



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA**

JOÃO MYKAEL ALVES XAVIER

**EFICÁCIA DO REMIFENTANIL NA REDUÇÃO DA PERDA DE SANGUE
INTRAOPERATÓRIA EM CIRURGIAS ORTOGNÁTICAS UTILIZANDO
ANESTESIA HIPOTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

CAMPINA GRANDE

2022

JOÃO MYKAEL ALVES XAVIER

**EFICÁCIA DO REMIFENTANIL NA REDUÇÃO DA PERDA DE SANGUE
INTRAOPERATÓRIA EM CIRURGIAS ORTOGNÁTICAS UTILIZANDO
ANESTESIA HIPOTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Área de concentração: Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro

Coorientador: Prof. Dr. Igor Figueiredo Pereira

CAMPINA GRANDE

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

X3e Xavier, Joao Mykael Alves.

Eficácia do Remifentanil na redução da perda de sangue intraoperatória em cirurgias ortognáticas utilizando anestesia hipotensiva: [manuscrito] : revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados / Joao Mykael Alves Xavier. - 2022.

64 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro , Coordenação do Curso de Odontologia - CCBS."

1. Cirurgia ortognática. 2. Hipotensão. 3. Remifentanil. 4. Sedação odontológica. I. Título

21. ed. CDD 617.69

JOÃO MYKAEL ALVES XAVIER

**EFICÁCIA DO REMIFENTANIL NA REDUÇÃO DA PERDA DE SANGUE
INTRAOPERATÓRIA EM CIRURGIAS ORTOGNÁTICAS UTILIZANDO
ANESTESIA HIPOTENSIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE
DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Odontologia da Universidade
Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do
título de Cirurgião-Dentista.

Área de concentração: Avaliação
de Tecnologias em Saúde (ATS)

Aprovada em: 24 / 03 / 2022

BANCA EXAMINADORA

Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro

Prof^ª. Dr^ª. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Renata de Souza Coelho Soares

Prof^ª. Dr^ª. Renata de Souza Coelho Soares (Examinador Interno)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Msc. Luiz Guedes de Carvalho Neto (Examinador Externo)
Staff da Residência em CTBMF-HRA-PE

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu Senhor, Deus Eterno, Soberano sobre todas as coisas. De nada iria valer minha formação, conhecimento científico ou títulos sem a presença do autor da minha fé. A Ele toda honra e glória.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luciana Alves Xavier e Sidenei Marcos Xavier, os quais não mediram esforços abdicando de muitas coisas para me educar e não deixando faltar nada, mesmo as vezes tendo poucos recursos. A vocês devo amor e gratidão eternamente, deixo registrado que possuo maior orgulho de ser filho de uma Dona de Casa e um Metalúrgico que conseguiram tornar seus dois filhos cirurgiões-dentistas formados por uma instituição pública.

À minha irmã Myllena Alves Xavier, tenho absoluta certeza que sem você nada disso seria possível, o passo inicial para que tudo acontecesse foi seu! Me faltam palavras para expressar o quanto amo-te. Sempre serás meu maior espelho, obrigado por enxugar minhas lágrimas e orar comigo quando achei que não ia conseguir a tão sonhada vaga nesse curso que sempre almejamos, e que tem mudado nossas vidas, obrigado por cada material a mim disponibilizado, por cada dica, por me incentivar diariamente e me aconselhar. Enfim, agradeço ao nosso Senhor pelo presente de poder conviver com você.

À minha tia Márcia Alves França, meu irmão de criação José Lucas e minha prima Larissa Macedo vocês com toda certeza deixaram o fardo dos tempos difíceis mais leve, obrigado por me amarem e por estarem sempre ao meu lado.

Sobre meu registro aos que não compõem minha genealogia, mas que me auxiliaram tal como meus familiares. Inicio meus sinceros agradecimentos à minha orientadora Dra. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro, a qual cuidou de mim nesses anos de graduação como um filho, ensinando não somente sobre assuntos pertencentes à universidade, mas também sobre princípios cristãos. A senhora é um grande exemplo a ser seguido, gratidão por cada instrução dada, por me dar autonomia e me preparar para essa caminhada, tenho certeza de que nossa relação mãe e filho acadêmico, pautada no extremo respeito, irá durar para sempre.

Deixo exposta também minha gratidão ao meu coorientador Dr. Igor Figueiredo Pereira, que além de professor, tem se tornado um amigo o qual esteve presente na realização da minha primeira cirurgia, ensinado a anestésiar, incisar e suturar.

Gratidão por aceitar prontamente esse desafio de realizar uma revisão sistemática junto a mim.

Ao Professor Dr. Ramon Targino Firmino que tanto auxiliou em minhas pesquisas e não possui restrição alguma em repassar seu amplo conhecimento, obrigado por estar disponível a ensinar um pouco do tanto que o senhor sabe, em especial, sobre estatísticas e condução de estudos sistemáticos.

Aos professores componentes da banca examinadora Dra. Renata de Souza Coelho Soares, profissional extremamente dedicada, a quem eu tenho um carinho imenso e me sinto privilegiado por ter sido aluno e ao Dr. Luiz Guedes de Carvalho Neto, cirurgião altamente habilidoso, competente e humilde, o qual me apresentou pela primeira vez um centro cirúrgico hospitalar e tem deslumbrado ainda mais a Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial para mim.

Aos meus colegas de curso que estiveram sempre presentes comigo sorrindo e prestando apoio uns aos outros nos tempos difíceis. Não foram cinco anos fáceis, mas com a graça de Deus estamos vencendo todos juntos. Desejo do fundo do meu coração crescimento em abundância para todos, tenho plena certeza que iremos sempre buscar o melhor aos nossos pacientes.

Aos mestres Francineide Guimarães, Nadja Oliveira, Polliana Muniz e Sérgio D'Avilla que tanto me inspiraram em cada aula, pesquisa ou atendimento clínico, se um dia chegar a seguir o caminho da docência, certamente levarei comigo um pouco de cada um de vocês!

Minha gratidão à UEPB, instituição a qual me abriu as portas aos meus 17 anos de idade, imaturo, com a cabeça cheia de sonhos. E estes, têm sido realizados através do ensino, pesquisa e extensão. Tenho plena confiança que fiz o melhor curso de Odontologia disponível em minha região.

Por fim e não menos importante, agradeço a cada paciente que me permitiu desenvolver as habilidades técnicas necessárias à formação, escolher trabalhar com saúde é sinônimo de gostar de cuidar de pessoas e seguramente não me vejo exercendo outra profissão.

RESUMO

Introdução: O Remifentanil é um medicamento utilizado em cirurgias ortognáticas com objetivo de alcançar a hipotensão induzida, técnica anestésica capaz de diminuir a pressão arterial média e, conseqüentemente, controlar a perda sanguínea intraoperatória (PSI). **Objetivo:** Compreender a eficácia do Remifentanil na redução da PSI em cirurgias ortognáticas utilizando anestesia hipotensiva através de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs). **Metodologia:** Foi realizada uma busca eletrônica em 7 bases de dados. Incluíram-se ECRs que avaliaram o Remifentanil como agente hipotensor em cirurgias ortognáticas. Realizou-se a metanálise de subgrupo de acordo com a PSI, Frequência Cardíaca (FC), Duração da Cirurgia (DC) e Duração da Anestesia (DA), foram calculadas diferenças de médias e diferenças de médias padronizadas com intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade foi quantificada pelo Teste I². A ferramenta de Risco de Viés da Cochrane foi aplicada (ROB 2.0) e a certeza da evidência foi avaliada pelo GRADE. **Resultados:** Na análise qualitativa, o Remifentanil, sem associações, apresentou maior redução das PSI quando comparado à Nicardipina, Fentanil, Propofol e Nitroglicerina, os valores variaram de 156 à 797 ml de sangue. Dentre as associações do Remifentanil aos anestésicos inalatórios, o Sevoflurano se destacou por apresentar maior redução da PSI, Duração de Cirurgia (DC) e Duração da Anestesia (DA). Nas metanálises, o uso do Remifentanil comparado à Nitroglicerina não demonstrou diferença para a PSI (RR= 13.37; 95%IC: -84.18 – 110.72). Na análise da associação do Remifentanil ao Sevoflurano, comparada ao Desflurano e Isoflurano, foi apresentada tendência de favorecimento para o Sevoflurano na PSI (RR= -0.26; 95%IC: -0.59 – 0.07), quanto aos desfechos de DC e DA, as intervenções avaliadas se equipararam (RR= -0.77; 95%IC: -19.59 – 18,06) (RR= -6.06; 95%IC: -24.54 – 12,42). **Conclusão:** Qualitativamente, o Remifentanil se mostrou capaz de provocar maior redução PSI comparado aos outros fármacos. Os resultados com a Nitroglicerina se apresentaram controversos. A associação do Remifentanil ao Sevoflurano parece ser uma técnica promissora a se tornar superior na redução da PSI. As metanálises tocaram a linha de nulidade, e os níveis de certeza, variaram de baixo a muito

baixo. Mais ensaios clínicos são necessários para dar suporte as evidências dessa temática.

Palavras-Chave: Cirurgia Ortognática. Hipotensão Controlada. Perda Sanguínea Cirúrgica. Remifentanil.

ABSTRACT

Background: Remifentanil is a drug used in orthognathic surgeries with the aim of achieving induced hypotension, an anesthetic technique can consequently decrease mean arterial pressure and control intraoperative blood loss (ISL).

Objective: To understand the attempt of Remifentanil to reduce PSI in orthogatic surgeries using hypotensive anesthesia through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). **Materials and methods:** An

electronic search was performed in 7 databases. RCTs that evaluated Remifentanil as a hypotensive agent in orthognathic surgeries were included. Subgroup meta-analysis was performed according to ISL, Heart Rate (HR) Surgery Duration (SD) and Aesthesia Duration (AD) and were calculated mean differences and differences in pad means with confidence intervals. Heterogeneity was quantified by the I² Test. The Risk of Bias tool (ROB-2.0) was applied.

Results: In the qualitative analysis, or Remifentanil, without associations, showed a greater reduction in ISL when compared with Nicardipine, Fentanyl, Propofol and Nitroglycerin, values ranging from 156 to 797 ml of blood. Among the associations of Remifentanil with Sevoflurane Inhaled Surgeries, the highlight is due to the higher ISL, SD and AD. In the analyses, the use of Remifentanil met with Nitroglycerin did not change the difference for ISL (RR= 13.37; 95%CI: -84.18 – 110.72). In the analysis of the association of Remifentanil with Sevoflurane compared to Desflurane and Isoflurane, favoring was presented for Sevoflurane in the PSI (RR= -0.26; 95%CI: -0.59 – 0.07), regarding the outcomes of CD and AD, the interventions evaluated if matched (RR= -0.77; 95%CI: -19.59 – 18.06) (RR= -6.06; 95%CI: -24.54 – 12.42). **Conclusion:**

Qualitatively, Remifentanil was able to cause PSI reduction compared to other drugs. The results to Nitroglycerin are controversial. The association of Remifentanil to Sevoflurane seems to be a promising technique to become

superior in the reduction of PSI. How meta-analyses reach the null line, and levels of certainty, range from low to very low. More clinics are to support as trials tested

Keywords: Orthognathic Surgery. Hypotension, Controlled. Blood Loss, Surgical. Remifentanil

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Forest Plot comparando a PSI entre o Remifentanil e a Nitroglicerina.....	37
Figura 2 – <i>Forest Plot</i> comparando a PSI entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano/Isoflurano.....	38
Figura 3 – <i>Forest Plot</i> comparando a FC entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano /Isoflurano.....	38
Figura 4 – Forest Plot comparando a DC entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano e Isoflurano.....	39
Figura 5 – Forest Plot comparando a DA entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano e Isoflurano.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés de cada estudo incluído usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0.....	29
Tabela 2 – Síntese das evidências qualitativas dos estudos incluídos na RS.....	34

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1 - Diagrama PRISMA para seleção dos artigos.....	28
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA - American Society of Anesthesiologists

DA - Duração da Anestesia

DC - Duração da Cirurgia

DH - Duração da Hipotensão

ECR – Ensaio Clínico randomizado

FC - Frequência Cardíaca

GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

ISL - Intraoperative Blood Loss

IOFTN - Index of Orthognathic Functional Treatment Need

MeSH – Medical Subject Heading

OIS - Optimal Information Size

PAM – Pressão Arterial Média

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - International prospective register of systematic reviews

PSI – Perda de Sangue Intraoperatória

RCTs - Randomized Controlled Trials

ROB – Risk of Bias

RS – Revisão Sistemática

SAESP - Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo

TSPO - Transfusão Sanguínea Pós-operatória

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

bpm- Batimentos por minuto

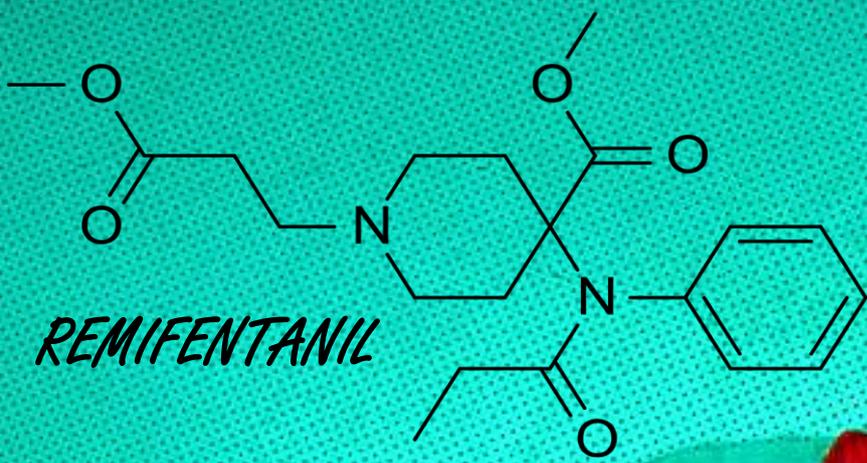
kg/ml- quilograma por mililitro

ml – mililitros

mmHG- milímetros de mercúrio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1 Critérios Padronizados e Tipo de estudo.....	23
3.2 Protocolo e Registro.....	23
3.3 Formulação da Pergunta de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade.....	23
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	24
3.5 Estratégia de Busca dos Estudos.....	24
3.6 Processo de Coleta de Dados.....	25
3.7 Risco de Viés.....	25
3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística.....	26
3.9 Certeza da Evidência.....	26
4 RESULTADOS.....	28
4.1 Seleção dos Estudos.....	28
4.2 Risco de Viés dos Estudos Incluídos.....	29
4.3 Características dos Estudos Incluídos.....	30
4.4 Análise Qualitativa.....	31
4.5 Metanálise.....	37
4.6 Certeza da Evidência.....	39
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	46
7 REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICES	53



INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

As cirurgias ortognáticas objetivam alcançar o equilíbrio funcional e estético através da correção e reposicionamento das estruturas anatômicas do sistema estomatognático (CHOI; LEE, 2021). Traumas bucomaxilofaciais, más oclusões e relações esqueléticas instáveis, compõem os principais fatores etiológicos à realização desse procedimento (ESLAMIAN *et al.*, 2019).

Em pacientes adultos, com comprometimento/ instabilidade esquelética na região maxilofacial, a cirurgia ortognática é intervenção mais indicada. Nesse sentido, o estudo dos padrões faciais possui variadas análises, as quais comumente são subdivididas em 3 classes (I, II e III). A classe tipo I refere-se ao equilíbrio nas relações esqueléticas maxilo-mandibulares, a tipo II, possui um padrão facial o qual apresenta retrognatismo mandibular e a classe III caracteriza-se em uma discrepância associada ao prognatismo da mandíbula (SCHIMUNDA *et al.*, 2019; SIQUEIRA *et al.*, 2019).

Ao se avaliar a epidemiologia dessa intervenção, pesquisas que utilizaram o *Index of Orthognathic Functional Treatment Need (IOFTN)* relataram que as más oclusões e relações esqueléticas sagitais de Classe III, apesar de serem menos prevalentes que a Classe II, apresentam maior necessidade funcional de cirurgia ortognática do que outras más oclusões (OLKUN; BORZABADI-FARAHANI; UÇKAN, 2019; ESLAMIAN *et al.*, 2019; BORZABADI-FARAHANI; ESLAMIPOUR; SHAHMORADI, 2016).

Não somente o padrão esquelético, mas também a duração da operação e, sobretudo, o tempo de sangramento, possuem influência significativa nas complicações de uma cirurgia ortognática, haja vista que, a perda excessiva de sangue pode prejudicar a visibilidade do campo operatório, o que conseqüentemente, pode aumentar a duração do procedimento cirúrgico, elevando as chances e riscos pertencentes aos processos de transfusão de sangue autólogo ou homologado pelos pacientes (DAMRONGSIRIRAT *et al.*, 2021; SAHU; HEMLATA, 2014).

É fundamental pontuar que, hemorragias durante a realização de cirurgias ortognáticas, apresentam uma etiologia complexa a qual envolve traumas ou lesões nas artérias que irrigam essas áreas anatômicas (SALMA *et al.*, 2017). Os vasos mais frequentemente envolvidos incluem: as artérias palatinas descendentes, o plexo venoso pterigóideo, a artéria massetérica, a veia retromandibular e a artéria facial. Se o sangramento for arterial, os vasos mais comumente associados são: os ramos terminais da artéria maxilar e artérias esfenopalatinas. Nesse sentido, a compreensão da anatomia da cabeça e pescoço é essencial para identificar e intervir nos focos hemorrágicos (ROBL, FARRELL, TUCKER, 2014).

Diante do exposto, durante a anestesia geral em cirurgias ortognáticas, a hipotensão induzida (técnica a qual reduz a pressão arterial do paciente de forma controlada) é uma importante etapa que visa diminuir a perda sanguínea, duração do procedimento, melhorar a visualização do campo operatório pela equipe e minimizar o risco de lesões de estruturas anatômicas nobres. Aliada à hipotensão, o constante monitoramento da perfusão aos órgãos vitais é fundamental para o sucesso do procedimento operatório ortognático (GOSWAMI *et al.*, 2022).

Existe uma variedade de agentes hipotensores presentes na indústria farmacêutica e suas diferenças estão dispostas, principalmente, na farmacocinética (COSTA; WEBER, 2019). O Remifentanil, comercialmente conhecido como Ultiva®, é um analgésico opioide μ -agonista seletivo, sua ação após administração por via venosa é rápida, levando em média 1 a 2 minutos, haja vista que há uma celeridade no equilíbrio entre o plasma e o local de ação no sistema nervoso central. Seu efeito é capaz de suprimir a resposta nervosa autônoma a estímulos nocivos e alterações hemodinâmicas a depender da dose aplicada (VIDEIRA; SOUZA, 2004; BELOEIL *et al.*, 2021). Comumente, as dosagens dos fármacos hipotensores visam alcançar uma pressão arterial média (PAM) intraoperatória inferior à 80 mmHg (variando entre 50 à 65mmHg) (FUTIER *et al.*, 2017).

Ao se avaliar o efeito do Remifentanil em animais, verificou-se que as infusões desse fármaco apresentaram reduções (dose-dependente) na

frequência cardíaca, pressão arterial, bem como, nos fluxos sanguíneos da região do músculo masseter, mandíbula, tecidos alveolares superiores/inferiores e língua (KOSHIKA, ICHINOHE, KANEKO, 2011).

Tem sido apontado que a utilização do Remifentanil em cirurgias ortognáticas sob anestesia hipotensiva é capaz de reduzir a perda sanguínea intraoperatória, entretanto, a eficácia desse fármaco durante a cirurgia oral e maxilofacial sobre o sangramento na prática clínica ainda não está totalmente esclarecida, sendo necessários mais estudos para avaliar esse desfecho (MATSUURA *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, algumas análises já verificaram a eficácia de anestésicos hipotensores na prática cirúrgica ortognática (LIN *et al.*, 2017; OLSEN *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2013) todavia, até onde foi pesquisado, não foi encontrado nenhuma avaliação sistematizada capaz de verificar a eficácia do Remifentanil como agente hipotensor. Assim, o objetivo do presente estudo foi pautado no seguinte questionamento: Qual a eficácia do Remifentanil na redução da perda de sangue intraoperatória em cirurgias ortognáticas utilizando a anestesia hipotensiva? Tal pergunta foi respondida através de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Tendo como meta dar suporte a prática baseada em evidências na área de cirurgia bucomaxilofacial.



2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender a eficácia do Remifentanil na redução da perda de sangue intraoperatória em cirurgias ortognáticas utilizando anestesia hipotensiva, através de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a quantidade média de sangue em mililitros (ml) perdidos na fase intraoperatória de cirurgias ortognáticas utilizando o Remifentanil como agente hipotensor;
- Identificar se o Remifentanil possui eficácia superior a outras drogas hipotensoras para os desfechos de redução da perda sanguínea intraoperatória, duração dos tempos de cirurgia/anestesia e frequência cardíaca.
- Comparar a eficácia do Remifentanil em associação a outros fármacos e/ou outros anestésicos.



**MATERIAIS
& MÉTODOS**



NIHR | National Institute for Health Research **PROSPERO**
International prospective register of systematic reviews

GRADE

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Critérios Padronizados e Tipo de Estudo

A presente Revisão sistemática foi delineada seguindo os critérios estabelecidos pela colaboração Cochrane (*Cochrane Handbook for systematic Reviews- Handbook 5.1.0*) para elaboração de revisões sistemáticas e metanálises. Foram adotados os critérios contidos no *PRISMA Statement* para redação geral da revisão (PAGE *et al.*, 2021).

3.2 Protocolo e Registro

Os pesquisadores cadastraram esta RS no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (*PROSPERO*) sob o número #CRD42021245005 (Apêndice A). Todo protocolo foi escrito de acordo com o PRISMA-P.

3.3 Formulação da Pergunta de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade

As análises foram realizadas através da seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia do Remifentanil na redução da perda de sangue intraoperatória em cirurgias ortognáticas utilizando anestesia hipotensiva?

A questão PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho) foi:

- **População:** Pacientes submetidos às cirurgias ortognáticas;
- **Intervenção:** Anestesia Hipotensiva com Remifentanil;

- **Comparador:** Grupo Controle ou qualquer outro composto diferente do Remifentanil utilizado para realização da anestesia hipotensiva em cirurgias ortognáticas;
- **Desfecho:** Perda de sangue intraoperatória.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) avaliando a eficácia do Remifentanil em cirurgias ortognáticas (combinado ou não, com outros fármacos), como agente hipotensor capaz de reduzir a perda sanguínea intraoperatória em pacientes sistemicamente saudáveis. Foram excluídos estudos que possuíam pacientes com história médica a qual influenciava no equilíbrio hemostático, incluindo quaisquer condições predisponentes ou agentes farmacêuticos, bem como, estudos não randomizados, ensaios clínicos registrados que não relataram resultados parciais, relatos de casos, séries de casos, opiniões de especialistas, cartas ao editor, editoriais e revisões de literatura. Não houve necessidade de aprovação ética e declaração de consentimento informado, pois o estudo continha dados secundários.

3.5 Estratégia de Busca dos Estudos

Foram pesquisados eletronicamente sete bancos de dados de maio até outubro de 2021 por meio das bases: MEDLINE (PubMed), Cochrane e EMBASE. As estratégias de busca utilizadas estão descritas no apêndice B. A literatura cinzenta foi pesquisada através do *OpenGrey*, *Clinical Trials*, *OpenThesis* e os 200 primeiros registros do *Google Scholar* (CANTO *et al.*, 2020). Além disso, foi realizada a busca manual na lista de referências dos

estudos incluídos e das revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Não houve restrição quanto à data de publicação e idioma.

O software *Rayyan* (<https://rayyan.qcri.org/reviews>) foi utilizado a fim de organizar as referências dos estudos identificados, incluídos, excluídos e duplicados (OUZZANI *et al.*, 2016).

3.6 Processo de Coleta de Dados

A seleção dos artigos e a coleta de dados foram realizadas, de forma independente, por dois revisores previamente calibrados (JMAX) e (IFP). As discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso e discussão com um terceiro revisor (AIAMR). Reuniões de concordância foram realizadas através da plataforma *Gsuite (Google Meet)* após a seleção de títulos e resumos.

Os dados dos estudos foram extraídos e analisados ordenadamente, sendo avaliadas de forma padronizada as seguintes informações: Autoria e ano de publicação; País em que foi realizado o estudo; Amostra; Protocolo anestésico; Uso de anestésico local; Tipo de osteotomia; Frequência cardíaca; Duração da cirurgia; Duração da anestesia; Duração da hipotensão; Perda de sangue e Necessidade de transfusão sanguínea pós-operatória.

3.7 Risco de Viés

Os estudos incluídos foram analisados em relação ao seu processo de condução por dois revisores independentes, os quais avaliaram o risco de viés por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* para estudos randomizados (versão 2.0). Essa ferramenta avalia o viés por 5 domínios: (1) Decorrente do processo de randomização, (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) falta de dados de resultados; (4) medição dos resultados; (5) seleção do resultado relatado. Cada domínio de viés pode ser: alto risco, algumas preocupações e

baixo risco, por fim, é classificado o risco geral de viés. Se dois domínios fossem classificados como algumas preocupações, a RoB final seria algumas preocupações; se apenas um domínio fosse classificado como de alto risco ou três domínios como algumas preocupações, o estudo seria considerado de alto risco de viés (STERNE *et al.*, 2019).

3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística

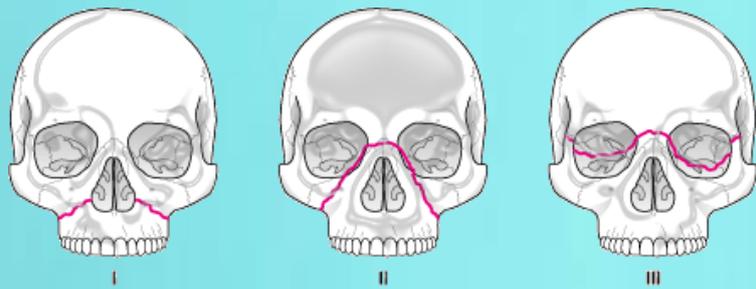
Utilizou-se o *software Review Manager 5.3 (Cochrane)* para metanálise. O desfecho primário foi: Perda de sangue intraoperatória. Os desfechos secundários foram: Frequência Cardíaca (FC); Duração da Anestesia (DA); Duração da Cirurgia (DC). A metanálise foi realizada usando o modelo de efeito randômico (BORENSTEIN; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009). Foram calculadas diferenças de médias e diferenças de médias padronizadas para os casos em que escalas diferentes foram utilizadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade foi quantificada pelo Teste I².

3.9 Certeza da Evidência

A certeza da evidência foi avaliada por dois revisores independentes (JMAX) e (RTF) usando a abordagem *GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group)* por meio da plataforma GRADEpro.

Para ECRs, a evidência começa com alta certeza e sua confiança diminui à medida que algum problema ocorre nos seguintes domínios: (1) Risco de viés; (2) Inconsistência; (3) Evidência indireta; (5) Imprecisão e (6) Viés de publicação. A confiança pode ser reduzida em um ou dois níveis para cada domínio. A certeza final da evidência pode ser alta, moderada, baixa e muito baixa.

RESULTADOS

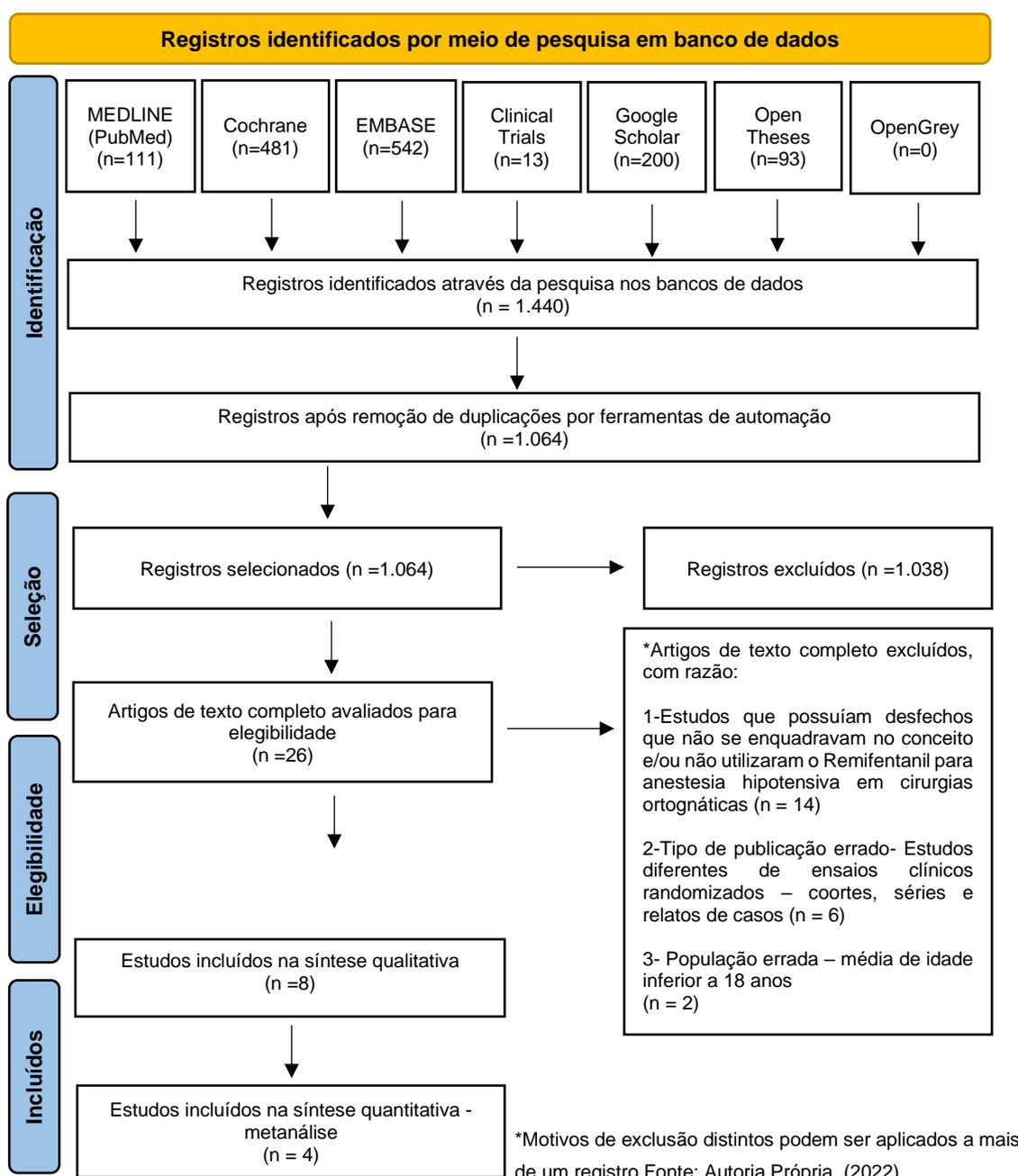


4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

De acordo com as buscas realizadas, foram identificadas 1.440 referências elegíveis para compor a RS, destas 376 eram duplicatas. Após a leitura dos títulos e resumos, 1.038 estudos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade e 26 foram selecionados para leitura na íntegra, nesta etapa, 18 artigos foram excluídos e seus respectivos motivos de exclusão estão detalhados no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Diagrama PRISMA para seleção dos artigos



4.2 Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Nenhum dos estudos exibiu possível viés devido a desvios das intervenções pretendidas (domínio 2), dados ausentes (domínio 3) e medição dos resultados (domínio 4). O principal risco de problemas de viés foi devido ao relato insuficiente da sequência de randomização (domínio 1). O julgamento final do risco de viés mostrou que um estudo apresentou alto risco, quatro estudos apresentam baixo risco e três estudos apresentaram algumas preocupações (Tabela 3) e (Apêndice C).

Tabela 1 - Avaliação do risco de viés de cada estudo incluído usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0.

ESTUDOS	Viés decorrente do processo de randomização	Viés devido aos desvios das intervenções pretendidas	Viés devido à falta de dados de resultados	Viés na medição dos resultados	Viés na seleção do resultado relatado	VIÉS GERAL
Felfernig-Bohem <i>et al.</i> , (2001)						Alto risco
Caverni <i>et al.</i> , (2005)						Baixo risco
Choi <i>et al.</i> , (2007)						Algumas preocupações
Kim <i>et al.</i> , (2010)						Algumas preocupações
Nooh <i>et al.</i> , (2013)						Baixo risco
Abukawa <i>et al.</i> , (2015)						Algumas preocupações
Wakasugi <i>et al.</i> , (2015)						Baixo risco
Eshghpour <i>et al.</i> , (2018)						Baixo risco

*Legenda:  Alto risco.  Baixo Risco  Algumas preocupações

Fonte: (Autoria Própria. 2022)

4.3 Características dos Estudos Incluídos

Foram incluídos 388 pacientes (as amostras variaram de 17 a 120 participantes), destes, 207 eram mulheres (53,35%) e 181 homens (46,65%), as médias das idades variaram entre 22 a 29 anos. Todos os pacientes estavam agendados para realização de cirurgias ortognáticas para correção de discrepâncias maxilo-mandibulares e se enquadravam nas classes I e II da *American Society of Anesthesiologists (ASA)*.

Foram identificadas duas formas de avaliação da perda sanguínea intraoperatória: monitoramento hemodinâmico através de cateter calibre 14 ou 22 (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; ABUKAWA *et al.*, 2015) e medição da quantidade de sangue deixada no frasco de sucção após a cirurgia, mais o peso da gaze cirúrgica, subtraindo-se o peso da solução de irrigação utilizada (CAVERNI *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2010; NOOH *et al.*, 2013; ESHGHPOUR *et al.*, 2018). Utilizaram-se duas de medida para avaliação desse desfecho, milímetros e milímetros por quilograma.

Em todos os artigos, os pacientes foram submetidos ao processo de indução anestésica, que se tratou de um protocolo prévio a anestesia hipotensiva, os principais medicamentos aplicados nesta etapa foram: Remifentanil (em doses normotensivas), Propofol (doses normotensivas), Midazolam, Lorazepam Ranitidina, Citrato de Fentanila, Atropina, Brometo de Vecurônio, Rocurônio, Glicopirrolato e Tiopental Sódico.

Os dados referentes aos grupos de intervenção mostraram que a eficácia do Remifentanil foi comparada com as dos seguintes fármacos: Nitroglicerina, Fentanil, Nicardipina e Propofol (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CHOI *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2010; NOOH *et al.*, 2013; ESHGHPOUR *et al.*, 2018). Vale ressaltar que associações do Remifentanil foram realizadas junto ao uso de anestésicos hipotensores inalatórios, tais como: Sevoflurano, Desflurano e Isoflurano (CAVERNI *et al.*, 2005; WAKASUGI *et al.*, 2015). Um estudo montou seus grupos de intervenção utilizando, o Remifentanil de forma isolada, comparando diferentes doses (ABUKAWA *et al.*, 2015). A normotensão em

detrimento da hipotensão com o Remifentanil foi avaliada em apenas um estudo (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001).

Apenas dois estudos não relataram o uso de anestésicos locais nos sítios cirúrgicos (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CHOI *et al.*, 2007), quanto aos que relataram, um não citou o protocolo (KIM *et al.*, 2010) e os outros cinco estudos utilizaram a Lidocaína ou Mepivacaína, ambos com vasoconstritores (CAVERNI *et al.*, 2005; NOOH *et al.*, 2013; ABUKAWA *et al.*, 2015; WAKASUGI *et al.*, 2015; ESHGHPOUR *et al.*, 2018).

Todos os artigos relataram os tipos de osteotomias realizadas, nesse sentido, seis ECRs fizeram osteotomias maxilares e mandibulares combinadas (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CAVERNI *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2010; WAKASUGI *et al.*, 2015; ESHGHPOUR *et al.*, 2018) e dois avaliaram isoladamente a osteotomia do tipo Le Fort I (NOOH *et al.*, 2013; ABUKAWA *et al.*, 2015).

Nenhum dos estudos apresentou comentários sobre financiamento para condução de suas pesquisas, bem como os conflitos de interesses entre os autores de todos os estudos incluídos.

4.4 Análise Qualitativa

- Perda Sanguínea Intraoperatória (PSI)

Todos os artigos apresentaram dados para a análise da Perda de Sangue Intraoperatória (PSI) (desfecho primário). Em termos gerais, quando avaliada a eficácia do Remifentanil em comparação à Nitroglicerina, Felfernig-Boehm *et al.*, (2001) apontaram uma PSI média de 421 ml no grupo Nitroglicerina e uma PSI média de 450 ml do grupo Remifentanil. Choi *et al.*, (2007), ao utilizar esses mesmos hipotensores em seu ECR, mostraram que grupo Remifentanil teve, em média, uma PSI de 792 ml e a Nitroglicerina 810 ml.

Na avaliação usando a Nicardipina, Kim *et al.*, (2010) expuseram que a aplicação desse fármaco teve uma PSI média de 810 ml e o Remifentanil 797 ml. O Fentanil também foi um medicamento considerado. Nooh *et al.*, (2013) aferiram que o grupo referente ao Fentanil demonstrou, em média, uma perda sanguínea de 465 ml e o grupo Remifentanil 421 ml. No ensaio clínico que comparou o Propofol foi evidenciada uma PSI média de 578,26 ml pelo grupo Propofol e 366,67 ml do grupo Remifentanil (ESHGHPOUR *et al.*, 2018).

Quanto às associações do Remifentanil aos anestésicos hipotensores inalatórios, a combinação junto ao Sevoflurano foi demonstrada por Caverni *et al.*, (2005), a qual apresentou uma PSI média de 156 ml em comparação ao Remifentanil associado Desflurano (166 ml). Essa mesma combinação (Remifentanil junto ao Sevoflurano) também foi avaliada por Wakasugi *et al.*, (2015) em detrimento da união ao Isoflurano, nesse ECR o grupo com Sevoflurano obteve uma média de 4 ml/kg referente à PSI e o grupo que associou o Remifentanil ao Isoflurano perdeu em média 4,79 ml de sangue por quilograma.

Conclusão do desfecho: O Remifentanil apresentou maior redução das PSI na maioria dos estudos, os valores variaram de 156 a 797 ml de sangue. A maior diferença entre as médias foi identificada na comparação com o Propofol (211,59 ml). Os estudos comparativos à Nitroglicerina mostraram-se controversos. Dentre as associações ao inalatórios, o Sevoflurano se destacou por apresentar maior redução da PSI.

- Frequência Cardíaca (FC)

Os desfechos Frequência Cardíaca (FC); Duração da Cirurgia (DC); Duração da Anestesia (DA) foram apresentados de forma mais homogênea nos ECRs que utilizaram anestésicos inalatórios. Nessa perspectiva, o Remifentanil associado ao Sevoflurano, em comparação com a associação com o Desflurano, obteve respectivamente: FC (média): 70 e 58 bpm; DC (média): 245 e 240 min.; DA (média): 261 e 262 min. (CAVERNI *et al.*, 2005).

No estudo de Wakasugi *et al.*, (2015) o Remifentanil associado ao Sevoflurano, em comparação a associação com o Isoflurano, obteve respectivamente: FC (média) de 77,2 bpm e 80,2 bpm; DC (média): 329,6 min. e 341,3 min DA média de 386,3 min. e 401,5 min.

Conclusão dos desfechos: As médias referentes a FC, DC, DA nos estudos com inalatórios variaram respectivamente entre: 50 a 80 bpm; 240 a 341,3 min. e 261 a 401,5 min. Foi identificado valores semelhantes para FC entre os grupos comparadores e notou-se que a associação ao Sevoflurano apresentou menores durações de cirurgia e anestesia.

-Demanda de evidências qualitativas adicionais:

Verificou-se heterogeneidade na apresentação dos desfechos referentes a necessidade de Transfusão Sanguínea Pós-operatória (TSPO), notificada em três estudos (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; NOOH *et al.*, 2013; ESHGHPOUR *et al.*, 2018), bem como, para a Duração da Hipotensão, resultado apresentado em dois artigos (CAVERNI *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2007).

Todas respostas clínicas presentes na síntese de evidência qualitativa estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Síntese das evidências qualitativas dos estudos incluídos na RS.

Autoria e ano	País	Amostra	Protocolo anestésico (intervenção)	Uso de anestésico local	Tipo de osteotomia	FC	Duração da cirurgia	Duração da anestesia	Duração da hipotensão	Perda de sangue	Necessidade de TSPO
Felfernig-Boehm <i>et al.</i> , 2001	Austrália	(n=30)	<p>G1 (HIPO-N): Nitroglicerina (0,5–10 µg/kg/min) ajustados para diminuir a PAM para 55–65 mm Hg.</p> <p>G2 (HIPO-R): Remifentanil (0,2–1 µg/kg/min) ajustados para diminuir a PAM para 55–65 mm Hg.</p> <p>G3 (NORMO): Permaneceu normotenso com doses iguais de Propofol e Remifentanil (0,2 – 0,4 µg kg-1 min-1) para manter a analgesia adequada.</p>	NR	Osteotomias maxilares e mandibulares combinadas	NR	NR	NR	NR	<p>G1 (HIPO-N): M:421ml DP:</p> <p>G2 (HIPO-R): M:450 ml DP:</p> <p>G3 (NORMO): M:524ml DP:</p>	<p>G1 (HIPO-N): 3 pacientes</p> <p>G2 (HIPO-R): 3 pacientes:</p> <p>G3 (NORMO): 3 pacientes</p>
Caverni <i>et al.</i> , 2005	Itália	(n=120)	<p>G1 (GRUPO P): Remifentanil 0,25-1,5 mg/kg/min, Propofol 6-10 mg/kg/h</p> <p>G2 (GRUPO S): Remifentanil 0,25 a 1,5 mg/kg/min e Sevoflurano (0,5 da concentração mínima de anestésico alveolar -CAM)</p> <p>G3 (GRUPO D): Remifentanil 0,25 a 1,5 mg/kg/min e Desflurano (0,5 da concentração mínima de anestésico alveolar -CAM)</p>	Mepivacaína 1% 20mL com adrenalina 1:200.000	Osteotomias maxilares e mandibulares combinadas	<p>G1 (GRUPO P): M: 54 bpm. DP: (± 5)</p> <p>G2 (GRUPO S): M: 70 bpm. DP: (± 4)</p> <p>G3 (GRUPO D): M: 58 bpm. DP: (± 5)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 250 min. DP: (± 57)</p> <p>G2 (GRUPO S): M: 245 min. DP: (± 50)</p> <p>G3 (GRUPO D): M: 240 min. DP: (± 56)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 265 min. DP: (± 45)</p> <p>G2 (GRUPO S): M: 261 min. DP: (± 50)</p> <p>G3 (GRUPO D): M: 262 min. DP: (± 55)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 246 min. DP: (± 40)</p> <p>G2 (GRUPO S): M: 241 min. DP: (± 42)</p> <p>G3 (GRUPO D): M: 244 min. DP: (± 45)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 160ml DP: (± 39)</p> <p>G2 (GRUPO S): M:156 ml DP: (±42)</p> <p>G3 (GRUPO D): M: 166 ml DP: (± 40)</p>	NR
Choi <i>et al.</i> , 2007	Coréia do Sul	(n= 50)	<p>G1 (GRUPO N): Nitroglicerina 1 µg/kg/min</p> <p>G2 (GRUPO R): Remifentanil0,1 µg/kg/min</p> <p>*De modo que a PAM ficasse em 60 mmHg, podendo chegar até 55 mmHg</p>	NR	Osteotomias maxilares e mandibulares combinadas	<p>G1 (GRUPO N): M: 82,7 bpm. DP: (± 9,8) T5 M: 80 bpm. DP: (± 11,9) T10 M: 91,2 bpm. DP: (± 9,8) T20 M: 89,3 bpm. DP: (± 7,4) T30 M: 88,6 bpm. DP: (± 7,2)</p>	<p>G1 (GRUPO N): M: 243,9 min. DP: (± 35,1)</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 245,9 min. DP: (± 45,8)</p>	<p>G1 (GRUPO N): M: 300,7 min. DP: (± 67,2)</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 305,4 min. DP: (± 58,4)</p>	<p>G1 (GRUPO N): M: 180,6 min. DP: (± 62,9)</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 174,9 min. DP: (± 54)</p>	<p>G1 (GRUPO N): M: 810 ml DP: (± 372)</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 792 ml. DP: (± 215)</p>	NR

			<p>G2(GRUPO R-2): Remifentanil injetado a uma taxa de 0,5 µg/kg/minuto</p> <p>G3(GRUPO R-3): Remifentanil injetado a uma taxa de 0,75 µg/kg/minuto</p>	0,0675 mg/1,8 mL)		<p>G1 (GRUPO R-1): M: 7,9 DP:(±11)</p> <p>G2(GRUPO R-2): M: 8 DP: (± 6,9)</p> <p>G3(GRUPO R-3): M:-0,8 DP: (± 13,2)</p>	<p>G2(GRUPO R-2): M: 42,7 DP: (± 20,5)</p> <p>G3(GRUPO R-3): M: 49 min. DP: (± 16,3)</p>	<p>G2(GRUPO R-2): M: 185,1 ml DP: (± 67,4)</p> <p>G3(GRUPO R-3): M: 148,5 ml. DP: (± 66,8)</p>			
Wakasugi <i>et al.</i> , 2015	Japão	(n=64)	<p>G1 (R + SEVO): O Remifentanil foi infundido continuamente a 0,05 a 0,5 µg/kg/min para manter a PAM durante a anestesia entre 60 a 65 mm Hg e a anestesia foi mantida com 3 L/min de ar, 1 L/min de oxigênio com concentrações de 1,4% de Sevoflurano (0,8 - concentração alveolar mínima).</p> <p>G2 (R+ ISO): O Remifentanil foi infundido continuamente a 0,05 a 0,5 µg/kg/ min para manter a PAM durante a anestesia entre 60 a 65 mm Hg e a anestesia foi mantida com 3 L/min de ar, 1 L/min de oxigênio com concentrações de 0,9% de Isoflurano (0,8-concentração alveolar mínima)</p>	Lidocaína a 1% com epinefrina 1:100.000	Osteotomias maxilares e mandibulares combinadas	<p>G1 (R + SEVO): M: 77,2 bpm DP: (± 9,3)</p> <p>G2 (R+ ISO): 80,2 bpm DP: (± 9,6)</p>	<p>G1 (R + SEVO): M: 329,6 min. DP: (± 70,2)</p> <p>G2 (R+ ISO): 341,3 min. DP: (± 60,2)</p>	<p>G1 (R + SEVO): M: 386,3 min. DP: (± 66)</p> <p>G2 (R+ ISO): 401,5 min. DP: (± 60,2)</p>	NR	<p>G1 (R + SEVO): M: 4 m/kg. DP: (± 1,98)</p> <p>Aprox.=226,8 ml</p> <p>G2 (R+ ISO): 4,79 ml/kg (± 3,22)</p> <p>Aprox.=278,3 ml</p>	NR
Eshghpour <i>et al.</i> , 2018	Irã	(n=47)	<p>G1 (GRUPO P): Administração de 50 µg/kg de Propofol por minuto,</p> <p>G2 (GRUPO R): Administração de 0,1 µg/kg de Remifentanil, por minuto.</p>	Lidocaína a 2% com epinefrina 1:80.000 f	Osteotomias maxilares e mandibulares combinadas	<p>G1 (GRUPO P): M: 75 bpm DP:(± 5).</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 70 bpm DP: (± 5)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 112 min. DP:(± 20).</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 103 min. DP: (± 19)</p>	<p>G1 (GRUPO P): M: 121 min. DP:(± 19).</p> <p>G2 (GRUPO R): M: 118 min. DP: (± 20)</p>	NR	<p>G1 (GRUPO P): M: 578,26 ml DP:(± 95,14).</p> <p>G2 (GRUPO R): M:366,67 ml DP: (± 64,92)</p>	<p>G1 (GRUPO P): 0 pacientes</p> <p>G2 (GRUPO R): 0 pacientes</p>

*Legenda: (FC) – Frequência Cardíaca; (TSPO)- Transfusão sanguínea pós-operatória; (NR)- Não Relatado; (M)- Média; (DP)-Desvio Padrão. (PAM)- Pressão Arterial Média; (T)- Tempo em minutos; (bpm)-Batimentos por minuto; mmHg- (milímetros de mercúrio); min-(minutos) (kg/ml) - quilograma por mililitro.

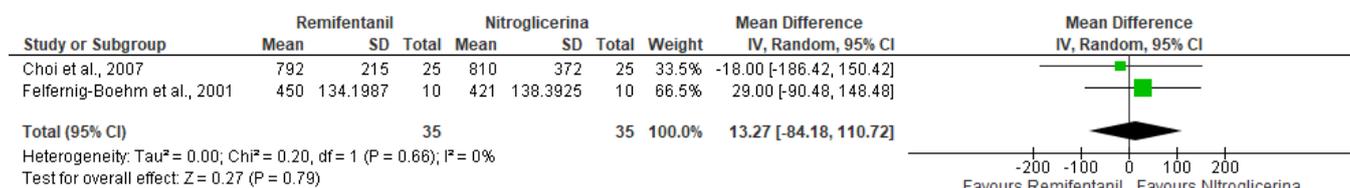
Fonte: Autoria Própria. (2022)

4.5 Metanálise

Realizou-se a metanálise de subgrupo de acordo com a Perda de Sangue Intraoperatória (PSI), Frequência Cardíaca (FC), Duração da Cirurgia (DC) e Duração da Anestesia (DA). Dos quatro estudos incluídos, dois compuseram metanálise para PSI (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CHOI *et al.*, 2007) e dois formaram as metanálises para FC, DC e DA (CAVERNI *et al.*, 2005; WAKASUGI *et al.*, 2015).

O uso do Remifentanil comparado à Nitroglicerina não demonstrou diferença para a PSI (RR= 13.37; 95% IC: - 84.18 – 110.72), com certeza muito baixa da evidência (Figura 1).

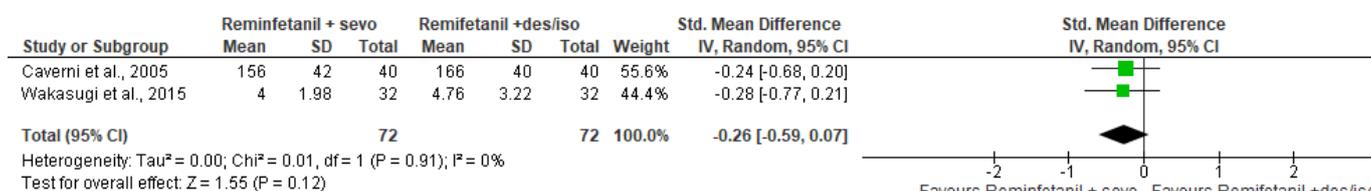
Figura 1 – *Forest Plot* comparando a PSI entre o Remifentanil e a Nitroglicerina



Fonte: Autoria própria. (2022)

Na análise da associação do Remifentanil ao Sevoflurano comparada à associação do Remifentanil ao Desflurano e Isoflurano, foi apresentado favorecimento para o grupo Sevoflurano para PSI, todavia, a linha de nulidade é tocada pelo diamante (RR= - 0.26; 95% IC: - 0.59 – 0.07), com baixa certeza da evidência (Figura 2).

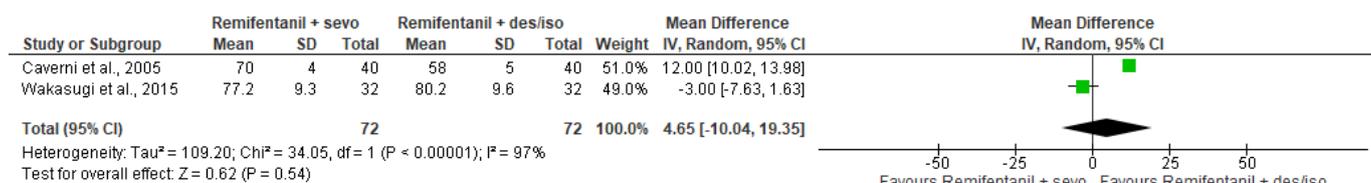
Figura 2 – *Forest Plot* comparando a PSI entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano/Isoflurano.



Fonte: Autoria própria. (2022)

Para o desfecho de FC, notou-se que o Remifentanil associado ao Desflurano/ Isoflurano apresentou favorecimento em comparação ao Remifentanil associado ao Sevoflurano, entretanto, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas, sendo exposto um alto grau de heterogeneidade para esse *Forest Plot* (RR= 4.65; 95% IC: -10.04 – 19,35), com certeza da evidência muito baixa (Figura 3).

Figura 3 – *Forest Plot* comparando a FC entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano /Isoflurano.

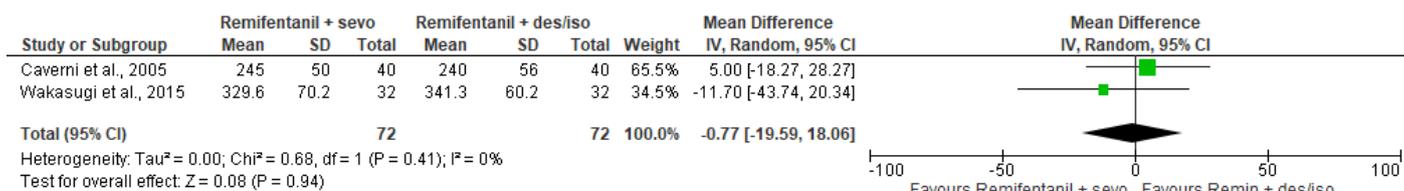


Fonte: Autoria própria. (2022)

Quanto aos desfechos de DC e DA, notou-se que o Remifentanil associado ao Desflurano/ Isoflurano em comparação ao Remifentanil associado ao Sevoflurano, não foi identificado o favorecimento para nenhum um grupo, mostrando que, até então, as intervenções se equipararam (RR= -0.77; 95%IC: -19.59 – 18,06), com certeza da evidência muito baixa (Figura 4). Para o desfecho DC foi identificado um leve favorecimento ao grupo que associou o Remifentanil ao Sevoflurano, entretanto, estatisticamente, as intervenções ainda

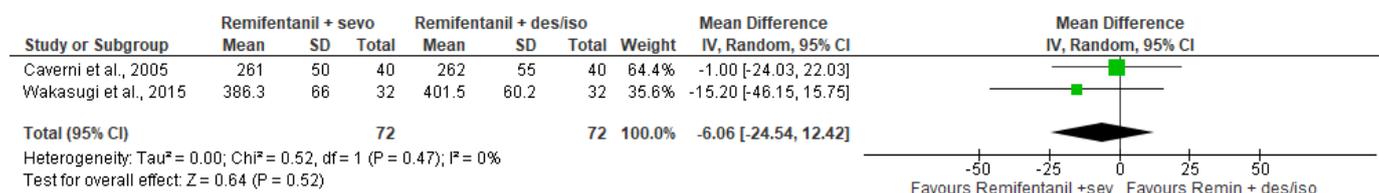
tocaram a linha de nulidade (RR= -6.06; 95%IC: -24.54 – 12,42) com certeza da evidência muito baixa.

Figura 4 – Forest Plot comparando a DC entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano e Isoflurano.



Fonte: Autoria própria. (2022)

Figura 5 – Forest Plot comparando a DA entre o Remifentanil associado ao Sevoflurano com o Remifentanil associado ao Desflurano e Isoflurano.



Fonte: Autoria própria. (2022)

4.6 Certeza da Evidência

A certeza da evidência foi avaliada para cada um dos desfechos quanto ao risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. A certeza da evidência para os desfechos avaliados neste estudo variou entre baixa e muito baixa. O sumário das evidências obtidos pelo GRADEpro pode ser observado detalhadamente no apêndice E.

DISCUSSÃO



5 DISCUSSÃO

A PSI foi o desfecho clínico presente em todos os artigos incluídos nesta RS. Nesse sentido, inicialmente, foi importante pontuar que quatro dos cinco estudos que compararam o Remifentanil (isoladamente) a outros agentes hipotensores (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CHOI *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2010; NOOH *et al.*, 2013; ESHGHPOUR *et al.*, 2018) mostraram que esse medicamento foi capaz de provocar maior redução da perda de sangue em milímetros nas cirurgias ortognáticas comparado à Nitroglicerina, Nicardipina, Fentanyl e Propofol.

Na avaliação referente à eficácia do Remifentanil, em comparação a Nitroglicerina para PSI, verificou-se que os resultados se mostraram divergentes entre os ensaios clínicos, haja vista que, de forma qualitativa, Felfernig-Boehm *et al.*, (2001) apontaram uma menor PSI da Nitroglicerina (421 ml) em detrimento do Remifentanil (450 ml). Em contrapartida Choi *et al.*, (2007) apresentaram o Remifentanil como agente hipotensor que teve uma menor perda de sangue (792 ml) em comparação a Nitroglicerina (810 ml). Na metanálise, não foi identificada diferença estatisticamente significativa para essas intervenções, os intervalos de confiança não se sobrepuseram, havendo também imprecisão quanto as amostras. Diante disso, pôde-se concluir que os resultados comparativos entre o Remifentanil e Nitroglicerina foram controversos diante do desfecho primário desta revisão.

Na metanálise da associação Remifentanil mais Sevoflurano, comparada a associação do Remifentanil mais Desflurano/ Isoflurano (CAVERNI *et al.*, 2005; WAKASUGI *et al.*, 2015), foi apresentado um favorecimento para o grupo Sevoflurano referente à PSI. Apesar da linha de nulidade ainda tocar no diamante, ou seja, em algum ponto essas intervenções não diferiram entre si. Tal avaliação foi graduada com baixa certeza da evidência, sendo então muito provável que futuras pesquisas com um tamanho ótimo de informação (*Optimal Information Size – OIS*) em suas amostras tenham impacto importante na

estimativa de efeito, o que potencialmente poderá favorecer essa intervenção de maneira estatisticamente significativa (GUYATT *et al.*, 2011).

A frequência cardíaca intraoperatória foi um fator destacado. No *Forest Plot* dessa metanálise, as comparações envolvendo o Remifentanil unido Sevoflurano, Isoflurano ou Desflurano (CAVERNI *et al.*, 2005; WAKASUGI *et al.*, 2015) tiveram um alto grau de heterogeneidade e não foi identificada diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções. Entretanto, já foi identificado em um ECR realizado por Çimen *et al.*, (2016) que a hipotensão controlada induzida com Sevoflurano apresentou prolongamento significativo de indicadores eletrocardiográficos de arritmogênese ventricular. Nesse sentido, o constante monitoramento dos batimentos cardíacos dos pacientes submetidos às cirurgias ortognáticas sob hipotensão com esse fármaco, torna-se fundamental à prevenção de fibrilações ventriculares, sintomas de palpitação, síncope e convulsão pós-cirúrgica.

O sangramento tardio posteriormente à realização da cirurgia ortognática é uma condição passível de ocorrer tendo a anestesia hipotensiva como um dos fatores causais. Durante as osteotomias, pode ocorrer a formação de pseudoaneurismas, lesões nas camadas de um vaso sanguíneo derivadas do extravasamento de sangue para o tecido adjacente, seguido de tamponamento e formação do coágulo, sua ruptura pode provocar hemorragia intensa e graves complicações ao paciente (ARAÚJO-JÚNIOR *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, nenhum dos estudos presentes nessa RS avaliou a formação de pseudoaneurismas em decorrência do sangramento pós-operatório. Uma vez que, essa é uma complicação hematológica de difícil prevenção (FERRI *et al.*, 2019), a análise desse desfecho na condução de futuros ECRs, pode fornecer uma resposta clínica robusta nas avaliações de eficácia e fator de proteção utilizando diferentes protocolos com anestésicos hipotensores.

Na análise quantitativa referente aos desfechos DC e DA, notou-se que, através da associação do Remifentanil a anestésicos inalatórios (Sevoflurano, Isoflurano e Desflurano), as intervenções se equiparam, todavia, na DC foi notado um leve favorecimento ao grupo associado ao Sevoflurano. Este favorecimento foi identificado na síntese qualitativa, haja vista que os grupos que associaram o Remifentanil ao Sevoflurano tiveram menor duração da cirurgia.

Esta evidência corroborou os resultados de Sun *et al.*, (2017), os quais mostraram que a coadministração de Remifentanil e regime de manutenção com Sevoflurano proporcionou menores tempos quanto ao despertar do paciente após a anestesia. Tal achado pode consequentemente influenciar de maneira positiva na recuperação do paciente frente à hipotensão, pois o tempo de estresse fisiológico provocado pelo ato cirúrgico se torna menor.

O Sistema de classificação de estado físico ASA varia de I à VI de acordo com o grau de severidade das comorbidades médicas pré-anestésicas de um paciente. A classificação ASA I enquadra pacientes saudáveis, não fumantes e que façam, nenhum, ou uso mínimo de álcool, a II envolve pacientes com apenas doenças leves, sem limitações funcionais significativas (SAESP, 2020). Diante disso, todos dos estudos que compuseram esta revisão, incluíram em suas amostras apenas pacientes ASA I e II, tendo em vista que quase um em cada seis pacientes submetidos à cirurgia ortognática tem uma doença sistêmica (BERNE *et al.*, 2022). É de fundamental importância a condução de pesquisas que sejam direcionadas à essa população, em busca de fechar a lacuna quanto ao conhecimento das características desses pacientes sob uso não somente do Remifentanil, bem como outros hipotensores, associado ao monitoramento dos sinais vitais para que futuras análises elenquem quais são os principais riscos e benefícios dessa intervenção na cirurgia ortognática.

Uma das vertentes propostas pelos autores desta RS foi realizar uma análise de subgrupo, a fim de verificar a PSI em osteotomias do tipo Le Fort e osteotomias mandibulares, desfecho que tem sido avaliado há alguns anos na literatura (MOENNING *et al.*, 1995; KRETSCHMER *et al.*, 2008; KRETSCHMER *et al.*, 2010; AL-SEBAEI, 2014; RUMMASAK; APIPAN; KAEWPRADUP, 2011). Entretanto, este resultado não foi capaz de ser disposto em uma metanálise, devido à heterogeneidade das intervenções, pois apenas dois estudos analisaram isoladamente a osteotomia do tipo Le Fort 1 (NOOH *et al.*, 2013; ABUKAWA *et al.*, 2015) e seis artigos fizeram osteotomias maxilares e mandibulares combinadas (FELFERNIG-BOEHM *et al.*, 2001; CAVERNI *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2010; WAKASUGI *et al.*, 2015; ESHGHPOUR *et al.*, 2018). Nenhum artigo realizou osteotomias mandibulares de forma isolada.

Com o intuito de considerar conceitos estabelecidos na literatura científica e compará-los aos achados desta presente pesquisa, em 1982, Vieira e Vanetti apresentaram que na fase inicial da hipotensão ocorre uma vasodilatação homeostática, a qual reduz a pressão arterial no sítio cirúrgico. Aliada a esta evidência, Noma, Ichinohe; e Kaneko (1998) identificaram que as respostas ao estresse fisiológico durante cirurgias ortognáticas são inibidas por bloqueios nervosos combinados com a hipotensão induzida. Nesse sentido, uma hipótese capaz de unir as afirmações supracitadas, está na utilização de anestésicos locais com vasoconstrictores associado à hipotensão (CAVERNI *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2010; NOOH *et al.*, 2013; ABUKAWA *et al.*, 2015; WAKASUGI *et al.*, 2015; ESHGHPOUR *et al.*, 2018), uma vez que a vasodilatação, alcançada inicialmente, pode aumentar o fluxo sanguíneo tecidual periférico, a vasoconstrição, obtida pelo bloqueio regional do anestésico, pode ser capaz de atuar como agente hemostático favorecendo o processo de incisão e divulsão dos tecidos. Sugere-se que, quando houver mais publicações, seja realizada uma metanálise em rede que aponte se existe diferenças significantes para PSI associando o Remifentanil a diferentes tipos anestésicos locais com vasoconstrictor.

Um tópico especificado nos resultados desta pesquisa foi a demanda de evidências qualitativas adicionais, em que foram notificadas duas variáveis, Duração da hipotensão e necessidade de transfusão sanguínea pós-operatória (TSPO), pela quantidade de artigos e divergência nas intervenções, não foi possível apresentar conclusões sobre a eficácia do Remifentanil envolvendo esses desfechos. Entretanto, ao revisar a literatura, constatou-se, em diferentes artigos, que a anestesia hipotensiva, mesmo sendo administrada por diferentes medicamentos tem reduzido drasticamente a taxa de transfusão sanguínea (KURIAN; WARD-BOOTH, 2004; ERVENS *et al.*, 2010; RHEE *et al.*, 2021).

Finalmente, espera-se que os resultados aqui apresentados possam fomentar a avaliação dos conceitos sobre perda sanguínea em cirurgias ortognáticas, pois à medida que o aprimoramento científico e tecnológico é incorporado a esse procedimento, são também proporcionados avanços no planejamento e metodologia cirúrgica (MAHMOOD *et al.*, 2018) Para que desta forma a prática clínica seja pautada na melhor evidência científica disponível.



CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O Remifentanil, quando aplicado isoladamente, mostrou-se capaz de provocar maior redução da perda de sangue em milímetros nas cirurgias ortognáticas comparado à Nicardipina, Fentanyl e Propofol. Os resultados comparativos com a Nitroglicerina mostraram-se controversos. A associação do Remifentanil ao Sevoflurano parece ser uma técnica de hipotensão promissora a se tornar superior na redução da PSI quando comparada a outros anestésicos inalatórios. No entanto, as metanálises tocaram a linha de nulidade, e os níveis de certeza, variaram de baixo a muito baixo. Assim, a execução de ensaios clínicos, com amostras representativas e grupos de intervenção semelhantes, é necessária para dar suporte às evidências recomendatórias do Remifentanil como agente hipotensor no controle da perda sanguínea intraoperatória em cirurgias ortognáticas.

SIGNIFICADO CLÍNICO: Este estudo apresentou informações pertinentes à equipe multidisciplinar responsável pela realização de cirurgias ortognáticas (Cirurgiões-Dentistas e Médicos Anestesiologistas) para minimização de perda sanguínea intraoperatória sob uso do fármaco Remifentanil (nome comercial: Ultiva®).

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir nenhum tipo de conflito de interesses.

FINANCIAMENTO: Não houve fontes de financiamento para execução desta pesquisa.

A clear plastic bottle is filled with many syringes. The syringes have white barrels with black markings and red caps. Some of the text on the syringes is visible, including 'ARE POINT VET U-40 INSULIN ONLY' and 'U-40 INSULIN ONLY'. A red pushpin is attached to the top right of the bottle, holding a white sign with a black background and the word 'REFERÊNCIAS' in white capital letters.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABUKAWA, H. *et al.* A randomized trial to identify the most effective dose of remifentanil during Le Fort I osteotomy. **J Oral Maxillofac Surg.** v.73, n.6, p.1073-1077, 2015.

AL-SEBAEI, M.O. Predictors of intra-operative blood loss and blood transfusion in orthognathic surgery: a retrospective cohort study in 92 patients. **Patient Saf Surg.** v.8, n.1, p.41-47, 2014.

ARAÚJO-JUNIOR, J. L. *et al.* Pseudoaneurisma como complicação de Fratura de côndilo mandibular. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.** v.19, n.1, p. 26-29, 2019.

BELOEIL, H *et al.* Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanil for major or intermediate noncardiac surgery. **Anesthesiology.** v.134, n.4, p.541-551, 2021.

BERNE, J. V. *et al.* Prevalence of systemic conditions in an orthognathic surgery population: a 20-year single-center study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.** v. 133, n.4, p. 1-9, 2022.

BORENSTEIN M.H.; L.V.; HIGGINS, J.P.T.; ROTHSTEIN, H. R. **Introduction to Meta-Analysis: John Wiley & Sons 2009.** [s.l: s.n.].

BORZABADI-FARAHANI, A.; ESLAMIPOUR F.; SHAHMORADI, M. Functional needs of subjects with dentofacial deformities: A study using the index of orthognathic functional treatment need (IOFTN). **J Plast Reconstr Aesthet Surg.** v.69, n.6, p.796-801, 2016.

CANTO, D. L. G *et al.* **Revisões sistemáticas da literatura: guia prático.** 1. ed. Curitiba: Brazil Publishing, 2020.

CAVERNI, V. *et al.* Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery. **J Craniofac Surg.** v.16, n.4, p. 531-536, 2005.

CHOI, J. W.; LEE, J.Y. Current concept of the surgery-first orthognathic approach. **Arch Plast Surg.** v.48, n.2, p.99-207, 2021.

CHOI, S. Efficacy of remifentanil-induced controlled hypotension for orthognathic two jaw surgery. **Korean Journal of Anesthesiology.** v.52, n1. p. 62-66, 2007.

ÇİMEN, N.K. *et al.* Effects of remifentanil, nitroglycerin, and sevoflurane on the corrected QT and Tp-e intervals during controlled hypotensive anesthesia. **J Clin Anesth.** 2016 v.33, n.1, p.365-372, 2016.

COSTA, R. R.; WEBER, J. B. B. Pharmacological agentes used in general anesthesia with induced hypotension to perform orthognathic surgery: a

systematic literature review. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** v.48, n.1, p.250-256, 2019.

DAMRONGSIRIRAT, N. *et al.* Complications related to orthognathic surgery: A 10-year experience in oral and maxillofacial training center. **J Craniomaxillofac Surg.** S1010-5182, n.21, p.248-258, 2021.

ERVENS, J. *et al.* Effect of induced hypotensive anaesthesia vs isovolaemic haemodilution on blood loss and transfusion requirements in orthognathic surgery: a prospective, single-blinded, randomized, controlled clinical study. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v.39, n.12, p. 1168-1174, 2010.

ESHGHPOUR, M. *et al.* Propofol versus remifentanil: Which one is more effective in reducing blood loss during orthognathic surgery? A Randomized Clinical Trial. **J Oral Maxillofac Surg.** v.76, n.9, p.1882.e1-1882.e7, 2018.

ESLAMIAN, L. *et al.* An objective assessment of orthognathic surgery Patients. **J Craniofac Surg.** v.30, n.8, p.2479-2482, 2019.

FELFERNIG-BOEHM, D. *et al.* Influence of hypotensive and normotensive anesthesia on platelet aggregability and hemostatic markers in orthognathic surgery. **Thromb Res.** v.103, n.3, p.185-92, 2001.

FERRI, J. *et al.* Complications in orthognathic surgery: A retrospective study of 5025 cases. **Int Orthod.** v.17, n.4, p.789-798, 2019.

FUTIER, E *et al.* Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: A Randomized Clinical Trial. **JAMA.** v.318, n.14, p.1346-1357, 2017.

GOSWAMI, D. *et al.* Comparison of efficacy of dexmedetomidine and clonidine infusion to produce hypotensive anesthesia in patients undergoing orthognathic surgery: A Randomized Controlled Trial. **J Oral Maxillofac Surg.** v.80, n.1, p.55-62, 2022.

GUYATT, G. H. *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. **J Clin Epidemiol.** v.64, n.12, p.1283-1293, 2011.

KIM, E. O. *et al.* The comparison of the effects of nicardipine and remifentanil on fluctuation of blood pressure during controlled hypotension. **J Korean Dent Soc Anesthesiol.** v.10, n.2, p 166-171, 2010.

KOSHIKA, K.; ICHINOHE, T.; KANEKO, Y. Dose-dependent remifentanil decreases oral tissue blood flow during sevoflurane and propofol anesthesia in rabbits. **J Oral Maxillofac Surg.** v.69, n.8, p.2128-2134, 2011.

KRETSCHMER, W. B. *et al.* Factors for intraoperative blood loss in bimaxillary osteotomies. **J Oral Maxillofac Surg.** v.66, n.7, p.1399-1403, 2008.

- KRETSCHMER, W. B. *et al.* Intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery with multisegmental Le Fort I osteotomies and additional procedures. **Br J Oral Maxillofac Surg.** v.48, n.4, p.276-280, 2010.
- KURIAN, A.; WARD-BOOTH P. Blood transfusion and orthognathic surgery - a thing of the past? **Br J Oral Maxillofac Surg.** v.42, n.4, p.369-70, 2004.
- LIN, S. *et al.* Effects of hypotensive anesthesia on reducing intraoperative blood loss, duration of operation, and quality of surgical field during orthognathic surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **J Oral Maxillofac Surg.** n.75, v.1, p.73-86, 2017.
- MAHMOOD, H. T. *et al.* Concepts, protocol, variations and current trends in surgery first orthognathic approach: a literature review. **Dental Press J. Orthod.** 2018, v.23, n.3 p.36.e1-36. e6., 2018.
- MATSUURA, N. *et al.* Remifentanil reduces blood loss during orthognathic surgery. **Anesth Prog.** v.64, n.1, p.3-7, 2017.
- MOENNING, J.E. *et al.* Average blood loss and the risk of requiring perioperative blood transfusion in 506 orthognathic surgical procedures. **J Oral Maxillofac Surg.** v.53, n.8, p.880-883, 1995.
- NOMA, T.; ICHINOHE, T.; KANEKO, Y. Inhibition of physiologic stress responses by regional nerve block during orthognathic surgery under hypotensive anesthesia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.86, n.5, p.511-515, 1998.
- NOOH, N. *et al.* Effect of remifentanil on the hemodynamic responses and recovery profile of patients undergoing single jaw orthognathic surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v.42, n.8, p. 988-993, 2013.
- OLKUN, H. K.; BORZABADI-FARAHANI, A.; UÇKAN, S. Orthognathic surgery treatment need in a turkish adult population: A retrospective study. **Int J Environ Res Public Health.** v.16, n.11 p.1881-1889, 2019.
- OLSEN, J.J. *et al.* Prevention of bleeding in orthognathic surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **J Oral Maxillofac Surg.** v.74, n.1, p.139-50, 2016.
- OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews,** v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ,** v. 372, n. 1, 2021.
- RHEE, S.H. *et al.* Predictors of red blood cell transfusion in bimaxillary orthognathic surgery: A retrospective study. **Int J Med Sci.** v.18, n.6, p.1432-1441, 2021.

ROBL, M. T.; FARRELL, B. B.; TUCKER, M. R. Complications in orthognathic surgery: a report of 1,000 cases. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** v.26, n.4, p.599-609, 2014.

RUMMASAK D.; APIPAN, B.; KAEWPRADUP P. Factors that determine intraoperative blood loss in bimaxillary osteotomies and the need for preoperative blood preparation. **J Oral Maxillofac Surg.** v.69, n.11, p.456-460, 2011.

SAESP. Sistema de classificação de estado físico ASA. Guideline traduzida pela SAESP. **Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo.** 2020. [Internet]. Disponível em: <https://saesp.org.br/wp-content/uploads/Sistema-de-classificacao-de-estado-fisico.pdf>. Acesso em: 03/03/2022.

SAHU, S; HEMLATA, V. Adverse events related to blood transfusion. **Indian J Anaesth.** v. 58, n.5, p. 543-551, 2014.

SALMA, R. G. *et al.* Operative time, blood loss, hemoglobin drop, blood transfusion, and hospital stay in orthognathic surgery. **Oral Maxillofac Surg.** v.21, n.2, p. 259-266, 2017.

SCHIMUNDA, N. F. *et al.* Orthosurgical treatment in adult patient with Class II malocclusion and mandibular retrognathism. **Ortho Sci., Orthod. sci. pract.** v.12, n. 46, p.32-45, 2019.

SIQUEIRA, N. B. *et al.* Cirurgia ortognática: correção cirúrgica de deformidade dentofacial Classe III. **Arch Health Invest.** v. 7, n. 2019, p. 1-8, 2019.

SONG, G. *et al.* The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** v.115, n.5, p. 595-600, 2013.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ.** v. 366, p. 1–8, 2019.

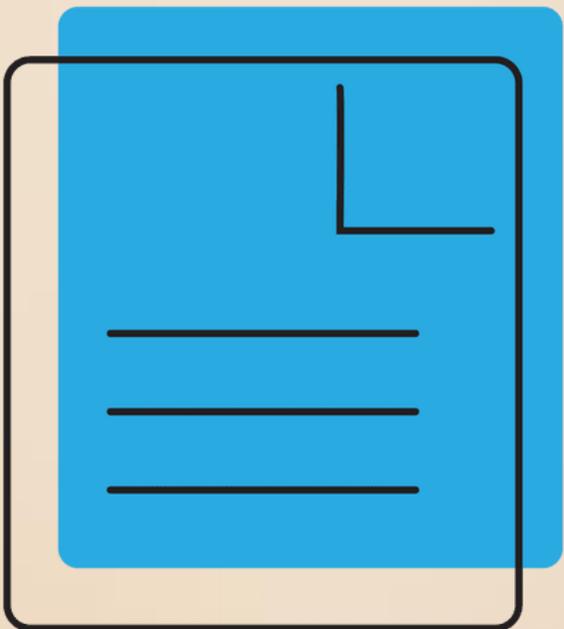
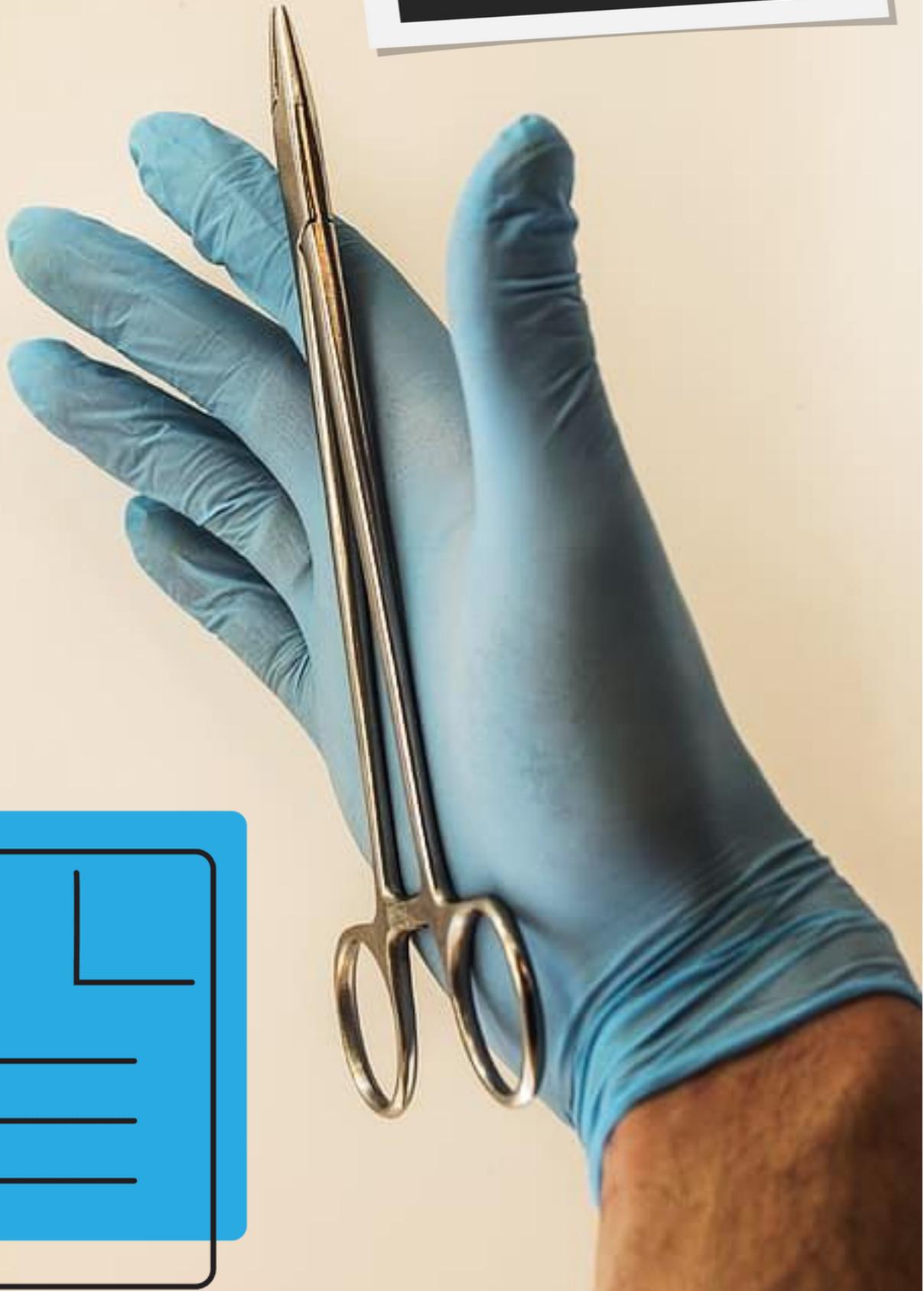
SUN, H. T. *et al.* Study of sevoflurane/remifentanil coadministration on improving emergence and recovery characteristics of patients following general anaesthesia with sevoflurane. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi.** v.97, n.44, p.3450-3454, 2017.

VIDEIRA, R. L. R. C.; SOUZA, J. R. Remifentanil na prática clínica. **Rev. Bras. Anestesiol.** v. 54, n.1, p. 114-128, 2004.

VIEIRA, J. L.; VANETTI, L. F. A. Hipotensão Arterial Induzida Durante Cirurgia: Fisiologia -Técnica – Riscos. **Rev Bras Anest.** v. 32, n.3, p.185 - 206, 1982.

WAKASUGI, Y. *et al.* Intraoperative Blood Loss During Orthognathic Surgery: A Comparison of Remifentanil-Based Anesthesia With Sevoflurane or Isoflurane. **J Oral Maxillofac Surg.** v.73, n.12, p. 2294-2299, 2015.

APÊNDICES



APÊNDICE A- REGISTRO PROSPERO

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Joao Mykael Alves Xavier, Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro, Myllena Alves Xavier, Igor Figueiredo Pereira. Efficacy of Remifentanil without control of intraoperative blood loss in orthognathic surgeries using hypotensive anesthesia: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.. PROSPERO 2021 CRD42021245005 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021245005

Review question

How effective is Remifentanil in controlling intraoperative blood loss in orthognathic surgeries using hypotensive anesthesia?

Searches

The research will be carried out in the following electronic bibliographic databases: PubMed (MEDLINE), Scopus, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS and Gray Literature (Google Scholar, ProQuest and OpenGrey). The search strategy will include terms related to or describing the intervention, comparison and outcome measures. The descriptors adopted are indexed in the Medical Subject Headings (MeSH): Remifentanil, Anesthesia Hypotension, Orthognathic Surgery. Boolean operators will be applied and there will be no blackout dates.

Types of study to be included

Randomized clinical trials will be included. The following will be excluded: Studies that have patients with a medical history that influences hemostatic balance including any predisposing conditions or pharmaceutical agents and unwritten publications in languages using the Latin (Roman) alphabet.

Condition or domain being studied

Blood loss during orthognathic surgery

Participants/population

Healthy adult subjects of both sexes who underwent orthognathic surgery. Patients with hemodynamic changes or who were under the influence of drugs that influence homeostatic balance will be excluded.

Intervention(s), exposure(s)

Use of the hypotensive anesthesia technique with Remifentanil

Comparator(s)/control

Any compound other than Remifentanil used to perform hypotensive anesthesia in orthognathic surgeries

Main outcome(s)

Control of intraoperative blood loss in orthognathic surgery

Measures of effect

Verification of blood loss in milliliters

Additional outcome(s)

Not applicable

Measures of effect

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

The preliminary selection of publications will be carried out based on the application of the search expression to the selected sources. For the organization of RS the State of the Art free access tool through the Systematic Review (StArt®) developed at the Software Engineering Research Laboratory (LaPES) of the Federal University of São Carlos (UFSCAR) will be used.

Titles and / or abstracts of studies retrieved using a search strategy and those from additional sources independently selected by two reviewers to identify studies that potentially meet the inclusion criteria above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two members of the review team. Any disagreement between them about the eligibility of specific studies will be resolved through discussion with a third reviewer.

A standardized form will be used to extract data from included studies to assess the quality of the study and evidence of evidence. The information extracted will include: study population and demographic data of the participants; compared intervention details; study methodology; recruitment and completion rates of the study; results and paces of agreement; information for assessing the risk of bias. Two review authors will extract the data independently, as discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a third author, when necessary).

Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias in randomized studies will be assessed with the Cochrane risk of bias tool, according to the Cochrane Handbook which assesses different related topics and ranks high, uncertain or low. The overall quality of clinical recommendations (confidence in effect estimates) for each of the results will be rated using the Grading quality of evidence and strength of recommendations (GRADE) approach that grades the quality of evidence at four levels: high, moderate, low and very low. The evaluation will be carried out in the same way by two independent authors, if necessary a third researcher will assist. The risk of bias within the studies and between studies will be incorporated into the results of the meta-analysis.

Strategy for data synthesis

A narrative synthesis of the results of the included studies will be presented, with data on the effects of the intervention for each study, calculating the average differences for continuous results and risk rates for dichotomous results. The studies that used the same type of intervention will be compared, with the same outcome measure. If homogeneous results are observed, they will be grouped using a meta-analysis of random effects and we will calculate 95% confidence intervals and bilateral P values ??for each result.

The analysis of the heterogeneity will be adopted in the meta-analysis of the results between the different studies, through the visual analysis of the graphs of the meta-analysis and of the statistical heterogeneity (I^2). Studies with high statistical heterogeneity, collect a sensitivity analysis, excluding those that present more disparate results. Stratified meta-analyzes will be performed to explore the heterogeneity in the effect marks according to: study quality; Study tire; and type of intervention.

The calculations and graphs of the meta-analyzes will be made in the open access programs OpenMeta [Analyst] (<http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>) and Review Manager (<http://community.cochrane.org/tools/revision-production-tools/revman-5>).

Analysis of subgroups or subsets

Based on the results of studies that show homogeneity, subgroups meta-analysis will be performed for the following variables: Isolated use of Remifentanil for hypotensive anesthesia, combined use of Remifentanil with another drug to perform hypotensive anesthesia and type of osteotomy performed in orthognathic surgery

Contact details for further information

Joao Mykael Alves Xavier
joaomykael99@gmail.com

Organisational affiliation of the review

State University of Paraiba

[Review team members and their organisational affiliations \[1 change\]](#)

Mr Joao Mykael Alves Xavier. State University of Paraiba
 Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro. State University of Paraiba
 Myllena Alves Xavier. State University of Paraiba
 Dr Igor Figueiredo Pereira. State University of Paraiba

[Type and method of review](#)

Meta-analysis, Systematic review

[Anticipated or actual start date](#)

02 April 2021

[Anticipated completion date](#)

04 April 2022

[Funding sources/sponsors](#)

not applicable

[Conflicts of interest](#)
[Language](#)

English, Portuguese-Brazil

[Country](#)

Brazil

[Stage of review](#)

Review Ongoing

[Subject index terms status](#)

Subject indexing assigned by CRD

[Subject index terms](#)

MeSH headings have not been applied to this record

[Date of registration in PROSPERO](#)

24 April 2021

[Date of first submission](#)

25 March 2021

[Stage of review at time of this submission \[1 change\]](#)

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	No	No

Revision note

A review has started and is in the process of data analysis to perform the meta-analysis

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

24 April 2021

24 April 2021

02 March 2022

APÊNDICE B- ESTRATÉGIA DE BUSCA

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed (MEDLINE) (https://pubmed.ncbi.nlm-nih.ez121.periodicos.capes.gov.br/),	(Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort) AND (Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl)
	#111
Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/)	(Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort) AND (Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl) in All Text - (Word variations have been searched)
	#481
EMBASE (https://www-embase.ez121.periodicos.capes.gov.br/#search)	('surgery, oral'/exp OR 'surgery, oral' OR (('surgery,'/exp OR surgery,) AND oral) OR 'oral surgical procedures'/exp OR 'oral surgical procedures' OR (oral AND surgical AND ('procedures'/exp OR procedures)) OR 'mandibular advancement'/exp OR 'mandibular advancement' OR (mandibular AND advancement) OR 'orthognathic surgery'/exp OR 'orthognathic surgery' OR (orthognathic AND ('surgery'/exp OR surgery)) OR 'orthognathic surgical procedures'/exp OR 'orthognathic surgical procedures' OR (orthognathic AND surgical AND ('procedures'/exp OR procedures)) OR 'mandibular osteotomy'/exp OR 'mandibular osteotomy' OR (mandibular AND ('osteotomy'/exp OR osteotomy)) OR 'maxillary osteotomy'/exp OR 'maxillary osteotomy' OR (('maxillary'/exp OR maxillary) AND ('osteotomy'/exp OR osteotomy)) OR 'osteotomy, le fort'/exp OR 'osteotomy, le fort' OR (('osteotomy,'/exp OR osteotomy,) AND le AND fort)) AND ('anesthesia'/exp OR anesthesia OR 'anesthesia, dental'/exp OR 'anesthesia, dental' OR (('anesthesia,'/exp OR anesthesia,) AND ('dental'/exp OR dental)) OR 'hypotension'/exp OR hypotension OR 'hypotension, controlled'/exp OR 'hypotension, controlled' OR (('hypotension,'/exp OR hypotension,) AND controlled)) AND ('blood'/exp OR blood OR 'blood loss, surgical'/exp OR 'blood loss, surgical' OR (('blood'/exp OR blood) AND loss, AND surgical) OR 'hemostatics'/exp OR hemostatics OR 'bleeding time'/exp OR 'bleeding time' OR (('bleeding'/exp OR bleeding) AND ('time'/exp OR time)) OR 'hematocrit'/exp OR hematocrit OR 'operative blood salvage'/exp OR 'operative blood salvage' OR (operative AND ('blood'/exp OR blood) AND salvage) OR 'blood transfusion'/exp OR 'blood transfusion' OR (('blood'/exp OR blood) AND ('transfusion'/exp OR transfusion))) AND ('remifentanil'/exp OR remifentanil OR 'fentanyl'/exp OR fentanyl)
	#542
ClinicalTrials ()	(Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl) (Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort)
	#13

Google Scholar (https://scholar.google.com.br/)	(Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort) AND (Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl)
	#200
OpenThesis (https://oatd.org/)	(Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort) AND (Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl)
	#43
OpenGrey	(((Surgery, Oral OR Oral Surgical Procedures OR Mandibular Advancement OR Orthognathic Surgery OR Orthognathic Surgical Procedures OR Mandibular Osteotomy OR Maxillary Osteotomy OR Osteotomy, Le Fort) AND (Anesthesia OR Anesthesia, Dental OR Hypotension OR Hypotension, Controlled) AND (Blood OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Bleeding Time OR Hematocrit OR Operative Blood Salvage OR Blood Transfusion) AND (Remifentanil OR Fentanyl)))
	#0
MeSH – Medical Subject Heading.	

APÊNDICE C- RISCO DE VIÉS

Author, year	Randomization process				Bias due deviation from intended intervention								Missing outcome data					Measurement of the outcome					Overall Risk of Bias					
	1.1	1.2	1.3	Risk of bias judgement	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	Risk of bias judgement	3.1	3.2	3.3 I	3.4	Risk of bias judgement	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5		Risk of bias judgement	5.1	5.2	5.3	Risk of bias judgement
Felfernig-Boehm <i>et al.</i> , 2001	N	NI	PY	HR	NI	NI	N	N	-	S	-	LR	PY	-	-	-	LR	N	N	NI	N	-	LR	PY	PN	PN	LR	High Risk
Caverni <i>et al.</i> , 2005	Y	PY	PN	LR	NI	N	PN	N	-	S	-	LR	PY	-	-	-	LR	N	N	N	-	-	LR	PY	N	PN	LR	Low Risk
Choi <i>et al.</i> , 2007	N	NI	PN	SC	NI	NI	PN	NI	-	PY	-	LR	PY	-	-	-	LR	PN	N	NI	PN	-	LR	PY	PY	PN	SC	Some Concerns
Kim <i>et al.</i> , 2007	NI	NI	NI	SC	NI	NI	PN	NI	-	NS	-	LR	PY	-	-	-	LR	N	N	NI	PN	-	LR	S	PN	PN	LR	Some Concerns
Nooh <i>et al.</i> , 2013	S	PY	PN	LR	PN	N	-	PN	-	PY	-	LR	PY	-	-	-	LR	N	N	N	N	-	LR	PY	PN	PN	LR	Low Risk
Abukawa <i>et al.</i> , 2015	N	NI	PN	SC	NI	NI	PN	PN	-	PY	-	LR	Y	-	-	-	LR	NI	PN	NI	PN	-	LR	PY	PN	PN	LR	Some Concerns
Wakasugi <i>et al.</i> , 2015	S	PY	PN	LR	NI	NI	PN	N	-	-	-	LR	PY	-	-	-	LR	NI	PN	NI	PN	-	LR	PY	PN	PN	LR	Low Risk
Eshghpor <i>et al.</i> , 2018	S	S	PN	LR	N	N	-	N	-	S	-	LR	Y	-	-	-	LR	N	N	N	-	-	LR	S	PN	PN	LR	Low Risk

- Y, yes; PY, probably yes; N, no; PN, probably no; NI, no information; LR, low risk; SC, some concerns; HR, high risk.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET)

- 1.1 Was the allocation sequence random
- 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?
- 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?
 - 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?
 - 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?
 - 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?

- 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?
- 2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?
- 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?
- 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?
- 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?
- 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?
- 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?
- 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?
- 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?
- 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?
- 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
- 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?
- 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?

Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...

- 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?
- 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?
- 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?

APÊNDICE D- GRADE

Autor(es): JMAX e RTF

Pergunta: Remifentanil comparado a nitroglicerina para bleeding

Bibliografia: Remifentanil for bleeding. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Remifentanil	Nitroglicerina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Intraoperative blood loss												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	35	35	-	MD 13.27 mais alto (84.18 menor para 110.72 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

- a. Estudos apresentam problemas no processo de randomização
- b. IC não se sobrepõem
- c. Amostras insuficientes para avaliação de desfecho contínuo

Autor(es): JMAX e RTF

Pergunta: Remifentanil + servoflurano comparado a remifenatil + desflurano/isoflurano para bleeding

Bibliografia: . Remifentanil for bleeding. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Remifentanil + servoflurano	remifenatil + desflurano/isoflurano	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Intraoperative blood loss

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	72	72	-	SMD 0.26 menor (0.59 menor para 0.07 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	----	----	---	---	---------------	---------

Heart rate

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave ^b	não grave	muito grave ^a	nenhum	72	72	-	MD 4.65 mais alto (10.04 menor para 19.35 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	----	----	---	--	---------------------	---------

Duração da cirurgia

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Remifentanil + servoflurano	remifentanil + desflurano/isoflurano	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^c	não grave	muito grave ^a	nenhum	72	72	-	MD 0.77 menor (19.59 menor para 18.06 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Duração da anestesia

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^d	não grave	muito grave ^a	nenhum	72	72	-	MD 6.06 menor (24.54 menor para 12.42 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------------------------	--------	----	----	---	---	---------------------	---------

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

Explanations

- Amostra dos estudos são insuficientes para avaliação de desfecho contínuo
- Alta heterog. entre os estudos (I^2 alto; IC não se sobrepõem; $P < 0,05$)
- Alta heterog. entre os estudos (IC não se sobrepõem e estão de lados opostos)
- Alta heterog. entre os estudos (IC não se sobrepõem)

