et al., 2006; Braz et al., 2006; Nunes et al., 2014). Portanto, as comorbidades prévias dos pacientes parecem ser o principal fator contribuinte para a maior incidência de PC perioperatória reportada por autores em países em desenvolvimento (Braz et al., 2006). Estudo realizado em um país com baixo IDH evidenciou que muitos pacientes chegam às salas de cirurgia sem a otimização de suas comorbidades (Nunes et al., 2014). Além disso, a falta de *staff* treinado, monitorização essencial, infraestrutura mínima para segurança e baixo número de cirurgias também contribuem para elevadas incidências nesses países (Hodges et al., 2007; Kushner et al., 2010).

5.3 Limitações do estudo

Os resultados desta revisão devem ser interpretados com as limitações dos dados. Os diferentes desenhos de estudo, incluindo populações cirúrgicas distintas (e.g., exclusão de pacientes ASA V ou de pacientes pediátricos), tempo de análise (i.e., intraoperatório, primeiras 24h de pós-operatório ou 7 dias de pós operatório) e tipos de cirurgia (exclusão de cirurgias cardíacas, de trauma ou de procedimentos obstétricos) contribuíram para substancial heterogeneidade em todas as análises. Muitos estudos foram baseados em modelos observacionais, outros por meio de registros de voluntários, dados de instituições únicas e de pesquisas nacionais. Para minimizar o viés de seleção foram utilizados estudos com o mínimo de 3.000 pacientes e mensuradas as tendências ao longo do tempo e por IDH. Apesar de alguns estudos incluídos apresentarem diversas variáveis incontroláveis (diversidades clínicas e metodológicas), foi utilizado o modelo de efeito aleatório para melhor expressar o peso de cada estudo inserido na meta-análise. Alguns estudos relevantes prévios à data de pesquisa não incorporados nas fontes de pesquisa ou não publicados em periódicos indexados não puderam ser avaliados. A subnotificação de PC perioperatória e relacionada à anestesia é citada como fator limitante de muitos estudos, particularmente dos países com baixo IDH. A grande disparidade quanto à definição de PC relacionada à anestesia e mortalidade remete à necessidade de se desenvolver um consenso com a finalidade de se padronizar essas entidades. (Lagasse et al., 2002; Deshpande et al., 2011).

Apesar dos resultados apresentarem avanços dos países com elevado IDH quanto aos cuidados dos pacientes durante as cirurgias e anestésias, revisões subsequentes de epidemiologia sobre PC perioperatória e relacionada à anestesia devem ser realizadas ao longo do tempo para se prover contínua avaliação das práticas de segurança em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Esforços globais e colaboração mútua devem prover avanços na segurança perioperatória e reduzir o hiato existente entre os sistemas de saúde.

6 Conclusão

De acordo com a meta-análise proporcional houve um declínio claro e consistente nas incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia em países com elevado IDH. Constatou-se, ainda, na análise dos países com baixo IDH, um aumento significativo na incidência de PC perioperatória quando comparados os períodos pré 1990 *versus* 1990-2014. Assim, as incidências de PC perioperatória e relacionada à anestesia permanecem 3,2 e 6,4 vezes mais elevadas, respectivamente, em países com baixo IDH em comparação aos com elevado IDH na análise período de 1990-2014.

Por meio da análise de metarregressão demonstrou-se uma redução na incidência de PC perioperatória e relacionada à anestesia com o aumento do IDH dos países, mas não ao longo dos anos.

Portanto, esta revisão observou um progresso na análise de PC perioperatória relacionada ou não à anestesia em países desenvolvidos ao longo das décadas, com maior declínio quando comparado aos países em desenvolvimento. No entanto, mais recursos devem ser investidos em termos de *staff*, equipamentos, recomendações e *checklists* devendo ser associados à colaboração de cada instituição governamental cabível e à assistência proveniente de países desenvolvidos para diminuir o hiato existente entre os sistemas de saúde dos países com baixo e elevado IDH.

7 Referências

An JX, Zhang LM, Sullivan EA, Guo QL, Williams JP. Intraoperative cardiac arrest during anesthesia: a retrospective study of 218,274 anesthetics undergoing non-cardiac surgery. *Chin Med J*. 2011;124:227-32.

Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6:207-12.

Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102:257-68.

Aroonpruksakul N, Raksakiatisak M, Thapenthai Y, Wangtawesaup K, Chaiwat O, Vacharaksa K, et al. Perioperative cardiac arrest at Siriraj hospital between 1999-2001. *J Med Assoc Thai*. 2002;3:993-9.

Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1075-81.

Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:445.

Biboulet P, Aubas P, Dubourdieu J, Rubenovitch J, Capdivilla X, d'Athis F. Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. *Can J Anesth*. 2001;48:326-32.

Braz JRC, Silva ACM, Carlos E, Nascimento Jr P, Vianna PTG, Castiglia YMM, et al. Parada cardíaca durante anestesia em Hospital Universitário de atendimento terciário (1988 a 1996). *Rev Bras Anestesiol*. 1999;49:257-62.

Braz LG, Braz DG, Cruz DS, Fernandes LA, Módolo NS, Braz JR. Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:999-1006.

Braz LG, Módolo NS, do Nascimento P Jr, Bruschi BA, Castiglia YM, Ganem EM, et al. Perioperative cardiac arrest: a study of 53718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth*. 2006;96:569-75.

Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:228-34.

Cheney FW, Posner KL, Lee LA, Caplan RA, Domino KB. Trends in anesthesia-related death and brain damage: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006;105:1081-6.

Chopra V, Bovill JG, Spierdijk J. Accidents, near accidents and complications during anaesthesia. A retrospective analysis of a 10-year period in a teaching hospital. *Anaesthesia*. 1990;45:3-6.

Chu KM, Ford N, Trelles M. Operative mortality in resource-limited settings: the experience of *Medicins Sans Frontiers* in 13 countries. *Arch Surg*. 2010;145:721-5.

Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Wolkenstein C. A survey of 112,000 anaesthetics at one teaching hospital (1975-83). *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:22-31.

Cooper JB, Gaba D. No myth: anesthesia is a model for addressing patient safety. *Anesthesiology*. 2002;97:1335-7.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.

Desalu I, Kushimo O, Akinlaja O. Adherence to CPR guidelines during perioperative cardiac arrest in a developing country. *Resuscitation*. 2006;69:517-20.

Deshpande JK. Cause and effect or conjecture? A call for consensus on defining "anesthesia-related mortality". *Anesth Analg*. 2011;112:1259-61.

Eichhorn JH. Review article: practical current issues in perioperative patient safety. *Can J Anaesth*. 2013;60:111-8.

El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013;28:870-6.

Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 1995;311:619-20.

Goswami S, Brady JE, Jordan DA, Li G. Intraoperative cardiac arrests in adults undergoing noncardiac surgery: incidence, risk factors, and survival outcome. *Anesthesiology*. 2012;117:1018-26.

Gupta S, Naithani U, Brajesh SK, Pathania VS, Gupta A. Critical incident reporting in anaesthesia: a prospective internal audit. *Indian J Anaesth.* 2009;53:425-33.

Gurgel SJ, El Dib R, do Nascimento P Jr. Enhanced recovery after elective open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a complementary overview through a pooled analysis of proportions from case series studies. *PLoS One.* 2014;9:e98006

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:557-60.

Higgins JPT, Green S. Assessment of study quality. In: *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.5.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005. (The Cochrane Library, 3).

Hodges SC, Mijumbi C, Okello M, McCormick BA, Walker IA, Wilson IH. Anaesthesia in developing countries: defining the problems. *Anaesthesia.* 2007;62:4-11.

Ivani G, Walker I, Enright A. Safe perioperative pediatric care around the World. *Pediatr Anesth.* 2012;22:947-51.

Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth.* 2001;87:608-24.

Kawashima Y, Seo N, Morita K, Irita K, Iwao Y, Tsuzaki K, et al. Anesthesia related mortality and morbidity in Japan (1999). *J Anesth.* 2002;16:319-31.

Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, Morita K, Irita K, Iwao Y. Anesthesia-related mortality e morbidity over a 5-year period in 2.363.038 patients in Japan. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:809-17.

Keenan RL, Boyan CP. Decreasing frequency of anesthetic cardiac arrests. *J Clin Anesth*. 1991;3:354-7.

Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 300-28.

Kushner AL, Cherian MN, Noel L, Spiegel DA, Groth S, Etienne C. Addressing the Milenium Development Goals from a surgical perspective: essential surgery and anesthesia in 8 low – and middle – income countries. *Arch Surg*. 2010;145:154-9.

Lagasse RS. Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology*. 2002;97:1609-17.

Minuck M. Cardiac arrests in the operating room: part I (1965-1974). *Can Anaesth Soc J*. 1976;23:357-65.

Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, Peters KR, Tinker JH, Romberg DJ, et al. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. *Anesthesiology*. 2002;97:108-15.

Nunes JC, Braz JRC, Oliveira TS, de Carvalho LR, Castiglia YMM, Braz LG. Intraoperative and anesthesia-related cardiac arrest and its mortality in older

patients: a 15-year survey in a tertiary teaching hospital. PLoS One. 2014;9:e104041.

Peden MM, Scurfield R, Sler D. World Health Organization, Statistical Annex. World report on road traffic injury prevention. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 189-94.

Ruiz Neto PP, Amaral RVG. Parada cardíaca durante a anestesia em um complexo hospitalar. Estudo descritivo. Rev Bras Anesthesiol. 1986;36:149-58.

Safe Surgery. Programa da Organização Mundial de Saúde. WHO Guideline for Safe Surgery [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [acesso 01 agosto 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/>

Sprung J, Warner ME, Contreras MG, Schroeder DR, Beighley CM, Wilson GA, et al. Predictor of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology. 2003;99:259-69.

Staender SE, Mohajan RP. Anesthesia and patient safety: have we reached our limits? Curr Opin Anesthesiol. 2011;24:349-53.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000; 283:2008-12.

Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G. Complications associated with anaesthesia - a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:336-44.

United Nations Development Programme. Human Development Report 2014. [Internet]. New York; 2014. [acesso 3 janeiro 2015]. Disponível em: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-report-2014>

Walker IA, Wilson IH. Anaesthesia in developing countries—a risk for patients. *Lancet*. 2008;371:968-9.

Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al., *Lancet*. 2008;372:139-44.

Zuercher M, Ummenhofer W. Cardiac arrest during anesthesia. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:269-74.

8 Apêndice suplementar

Parada cardíaca perioperatória e relacionada à anestesia: revisão sistemática com meta-análise proporcional e análise de metarregressão.

Apêndice 1 - Estratégia de busca para Pubmed e Embase realizada no dia dois de outubro de 2014

(Anaesthesia-related mortality OR Anesthesia-related mortality OR Anaesthesia-related cardiac arrest OR Anesthesia-related cardiac arrest OR ((cardiac arrest OR heart arrest OR Asystole OR Asystoles OR Cardiopulmonary arrest) **AND** (anaesthesia OR anesthesia))) **AND** (cross-sectional OR cross-sectional study OR cross-sectional studies OR crossectional study OR crossectional studies OR cross sectional study OR cross sectional studies OR prospective OR retrospective OR prospective design OR retrospective design OR prospective study OR prospective studies OR retrospective study OR retrospective studies OR case series OR review).

Apêndice 2- Forest plots

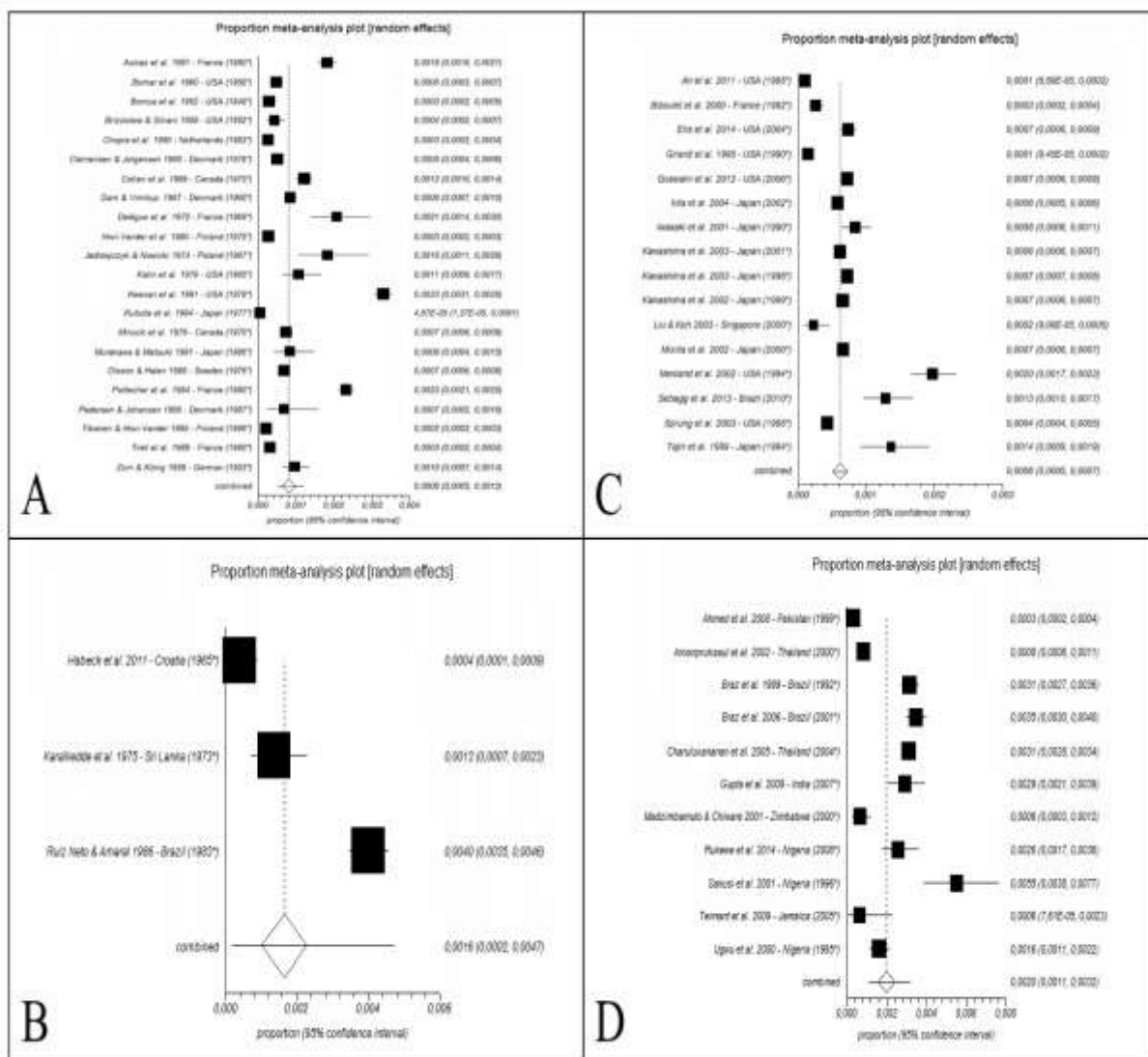


FIGURA 1 - Análise dos resultados das proporções com efeito aleatório de parada cardíaca perioperatória. A – Elevado IDH pré 1990: 0,000813 (IC 95%: 0,000506 a 0,001194); B – Baixo IDH pré 1990: 0,001644 (IC 95%: 0,000154 a 0,004712); C – Elevado IDH 1990-2014: 0,000618 (IC 95%: 0,00051 a 0,000736); D – Baixo IDH 1990-2014: 0,001994 (IC 95%: 0,001089 a 0,003169).

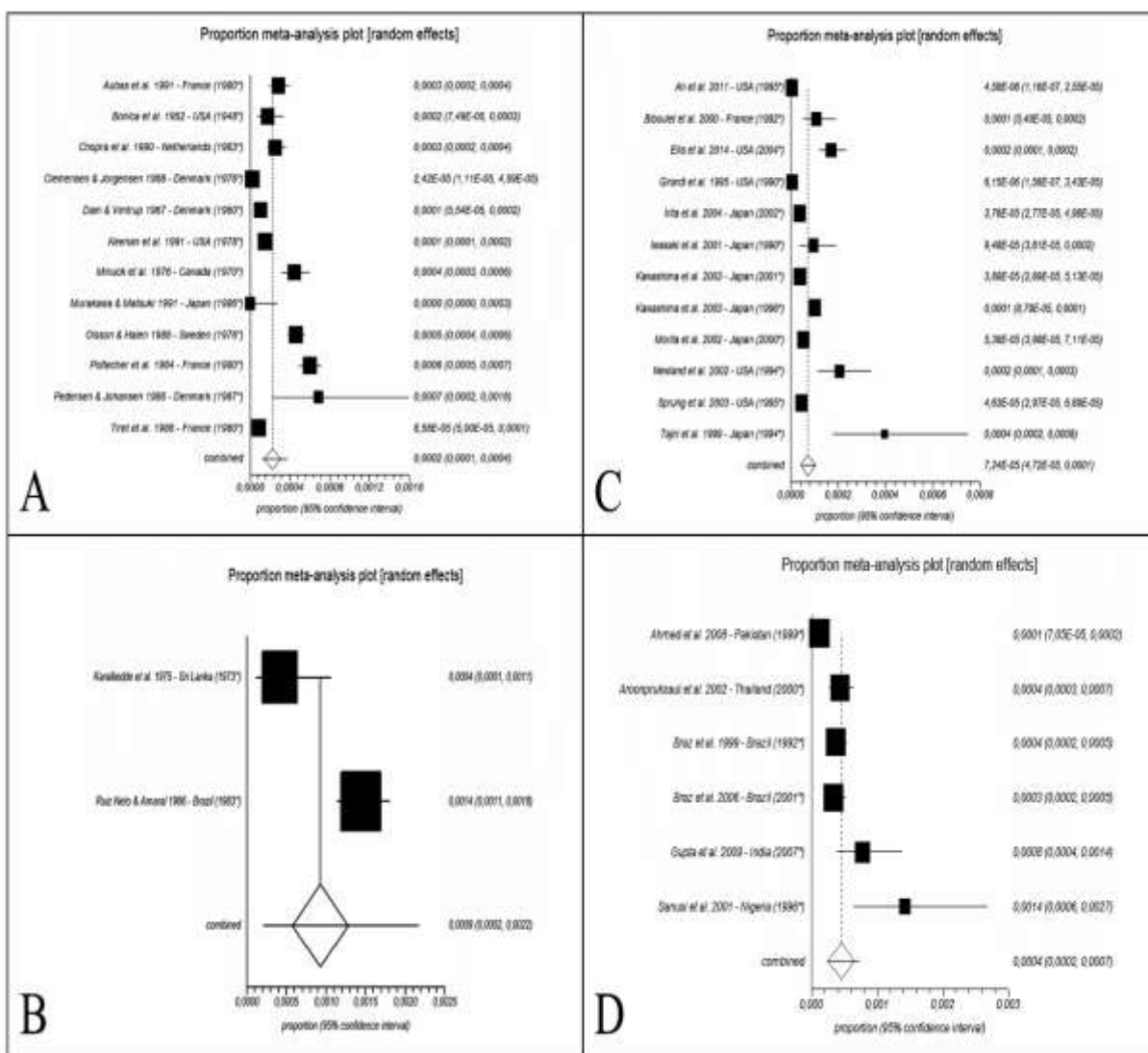


FIGURA 2 - Análise dos resultados das proporções com efeito aleatório de parada cardíaca relacionada à anestesia. A – Elevado IDH pré 1990: 0,000226 (IC 95%: 0,000117 a 0,000371); B – Baixo IDH pré 1990: 0,000925 (IC 95%: 0,000203 a 0,00217); C – Elevado IDH 1990-204: 0,000072 (IC 95%: 0,000047 a 0,000103); D – Baixo IDH 1990-2014: 0,000449 (IC 95%: 0,000241 a 0,000722).

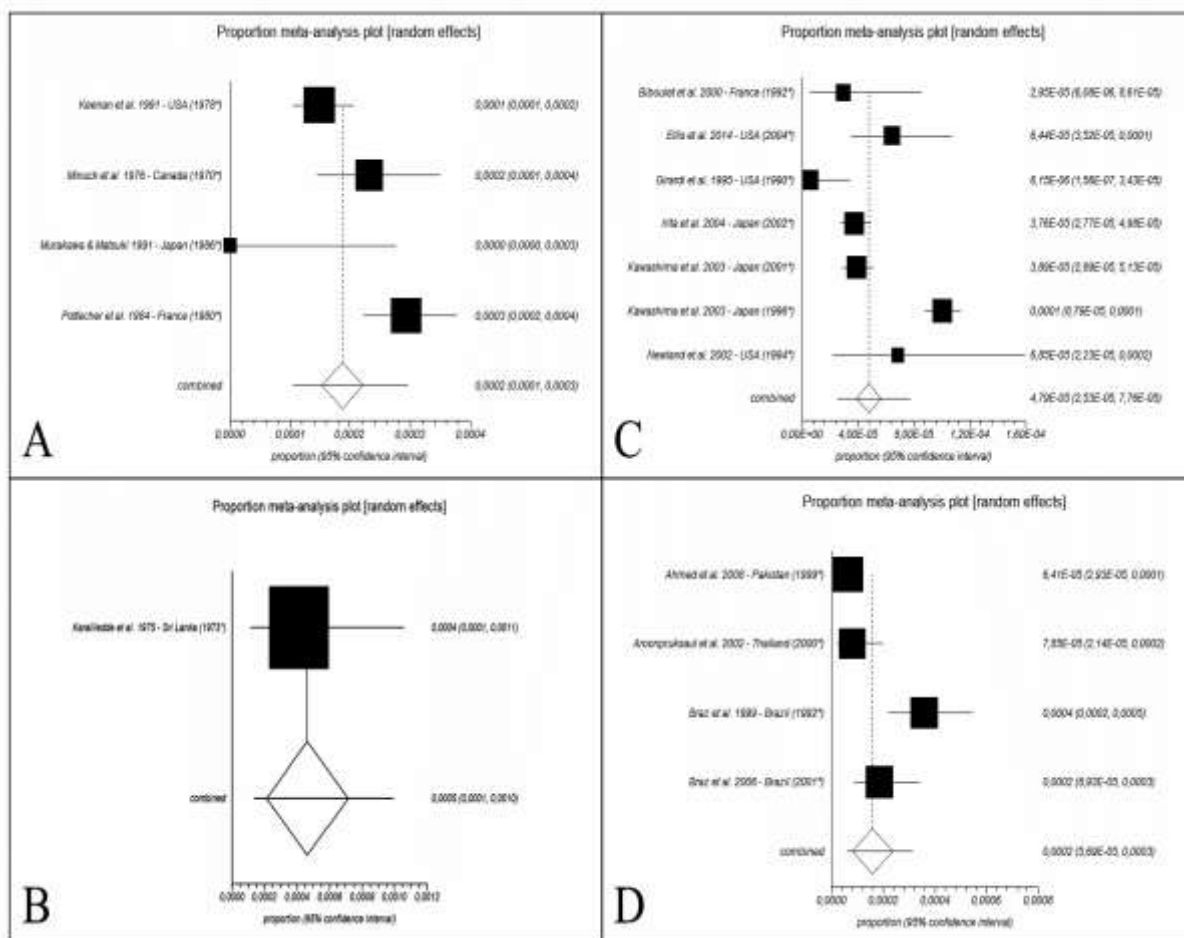


FIGURA 3 - Análise dos resultados das proporções com efeito aleatório de parada cardíaca totalmente relacionada à anestesia. A – Elevado IDH pré 1990: 0,00188 (IC 95%: 0,00104 a 0,00297); B – Baixo IDH pré 1990: 0,000463 (IC 95%: 0,000134 a 0,00099); C – Elevado IDH 1990-2014: 0,000048 (IC 95%: 0,000025 a 0,000078); D – Baixo IDH 1990-2014: 0,000158 (IC 95%: 0,000057 a 0,000311).

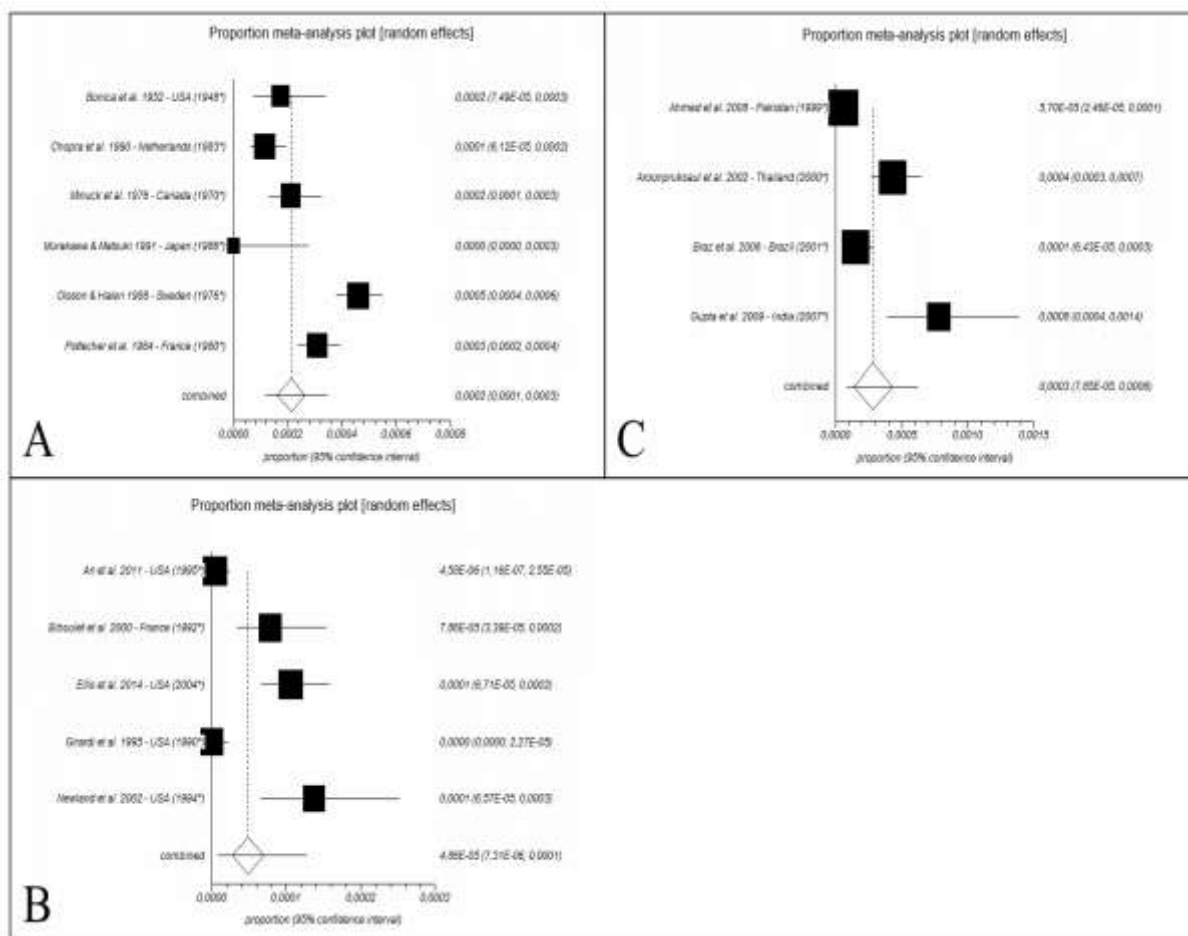


FIGURA 4 - Análise dos resultados das proporções com efeito aleatório de parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia. A – Elevado IDH pré 1990: 0,000213 (IC 95%: 0,000113 a 0,000345); B – Elevado IDH 1990-2014: 0,000049 (IC 95%: 0,000007 a 0,000126); C – Baixo IDH 1990-2014: 0,000285 (IC 95%: 0,000078 a 0,000619).

Apêndice 3 - Tabela geral com descrição dos trabalhos e referências

Autor e ano de publicação	Fonte de dados e anos de estudo	Mediana Ano	Média IDH	Desfecho primário	Peso %	Parada cardíaca	Pacientes	Exclusão
Ahmed et al.¹ 2008	hospital universitário único auditoria – Paquistão 1992-2006	1999	0,527	parada cardíaca na SO e SRPA	1: 9,4 2: 19,1 3: 27,1 4: 27,0	1: 42 2: 17 3: 9 4: 8	140.384	cirurgia cardíaca
An et al.² 2011	hospital universitário único banco de dados - EUA 1989-2001	1995	0,949	parada cardíaca na SO	1: 6,5 2: 8,7 4: 20,6	1: 23 2: 1 4: 1	218.274	cirurgia cardíaca pacientes menores de 20 anos
Aroonpruksaul et al.³ 2002	hospital único questionário – Tailândia 1999-2001	2000	0,765	parada cardíaca até 2d	1: 9,3 2: 18,3 3: 24,0 4: 25,7	1: 42 2: 22 3: 4 4: 18	50.952	-
Aubas et al.⁴ 1991	hospital universitário único revisão de prontuários – França 1983-1987	1985	0,974	parada cardíaca na SO e SRPA	1: 4,6 2: 8,7	1: 186 2: 29	102.468	-
Biboulet et al.⁵ 2001	hospital universitário único banco de dados – França 1989-1995	1992	0,974	parada cardíaca até 12h	1: 6,1 2: 7,5 3: 11,8 4: 19,5	1: 26 2: 11 3: 3 4: 8	101.769	pacientes ASA V
Bomar et al.⁶ 1960	hospital geral único ND - EUA 1956-1960	1958	0,961	parada cardíaca na SO	1: 4,6	1: 33	68.918	-
Bonica⁷ 1952	três hospitais gerais estatísticas dos hospitais - EUA 1945-1950	1948	0,961	parada cardíaca na SO	1: 4,5 2: 8,2 4: 15,8	1: 13 2: 8 4: 8	46.100	-
Braz et al.⁸ 1999	hospital universitário terciário banco de dados - Brasil 1988-1996	1992	0,769	parada cardíaca na SO e SRPA	1: 9,4 2: 18,6 3: 24,6	1: 184 2: 21 3: 21	58.553	-
Braz et al.⁹ 2006	hospital universitário terciário banco de dados - Brasil 1996-2005	2001	0,761	parada cardíaca na SO e SRPA	1: 9,3 2: 18,4 3: 24,2	1: 186 2: 18 3: 10	53.718	-

					4: 25,8	4: 8		
Brizzolara & Silvani¹⁰ 1958	hospital único ND - EUA 1946-1957	1952	0,961	parada cardíaca na SO	1: 4,5	1: 15	35.386	-
Charuluxananan et al.¹¹ 2005	multicêntrico - 20 hospitais dados prospectivos – Tailândia 2003-2004	2004	0,784	parada cardíaca e óbito até 24h	1: 9,4	1: 504	163.403	-
Chopra et al.¹² 1990	hospital universitário único análise de relatos - Holanda 1978-1987	1983	0,984	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,6 2: 8,7 4: 18,0	1: 29 2: 29 4: 13	113.074	cirurgia cardíaca
Clemensen & Jorgensen¹³ 1988	hospital geral único banco de dados - Dinamarca 1966-1985	1976	0,971	parada cardíaca na SO	1: 4,6 2: 9,0	1: 188 2: 9	372.252	-
Cohen et al.¹⁴ 1986	hospital universitário único banco de dados - Canada 1975-1983	1975	0,983	parada cardíaca e óbito na SO e SRPA	1: 4,6	1: 137	112.721	-
Dam & Vimtrup¹⁵ 1967	hospital único banco de dados - Dinamarca 1955-1965	1960	0,971	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,6 2: 8,7	1: 106 2: 13	124.990	-
Delègue et al.¹⁶ 1972	hospital universitário único revisão de prontuários – França 1967-1970	1969	0,974	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,3	1: 29	14.042	-
Ellis et al.¹⁷ 2014	hospital universitário único banco de dados - EUA 1999-2009	2004	0,934	parada cardíaca até 24h	1: 6,5 2: 8,7 3: 14,1 4: 20,6	1: 160 2: 37 3: 14 4: 23	217.365	
Girardi & Barie¹⁸ 1995	hospital universitário terciário revisão de prontuários - EUA 1986-1994	1990	0,951	parada cardíaca e óbito na SO	1: 6,4 2: 8,3 3: 13,3 4: 20,3	1: 24 2: 1 3: 1 4: 0	162.661	cirurgia cardíaca e casos de trauma

Goswami et al.¹⁹ 2012	multicêntrico - 304 hospitais dados prospectivos - EUA 2005-2007	2006	0,953	parada cardíaca e óbito na SO	1: 6,7	1: 262	362.767	cirurgia cardíaca, casos de trauma e pacientes menores de 16 anos
Gupta et al.²⁰ 2009	hospital geral de ensino questionário - Índia 2006-2007	2007	0,612	parada cardíaca e óbito até 24h	1: 9,0 2: 14,3 4: 21,4	1: 41 2: 11 4: 11	14.134	-
Habek²¹ 2011	hospital universitário único ND - Croácia 1960-1970	1965	0,76	parada cardíaca na SO	1: 33,1	1: 5	13.047	-
Hovi-Viander et al.²² 1980	multicêntrico - 68 hospitais banco de dados - Finlândia 1975	1975	0,967	parada cardíaca e óbito até 3d	1: 4,6	1: 89	338.934	-
Irita et al.²³ 2004	multicêntrico - 712 hospitais questionário – Japão 2002	2002	0,938	parada cardíaca na SO	1: 6,8 2: 9,9 3: 16,5	1: 739 2: 48 3: 48	1.277.045	-
Iwasaki et al.²⁴ 2001	hospital único banco de dados – Japão 1981-1999	1990	0,964	parada cardíaca na SO	1: 5,9 2: 6,8	1: 62 2: 7	73.802	cirurgia cardíaca
Jedrzejczyk & Nowicki²⁵ 1974	hospital único ND – Polônia 1962-1971	1967	0,91	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,1	1: 17	9.326	-
Kahn et al.²⁶ 1979	hospital único revisão de prontuários - EUA 1953-1977	1965	0,961	parada cardíaca e óbito até 24h	1: 4,3	1: 19	17.859	-
Karalliedde et al.²⁷ 1975	hospital geral ND - Sri Lanka 1972-1973	1973	0,789	parada cardíaca e óbito na SO e SRPA	1: 32,8 2: 46,1 3: 100	1: 13 2: 4 3: 4	9.690	-
Kawashima et al.²⁸ 2003	multicêntrico - 714 hospitais questionário – Japão 2001	2001	0,932	parada cardíaca e óbito até 7d	1: 6,8 2: 9,9 3: 16,5	1: 786 2: 50 3: 50	1.284.957	cirurgia cardíaca
Kawashima et al.²⁹ 2003	multicêntrico - 279 hospitais questionário – Japão 1994-1998	1996	0,932	parada cardíaca e óbito até 7d	1: 6,9 2: 10,0 3: 16,8	1: 1.713 2: 337 3: 237	2.363.038	-

Kawashima et al.³⁰ 2002	multicêntrico - 467 hospitais questionário – Japão 1999	1999	0,928	parada cardíaca e óbito até 7d	1: 6,8	1: 518 2:60	793.847	-
Keenan & Boyan³¹ 1991	hospital universitário terciário banco de dados - EUA 1968-1988	1978	0,961	parada cardíaca na SO	1: 4,6 2: 8,9 3: 31,1	1: 798 2: 36 3: 36	241.943	-
Kubota et al.³² 1994	hospital universitário terciário banco de dados - Japão 1962-1992	1977	0,966	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,6	1: 4	85.708	cirurgia cardíaca transplante de órgãos cirurgia neonatal maior
Liu & Koh³³ 2003	hospital universitário terciário questionário - Singapura 1999-2001	2000	0,884	incidentes críticos na SO e SRPA	1: 4,9	1: 7	31.000	-
Madzimbamuto & Chiware³⁴ 2001	dois hospitais de ensino auditoria - Zimbábue 2000	2000	0,551	incidentes críticos na SO e SRPA	1: 9,0	1: 9	14.165	-
Minuck³⁵ 1976	hospital geral único revisão de prontuários – Canadá 1965-1974	1970	0,983	parada cardíaca na SO	1: 4,6 2: 8,6 3: 26,9 4: 17,7	1: 70 2: 42 3: 22 4: 20	94.953	-
Morita et al.³⁶ 2002	multicêntrico - 536 hospitais questionário – Japão 2000	2000	0,933	parada cardíaca e óbito até 7d	1: 6,8 2: 9,7	1: 604 2: 49	910.757	-
Murakawa & Matsuki³⁷ 1991	hospital único estatísticas hospitalares – Japão 1983-1989	1986	0,996	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,2 2: 6,6 3: 11,4 4: 10,4	1: 11 2: 0 3: 0 4: 0	13.278	cirurgia cardíaca
Newland et al.³⁸ 2002	hospital universitário único banco de dados - EUA 1989-1999	1994	0,95	parada cardíaca até 24h	1: 5,9 2: 6,7 3: 10,5 4: 18,8	1: 144 2: 15 3: 5 4: 10	72.959	-

Apêndice suplementar

77

Olsson & Halen³⁹ 1988	hospital único banco de dados – Suécia 1967-1984	1976	0,987	parada cardíaca na SO	1: 4,6 2: 8,9 4: 19,0	1: 170 2: 115 4: 115	250.543	-
Pedersen & Johansen⁴⁰ 1989	hospital universitário único estudo prospectivo - Dinamarca 1986-1987	1987	0,974	parada cardíaca e óbito na SO	1: 4,0 2: 5,4	1: 5 2: 5	7.306	-
Pottecher et al.⁴¹ 1984	multicêntrico - 460 hospitais estudo prospectivo nacional - França 1978-1982	1980	0,971	parada cardíaca até 24h	1: 4,6 2: 8,9 3: 30,4 4: 18,8	1: 458 2: 119 3: 58 4: 61	198.103	-
Ruiz Neto & Amaral⁴² 1986	hospital universitário único revisão de dados médicos - Brasil 1982-1984	1983	0,784	parada cardíaca na SO	1: 33,9 2: 53,8	1: 205 2: 74	51.422	cirurgia cardíaca
Rukewe et al.⁴³ 2014	hospital universitário único estudo retrospectivo - Nigéria 2005-2010	2008	0,47	parada cardíaca até 24h	1: 9,0	1: 31	12.143	
Sanusi et al.⁴⁴ 2001	hospital universitário único estudo retrospectivo - Nigéria 1994-1998	1996	0,416	parada cardíaca na SO	1: 8,6 2: 10,7	1: 35 2: 9	6.356	-
Sebbag et al.⁴⁵ 2013	hospital universitário único estudo prospectivo - Brasil 2007	2007	0,813	parada cardíaca na SO	1: 5,2	1: 52	40.379	cirurgia cardíaca
Sprung et al.⁴⁶ 2003	hospital geral banco de dados - EUA 1990-2000	1995	0,95	parada cardíaca na SO e SRPA	1: 6,7 2: 9,5	1: 223 2: 24	518.294	cirurgia cardíaca
Tajiri et al.⁴⁷ 1999	hospital universitário único banco de dados - EUA 1988-1999	1994	0,964	parada cardíaca na SO	1: 4,4 2: 3,9	1: 31 2: 9	22.746	cirurgia cardíaca
Tennant et al.⁴⁸ 2009	hospital universitário único banco de dados - Jamaica 2004-2005	2005	0,73	morbidade em anestesia e óbito até 6h	1: 7,8	1: 2	3.185	pacientes obstétricos pacientes particulares

Tikanen & Hovi-Viander⁴⁹ 1995	multicêntrico - 59 hospitais banco de dados – Finlândia 1986	1986	0,967	parada cardíaca e óbito até 3d	1: 4,6	1: 68	325.585	-
Tiret et al.⁵⁰ 1986	multicêntrico - 460 hospitais questionário prospectivo – França 1978-1982	1980	0,974	parada cardíaca e óbito 24h	1: 4,6 2: 8,9	1: 59 2: 17	198.103	-
Ugwu et al.⁵¹ 2000	hospital universitário único revisão de prontuários - Nigéria 1993-1997	1995	0,424	parada cardíaca e óbito na SO	1: 9,2	1: 40	24.860	-
Wu et al.⁵² 1997	hospital único banco de dados - Taiwan 1992-1995	1994	-	parada cardíaca e óbito até 7d	-	1: 46 2: 10 3: 10	104.600	-
Zurn & Von Konig⁵³ 1958	hospital único ND - Alemanha 1948-1958	1953	0,967	parada cardíaca	1: 4,5	1: 31	32.100	-

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano, uma classificação da Organização Mundial de Saúde que varia de 0 a 1, sendo 0 o pior grau de desenvolvimento; -: Denota informação indisponível. SO: Sala de Operação; SRPA: Sala de Recuperação Pós Anestésica; h: horas; d:dia; ND: Não determinado; Peso (%) peso do estudo para realização da meta-análise, 1: parada cardíaca perioperatória; 2: parada cardíaca relacionada à anestesia; 3: parada cardíaca totalmente relacionada à anestesia; 4: parada cardíaca parcialmente relacionada à anestesia.

Referências

1. Ahmed A, Ali M, Khan EA, Khan MU. An audit of perioperative cardiac arrests in a Southeast Asian university teaching hospital over 15 years. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:710-6.
2. An JX, Zhang LM, Sullivan EA, Guo QL, Williams JP. Intraoperative cardiac arrest during anesthesia: a retrospective study of 218,274 anesthetics undergoing non-cardiac surgery in a US teaching hospital. *Chin Med J*. 2011;124:227-32.
3. Aroonpruksakul N, Raksakiatisak M, Thapenthai Y, Wangtawesaup K, Chaiwat O, Vacharaksa K, et al. Perioperative cardiac arrest at Siriraj Hospital between 1999-2001. *J Med Assoc Thai*. 2002;85:S993-9.
4. Aubas S, Biboulet P, Daures JP, du Cailar J. Incidence and aetiology of cardiac arrest occurring in operating and recovery rooms during 102,468 anaesthetics. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991;10:436-42.
5. Biboulet P, Aubas P, Dubourdiou J, Rubenovitch J, Capdevila X, d'Athis F. Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia. *Can J Anaesth*. 2001;48:326-32.
6. Bomar WE Jr., Thompson WR, Ashmore JD Jr. Preoperative factors in production of cardiac arrest. *J Am Med Assoc*. 1960;172:41-3.
7. Bonica J. Role of anesthesiologist in management of cardiac arrest. *Curr Res Anesth Analg*. 1952;31:1-18.
8. Braz JRC, Silva ACM, Carlos E, Nascimento Jr P, Vianna PTG, Castiglia YMM, et al. Parada cardíaca durante anestesia em Hospital Universitário de atendimento terciário (1988 a 1996). *Rev Bras Anesthesiol*. 1999;49:257-62.

9. Braz LG, Módolo NS, do Nascimento P Jr, Bruschi BA, Castiglia YM, Ganem EM, et al. Perioperative cardiac arrest: a study of 53718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth*. 2006;96:569-75.
10. Brizzolara LG, Silvani HL. Clinical experience with cardiac arrest. *Am J Surg*. 1958;96:151-7.
11. Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, Suraseranivongse S, Srisawasdi S, Kyokong O, Chinachoti T, et al. The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of anesthetic outcomes: II Anesthetic profiles and adverse events. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:S14-29.
12. Chopra V, Bovill JG, Spierdijk J. Accidents, near accidents and complications during anaesthesia. A retrospective analysis of a 10-year period in a teaching hospital. *Anaesthesia*. 1990;45:3-6.
13. Clemensen SE, Jørgensen S. Cardiac arrest registered in an anesthesia department during a period of 20 years. *Ugeskr Laeger*. 1988;150:2579-83.
14. Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Wolkenstein C. A survey of 112,000 anaesthetics at one teaching hospital (1975-83). *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:22-31.
15. Dam WH, Vimtrup J. Heart arrest or death on the operation table over a 10-year period in Bispebjerg Hospital. *Nord Med*. 1967;78:966-9.
16. Delègue L, Caillet J, Chen M. Circulatory arrests in relation to anesthesia at the Rouen Regional Hospital Center from October, 1967 to October, 1970. *Anesth Analg (Paris)*. 1972;29:133-50.
17. Ellis SJ, Newland MC, Simonson JA, Peters KR, Romberger DJ, Mercer DW, et al. Anesthesia-related Cardiac Arrest. *Anesthesiology*. 2014;120:829-38.

18. Girardi LN, Barie PS. Improved survival after intraoperative cardiac arrest in noncardiac surgical patients. *Arch Surg*. 1995;130:15-8.
19. Goswami S, Brady JE, Jordan DA, Li G. Intraoperative cardiac arrests in adults undergoing noncardiac surgery: incidence, risk factors, and survival outcome. *Anesthesiology*. 2012;117:1018-26.
20. Gupta S, Naithani U, Brajesh SK, Pathania VS, Gupta A. Critical incident reporting in anaesthesia: A prospective internal audit. *Indian J Anaesth*. 2009;53:425-33.
21. Habek D. Resuscitation by direct heart massage in the history of surgery and anesthesia of Bjelovar Hospital. *Acta Med Croatica*. 2011;65:285-90.
22. Hovi-Viander M. Death associated with anaesthesia in Finland. *Br J Anaesth*. 1980;52:483-9.
23. Irita K, Kawashima Y, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K, Morita K, et al. Annual mortality and morbidity in operating rooms during 2002 and summary of morbidity and mortality between 1999 and 2002 in Japan: a brief review. *Masui*. 2004;53:320-35.
24. Iwasaki S, Yamakage M, Nishikawa K, Chen X, Namiki A. Comparative survey of cardiac arrests during anesthesia and surgery in the 1980s and 1990s. *Masui*. 2001;50:136-43.
25. Jedrzejczyk W, Nowicki J. Intraoperative cardiac arrest. *Pol Przegl Chir*. 1974;46:137-43.
26. Kahn RC, Howland WS, Carlon CC. A twenty-five year review of operating mortality. *Anesthesiology*. 1979;51:S350.
27. Karalliedde LD, Vinitharatne JK, Niles RJ, Amarasinghe KB. Cardiac arrests and deaths associated with anaesthesia at a provincial hospital. *Ceylon Med J*. 1975;20:166-72.

28. Kawashima Y, Seo N, Tsuzaki K, Iwao Y, Morita K, Irita K, et al. Annual study of anesthesia-related mortality and morbidity in the year 2001 in Japan: the outlines--report of Japanese Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui*. 2003;52:666-82.
29. Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, Morita K, Irita K, Iwao Y, et al. Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:809-17.
30. Kawashima Y, Seo N, Morita K, Irita K, Iwao Y, Tsuzaki K, et al. Anesthesia-related mortality and morbidity in Japan (1999). *Masui*. 2002;16:319-31.
31. Keenan RL, Boyan CP. Decreasing frequency of anesthetic cardiac arrests. *J Clin Anesth*. 1991;3:354-7.
32. Kubota Y, Toyoda Y, Kubota H, Ueda Y, Asada A, Okamoto T, et al. Frequency of anesthetic cardiac arrest and death in the operating room at a single general hospital over a 30-year period. *J Clin Anesth*. 1994;6:227-38.
33. Liu EH, Koh KF. A prospective audit of critical incidents in anaesthesia in a university teaching hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2003;32:814-20.
34. Madzimbamuto FD, Chiware R. A critical incident reporting system in anaesthesia. *Cent Afr J Med*. 2001;47:243-7.
35. Minuck M. Cardiac arrests in the operating room-Part I. (1965-1974). *Can Anaesth Soc J*. 1976;23:357-65.
36. Morita K, Kawashima Y, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K. Perioperative mortality and morbidity in the year 2000 in 520 certified training hospitals of Japanese Society of Anesthesiologists: with a special reference to age--report of Japanese Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui*. 2002;51:1285-96.

37. Murakawa T, Matsuki A. Survey of cardiac arrests during and following anesthesia and surgery for the past seven years. *Masui*. 1991;40:1551-8.
38. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, Peters KR, Tinker JH, Romberger DJ, et al. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. *Anesthesiology*. 2002;97:108-15.
39. Olsson GL, Hallen B. Cardiac arrest during anaesthesia: a computer-aided study in 250,543 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32:653-64.
40. Pedersen T, Johansen SH. Serious morbidity attributable to anaesthesia: considerations for prevention. *Anaesthesia*. 1989;44:504-8.
41. Pottecher T, Tiret L, Desmots JM, Hatton F, Bilaine J, Otteni JC. Cardiac arrest related to anaesthesia: a prospective survey in France (1978-1982). *Eur J Anaesthesiol*. 1984;1:305-18.
42. Ruiz Neto PP, Amaral RVG. Cardiac arrest during anesthesia in a multicenter hospital. A descriptive study. *Rev Bras Anesthesiol*. 1986;36:149-158.
43. Rukewe A, Fatiregun A, Osunlaja TO. Cardiac arrest during anesthesia at a university hospital in Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2014;17:28-31.
44. Sanusi AA, Soyannwo A, Amanor-Boadu SD. Intra-operative cardiac arrests. *West Afr J Med*. 2001;20:192-5.
45. Sebbag I, Carmona MJC, Gonzalez MMC, Alcântara HM, Lelis RG, Toledo Fde O, et al. Frequency of intraoperative cardiac arrest and medium-term survival. *Sao Paulo Med J*. 2013;131:309-14.
46. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, Schroeder DR, Beighley CM, Wilson GA, et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology*. 2003;99:259-69.

47. Tajiri O, Nagano K, Okada Y, Sakamoto M, Sugihara H, Yamanaka I. Intraoperative cardiac arrest associated with anesthesia and surgery: a retrospective study over 13 years period. *Anesth Resus*. 1999;35:113-6.
48. Tennat IA, Augier R, Crawford-Sykes A, Hambleton IR, Tha M, Harding H. Anaesthetic morbidity at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J*. 2009;58:452-9.
49. Tikkanen J, Hovi-Viander M. Death associated with anaesthesia and surgery in Finland in 1986 compared to 1975. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:262-67.
50. Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G. Complications associated with anaesthesia--a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:336-44.
51. Ugwu BT, Isamade ES, Isamade EI. Intra-operative cardiac arrest--a tropical experience. *West Afr J Med*. 2000;19:277-80.
52. Wu KH, Rau RH, Lin CF, Chan YL. Cardiac arrest during anesthesia in a teaching hospital. A 4 years survey. *Int Surg*. 1997;82:254-6.
53. Zurn L, Von Konig W. Spontaneous cardiac arrest and its prevention. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*. 1958;289:183-7.

OPEN

Anesthesia-Related and Perioperative Cardiac Arrest in Low- and High-Income Countries

A Systematic Review With Meta-Regression and Proportional Meta-Analysis

Fernando A. Koga, MD, Regina El Dib, PhD, William Wakasugui, MD, Cairo T. Roça, MD, José E. Corrente, PhD, Mariana G. Braz, PhD, José R.C. Braz, MD, PhD, and Leandro G. Braz, MD, PhD

Abstract: The anesthesia-related cardiac arrest (CA) rate is a quality indicator to improve patient safety in the perioperative period. A systematic review with meta-analysis of the worldwide literature related to anesthesia-related CA rate has not yet been performed.

This study aimed to analyze global data on anesthesia-related and perioperative CA rates according to country's Human Development Index (HDI) and by time. In addition, we compared the anesthesia-related and perioperative CA rates in low- and high-income countries in 2 time periods.

A systematic review was performed using electronic databases to identify studies in which patients underwent anesthesia with anesthesia-related and/or perioperative CA rates. Meta-regression and proportional meta-analysis were performed with 95% confidence intervals (CIs) to evaluate global data on anesthesia-related and perioperative CA rates according to country's HDI and by time, and to compare the anesthesia-related and perioperative CA rates by country's HDI status (low HDI vs high HDI) and by time period (pre-1990s vs 1990s–2010s), respectively.

Fifty-three studies from 21 countries assessing 11.9 million anesthetic administrations were included. Meta-regression showed that anesthesia-related (slope: -3.5729 ; 95% CI: -6.6306 to -0.5152 ; $P=0.024$) and perioperative (slope: -2.4071 ; 95% CI: -4.0482 to -0.7659 ; $P=0.005$) CA rates decreased with increasing HDI, but not with time. Meta-analysis showed per 10,000 anesthetics that anesthesia-related and perioperative CA rates declined in high HDI (2.3 [95% CI: 1.2–3.7] before the 1990s to 0.7 [95% CI: 0.5–1.0] in the 1990s–2010s, $P<0.001$; and 8.1 [95% CI: 5.1–11.9] before the 1990s to 6.2 [95% CI: 5.1–7.4] in the 1990s–2010s, $P<0.001$, respectively). In low-HDI

countries, anesthesia-related CA rates did not alter significantly (9.2 [95% CI: 2.0–21.7] before the 1990s to 4.5 [95% CI: 2.4–7.2] in the 1990s–2010s, $P=0.14$), whereas perioperative CA rates increased significantly (16.4 [95% CI: 1.5–47.1] before the 1990s to 19.9 [95% CI: 10.9–31.7] in the 1990s–2010s, $P=0.03$).

Both anesthesia-related and perioperative CA rates decrease with increasing HDI but not with time. There is a clear and consistent reduction in anesthesia-related and perioperative CA rates in high-HDI countries, but an increase in perioperative CA rates without significant alteration in the anesthesia-related CA rates in low-HDI countries comparing the 2 time periods.

(*Medicine* 94(36):e1465)

Abbreviations: ASA = American Society of Anesthesiologists, CA = cardiac arrest, CI = confidence interval, EMBASE = Excerpta Medica Database, HDI = Human Development Index, LILACS = *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde* (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), MEDLINE = US National Library of Medicine, OR = operating room, SCIELO = Scientific Electronic Library Online.

INTRODUCTION

The global anesthesia-related cardiac arrest (CA) rate may be a quality indicator to improve patient safety in the perioperative period. Considering the differences in surgery and anesthesia safety among countries,^{1,2} the country development status was assigned according to the Human Development Index (HDI) set by the United Nations Development Programme.³ This is a reliable worldwide marker of a national development status index based on per capita income, literacy, life expectancy, and enrollment in further education. HDI scores range from 0 to 1 (with 0 and 1 representing, respectively, the lowest and highest levels of development), and the countries with HDI ≥ 0.8 are considered to present very high human development.³ Therefore, as previously described,⁴ high-income countries were defined as HDI ≥ 0.8 and low-income countries as HDI < 0.8 . Some individual studies from a high-income country (the United States) report that anesthesia-related and perioperative CA rates have declined over time.^{5,6} A recent systematic review and meta-analysis of the literature has revealed a reduction in the risk of perioperative and anesthesia-related mortality over the past 50 years, with the greatest decline in high-income countries.⁴ However, a systematic review with meta-analysis of the worldwide literature related to global anesthesia-related CA rate has not yet been performed. We tested the hypothesis that anesthesia-related and perioperative CA rates decrease in high- and low-income countries over time by conducting a meta-analysis and meta-regression of cohort and cross-sectional studies.

Editor: Kazuo Hamaoka.

Received: July 24, 2015; revised: July 30, 2015; accepted: August 6, 2015. From the Anesthesia Cardiac Arrest and Mortality Study Commission (FAK, RED, WW, CTR, MGB, JRCB, LGB), Department of Anesthesiology, Botucatu Medical School, Univ Estadual Paulista (UNESP); and Department of Biostatistics (JEC), Institute of Biosciences, Univ Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brazil.

Correspondence: Leandro Gobbo Braz, Department of Anesthesiology, Botucatu Medical School, Univ Estadual Paulista (UNESP), District of Rubião Junior, P.O. Box 530, 18618-970 Botucatu, São Paulo State, Brazil (e-mail: lbraz@fmb.unesp.br).

Supplemental Digital Content is available for this article.

This study was supported by the grants # 2013/11007-6, São Paulo Research Foundation (FAPESP) and # 0143/004/13-PROPE/CDC, Pró-Reitoria de Pesquisa—PDI (UNESP). FAK was granted a scholarship from Coordination of Improvement for Higher Academic Staff (CAPES). WW and CTR received a scholarship from The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and UNESP, respectively. FAPESP, CAPES, and CNPq are Brazilian governmental agencies dedicated to promoting scientific research.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000001465

The aim of this study was to analyze, by meta-regression, global data on anesthesia-related and perioperative CA rates according to country's HDI and by time, and also to compare the anesthesia-related and perioperative CA rates in low- and high-income countries according to country's HDI status in 2 time periods (pre-1990s vs 1990s–2010s), through proportional meta-analysis.

METHODS

The reporting of present review adhered to the preferred reporting items for systematic reviews and Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology statements.

Ethics

Ethical approval was not necessary because this is a systematic review.

Literature Search and Selection Criteria

Using medical subject heading terms and text words, including an exhaustive list of synonyms (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/MD/A397>), we performed a systematic search to identify all studies that reported anesthesia-related and perioperative CA rates. The search strategy was adapted to each database to find related articles.

Two investigators (FAK and LGB) searched the US National Library of Medicine (MEDLINE, from 1966 to October 2014), Excerpta Medica Database (EMBASE, from 1974 to October 2014), Scientific Electronic Library Online (SCIELO, from 1997 to October 2014), and the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde*—LILACS, from 1982 to October 2014). The date of the last search was October 2, 2014. In addition, we manually reviewed the references of each article and included the related articles. There were no restrictions on either language or year of publication. When necessary, we used translation services at our institution.

Studies were included if they fulfilled the following a priori criteria: cohort and cross-sectional studies that reported anesthesia for surgery in a hospital setting; studies that specified anesthesia-related and/or perioperative CA rates until the seventh postoperative day; and studies with sufficient information to calculate these data.

Studies were excluded if they met any of the following criteria: focused on specific age groups (eg, children only); reported only 1 surgical procedure (eg, cardiac surgery) or a specific anesthetic technique (eg, regional anesthesia) or patient subtype (eg, a patient with American Society of Anesthesiologists [ASA] physical status I and II only); studies without the time period specified; or studies evaluating <3000 patients. The minimum sample size of 3000 patients for each study was chosen to estimate a rare adverse event (≤ 1 per 1000 anesthetics) in accordance with the rule of 3 sample size approximations.⁷

Data Extraction and Outcome Definitions

Two authors independently searched and retrieved references to identify included studies. They used standard forms to extract information to identify the author(s), recruitment year(s), publication year, country of origin, and data source. Disagreements between the 2 authors were resolved by discussion, and a consensus was reached in all cases.

The primary outcome was anesthesia-related CA defined, according to the authors of the studies included in the review, as an event attributable to anesthesia that can be total or contributory. The former is defined as CA attributable only to anesthesia, whereas the latter is defined as CA partially attributable to anesthesia. The secondary outcome was perioperative CA, which was defined as CA from any cause (patient disease/condition, surgery, and anesthesia).

High-income countries were defined as HDI ≥ 0.8 and low-income countries as HDI < 0.8 . As country's HDI can change over time and many studies reported data over a time period of several years, the HDI for each study was assigned as the mean of the HDI values between the first and last year in which the patients were recruited. If the HDI values were not available for the specific time period of the study, the HDI from the closest date available was used.

The time frame for the achievement of the results of this study was dichotomized into 2 time periods (pre-1990s vs 1990s–2010s) as a variety of safety improvement measures that have emerged from the early 1990s in high-income countries and after a while in some low-income countries. This involved the organization of services for the care of patients, including the operating room (OR) materials and equipments such as anesthesia workstations with ventilators to provide adequate ventilation and monitoring, new drugs for anesthesia induction, and increasing the number of adult and child intensive care beds.^{8–10}

Statistical Analysis

We performed a meta-regression with a fixed-effect model using restricted estimated maximum likelihood with an observed log-odds ratio to predict whether CA rates changed significantly by time or country's HDI status (time and HDI as continuous variables). Meta-regression analysis was performed using Stata-13 (StataCorp LP, College Station, TX).

In addition, we used a random-effects model to calculate weighted event rates across all studies to perform a proportional meta-analysis using the pooled analysis of proportions.^{11–14} The time and HDI were dichotomized (pre-1990s vs 1990s–2010s and low HDI vs high HDI, respectively) to further evaluate anesthesia-related and perioperative CA rates. The event rate was defined as the number of CA per 10,000 anesthetics; data were reported with their corresponding 95% confidence intervals (CIs). The differences in proportions were compared using the χ^2 test to compare the events for each time period or country's HDI. When data were provided only in aggregate time intervals (eg, from June 6, 1987 to June 6, 1991), the data were assigned to the median year of the study's patient recruitment interval (ie, median: 1989).³

An alternative approach that quantifies the effect of heterogeneity is called I^2 , which indicates the proportion of variability between studies resulting from heterogeneity rather than sampling errors.^{15,16} I^2 values $> 50\%$ suggest significant heterogeneity among studies.

StatsDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, Cheshire, UK) was used to plot the studies into a proportional meta-analysis. The proportion tests were performed using Statistical Analysis System (SAS) for Windows (SAS Institute, Cary, NC). Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

RESULTS

Our search strategy yielded 3547 citations. We retrieved 79 publications for detailed evaluation (Figure 1). Of these articles,

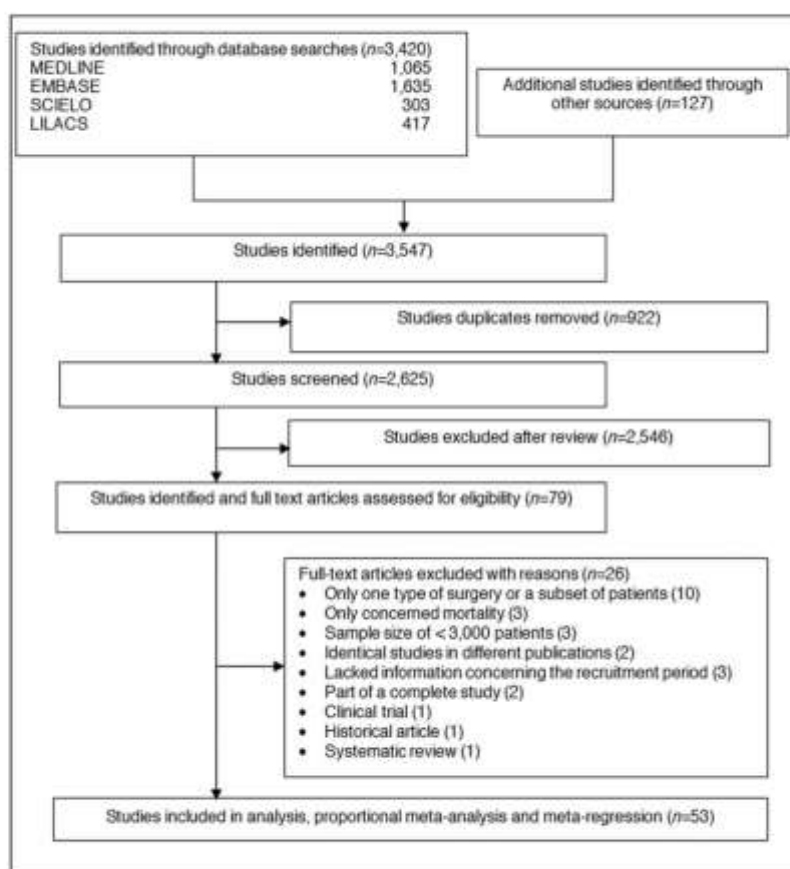


FIGURE 1. Flowchart of study identification.

53 studies from 21 countries met the inclusion criteria. In these 53 studies, 11,975,964 anesthetics were administered to patients who underwent anesthesia for surgery. The forest plot charts are presented in the Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/MD/A397>, to summarize the data and in the Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/MD/A397>, listed the characteristics and designs of these studies, with the earliest study being published in 1952 and the most recent in 2014. As expected, the proportion because of heterogeneity I^2 presented a minimum of 81.5% and a maximum of 99.0% for all event rates (Table 1).

Meta-Regression Analysis

HDI Status

Data from studies assessed in a weighted meta-regression showed that the relationship between anesthesia-related CA rate decreased significantly with increasing HDI (slope: -3.5729 ; 95% CI: -6.6306 to -0.5152 ; $P = 0.024$; Figure 2), whereas the relationship between totally anesthesia-related CA rate and HDI was not significant (slope: -1.2164 , 95% CI: -5.5644 to 3.1316 ; $P = 0.558$). Similarly, the relationship between the

contributory anesthesia-related CA rate and HDI was not significant (slope: -0.7399 , 95% CI: -5.3161 to 3.8362 ; $P = 0.729$). However, perioperative CA rate showed a significant reduction as the HDI increased (slope: -2.4071 , 95% CI: -4.0482 to -0.7659 ; $P = 0.005$; Figure 3).

Time

Data from studies assessed in a weighted meta-regression showed that the relationship between anesthesia-related CA rate and time was not significant (slope: -0.0098 , 95% CI: -0.0449 to 0.0252 ; $P = 0.304$). However, there was a significant reduction of totally anesthesia-related CA rate by time independently of HDI status (slope: -0.0446 ; 95% CI: -0.0816 to -0.0075 ; $P = 0.021$), as well as high-HDI country rates (slope: -0.0501 ; 95% CI: -0.0852 to -0.0149 ; $P = 0.01$), but not with the low-HDI country rates (slope: -0.0533 ; 95% CI: -0.1579 to 0.0512 ; $P = 0.203$; Figure 4). The relationship between the contributory anesthesia-related CA rate and time (slope: -0.0058 , 95% CI: -0.0485 to 0.0369 ; $P = 0.770$) was not significant. Similarly, perioperative CA rate by time was not significant (slope: 0.0089 , 95% CI: -0.0083 to 0.0262 ; $P = 0.304$).

TABLE 1. Proportional Meta-Analysis of Anesthesia-Related and Perioperative Cardiac Arrests by Time Period and by Country's Human Development Index Status

Studies	<i>I</i> ²	Events	Patients	Proportional Meta-Analysis per 10,000 Anesthetics (95% CI)	P Value for Subgroup		
					High vs Low HDI	High HDI per Time Period ^a	Low HDI per Time Period ^a
Anesthesia-related cardiac arrest							
Pre-1990s	14	500	1,824,225		0.04		
High HDI	12	96.6	422	1,763,113	2.3 (1.2–3.7)	<0.001	
Low HDI	2	NA	78	61,112	9.2 (2.0–21.7)		0.14
1990s–2010s	18	587	7,547,764		<0.001		
High HDI	12	93.6	489	7,223,667	0.7 (0.5–1.0)		
Low HDI	6	88.5	98	324,097	4.5 (2.4–7.2)		
Totally anesthesia-related cardiac arrest							
Pre-1990s	5	120	557,967		0.88		
High HDI	4	81.5	116	548,277	1.9 (1.0–3.0)	0.03	
Low HDI	1	NA	4	9690	4.6 (1.3–10.0)		0.83
1990s–2010s	11	402	5,783,401		0.28		
High HDI	7	93.3	358	5,479,794	0.5 (0.3–0.8)		
Low HDI	4	86.4	44	303,607	1.6 (0.6–3.1)		
Contributory anesthesia-related cardiac arrest							
Pre-1990s	6	217	716,051		NA		
High HDI	6	89.9	217	716,051	2.1 (1.1–3.4)	0.02	
Low HDI	NR	NR	NR	NR	NR		NA
1990s–2010s	9	91	1,032,216		0.19		
High HDI	5	92.9	42	773,028	0.5 (0.1–1.3)		
Low HDI	4	92.8	49	259,188	2.8 (0.8–6.2)		
Perioperative cardiac arrest							
Pre-1990s	25	2758	2,877,851		<0.003		
High HDI	22	99.0	2535	2,803,692	8.1 (5.1–11.9)	<0.001	
Low HDI	3	97.7	223	74,159	16.4 (1.5–47.1)		0.03
1990s–2010s	27	6536	8,993,513		<0.001		
High HDI	16	97.4	5374	8,451,660	6.2 (5.1–7.4)		
Low HDI	11	98.5	1116	541,853	19.9 (10.9–31.7)		

CI = confidence interval, HDI = Human Development Index, *I*² = heterogeneity among studies, NA = not available, NR = not reported.
^a Pre-1990s versus 1990s to 2010s.

Proportional Meta-Analysis (Table 1)

When comparing the studies by country's HDI status per time period (pre-1990s vs 1990s–2010s), the proportional meta-analysis showed that anesthesia-related CA rates decreased 3.2-fold in high-HDI countries (2.3 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 0.7 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s; *P* < 0.001), but only 2-fold in low-HDI countries (9.2 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 4.5 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s), which was not significant (*P* = 0.14) (Table 1). The event rates were 4-fold higher before the 1990s (*P* = 0.04) and 6.4-fold higher from the 1990s to 2010s (*P* < 0.001) in the low-HDI countries when compared with high-HDI ones.

Totally anesthesia-related CA rates decreased 3.8-fold in the high-HDI countries (1.9 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 0.5 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s; *P* = 0.03), but not significantly in the low-HDI countries ones (4.6 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 1.6 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s; *P* = 0.83). These event rates did not differ significantly between low- and high-HDI countries either before 1990s or in the 1990s to 2010s.

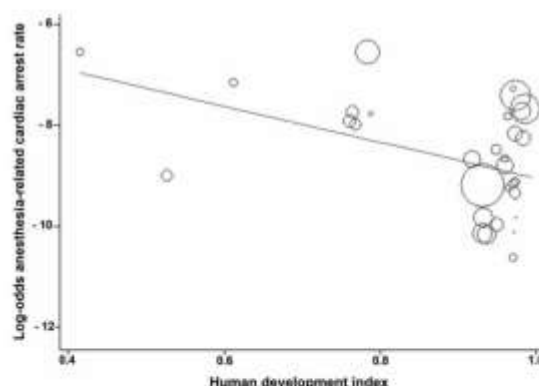


FIGURE 2. Meta-regression of anesthesia-related cardiac arrest rate by country's Human Development Index status. Each circle represents a study highlighted by its weight in the analysis. The relationship between anesthesia-related cardiac arrest rate and Human Development Index was significant (slope: -3.5729 ; 95% confidence interval: -6.6306 to -0.5152 ; *P* = 0.024).

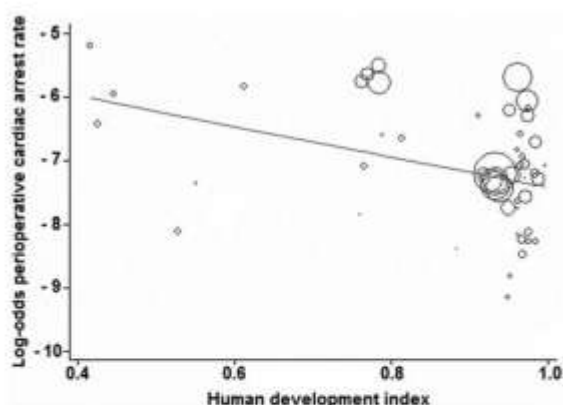


FIGURE 3. Meta-regression of perioperative cardiac arrest rate by country's Human Development Index status. Each circle represents a study highlighted by its weight in the analysis. The relationship between perioperative cardiac arrest rate and Human Development Index was significant (slope: -2.4071 , 95% confidence interval: -4.0482 to -0.7659 ; $P=0.005$).

Contributory anesthesia-related CA rates in high-HDI countries decreased 4.2-fold, from 2.1 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 0.5 per 10,000 anesthetics in the 1990s to 2010s ($P=0.02$). These event rates were not significantly different between low- and high-HDI countries in the 1990s to 2010s. Low-HDI countries were not represented before the 1990s, and analyses by country's HDI status and by high or low HDI by time period were not performed.

Perioperative CA rates decreased 1.3-fold in the high-HDI countries (8.1 per 10,000 anesthetics before the 1990s to 6.2 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s; $P<0.001$), but increased 1.2-fold those with low-HDI countries (16.4 per 10,000 before the 1990s to 19.9 per 10,000 anesthetics in the 1990s–2010s; $P=0.03$). These event rates were 2-fold higher before the 1990s ($P<0.003$) and 3.2-fold higher in the 1990s to 2010s ($P<0.001$) in the low-HDI countries compared with those with high-HDI countries.

DISCUSSION

This systematic review using meta-regression analyses showed that both anesthesia-related and perioperative CA rates decreased significantly with increasing HDI, but not with time. There was a significant reduction of totally anesthesia-related CA by time because of high-HDI country studies. In addition, the proportional meta-analyses showed a significant reduction in both anesthesia-related (3.2-fold) and perioperative (1.3-fold) CA rates in high-HDI countries, whereas the perioperative CA rates significantly increased (1.2-fold) without significant reduction in the anesthesia-related rates in those with a low HDI by time period (pre-1990s vs 1990s–2010s).

In contrast to a recent meta-regression analysis by time that showed a significant decline of the global perioperative CA among a total of 9,543,030 anesthetics administered to patients who underwent general anesthesia,⁴ our review, which comprised 11,975,964 patients undergoing all types of anesthesia, did not show a significant relationship between global perioperative CA and time. In contrast to the aforementioned review, our review also included many articles from the EMBASE source.

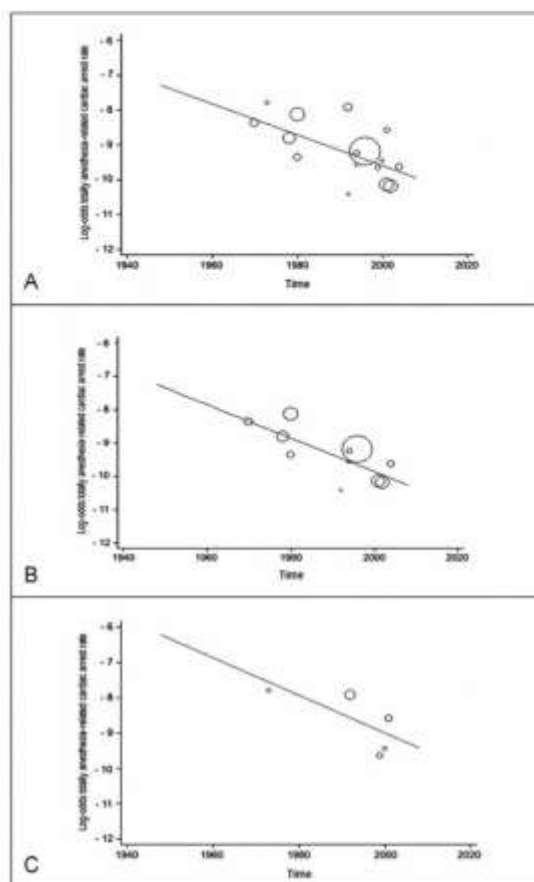


FIGURE 4. Meta-regression of totally anesthesia-related cardiac arrest rate by study year. Each circle represents a study highlighted by its weight in the analysis. (A) The relationship in all included studies regardless the Human Development Index status was significant (slope: -0.0446 ; 95% confidence interval: -0.0816 to -0.0075 ; $P=0.021$); (B) the relationship in high-Human Development Index studies was significant (slope: -0.0501 ; 95% confidence interval: -0.0852 to -0.0149 ; $P=0.01$); (C) the relationship in low-Human Development Index studies was not significant (slope: -0.0533 ; 95% confidence interval: -0.1579 to 0.0512 ; $P=0.203$).

The lower anesthesia-related CA rates in high-income countries compared with low-income countries, and a greater reduction in the anesthesia-related CA rates in relation to perioperative CA rates by 2 time periods in high-income countries demonstrate great improvement in patient anesthesia safety in these countries since the early 1990s. This improvement has been attributed to a variety of safety improvements, including medications, quality of trainees, training programs, widespread adoption of practice guidelines, checklists, systematic approaches to error reduction, and specialty monitoring techniques.^{8–10} Though first developed in the early 1970s, pulse oximetry and capnography were not routinely used until a decade later in high-HDI countries.¹⁷ Unfortunately, even now, the routine use of pulse oximetry and capnography is not universal in some low-income countries.^{1,8,18} For high-risk

patients, continued monitoring in an intensive care unit may reduce anesthesia-related morbidity and mortality; the inability to provide or failure to use these facilities may increase anesthesia-related CA and mortality rates.^{19,20}

The overall rates of anesthesia-related and perioperative CA remained approximately 6.4- and 3.2-fold higher, respectively, in low-income countries compared with high-income countries in the 1990s to 2010s. These findings might have resulted from large improvements in primary care and early advancement in surgery practices in high-income countries, such as better patient selection for surgery, advances in techniques and equipment, improvements in fluid and blood management, and improved postoperative critical care.⁴ However, a study from a low-HDI country verified that many patients arrive at the OR without optimization of their disease management.²¹ According to the authors, these findings demonstrate a persistent need to improve the quantity and quality of resource utilization and access to health care, which are inadequate in low-HDI countries. Thus, intraoperative CAs and deaths that occur in patients from low-income countries might be prevented by an adequate primary care and preoperative assessment.

Certain preexisting morbidities, such as sepsis, multiple organ failure, and trauma, which occur at a higher incidence in low-income countries,^{22–26} as well as cardiovascular diseases²⁷ and aging,²¹ which are more important in high-income countries, can influence the occurrence of perioperative CA. However, the lack of trained staff, essential supplies and monitoring, and low surgery rates in a context of poor basic infrastructure to support safe surgery are certainly the main factors that account for the high anesthesia-related and perioperative CA rates in low-HDI countries.^{18,28}

According to Eichhorn,⁹ the challenges in patient anesthesia safety in high-income countries include preserving and extending the gains that have been obtained in improving anesthesia care and facilitating the adoption of anesthesia practice advancements in developing and underdeveloped countries. A recent review²⁹ provided evidence as to the areas in which further anesthesia and patient safety-related progress can be made, such as incident reporting, standardized drug and ampoule labeling, and surgery and anesthesia checklists. The authors highlight the importance of implementing these measures in both clinical practice and medical schools to improve anesthesia safety. Nevertheless, the absence of standards does not determine that simulation-based training research has an impact on patient outcome.³⁰ A study showed that poor practical application leads to critical incidents, particularly in rare events, such as intraoperative CA.³¹ Thus, continued education for anesthesia practitioners plays a pivotal role specially in rare events.

Low-HDI countries did not show a significant improvement in anesthesia-related CA rates in 1990s to 2010s versus pre-1990s. Differently, perioperative CA rates in low-HDI countries increased when comparing the 2 time periods. According to Ivani et al,⁸ more resources must be invested in terms of staff, equipment, recommendations, and checklists, together with a mandatory collaboration of each local government in conjunction with cooperation and assistance from high-income countries to diminish the gap that exists between the health care systems of low- and high-HDI countries.

The results of our review should be interpreted in the context of its data limitations. The different designs of the studies such as surgical populations (eg, some studies excluded pediatric patients or ASA V physical status patients), event

timeframe (ie, intraoperative, first 24 postoperative hours, or 7 postoperative days), and types of surgery (some studies excluded cardiac, trauma, or obstetrical surgeries) accounted for most of the substantial heterogeneity among all analyses. Owing to the high rate of heterogeneity among studies, we used a random-effects model in the proportional meta-analysis. In addition, many reports were observational studies, whereas others used voluntary reporting registries. Some studies utilized data from a single institution, whereas others used data from nationwide surveys. Therefore, to minimize sampling bias, we included only large studies (>3000 patients), and calculated weighted event rates across all studies. Publication bias might have contributed to inadequate power to detect CA trends from the low-income countries because only a few studies before the 1990s were available from these countries. To minimize this factor, we calculated rates of change by 2 time periods within high-HDI and low-HDI country settings separately. Underreporting of perioperative and anesthesia-related cases is cited as a limitation in many studies, particularly from low-HDI countries. Indeed, if this is true, the possibility of disparity of the event rates between low- and high-HDI countries would be worse. Some relevant studies predating the searched databases or unpublished studies in an indexed journal could not be retrieved. Great disparity exists among the studies in defining anesthesia-related CA and mortality, a context that calls for the urgent development of a consensus within the specialty for standardized definitions.^{32,33}

Our results showed great improvement in patient care during surgery and anesthesia in high-HDI countries but not in low-HDI countries. Subsequent reviews of anesthesia-related and perioperative CA rates should be completed periodically to provide continued global measurements of patient safety in low- and high-income countries.

In conclusion, our systematic review with meta-regression shows that both anesthesia-related and perioperative CA rates decrease with increasing HDI, but not with time. According to the proportional meta-analyses, there is a clear and consistent reduction in anesthesia-related and perioperative CA rates in high-HDI countries, but an increase in perioperative CA rates without significant alteration in the anesthesia-related CA rates in low-HDI countries by time period (pre-1990s vs 1990s–2010s). Therefore, anesthesia-related and perioperative CA rates remain 6.4- and 3.2-fold higher, respectively, in low-HDI countries compared with high-HDI ones in the period of the 1990s to 2010s. Global efforts and collaboration should emerge from both high- and low-income countries to improve perioperative safety and to reduce the gap that exists between their respective health care systems.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank James Welsh (Native English speaker) to correct our manuscript.

REFERENCES

- Walker IA, Wilson IH. Anaesthesia in developing countries—a risk for patients. *Lancet*. 2008;371:968–969.
- Chu KM, Ford N, Trelles M. Operative mortality in resource-limited settings: the experience of Medicins Sans Frontiers in 13 countries. *Arch Surg*. 2010;145:721–725.
- United Nations Development Programme. Human Development Report 2014. New York, 2014. Available at <http://hdr.undp.org/en/2014-report>. Accessed July 24, 2014.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

4. Bainbridge D, Martin J, Arango M, et al. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1075–1081.
5. Keenan RL, Boyan CP. Decreasing frequency of anesthetic cardiac arrests. *J Clin Anesth*. 1991;3:354–357.
6. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology*. 2003;99:259–269.
7. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, et al. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 1995;311:619–620.
8. Ivani G, Walker I, Enright A, et al. Safe perioperative pediatric care around the world. *Pediatr Anesth*. 2012;22:947–951.
9. Eichhorn JH. Review article: practical current issues in perioperative patient safety. *Can J Anaesth*. 2013;60:111–118.
10. Cooper JB, Gaba D. No myth: anesthesia is a model for addressing patient safety. *Anesthesiology*. 2002;97:1335–1337.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–188.
12. El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013;28:870–876.
13. Gurgel SJ, El Dib R, do Nascimento P Jr. Enhanced recovery after elective open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a complementary overview through a pooled analysis of proportions from case series studies. *PLoS One*. 2014;9:e98006.
14. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, et al. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:445.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:557–560.
16. Higgins JPT, Green S. Assessment of Study Quality: Cochrane Reviewers' Handbook. The Cochrane Library, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005.
17. Cheney FW, Posner KL, Lee LA, et al. Trends in anesthesia-related death and brain damage: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006;105:1081–1086.
18. Hodges SC, Mijumbi C, Okello M, et al. Anaesthesia in developing countries: defining the problems. *Anaesthesia*. 2007;62:4–11.
19. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:228–234.
20. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth*. 2001;87:608–624.
21. Nunes JC, Braz JRC, Oliveira TS, et al. Intraoperative and anesthesia-related cardiac arrest and its mortality in older patients: a 15-year survey in a tertiary teaching hospital. *PLoS One*. 2014;9:e104041.
22. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, et al. World Report on Violence and Health. Geneva: World Health Organization; 2002:300–328.
23. Carlucci MTO, Braz JRC, do Nascimento P Jr et al. Intraoperative cardiac arrest and mortality in trauma patients. A14-yr survey from a Brazilian tertiary teaching hospital. *PLoS One*. 2014;9:e90125.
24. Peden MM, Scurfield R, Sleser D. World Health Organization, Statistical Annex, World Report on Road Traffic Injury Prevention. Geneva: World Health Organization; 2004:189–194.
25. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6:207–212.
26. Braz LG, Módolo NS, do Nascimento P Jr et al. Perioperative cardiac arrest: a study of 53,718 anesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth*. 2006;96:569–575.
27. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
28. Kuschner AL, Cherian MN, Noel L, et al. Addressing the Millennium Development Goals from a surgical perspective: essential surgery and anesthesia in 8 low- and middle-income countries. *Arch Surg*. 2010;145:154–159.
29. Staender SE, Mohajan RP. Anesthesia and patient safety: have we reached our limits? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:349–353.
30. Cumin D, Weller JM, Henderson K, et al. Standards for simulation in anaesthesia: creating confidence in the tools. *Br J Anaesth*. 2010;105:45–51.
31. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102:257–268.
32. Lagasse RS. Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology*. 2002;97:1609–1617.
33. Deshpande JK. Cause and effect or conjecture? A call for consensus on defining 'anesthesia-related mortality.' *Anesth Analg*. 2011;112:1259–1261.