



REVISÃO SISTEMÁTICA

Efeitos da hipercapnia versus normocapnia durante a anestesia geral nos resultados: uma revisão sistemática e metanálise

Jan Petran^{a,b,*}, Kelly Ansems^b, Rolf Rossaint^a, Gernot Marx^b, Christina Kalvelage^b, Rüdger Kopp^b, Carina Benstoem^{b,1}, Christian Brülls^{a,1}

^a RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Anaesthesiology, Aachen, Germany

^b RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Intensive Care Medicine and Intermediate Care, Aachen, Germany

Recebido em 5 de agosto de 2020; aceito em 29 de novembro de 2020.

PALAVRAS-CHAVE:

Anestesia geral;
Hipercapnia;
Normocapnia;
Ventilação invasiva;
Eventos adversos;
Tempo para extubação

RESUMO:

Justificativa: O efeito de alterações leves nos níveis de CO₂ na perfusão de órgãos e inflamação tecidual é bem conhecido, enquanto a influência da hipercapnia sob anestesia geral em eventos adversos como náuseas e vômitos ou tempo de internação hospitalar é pouco examinada. O objetivo de nossa meta-análise foi identificar possíveis efeitos positivos da hipercapnia versus normocapnia em anestesia geral em pacientes adultos

Métodos: Realizamos uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados de braços paralelos comparando hipercapnia versus normocapnia em pacientes adultos submetidos à anestesia geral. Em julho de 2018 e setembro de 2019, pesquisamos “CENTRAL”, “MEDLINE” e “Embase”, verificamos as listas de referência de todos os estudos incluídos e revisões sistemáticas relevantes para referências adicionais aos ensaios. Dois revisores avaliaram independentemente os ensaios para inclusão, extraíram os dados e completaram uma avaliação de “risco de viés” para todos os estudos incluídos.

Resultados: Nossa busca identificou 297 registros após a triagem de resumos, 30 artigos com texto completo permaneceram para análise posterior. Dez publicações preencheram nossos critérios de inclusão e foram usadas para a descrição narrativa desta revisão sistemática. Três estudos foram elegíveis para a meta-análise normocapnia versus hipercapnia com os desfechos: tempo até a extubação e eventos adversos. Em média, o tempo de extubação foi significativamente reduzido no grupo hipercapnia com uma diferença média de 3,78 (IC 95% 0,85 a 6,71). Nenhuma diferença foi encontrada em relação aos eventos adversos.

Conclusões: Os achados do nosso estudo não nos permitem produzir evidências de uma influência positiva do aumento dos níveis de pressão parcial de CO₂ durante a anestesia geral. Um estudo controlado randomizado bem planejado e com poder adequado seria desejável no futuro.

Autor correspondente:

E-mail: jpetran@ukaachen.de (J.Petran).

¹ Contribuíram igualmente os últimos autores.

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.11.010>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A segmentação de faixas fisiológicas de dióxido de carbono expirado é a pedra angular do que é chamado de boa prática de anestesia. O nível de dióxido de carbono influencia várias vias fisiológicas, principalmente a perfusão dos órgãos, interage com a vasoconstrição pulmonar e modula a inflamação¹. Especialmente em diferentes comorbidades, mesmo faixas mais baixas de dióxido de carbono são escolhidas para influenciar a perfusão cerebral ou o débito cardíaco^{2,3}. Por razões práticas, a hipocapnia é frequentemente usada para suprimir o reflexo respiratório e possivelmente reduzir a dose de anestésicos em anestesia geral^{4,5}. Dados de modelos animais investigando lesão pulmonar induzida por ventilador demonstraram um efeito protetor da hipercapnia no tecido pulmonar e inflamação, bem como no diafragma⁶. Os dados sugerem que a hipercapnia mesmo durante a anestesia regular pode influenciar a cicatrização de feridas, possivelmente por meio de alterações de perfusão^{7,9}. O trabalho de Wax e colegas ainda apontou para uma redução no tempo de internação hospitalar para pacientes após ressecção de cólon e histerectomia aberta, o que pode ter uma profunda influência nos custos e morbidade dos cuidados de saúde pela simples medida de permitir que a hipercapnia ocorra durante a anestesia geral¹⁰. Além deste estudo, há apenas evidências nebulosas sobre a influência da hipercapnia durante a anestesia geral em eventos adversos, ou fatores relacionados à anestesia, como o tempo até a extubação.

Esta revisão sistemática e metanálise busca identificar possíveis efeitos positivos da hipercapnia versus normocapnia em anestesia geral em pacientes adultos. Especialmente os efeitos sobre a ocorrência de eventos adversos como cicatrização de feridas, tempo de extubação ou admissão na UTI são investigados.

Métodos

O protocolo desta revisão sistemática está registrado no Prospero: CRD42018104506. O relato desta revisão sistemática está de acordo com a declaração PRISMA para o relato de revisões sistemáticas¹¹.

Critérios de elegibilidade

Incluimos ensaios controlados randomizados de braço paralelo (ECRs) relatados como texto completo, aqueles publicados apenas como resumo e dados não publicados. Incluimos estudos comparando hipercapnia versus normocapnia em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) submetidos à anestesia geral. A hipercapnia foi definida como uma pressão parcial de dióxido de carbono (paCO_2) > 45 mmHg e condicionada por isso uma acidose respiratória com níveis de pH $< 7,35$ ¹². A normocapnia foi caracterizada por uma paCO_2 entre 35-45 mmHg. Como nenhum resultado principal definido para estudos clínicos investigando cuidados anestésicos está disponível, a lista de resultados escolhidos é baseada em resultados presumivelmente mais relevantes para pacientes e medidas de possíveis estudos

correspondentes; avaliamos o tempo até a extubação, tempo de internação hospitalar, incidência de complicações na cicatrização de feridas, mortalidade hospitalar e eventos adversos (por exemplo, náuseas, vômitos).

Pesquisa sistemática

Identificamos os ensaios por meio de buscas sistemáticas nas seguintes bases de dados bibliográficas: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) na Cochrane Library, MEDLINE (Ovid, a partir de 1946), Embase (Ovid, a partir de 1980).

A estratégia de busca preliminar para MEDLINE (Ovid) foi adaptada para uso em outras bases de dados. A estratégia de busca foi: hipercapnia[Título/Resumo] OU hiper-carbia[Título/Resumo] AND (anestesia[Título/Resumo] OU anestesia[Título/Resumo]). Os resultados da pesquisa foram limitados àqueles que eram ensaios clínicos randomizados e revisão. O filtro RCT de maximização da sensibilidade Cochrane (Lefebvre 2011) foi aplicado ao MEDLINE (Ovid) e adaptações dele para as outras bases de dados, exceto CENTRAL. Pesquisamos todos os bancos de dados desde o início até o presente e não impomos nenhuma restrição quanto ao idioma de publicação ou status de publicação. Também verificamos as listas de referência de todos os estudos incluídos e quaisquer revisões sistemáticas relevantes identificadas para referências adicionais aos estudos.

Seleção de estudos

Dois revisores (JP, CBr) examinaram independentemente títulos e resumos para inclusão de todos os estudos potenciais que identificamos como resultado da busca e os codificamos como “recuperar” ou “não recuperar”. Recuperamos o texto completo dos relatórios/publicação do estudo e dois revisores (JP, CBr) examinaram independentemente o texto completo e identificamos os estudos para inclusão e identificamos e registramos as razões para a exclusão dos estudos inelegíveis. Identificamos e excluímos duplicatas e agrupamos vários relatórios do mesmo estudo para que cada estudo, e não cada relatório, seja a unidade de interesse na revisão. Em setembro de 2019, atualizamos nossa pesquisa. Descrevemos o processo de seleção com detalhes suficientes para preencher um diagrama de fluxo PRISMA e a tabela “Características dos estudos excluídos” (figura 1 e tabela complementar 1).

Processo de extração de dados

Usamos um formulário de coleta de dados propositalmente pré-desenvolvido para características do estudo e dados de resultados, que testamos em um estudo na revisão. Três autores independentemente (JP, KA, CK) extraíram as seguintes características dos estudos incluídos (compare também a tabela 1). Métodos (desenho do estudo, número de centros de estudo, duração total do estudo, data do estudo, desistências/desistências, critérios de inclusão, critérios de exclusão, intervenção experimental, controle, resultados mencionados em “métodos”, financiamento para estudo e conflitos notáveis de interesse dos autores do estudo),

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos.

Estudo	Design de estudo	Sexo						Idade (Anos)			Peso (kg)			Intervenção	Controle		
		Pacientes (n)		Masculino (n)		Feminino (n)		HC		NC		HC				NC	
		HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC			HC	NC
Acka 2013	ECR Multicentro	590	616	303	310	270	288	51	53	77	78	PECO ₂ =50 mmHg	PECO ₂ =35 mmHg				
Baker 1976	ECR de centro único	42	16	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	PaCO ₂ > 60 torr; > 60 mmHg	PaCO ₂ = 25-60 torr; 25-60 mmHg				
Enoki 2005	ECR de centro único	24	24	9	10	15	14	53	54	56	55	etCO ₂ = 45 mmHg, expecting PaCO ₂ =50 mmHg	etCO ₂ = 35 mmHg, expecting PaCO ₂ =40 mmHg				
Gao 2015	ECR de centro único	25	25	14	12	11	13	48,7	47,6	64,6	63,9	PaCO ₂ = 60 to 70 mmHg	PaCO ₂ = 35 to 45 mmHg				
Hager 2006	Single centre RCT	15	15	3	5	12	10	45	49	189	157	etCO ₂ = 50 mmHg	etCO ₂ = 35 mmHg				
Katznelson 2013	ECR	22	19	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	51,8	57,7	n.a.	n.a.	6% CO ₂ in O ₂ através da válvula de atívio inspiratoria (hipercapnia induzida após o fechamento da pele)	continuou a respirar na anestesia semi-aberta				
Kwak 2017	ECR de centro único	20	20	13	10	7	10	50	53	69	64	etCO ₂ = 45 mmHg	etCO ₂ = 35 mmHg				
Nakai 2013	ECR de centro único	15	15	8	7	7	8	57,2	55,6	64,8	62,3	etCO ₂ < 55 mmHg	etCO ₂ = 33 mmHg				
Nekhendzy 2007	ECR de centro único	60	60	33	30	27	30	47	53	86	77	etCO ₂ > 60 mmHg	etCO ₂ = 37 mmHg				
Son 2017	ECR de centro único	127	120	0	0	127	120	43	42	60	60	PaCO ₂ = 46-50 mmHg	PaCO ₂ = 36-40 mmHg				

HC, hipercapnia; NC, normocapnia; ECR, ensaio clínico randomizado; n.a., não aplicável; etCO₂ ou pE'CO₂, nível de dióxido de carbono expirad

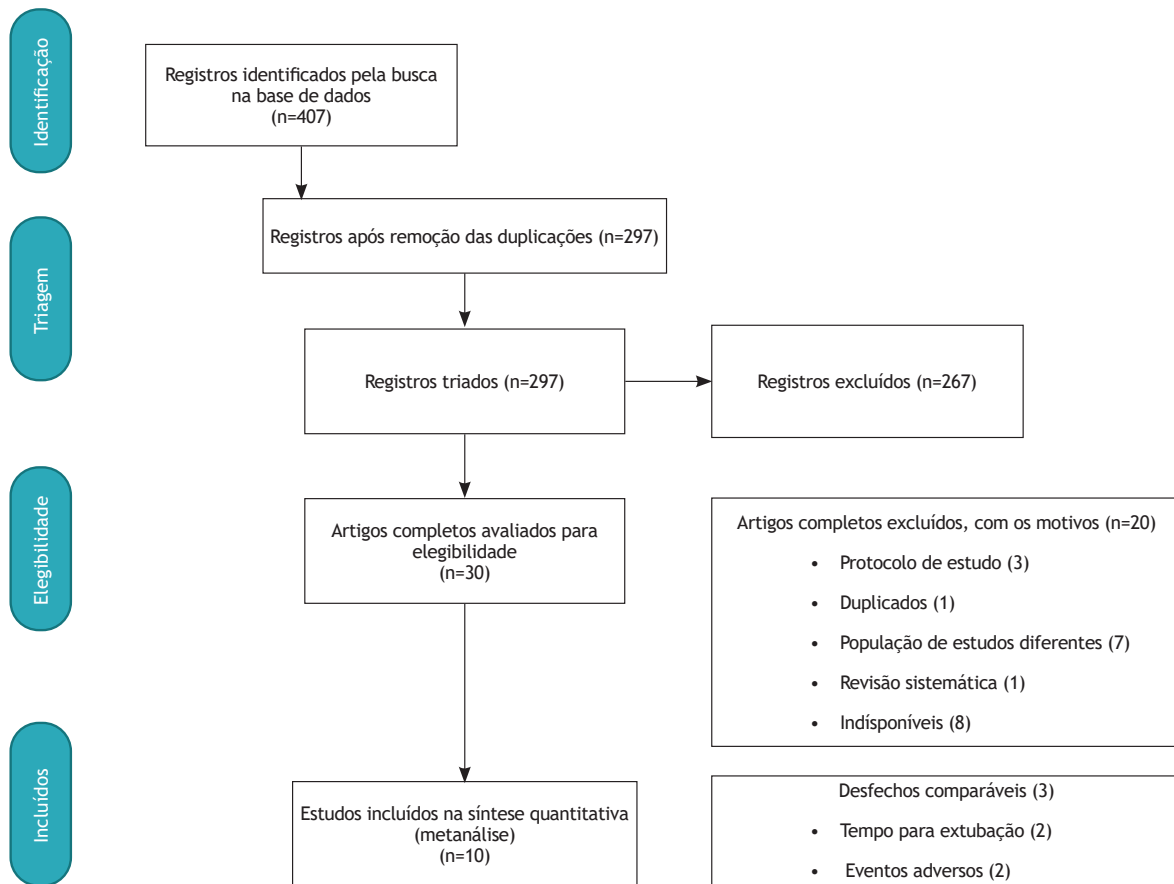


Figura 1 Diagrama de fluxo.

características do paciente (hipercapnia, normocapnia, sexo, idade, peso, IMC, estado físico ASA, fumante, diabetes, diagnóstico, método de operação, paCO_2 , paO_2 , FiO_2 , níveis expirados de dióxido de carbono e medicação) e dados de desfecho (tempo até a extubação, tempo de internação hospitalar, mortalidade hospitalar, outros desfechos relatados mencionados). Verificamos novamente a exatidão da extração de dados. Transferimos os dados para o software estatístico Cochrane Review Manager¹³. Entramos em contato com o investigador ou patrocinadores do estudo para verificar as principais características do estudo e obter dados de resultados numéricos ausentes.

Avaliação do risco de viés em estudos incluídos

Dois autores (JP, CBe) avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo usando os critérios descritos no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁴. Resolvemos quaisquer divergências por discussão ou envolvendo outro autor. Resumimos os resultados da avaliação “Risco de viés” no gráfico “Risco de viés” (figura 2) e no resumo “Risco de viés” (figura 3) para os sete domínios de risco de viés a seguir: Geração de sequência aleatória (verificação de possível viés de seleção); Ocultação de participantes e pessoal (verificação de possíveis vieses de desempenho); Ocultação da avaliação do resultado (verifi-

cação de possível viés de detecção); Ocultação de alocação (verificação de possível viés de seleção); Dados de resultados incompletos (verificação de possível viés de atrito por meio de desistências, desistências, desvios de protocolo); Relatórios seletivos (verificação de viés de relatórios); e Outro viés (verificação de outros vieses).

Medidas do efeito do tratamento

Analisamos dados dicotômicos como razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC). Para dados contínuos, usamos a diferença média com IC de 95% para resultados medidos da mesma maneira entre os ensaios. Se o agrupamento de dados não foi possível, incluímos um resumo narrativo dos resultados do estudo para os resultados avaliados nesta revisão sistemática.

Avaliação da heterogeneidade

Onde reunimos dados usando meta-análise, avaliamos a presença de heterogeneidade por inspeção visual de parcelas florestais e examinando o teste X^2 (Chi^2) para heterogeneidade. Também avaliamos a heterogeneidade estatística em cada meta-análise usando as estatísticas Tau^2 (tau-quadrado), I^2 e Chi^2 . Considerou-se heterogeneidade substancial se o valor de I^2 fosse alto (superior a 30%); e há inconsistência entre os ensaios na direção ou magnitu-

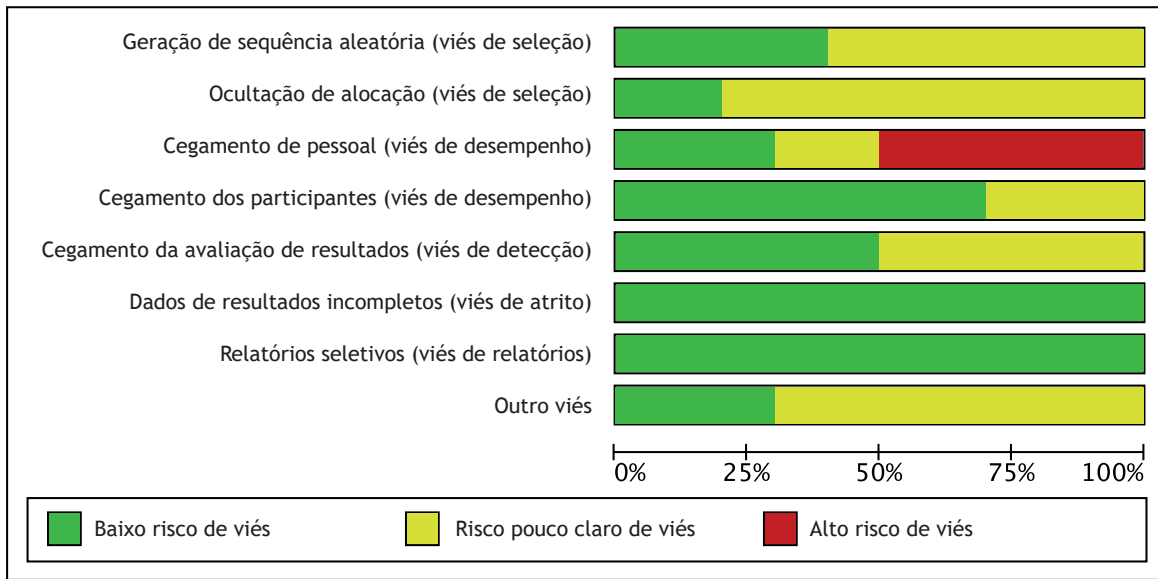


Figura 2 Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Cegamento de pessoal (viés de desempenho)	Cegamento dos participantes (viés de desempenho)	Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção)	Dados de resultados incompletos (viés de atrito)	Relatórios seletivos (viés de relatórios)	Outro viés
Acka 2013	+	+	+	?	?	+	+	+
Baker 1976	?	?	-	+	+	+	+	?
Enoki 2005	?	?	-	+	+	+	+	?
Gao 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Hager 2006	?	?	-	+	+	+	+	?
Katznelson 2013	?	?	-	+	+	+	+	?
Kwak 2017	+	?	?	?	?	+	+	+
Nakai 2013	?	?	-	+	?	+	+	?
Nekhendzy 2007	?	?	+	+	?	+	+	?
Son 2017	+	?	?	?	?	+	+	?

Figura 3 Resumo do risco de viés: revise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

de dos efeitos (julgados visualmente) ou houve um valor p baixo ($< 0,10$) no teste χ^2 para heterogeneidade; ou a estimativa da heterogeneidade entre os estudos (τ^2) foi superior a zero.

Avaliação de vieses de relatórios

Como não conseguimos reunir mais de 10 ensaios, não criamos um gráfico de funil para explorar possíveis vieses de pequenos estudos.

Síntese de dados

Realizamos meta-análises apenas onde isso era significativo, ou seja, os tratamentos, os participantes e a questão clínica subjacente eram semelhantes o suficiente para que o agrupamento fizesse sentido. Dada a heterogeneidade clínica no cenário dos estudos incluídos (anestesia geral em pacientes heterogêneos), usamos a meta-análise de efeitos aleatórios para produzir um resumo geral do efeito médio do tratamento entre os ensaios. Apresentamos os resultados como o efeito médio do tratamento com seu intervalo de confiança de 95% e as estimativas de T^2 e I^2 .

Resultados

A busca realizada em 25 de julho de 2018 e em 10 de setembro de 2019 para uma atualização identificou 407 registros. Após a remoção da duplicata, 297 registros foram selecionados durante a triagem título-resumo, dos quais 30 artigos com texto completo foram recuperados para análise adicional. Finalmente, 10 estudos^{7-9,15-21} preencheram nossos critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão sistemática. Katznelson e colaboradores, Nakai e colaboradores e Son e colaboradores contribuíram com dados para a meta-análise normocapnia vs. hipercapnia^{17,19,21}. O diagrama de fluxo do estudo é mostrado na figura 1.

Características do estudo

A tabela de características dos estudos incluídos mostra todos os detalhes dos estudos incluídos (tabela 1).

Centros de ensaio e desenho: Dois estudos realizaram ensaios multicêntricos, Akca e colaboradores envolveram 6 hospitais e Enoki e colaboradores envolveram 2 hospitais^{7,16}. Os outros 8 estudos realizaram ensaios de centro único, dos quais todos eram ensaios clínicos randomizados^{8,9,15,17-20}.

Participantes: Um número total de 1.794 pacientes foi incluído, compreendendo dados de 969 pacientes do sexo feminino (54,0%), 767 do sexo masculino (42,8%) e 58 pacientes indefinidos (3,2%) (Baker e colegas não categorizaram seus pacientes em masculino e feminino¹⁵). Akca e colegas, Nekhenzy e colegas, e Son e colegas incluíram no mínimo 60 participantes por grupo. Baker e colaboradores incluíram 42 pacientes no grupo hipercapnia, mas apenas 16 no grupo normocapnia¹⁵.

Son incluiu apenas mulheres, os outros estudos incluíram pacientes do sexo masculino e feminino²¹.

Nesta revisão sistemática incluímos os estudos acima mencionados comparando pacientes tratados com hipercapnia ou normocapnia. Um total de 901 pacientes foram tratados em um grupo de hipercapnia (383 homens; 476 mulheres; 42 não categorizados) e 893 pacientes foram tratados em um grupo normocapnia (384 homens; 493 mulheres; 16 não categorizados).

Nakai e colaboradores compararam a influência da hipercapnia durante a cirurgia em pacientes idosos e de meia-idade¹⁹. Para evitar a heterogeneidade clínica no agrupamento dos estudos, nos concentramos nos dados de pacientes de meia-idade e excluímos os dados de pacientes idosos. Havia 30 pacientes incluídos no grupo hipercapnia e 30 pacientes no grupo normocapnia durante o estudo de Nakai e colaboradores¹⁹. Destes 30 pacientes por grupo, 15 pacientes eram idosos, restando 15 participantes de meia-idade no grupo hipercapnia e normocapnia. A idade média de todos os pacientes foi de 50,6 (DP 4,5).

A idade média do grupo hipercapnia foi de 49,6 (DP 4,3) e a idade média dos pacientes normocapnia foi de 51,7 (DP 4,7). Houve heterogeneidade clínica significativa em relação ao tipo de cirurgia entre os estudos incluídos, o que tem impacto nas características basais dos pacientes desta revisão sistemática. Por exemplo, o peso médio de todos os pacientes é de 80,2 kg (DP 37,7). No entanto, sem os pacientes obesos por Hager e colaboradores (9) o peso médio é de 67,0 (DP 9,2).

Avaliação do risco de viés

A tabela complementar S2 fornece detalhes sobre o risco de viés nos estudos incluídos. A Figura 2 mostra um resumo de nossos julgamentos de risco de viés em todos os estudos e a figura 3 mostra o risco de julgamento de viés mais detalhado por estudo.

Geração de sequência aleatória e ocultação de alocação (viés de seleção)

A geração de sequência aleatória teve baixo risco de viés em quatro ensaios^{7,8,18,21} e risco incerto de viés em seis

ensaios^{9,15-17,19,20}. Os participantes foram randomizados usando números gerados por computador^{7,18,21} ou bloqueando sequencialmente com base em uma tabela de números aleatórios⁸. A ocultação de alocação foi de baixo risco em dois estudos^{7,8} e risco incerto de viés em oito estudos^{9,15-21}. Akca e colaboradores utilizaram envelopes lacrados e numerados sequencialmente e Gao e colaboradores dividiram os pacientes em dois grupos com base no esquema de bloqueio^{7,8}.

Cegamento (viés de desempenho e detecção)

O cegamento do pessoal apresentou baixo risco de viés em três estudos^{7,8,20}, risco incerto de viés em dois estudos^{18,21} e alto risco em cinco estudos^{9,15-17,19}. No estudo de Acka et al., os anestesiológicos não estavam cegos para as designações dos grupos, mas os monitores de gás foram blindados para evitar que os cirurgiões determinassem a designação dos grupos randomizados⁷. Os cirurgiões assistentes, que estavam cegos para as atribuições aleatórias, tomaram as decisões de alta hospitalar e as feridas foram avaliadas diariamente durante a hospitalização por um investigador cego ao tratamento. Gao e colaboradores utilizaram dois anestesiológicos, um com acesso à randomização, e um anestesiológico que não tinha conhecimento do monitor de gases e dos dados da gasometria arterial, realizou lavado broncoalveolar⁸. Todos os cirurgiões foram cegados durante o estudo de Nekhenzy e colegas²⁰. O cegamento dos participantes apresentou baixo risco de viés em sete ensaios.^{8,9,15-17,19,20} Durante esses estudos, os pacientes não foram cegados, mas os participantes não puderam influenciar o resultado. Risco incerto de viés foi encontrado em três estudos^{7,18,21}. O cegamento da avaliação do resultado teve baixo risco de viés em cinco estudos^{8,9,15-17} e risco incerto de viés em cinco estudos^{7,18-21}.

Dados de resultados incompletos (viés de atrito)

Todos os estudos incluídos estavam em baixo risco de viés para dados de resultados incompletos. Não houve dados ausentes ou menos de 20% de dados ausentes que poderiam ser negligenciados.

Relatórios seletivos (viés de relatórios)

Todos os estudos incluídos estavam em baixo risco de viés para relatar viés. Todos os estudos descreveram os resultados que mencionaram na seção de métodos.

Outras fontes potenciais de viés

Outras fontes de viés apresentaram baixo risco em três estudos^{7,8,18} e risco incerto de viés em sete estudos.^{9,15-17,19-21} Akca e colegas, Gao e colegas e Kwak e colegas forneceram informações sobre o financiamento do estudo^{7,8,18}. A Akca foi apoiada em parte pela Fundação Gheens (Louisville, KY, EUA) e pelo Mater College for Postgraduate Research (Irlanda).⁷ A Viasys Healthcare (Wheeling, IL, EUA) forneceu as máscaras de oxigênio Hi-Ox. Todos os interesses financeiros do pessoal foram divulgados. Gao foi apoiado por uma bolsa da Medjaden Academy and Research Fou-

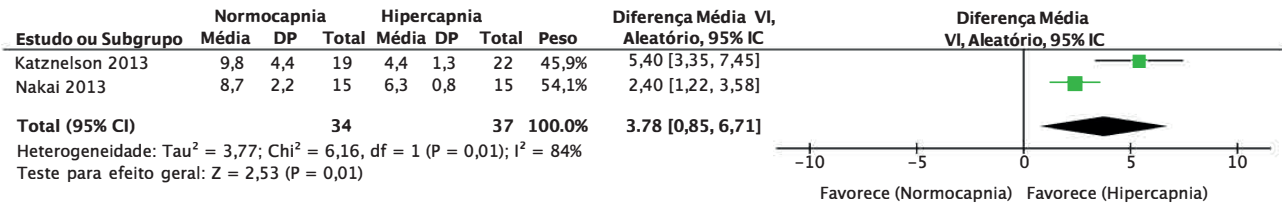


Figura 4 Forest plot de comparação: 1 Normocapnia versus hipercapnia, desfecho: 1,1 Tempo para extubação.

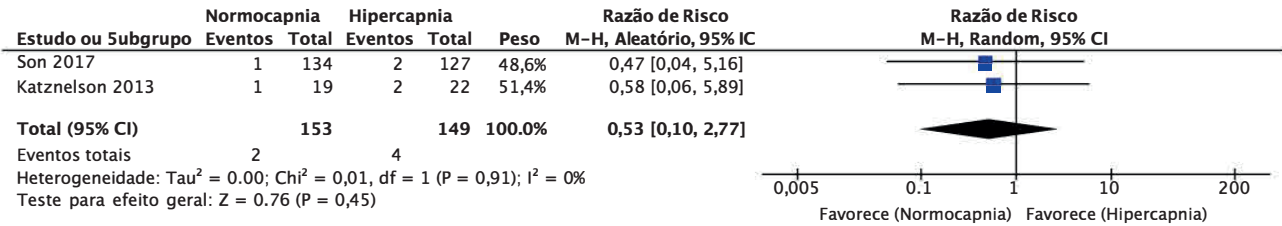


Figura 5 Forest plot de comparação: 1 Normocapnia versus hipercapnia, desfecho: 1,2 Eventos adversos (náusea e vômito).

ndation for Young Scientists (Hong Kong, China)⁸. Todas as fontes de financiamento do Kwak eram departamentais e os autores declararam não ter interesses concorrentes¹⁸.

Efeitos das intervenções

Devido à heterogeneidade significativa na medição e notificação de resultados, o agrupamento de dados para meta-análise foi significativo apenas para dois desfechos tempo até a extubação e eventos adversos náusea/vômito.

Tempo para extubação

Entre os 10 estudos que atenderam aos critérios de inclusão da meta-análise, apenas dois estudos (Katznelson; Nakai) mediram o tempo até a extubação.^{17,19} Em média, descobrimos que o tempo até a extubação foi significativamente reduzido no grupo hipercapnia com diferença média de 3,78 (IC 95% 0,85 a 6,71); 2 estudos; 71 pacientes; I²= 84%; figura 4. A heterogeneidade foi substancial, pois I² foi superior a 30%, o valor p para Chi² foi 0,01 e Tau² foi 3,77.

Eventos adversos (náuseas, vômitos)

Dois estudos (Son e colegas; Katznelson e colegas) mediram eventos adversos (17, 21). Em média, nenhuma diferença em relação a eventos adversos foi relatada entre os participantes do grupo normocapnia ou hipercapnia com RR 0,52 (IC 95% 0,10 a 2,76); 2 estudos; 6 eventos; I²= 0%; figura 5. Houve baixo risco de heterogeneidade, pois I² foi de 0% e o valor de p para Chi² foi de 0,91.

Incidência de complicações na cicatrização de feridas

O trabalho de Akca e colaboradores investigou a incidência de infecções de sítio cirúrgico, mas não encontrou diferença significativa entre os grupos hipercápnicico e normocápnicico.⁷

Tempo de internação e mortalidade hospitalar

Nenhum dos estudos incluídos relatou tempo de internação ou mortalidade.

Discussão

Nossa pesquisa sistemática de banco de dados mostrou um conjunto muito heterogêneo de estudos. Após a triagem de títulos e resumos, detectamos entre os artigos de texto completo avaliados para elegibilidade uma grande parte com dados pobres de acordo com nossos critérios de inclusão. Devido a esse fato, só conseguimos reunir alguns estudos que ajudaram a responder nossa pergunta de pesquisa, se a hipercapnia durante a anestesia geral pode ter efeito positivo ou negativo no desfecho, morbidade e mortalidade do paciente.

Considerando que os efeitos fisiológicos de mudanças leves nos níveis de CO₂ na perfusão de órgãos, hemodinâmica, função cardíaca e respiração são bem examinados; O estudo de Wax e colaboradores foi o primeiro a mostrar uma associação de aumento dos níveis expiratórios finais de CO₂ durante a anestesia geral e o tempo de internação hospitalar¹⁰. Em nossa revisão sistemática encontramos vários estudos examinando os níveis intraoperatórios de CO₂ ligados a uma massa de diversos parâmetros fisiológicos e clínicos. Infelizmente, ao lado de Wax et al., não encontramos outro trabalho que pudesse produzir evidências profundas do impacto da hipercapnia durante a anestesia geral em critérios rígidos como tempo de internação ou internação em UTI¹⁰.

Efeitos regionais da hipercapnia

Entre os estudos elegíveis para análise de texto completo e extração de dados, vários autores investigaram processos celulares como perfusão tecidual, resposta inflamatória e cicatrização de feridas.

Akca e colegas focaram na diminuição das infecções de feridas dependendo do aumento da pO₂ tecidual na hipercapnia.⁷ Apesar de uma tendência de diminuição da taxa de infecções do sítio cirúrgico no grupo da hipercapnia (11,2% vs. 13,3%), o estudo foi interrompido pelo Comitê

Executivo na análise interina ($n = 1.206$) porque não era esperada uma diferença significativa após o tamanho total da amostra de $n = 2.000$ pacientes.

Hager e colaboradores trabalharam na melhora da oxigenação tecidual pelo aumento dos níveis de CO_2 ⁹. Enquanto a paO_2 foi idêntica no grupo hipercapnia e normocapnia, a oxigenação do tecido subcutâneo foi significativamente maior no grupo hipercapnia ($psqO_2$ média \pm DP [mmHg], 78 ± 31 vs. 56 ± 13).

Gao e colegas examinaram a supressão da resposta inflamatória de acordo com a hipercapnia na ventilação de um pulmão durante a lobectomia⁸. O grupo hipercapnia apresentou menor expressão do fator de necrose tumoral (BALF e interleucinas) e necessitou de pico respiratório inferior (média \pm DP [cmH₂O], $22,2 \pm 2,9$ vs. $29,8 \pm 4,6$) e pressões de platô ($20,5 \pm 2,4$ vs. $27,1 \pm 2,9$).) durante a operação, resultando em maior complacência dinâmica (média \pm DP [ml/cmH₂O], $46,6 \pm 5,8$ vs. $38,9 \pm 6,5$)

Esses dados demonstram um efeito regional da hipercapnia nas vias celulares, perfusão tecidual e oxigenação local, e sugerem uma influência na recuperação do paciente que ainda será objeto de novas investigações.

Efeitos hemodinâmicos

Outro assunto frequentemente investigado foi a influência da hipercapnia leve na hemodinâmica.

Enoki e colaboradores observaram hipotensão arterial após a indução da anestesia.¹⁶ Eles foram capazes de mostrar uma taxa significativamente menor de hipotensão 15 minutos após a indução da anestesia com tiopental-isoflurano no grupo hipercapnia (pressão arterial sistólica média, 116 vs. 103, $p < 0,05$), que estava ausente na anestesia com propofol)

Kwak e colaboradores observaram oxigenação e alterações hemodinâmicas devido à hipercapnia¹⁸. Na posição sentada durante a artroscopia do ombro sob anestesia geral a incidência de dessaturação cerebral foi significativamente menor no grupo hipercapnia (0/20 vs. 5/20), a oxigenação cerebral regional foi significativamente aumentada no grupo hipercapnia ($p < 0,05$). A pressão arterial média e a frequência cardíaca não foram influenciadas pela hipercapnia.

Em resumo, esses dados elaboram uma dependência de CO_2 da hemodinâmica, especialmente a hipercapnia leve parece desempenhar um papel na prevenção de hipotensão e dessaturação cerebral sob anestesia geral.

Efeitos da hipercapnia nos parâmetros de resultado

Infelizmente, a maioria desses parâmetros coletados não foi capaz de ser relacionada a eventos adversos ou efeitos positivos na recuperação do paciente, nem esses dados foram comparáveis para serem agrupados. Os estudos mencionados acima não investigaram o efeito de seus achados no curso da internação hospitalar, mas focaram em ambientes intra e perioperatórios (veja acima). Questionar vários autores de dados inéditos sobre nosso ponto de investigação foi negado.

Finalmente, só conseguimos agrupar três estudos que trabalharam os efeitos relacionados à hipercapnia na anestesia geral e mediram os mesmos parâmetros como tem-

po de extubação e eventos adversos (náuseas/vômitos). Podemos comparar os resultados de Katznelson e colegas e Nakai e colegas no momento da extubação^{17,19} e os dados de Katznelson e colegas e Son e colegas sobre eventos adversos.^{17,21} Em nossa meta-análise, encontraram uma diminuição significativa do tempo de extubação no grupo hipercapnia. No trabalho de Katznelson e colaboradores, o tempo para extubação foi menos da metade no grupo hipercapnia ($4,4 \pm 1,3$ a $9,8 \pm 4,4$ min).¹⁷ Sabe-se que a pressão parcial de CO_2 parece ser o gatilho fisiológico mais forte para a respiração em glomus caroticum e sistema nervoso central.²² Pacientes com níveis aumentados de CO_2 sob anestesia geral apresentam um tempo muito menor para a extubação – no estudo de Katznelson e colegas até quase a metade em comparação com o grupo normocapnia – provavelmente devido a um aumento do impulso respiratório.¹⁷ Esses achados podem levar a uma diminuição do tempo total na sala de cirurgia para sustentar a recuperação dos pacientes e economizar recursos clínicos.

Considerando que nossa meta-análise do tempo até a extubação consistiu em uma população geral de 71 pacientes, mais estudos com um conjunto maior seriam desejáveis no futuro.

A meta-análise de eventos adversos continha uma população maior de 302 pacientes. Os dados agrupados de Katznelson e colegas e Son e colegas não mostraram um aumento significativo da prevalência de eventos adversos como náuseas e vômitos pós-operatórios no grupo hipercapnia ou normocapnia.^{17,21}

Limitações

Dez estudos corresponderam aos critérios de inclusão de nossa revisão sistemática, no entanto, devido à heterogeneidade significativa na definição de resultados, mensuração e relatórios, só pudemos incluir poucos estudos em nossa meta-análise com foco na influência dos níveis de pressão parcial de CO_2 intraoperatório nos pacientes resultado. Além disso, a população de pacientes dos estudos incluídos consistiu em tamanhos de amostra relativamente pequenos. No entanto, com base nas evidências que citamos, estamos confiantes de ter identificado todos os estudos na área relacionados a essa questão de pesquisa, destacando a necessidade de um estudo controlado randomizado bem planejado e com poder adequado.

Conclusão

Esses achados não nos permitem produzir evidências de uma influência positiva do aumento dos níveis de pressão parcial de CO_2 durante a anestesia geral na morbidade ou mortalidade. No entanto, pode ser demonstrado que o aumento das pressões parciais de CO_2 leva a uma extubação mais precoce em comparação com os níveis normais de CO_2 intraoperatório.

Uma vez que apenas um número limitado de pacientes foi incluído em estudos bem randomizados, um grande estudo prospectivo randomizado é garantido para definir o valor de altos níveis de PCO_2 durante a cirurgia.

Financiamento

Sem financiamento.

Agradecimentos

Agradecemos aos autores dos estudos primários incluídos nas meta-análises, que gentilmente forneceram dados e informações adicionais sobre seus estudos.

Referências

- Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):46-56.
- Kety SS, Schmidt CF. The Effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. *J Clin Invest*. 1946;25(1):107-19.
- Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*. 1948;27(4):484-92.
- Forkin KT, Nemergut EC. *Miller's Anesthesia*, 8th Edition. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2016;124(4):977-8.
- Gropper MA. *Miller's Anesthesia*, 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG. Bench-to-bedside review: hypercapnic acidosis in lung injury--from 'permissive' to 'therapeutic'. *Crit Care*. 2010;14(6):237.
- Akca O, Kurz A, Fleischmann E, Buggy D, Herbst F, Stocchi L, et al. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2013;111(5):759-67.
- Gao W, Liu DD, Li D, Cui GX. Effect of Therapeutic Hypercapnia on Inflammatory Responses to One-lung Ventilation in Lobectomy Patients. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1235-52.
- Hager H, Reddy D, Mandadi G, Pulley D, Eagon JC, Sessler DI, et al. Hypercapnia improves tissue oxygenation in morbidly obese surgical patients. *Anesth Analg*. 2006;103(3):677-81.
- Wax DB, Lin HM, Hossain S, Porter SB. Intraoperative carbon dioxide management and outcomes. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(9):819-23.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9, W64.
- Klotz S, Boeken U. Zur „S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2019;33(2):107-15.
- Review Manager (RevMan). 5.3 ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration; 2014.
- JPT H. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.0 (updated July 2019) ed. Thomas J CJ, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor: Cochrane; 2019.
- Baker WH, Rodman JA, Barnes RW, Hoyt JL. An evaluation of hypocarbia and hypercarbia during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1976;7(5):451-4.
- Enoki T, Tsuchiya N, Shinomura T, Nomura R, Fukuda K. Effect of hypercapnia on arterial hypotension after induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(5):687-91.
- Katznelson R, Djaiani G, Naughton F, Wasowicz M, Ragoonanan T, Duffin J, et al. Post-operative hypercapnia-induced hyperpnoea accelerates recovery from sevoflurane anaesthesia: a prospective randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(5):623-30.
- Kwak HJ, Lee JY, Wha Lee J, Kim HS, Hur HJ, Kim JY. Effect of Mild Hypercapnia on Lung Oxygenation in Sitting Position During Shoulder Arthroscopy Under General Anesthesia. *Med Sci Monit*. 2017;23:843-9.
- Nakai K, Yoshida H, Hashimoto H, Kushikata T, Kimura F, Kitayama M, et al. Mild hypercapnia with hyperventilation attenuates recovery from anesthesia in elderly patients. *J Anesth*. 2013;27(5):712-9.
- Nekhendzy V, Lemmens HJ, Vaughan WC, Hepworth EJ, Chiu AG, Church CA, et al. The effect of deliberate hypercapnia and hypocapnia on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1404-9, table of contents.
- Son JS, Oh JY, Ko S. Effects of hypercapnia on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a double-blind randomized controlled study. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4576-82.
- Haldane JS, Priestley JG. The regulation of the lung-ventilation. *J Physiol*. 1905;32(3-4):225-66.