

FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

RENAN ROBERTO DA COSTA

**AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM  
HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA ORTOGNÁTICA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO

RENAN ROBERTO DA COSTA

**AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM  
HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA  
ORTOGNÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Porto Alegre

2017

RENAN ROBERTO DA COSTA

**AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM  
HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA  
ORTOGNÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre na área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber

Porto Alegre

2017

RENAN ROBERTO DA COSTA

**AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM  
HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA  
ORTOGNÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre na área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber

---

Prof. Dr. Guilherme Genehr Fritscher

---

Prof. Dr. Otacílio Luiz Chagas Junior

Porto Alegre, 15 de dezembro de 2017.



# *Dedicatória*

À minha família, pelo incondicional e inesgotável apoio.

A Deus, por me conceder determinação e saúde para buscar meus sonhos.



*Agradecimientos*

## **AGRADECIMENTOS**

A meus pais, entusiastas dos meus planos.

A minha irmã, pelo estímulo de sempre.

Aos meus mestres, pilares da minha formação e inspiradores da minha vida profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber, por mostrar os caminhos a serem seguidos e pela tranquilidade com que me guia nessa importante etapa. Pela acolhida nessa nova casa e pela amizade construída.

Aos colegas e amigos, em especial Alexandre Weber, pela parceria e troca de experiências nos anseios da vida profissional, pela colaboração no desenvolvimento deste e outros trabalhos.

Aos funcionários da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) pela alegria, disponibilidade e amizade.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) por ter me recebido e concedido a estrutura para meu desenvolvimento profissional e pessoal. .

À Coordenação de Aprimoramento Pessoal de Nível Superior (CAPES) por viabilizar recursos para a realização do Curso de Mestrado em Odontologia, na área de concentração em CTBMF.





*Resumo*

## RESUMO

A anestesia com hipotensão induzida é uma técnica utilizada em cirurgia ortognática com a finalidade de diminuir a quantidade de sangramento, melhorar a visualização do campo operatório e diminuir o tempo cirúrgico. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre o assunto levantando informações acerca dos principais agentes farmacológicos utilizados bem como resultados de suas aplicações.

Foram coletados estudos publicados até novembro de 2017 nas bases de dados eletrônicas *Medline*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, em literatura cinza e por busca manual. De um total 44 artigos, apenas 21 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão.

Os agentes hipotensivos mais empregados foram a nitroglicerina, seguida pelo remifentanil e nitroprussiato de sódio. A média de sangramento em hipotensão foi de  $784,62 \pm 383,67$  mL ( $p \geq 0,944$ ) enquanto o tempo cirúrgico médio foi de  $298,26 \pm 76,22$  minutos ( $p \leq 0,000$ ), apenas o último com significância estatística. A utilização de anestésicos locais produz resultados significativos na redução do sangramento.

Não foi possível determinar de forma conclusiva qual o melhor protocolo farmacológico para hipotensão induzida devido à carência de dados. Os agentes hipotensores sevoflurano associado a remifentanil, esmolol, isoflurano e remifentanil e apenas remifentanil mostraram os melhores resultados na redução de sangramento. Além disso, apenas os medicamentos esmolol e dexmedetomidina mostraram significativa redução no tempo operatório.

De forma geral, embora ocorra a redução na quantidade de sangue perdido e no tempo operatório, apenas este último apresentou diferença estatística em comparação à técnica normotensiva. É possível concluir que a aplicação de anestésicos locais aliada a hipotensão induzida gera menor sangramento intraoperatório.

**Palavras-chave:** Cirurgia Ortognática; Hipotensão Controlada; Anestesia Geral.



# *Abstract*

## ABSTRACT

Anesthesia with induced hypotension is a technique used in orthognathic surgery in order to reduce the amount of bleeding, to improve the visualization of the operative field and to shorten the surgical time. The objective of this work was to carry out a systematic review about the topic, raising information on the main pharmacological agents used as well as the results of their applications.

We collected studies published until November 2017 in the electronic databases Medline, Cochrane, Embase, Web of Science, in gray literature and by manual search. Of a total of 44 articles, only 21 were selected according to the inclusion criteria.

The most commonly used hypotensive agents were nitroglycerin followed by remifentanil and sodium nitroprusside. The mean bleeding time in hypotension was  $784,62 \pm 383,67$  mL ( $p \geq 0,944$ ) whereas the mean surgical time was  $298,26 \pm 76,22$  minutes ( $p \leq 0,000$ ), only the latter with statistical significance. The use of local anesthetics produces significant results in reducing bleeding.

It was not possible to conclusively determine the best pharmacological protocol for induced hypotension due to lack of data. The hypotensive agents sevoflurane associated with remifentanil, esmolol, isoflurane and remifentanil and only remifentanil showed better results in the reduction of bleeding. In addition, only the drugs esmolol and dexmedetomidine has shown significant reduction in operative time.

In general, although there was a reduction in the amount of blood lost and in the operative time, only the latter presented a statistical difference compared to the normotensive technique. It is possible to conclude that the application of local anesthetics combined with induced hypotension generates less intraoperative bleeding.

**Keywords:** Orthognathic Surgery; Hypotension, Controlled; Anesthesia, General.



## *Sumário*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	15
2. PROPOSIÇÃO .....	19
2.1. Objetivo Geral .....	19
2.2. Objetivos Específicos .....	19
3. CAPÍTULO I .....	21
3.1. Artigo .....	21
4. DISCUSSÃO GERAL .....	54
5. CONCLUSÕES .....	57
6. REFERÊNCIAS .....	59
7. APÊNDICES.....	66
A. <i>Print screen</i> da busca na <i>PubMed</i> .....	66
B. <i>Print screen</i> da busca na <i>Embase</i> .....	67
C. <i>Print screen</i> da busca na <i>Cochrane Library</i> .....	68
D. <i>Print screen</i> da busca na <i>Web of Science</i> .....	69
8. ANEXOS.....	71
A. Ofício da Comissão Científica da Faculdade de Odontologia da PUC-RS....	71
B. Documento Unificado Referente ao Projeto de Pesquisa .....	72



## *Introdução*

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

A hipotensão induzida é a técnica onde a pressão arterial média (PAM) é reduzida significativamente por meio de agentes farmacológicos a níveis não danosos. Sua principal finalidade é diminuir a quantidade de sangramento possibilitando melhor visualização do campo operatório e, desta forma, reduzir o tempo cirúrgico e privilegiar a técnica operatória.<sup>1,2</sup> Assim, conseqüentemente, é abreviada a necessidade de transfusões sanguíneas bem como o risco de contaminação e reações hemolíticas.<sup>3,4,5</sup>

A proposta inicial de anestesia hipotensiva surgiu em meados do século 20 ligada à cirurgia intracraniana por Harvey e Cushing (1917) e teve sua aplicação clínica iniciada nos anos 40 com Gardner (1946).<sup>6</sup> A partir de então, tem sido muito utilizada em cirurgias aórticas, onde se faz necessário a identificação de vasos sanguíneos, cirurgias lombares, quando é exigida uma visualização dos tecidos ósseos<sup>1</sup> e cirurgias da face e dos maxilares.

Em cirurgias maxilofaciais o primeiro relato de utilização da técnica foi Enderby em 1961<sup>7</sup> e o primeiro estudo sobre perda sanguínea e hipotensão induzida em cirurgias corretivas orofaciais utilizando nitroprussiato de sódio foi de Schaberg et al. em 1976.<sup>8</sup> Desde lá, inúmeros agentes tem sido empregados para reduzir níveis pressóricos intraoperatórios.

Em anestesia hipotensiva, tem sido clinicamente aceitável a redução da pressão arterial média em até 30%, alcançando níveis de 50-65 mmHg em pacientes ASA I (*American Society of Anesthesiologists*).<sup>1,3,5,9,10</sup> E, em idosos, não inferior a 80 mmHg,<sup>9,11,12,13</sup> para não gerar danos a perfusão cerebral, cardíaca, renal e hepática.<sup>14</sup> Estudos têm mostrado que a mortalidade por hipotensão controlada e conseqüente falha do órgão isquêmico foi 0.06 e 0.62%.<sup>11,14,15</sup>

Em procedimentos cirúrgicos extensos e em áreas com grande suprimento, medidas que reduzam a perda sanguínea são desejáveis. A cirurgia ortognática, a exemplo disso, pode levar a sangramentos importantes originados em tecidos moles e em nível ósseo pela impossibilidade de visualização dos vasos. Além disso, durante osteotomias maxilares, são capazes de lesar a artéria palatina descendente, artéria esfenopalatina, plexo venoso pterigóideo e, até mesmo, mais profundamente danos à artéria maxilar. Outros sangramentos severos podem ser



originados durante osteotomias de mandíbula por lesão da artéria massetérica, veia retromandibular, artéria alveolar interior ou à artéria facial. Além disso, nesse tipo de cirurgia o acesso limitado e a dificuldade para ligar ou cauterizar vasos tornam o sítio favorável a sangramentos diminuindo a visualização do campo operatório.<sup>11</sup>

A perda sanguínea em osteotomias maxilares varia de 50 mL a 5.000 mL,<sup>16</sup> porém acredita-se que esta quantidade pode ser reduzida a metade com a utilização de hipotensão induzida.<sup>4,8,17</sup> Essa redução do sangramento pode ser alcançada através da diminuição do débito cardíaco (através da redução do volume perdido, vasodilatação e diminuição da contratilidade do miocárdio), resistência vascular sistêmica (bradicardizantes, bloqueadores ganglionares, alfa-bloqueadores e relaxantes musculares) ou pela associação de fármacos.<sup>11</sup> Os métodos para obtenção da hipotensão induzida podem ser divididos em primários, quando o próprio agente leva à redução dos níveis pressóricos; secundários ou adjuvantes, quando é utilizado para limitar a dosagem de outra droga (por efeitos tóxicos). Há ainda os fármacos que possuem capacidade primária, porém são capazes de ocupar efeito adjuvante.

Dentre os métodos primários aqueles que mais se destacam são os agentes inalatórios (isoflurano, halotano, sevoflurano, desflurano e enflurano), as técnicas de anestesia neuroaxiais e bloqueios regionais, nitrovasodilatadores (nitroprussiato de sódio e nitroglicerina), trimetafano, fenoldopam, alprostadil, e adenosina. A atuação secundária é fornecida pelos fármacos alfa2-agonistas, como clonidina e dexmedetomidina, e pelos inibidores da enzima conversora de angiotensiva (IECA). Os agentes primários de aplicação adjuvante comumente mais utilizados são os antagonista beta1-adrenérgico (a exemplo, o labetalol e esmolol), anestésicos opióides como o remifentanil e antagonistas dos canais de cálcio (sulfato de magnésio).<sup>18</sup>

Embora muitas discussões já tenham sido levantadas acerca dos benefícios e riscos da anestesia hipotensiva, é indiscutível seu papel no sangramento intra-operatório.<sup>3</sup> Em 1976, Schaberg e colaboradores<sup>8</sup> já relatam até 44% de redução do sangramento em cirurgia ortognática realizada sob hipotensão quando comparada a anestesia sob normotensão. E, em outro estudo, Praveen et al. (2001)<sup>10</sup> observam semelhantes taxas com a diminuição de 45% na perda sanguínea.

Neste trabalho buscou-se analisar dados coletados sobre a aplicação da anestesia hipotensiva em cirurgia ortognática, segundo os tipos de agentes farmacológicos mais utilizados.



*Proposição*

## **2. PROPOSIÇÃO**

### **2.1. Objetivo Geral**

A proposição deste estudo é determinar, a partir de uma revisão sistemática, os fármacos mais utilizados em hipotensão induzida e correlacioná-los com o padrão de anestesia obtido. Busca-se também analisar os parâmetros registrados, tais como o volume sanguíneo perdido, tempo cirúrgico, desempenho dos anestésicos locais aliados à técnica, além de reunir dados importantes sobre a ação dos hipotensores e relatar possíveis complicações da prática anestésica.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- a) Avaliar a partir da literatura a existência de ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos bem delineados acerca do tema estudado que possibilitam a obtenção de dados confiáveis.
- b) Determinar os agentes farmacológicos mais eficientes na prática da hipotensão induzida para cirurgias ortognáticas.



# *Capítulo I*

### **3. Capítulo I**

#### **3.1. Artigo**

**Agentes farmacológicos utilizados em anestesia geral com hipotensão induzida para realização de cirurgia ortognática. Uma revisão sistemática de literatura.**

**Agentes farmacológicos utilizados em anestesia geral com hipotensão induzida para realização de cirurgia ortognática. Uma revisão sistemática de literatura.**

Costa RR<sup>1</sup>, Weber A<sup>1</sup>, Weber JBB<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Autor correspondente:**

Renan Roberto da Costa

Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 6

CEP: 90619-900

Porto Alegre - RS – Brazil

55 (51) 3320-3538

55 (51) 99689-6915

[rena\\_n@hotmail.com](mailto:rena_n@hotmail.com)

## ABSTRACT

Anesthesia with induced hypotension is a technique used in orthognathic surgery in order to reduce the amount of bleeding, to improve the visualization of the operative field and to shorten the surgical time. The objective of this work was to carry out a systematic review about the topic, raising information on the main pharmacological agents used as well as the results of their applications.

We collected studies published until November 2017 in the electronic databases Medline, Cochrane, Embase, Web of Science, in gray literature and by manual search. Of a total of 44 articles, only 21 were selected according to the inclusion criteria.

The most commonly used hypotensive agents were nitroglycerin followed by remifentanil and sodium nitroprusside. The mean bleeding time in hypotension was  $784,62 \pm 383,67$  mL ( $p \geq 0,944$ ) whereas the mean surgical time was  $298,26 \pm 76,22$  minutes ( $p \leq 0,000$ ), only the latter with statistical significance. The use of local anesthetics produces significant results in reducing bleeding.

It was not possible to conclusively determine the best pharmacological protocol for induced hypotension due to lack of data. The hypotensive agents sevoflurane associated with remifentanil, esmolol, isoflurane and remifentanil and only remifentanil showed better results in the reduction of bleeding. In addition, only the drugs esmolol and dexmedetomidine has shown significant reduction in operative time.

In general, although there was a reduction in the amount of blood lost and in the operative time, only the latter presented a statistical difference compared to the normotensive technique. It is possible to conclude that the application of local anesthetics combined with induced hypotension generates less intraoperative bleeding.

Keywords: Orthognathic Surgery; Hypotension, Controlled; Anesthesia, General.



## RESUMO

A anestesia com hipotensão induzida é uma técnica utilizada em cirurgia ortognática com a finalidade de diminuir a quantidade de sangramento, melhorar a visualização do campo operatório e diminuir o tempo cirúrgico. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre o assunto levantando informações acerca dos principais agentes farmacológicos utilizados bem como resultados de suas aplicações.

Foram coletados estudos publicados até novembro de 2017 nas bases de dados eletrônicas *Medline*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, em literatura cinza e por busca manual. De um total 44 artigos, apenas 21 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão.

Os agentes hipotensivos mais empregados foram a nitroglicerina, seguida pelo remifentanil e nitroprussiato de sódio. A média de sangramento em hipotensão foi de  $784,62 \pm 383,67$  mL ( $p \geq 0,944$ ) enquanto o tempo cirúrgico médio foi de  $298,26 \pm 76,22$  minutos ( $p \leq 0,000$ ), apenas o último com significância estatística. A utilização de anestésicos locais produz resultados significativos na redução do sangramento.

Não foi possível determinar de forma conclusiva qual o melhor protocolo farmacológico para hipotensão induzida devido à carência de dados. Os agentes hipotensores sevoflurano associado a remifentanil, esmolol, isoflurano e remifentanil e apenas remifentanil mostraram os melhores resultados na redução de sangramento. Além disso, apenas os medicamentos esmolol e dexmedetomidina mostraram significativa redução no tempo operatório.

De forma geral, embora ocorra a redução na quantidade de sangue perdido e no tempo operatório, apenas este último apresentou diferença estatística em comparação à técnica normotensiva. É possível concluir que a aplicação de anestésicos locais aliada a hipotensão induzida gera menor sangramento intraoperatório.

Palavras-chave: Cirurgia Ortognática; Hipotensão Controlada; Anestesia Geral.

## **INTRODUÇÃO:**

A cirurgia ortognática envolve secções ósseas para reposição das maxilares no tratamento de deformidade dento-esqueléticas. Pelas osteotomias aproximarem-se de estruturas nobres, em especial vasos sanguíneos, podem propiciar sangramentos abundantes. Assim, visando à prevenção à perda sanguínea, atualmente têm sido empregadas técnicas cirúrgicas alternativas, agentes fibrinolíticos e anestesia hipotensiva<sup>1</sup>.

Considerando a perda sanguínea como agente agravante ao tempo cirúrgico, qualidade do campo operatório e principalmente a necessidade de transfusões, medidas que buscam seu controle ou redução merecem especial atenção na rotina do cirurgião bucomaxilofacial.

Muitos estudos prospectivos têm alcançado parâmetros estimulantes sob níveis pressóricos baixos durante a cirurgia ortognática. No entanto, mesmo com o grande número de trabalhos ainda não há um consenso quanto aos agentes farmacológicos que oferecem melhores resultados a prática da hipotensão controlada.

O objetivo desta revisão é levantar dados correlacionando os diferentes estudos contemplados em uma busca sistematizada. Desta forma, é esperado reunir informações que auxiliem na aplicação de anestesia geral hipotensiva em cirurgias para deformidades da face.

## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

O presente estudo foi protocolado junto à base de registro PROSPERO sob número CRD42017055511.

Uma busca sistemática foi conduzida a partir de bases eletrônicas *PubMed/Medline*, *Embase*, *Web of Science* e *Cochrane Library*, em bases de dados de “literatura cinza” (URL: [greylit.org/](http://greylit.org/) e URL: [opengrey.eu](http://opengrey.eu)) e a partir de busca manual. Foram contemplados apenas estudos em língua inglesa e sem restrições ao ano de publicação.

### **Estratégia de busca**

Para as buscas foram consideradas as orientações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>2</sup> e foram observadas as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*.<sup>3</sup>

A estratégia de pesquisa na *PubMed* e *Cochrane Library* uniu os *MeSH Terms* “*Orthognathic Surgery*” [*MeSH Terms*], “*Orthognathic Surgical Procedures*” [*MeSH Terms*] através do booleano “or” e o resultado desta combinação foi ligado ao booleano “and” com “*Hypotension Controlled*” [*MeSH Terms*] e “*Anesthesia, General*” [*MeSH Terms*]. A busca na base de dados *Embase* foi através dos *Emtree terms* ‘*orthognathic surgery*’/exp, ‘*induced hypotension*’/exp, ‘*general anaesthesia*’/exp combinados pelo uso do operador booleano “and”. E, por fim, a estratégia construída em *Web of Science* valeu-se dos termos livres “*orthognathic surgery*” e “*orthognathic surgical procedure*” unidos pelo operador de pesquisa “or”, bem como os termos “*controlled hypotension*” e “*general anaesthesia*” conectados pelo operador “and”.

As buscas foram realizadas e tiveram suas últimas atualizações no dia 07/11/2017.

### **Elegibilidade e Seleção dos estudos**

A busca sistemática foi conduzida por um dos autores (R. R. C.) e o

resultados de todas as bases foram agrupados utilizando o software gerenciador de referências para avaliação da elegibilidade *EndNote™ Web* (Thomson Reuters). Após a remoção das duplicatas, os artigos foram avaliados independentemente por dois autores (R.R.C. e A.W.), com base inicialmente na leitura de título e resumo, etapa seguida por leitura na íntegra e posteriormente a extração de dados. Nos casos em que houve divergência entre os examinadores, a elegibilidade era determinada pelo terceiro autor (J.B.B.W.).

Os trabalhos cujo título e resumo apresentavam indícios de envolvimento de hipotensão induzida em cirurgia ortognática foram contemplados com sua leitura na íntegra.

Estudos que, na leitura integral, seguiram os seguintes critérios de inclusão foram selecionados para extração de dados: publicações que tratavam da utilização de anestesia com hipotensão induzida em cirurgia ortognática em pelo menos um dos grupos pesquisados; artigos em língua inglesa; sem limite de data de publicação; estudos do tipo ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos intervencionistas; pacientes saudáveis e sem histórico de discrasias sanguíneas; sem limite de idade.

Os critérios para exclusão dos estudos foram: estudos não realizados em humanos; estudos nos quais não foi utilizada hipotensão induzida em um dos grupos; estudos cujo um dos grupos envolvia pacientes portadores de fissura labiopalatal; estudos que não tenham descrito o protocolo farmacológico utilizado para controle da pressão arterial.

### **Extração e análise de dados**

A partir da análise dos estudos eleitos realizou-se a extração dos seguintes dados: tipo de estudo, número da amostra, tipo de intervenção, agente hipotensivo utilizado, uso de agente vasoconstrictor local, perda sanguínea, número de transfusões e tempo cirúrgico.

Para estudar de uma forma mais apropriada os efeitos produzidos por cada um dos fármacos com relação à perda sanguínea e tempo operatório na anestesia hipotensiva, foram contempladas apenas cirurgias bimaxilares ou cirurgias de maxila. Quando o objetivo foi determinar dados globais de hipotensão versus

normotensão relacionados à quantidade de sangramento e tempo cirúrgico, foram considerados os mesmos procedimentos, porém realizados sem a aplicação de vasoconstrictor local. E, por último, para estudar o papel dos vasoconstrictores aliados à técnica hipotensiva, não foram aplicadas restrições ao tipo de cirurgia.

O banco de dados formado foi submetido à análise estatística para determinar médias e desvios padrões considerando o cálculo de amostras de forma ponderada, as hipóteses foram investigadas pelo Teste-t para diferença entre duas médias.

### **Avaliação qualitativa**

A avaliação qualitativa da metodologia dos estudos incluídos foi baseada nos critérios de *MOOSE*, *STROBE* e *PRISMA Statement* seguindo modelo proposto por Clementini et al.<sup>4</sup> Foi considerado a presença de randomização, critérios de inclusão ou exclusão, referência a perda de acompanhamento, presença de métodos de validação e análise estatística. Quando os artigos não se enquadravam em um destes critérios, eram classificados como potencial moderado de viés. Aqueles que preenchiam dois ou mais eram ditos de alto risco e eram automaticamente removidos da análise.

## RESULTADOS:

A busca eletrônica resultou em 42 artigos encontrados ao total, sendo 03 na *Web of Science*, 31 na *PubMed*, 05 na *Embase* e 03 na *Cochrane Library*. Foram coletados ainda 07 artigos por busca manual e dentre a literatura cinza não foram encontrados estudos. Assim, após exclusão das duplicatas, restaram 46 trabalhos.

A análise de título e resumo de todos os 46 artigos determinou a seleção de 44 para leitura integral. Destes 44, um total de 21 estudos foi selecionado para extração de dados após preencherem os critérios de inclusão (Tabela 1). Aqueles que foram removidos tiveram seus motivos de exclusão relacionados (Tabela 2). O fluxograma desta seleção pode ser visualizado na Figura 1.

No que diz respeito à qualidade metodológica dos artigos estudados, apenas dois estudos apresentaram risco de viés moderado<sup>16,19</sup> enquanto os demais tiveram baixo risco identificado<sup>5-9,10,11,13-15,17-25</sup> conforme a Tabela 3.

Dentre os estudos incluídos, seis eram ensaios clínicos, quatorze eram estudos prospectivos e um estudo prospectivo e retrospectivo.

O número de agentes empregados em todos os estudos foi de onze fármacos e três hipotensores orais testados como pré-medicação. Dentre os mais testados encontraram-se a nitroglicerina,<sup>9,10,12-14,16,22,25</sup> seguida pela remifentanil,<sup>9,11,17,18,21,23</sup> nitroprussiato de sódio<sup>5,6,13-15</sup> e nicardipina.<sup>12,17,21</sup>

Sobre uma visão geral, os grupos que foram submetidos à hipotensão apresentaram a perda sanguínea média de 784,62±383,67 mL enquanto os grupos sob normotensão 789,21±402,25 mL, resultados sem significância estatística ( $p \geq 0,944$ )<sup>5,14,20,22,24</sup>. O tempo cirúrgico médio<sup>5,14,17,19,20,22,24</sup> envolvido foi de 298,26±76,22 minutos dentre o grupo hipotensivo e 349,68±101,00 minutos no grupo de normotensão, diferença estatisticamente significativa ( $p \geq 0,000$ ) (Tabela 4).

A utilização de substância vasoconstrictora ou anestésico local demonstrou significativo auxílio na redução do sangramento em cirurgias hipotensivas ( $p \geq 0,000$ ).<sup>10,5,6,9,14-20,22-25</sup> A investigação entre o grupo normotensivo não pôde ser realizada pela limitação de dados (Tabela 5).

Correlacionando os agentes mais empregados em cirurgias bimaxilares ou de maxila aos parâmetros clínicos obtidos, observou-se menor média de sangramento com a associação sevoflurano e remifentanil (280,0±138,6 mL)<sup>23</sup>. Porém, esse resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa frente aos agentes esmolol, (304,0±48,0 mL)<sup>6</sup>, isoflurano e remifentanil (335,3±225,4 mL)<sup>23</sup> e apenas

remifentanil ( $421,0 \pm 1112,7$  mL)<sup>18</sup>. No grupo controle/ normotensão foi observada a média de  $789,2 \pm 402,2$  mL (Tabela 6). A média obtida pela associação de sevoflurano e remifentanil se igualou estatisticamente com outros fármacos: esmolol ( $p \geq 0,387$ ); isoflurano e remifentanil ( $p \geq 0,242$ ) e apenas remifentanil ( $p \geq 0,723$ ).

O tempo cirúrgico apresentou-se estatisticamente menor nos grupos esmolol e dexmedetomidina com médias de  $214,0 \pm 25,0$ <sup>6</sup> e  $222,8 \pm 52,6$  minutos<sup>20</sup> respectivamente, significativa redução frente a nitroglicerina ( $p \geq 0,037$ )<sup>6</sup> que apresentou o terceiro menor tempo (Tabela 7).

Quando considerada a necessidade de reposição sanguínea, foram relatadas transfusões em oito estudos.<sup>5,6,9,15,19,21,22,24</sup>

## DISCUSSÃO:

A proposta da hipotensão induzida em procedimentos maxilofaciais é reduzir níveis pressóricos médios e assim diminuir sangramentos, tempo cirúrgico e melhorar visualização do campo operatório. A revisão sistemática sobre essa técnica aplicada à cirurgia ortognática é o método capaz de analisar dados acerca de suas vantagens e criar uma visão crítica sobre o assunto. Além disso, o estudo que foi composto por 21 artigos de relevante qualidade, com baixo nível de viés em sua maioria, garantiu confiabilidade aos dados coletados.

A técnica de controle da PAM é condicionada a utilização de agentes hipotensores de aplicação intravenosa, inalatória ou via oral. A combinação de anestesia geral com esses fármacos garante a redução significativa dos níveis médios de pressão arterial chegando a níveis de 50 a 65 mmHg em pacientes jovens e saudáveis.<sup>14</sup> Dentre os dados reunidos neste estudo os níveis considerados de PAM variaram de 50 a 75 mmHg.

Com a proposição de determinar a eficiência da técnica hipotensiva, realizou-se uma análise contemplando cirurgia ortognática bimaxilares ou de maxila sem a utilização de substâncias vasoconstritoras. Foi identificada a perda sanguínea média de  $784,62 \pm 383,67$  mL, comparado a  $789,21 \pm 402,25$  mL em normotensão ( $p \geq 0,944$ ).<sup>5,14,20,22,24</sup> Igualmente, analisando o tempo operatório encontrou-se média de  $298,26 \pm 76,22$  minutos dentre o grupo hipotensivo e  $349,68 \pm 101,00$  minutos no grupo normotensivo ( $p \geq 0,000$ ).<sup>5,14,17,19,20,24</sup> Estatisticamente, a análise do sangramento demonstrou-se indiferente e do tempo cirúrgico mostrou-se altamente significativa. Este dados estatísticos relacionados à perda sanguínea foram observados de forma semelhante dentre três estudos coletados<sup>5,9,24</sup>, enquanto outros sete referiram valores com diferença entre os dois grupos pesquisados<sup>7,8,10,15,19,22,25</sup>. Os achados podem estar relacionados ao fato do grupo normotensão, ou controle, apresentar fragilidade por ser composto de uma amostra pequena (N=44, em sangramento; N=94, em tempo operatório).

A quantidade de sangue perdido é influenciada principalmente pela aplicação de vasoconstritores, geralmente aliados a anestésicos. Essa é uma medida local responsável pela diminuição na perfusão tecidual na região alvo, é muito empregada pelos cirurgiões atualmente e, nas doses utilizadas, geram baixos efeitos cardiovasculares em pacientes saudáveis. Dentre os artigos selecionados observou-se que nove descreveram o uso de algum vasoconstritor de



ação local (em associação a substâncias anestésicas ou não)<sup>6,8,10,11,15,16,18,23,25</sup>. Não há dúvidas que na busca por um campo operatório mais exangue essa medida é muito relevante. Do mesmo modo, observou-se uma significativa redução no sangramento ( $p \geq 0,000$ ) quando se utilizou este tipo de substância. Quando se tentou comparar os grupos hipotensivo e normotensivo aliados aos vasoconstritores, o grupo que não havia sido submetido a redução da pressão arterial apresentou restrições na quantidade de amostras, composta por apenas um estudo<sup>8</sup>, o que inviabilizou a análise.

Embora muitos estudos apresentassem uma ausência de informações claras sobre a quantidade de sangue transfundida. Foram identificados oito trabalhos<sup>5,6,9,15,19,21,22,24</sup> cujos eventos foram referidos. Dentre esses, o maior índice foi encontrado no estudo de Carlos et al. (2014)<sup>19</sup> onde 48% ( $n=24$ ) do grupo controle/normotensivo necessitou transfusão de células vermelhas. Ainda que represente significativa diferença quando comparado ao grupo hipotensivo, seus autores demonstram que, segundo a literatura, as taxas de contaminação por transfusão sanguínea apresentam-se na ordem de 1:50.000 a 1:600.000. Ainda quando considerado o uso de hemodiluições e autotransfusões aliadas a hipotensão induzida como no estudo de Ervens et al. (2010),<sup>15</sup> demonstrou-se similar situação na quantidade de sangue perdido quando utilizado apenas a técnica normotensiva. No entanto, sob o ponto de vista desses pesquisadores, as transfusões devem ser realizadas com atenção, pois fornecem o risco de contaminação, falhas de administração ou reações à transfusão.

Quando o objetivo foi avaliar a perda sanguínea, a maioria dos estudos valeu-se de mensurações da quantidade de solução fisiológica administrada, peso de gazes utilizadas em hemostasia, quantidade de solução aspirada e ainda dosagens de hematócritos. Este último por sua vez, não ocupa papel de destaque na avaliação da perda sanguínea por não refletir a realidade intra-operatória. Ou seja, este exame fornece valores defasados em relação ao sangramento, podendo sofrer alterações em virtude de uma hemorragia, por exemplo. É de conhecimento da literatura, que mensurações em 72 horas fornecem resultados mais confiáveis quanto a perda sanguínea.<sup>17</sup>

Desta forma, foram identificados sete estudos<sup>6,7,9,15,17,19,20</sup> que acompanharam as modificações nos hematócritos. As mensurações variaram entre os períodos pré-operatório e pós-operatório. No entanto, apenas um deles

acompanhou os níveis sanguíneos em 72 horas após a cirurgia. Considerando esses fatos, esta revisão optou por desconsiderar esse parâmetro.

Outras medidas que visam à redução do sangramento não foram contempladas neste estudo, sendo considerado motivo de exclusão, uma vez que podem alterar os parâmetros estudados para qualificar a hipotensão induzida. Dentre as manobras possivelmente adotadas tem-se a aplicação de ácido tranexâmico, agente antifibrinolítico utilizado nos estudos de Choi et al. (2009),<sup>35</sup> Kaewpradub et al. (2011),<sup>39</sup> Sankar et al. (2012)<sup>41</sup> e Christabel et al. (2014);<sup>42</sup> a utilização de aprotinina por Stewart et al. (2001)<sup>32</sup> que reduz a fibrinólise e preserva a função plaquetária; *Yunnan Baiyao*, hemostático chinês feito com agentes natural e estudado por Tang et al. (2009),<sup>36</sup> e o dipiridamol, que embora potente vasodilatador, pode alterar a agregação plaquetária, sendo utilizado no estudo de Noma et al. (1998).<sup>29</sup>

Os agentes mais utilizados em hipotensão controlada são nitroglicerina, remifentanil, nitroprussiato de sódio, nicardipina, dexmedetomidina, fentanil, esmolol, isoflurano, hipotensores orais (enalapril, clonidina, atenolol e propranolol), sevoflurano, enflurano, sulfato de magnésio.

O maior emprego tem sido da classe de nitrovasodilatadores como a nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio que são responsáveis por diminuir o tônus venoso e a resistência periférica. O remifentanil e o fentanil são analgésicos opióides que atuam de forma adjuvante à anestesia. A nicardipina é um potente bloqueador dos canais de cálcio que tem efeito vasodilatador reduzindo a frequência cardíaca. Dexmedetomidina, agonista alfa-2 altamente seletivo, diminui impulsos do sistema nervoso simpático e atua reduzindo a necessidade de anestésicos e opióides. Os antagonistas beta-adrenérgicos como o esmolol causam decréscimo da contratilidade e frequência cardíaca. E, ainda sob aplicação injetável, o sulfato de magnésio é um vasodilatador que age inibindo o transporte transmembrana do cálcio, sob o tônus vascular e resistência periférica total.

Dentre os anestésicos inalatórios, o isoflurano, o enflurano e o sevoflurano são vasodilatadores que aumentam fluxo sanguíneo cerebral e alteram sua autorregulação.

Sob o administração por via oral, o atenolol e o propranolol também pertencentes à classe dos beta-bloqueadores, a clonidina, agonista alfa-2 e o enalapril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (causando a inibição

da ação vasoconstrictora gerada pela angiotensina II).

Os melhores resultados clínicos em relação à quantidade de sangramento foram observados com a associação de sevoflurano e remifentanil obtendo a média de  $280 \pm 138,6$  mL<sup>23</sup> que se iguala estatisticamente com outros fármacos: esmolol<sup>6</sup>; isoflurano e remifentanil<sup>23</sup> e apenas remifentanil<sup>18</sup>. O fármaco enflurano que apresentou maior média de perda sanguínea teve sua amostra composta por apenas um estudo.<sup>5</sup> Fromme et al. (1986)<sup>5</sup> mostrou maior índice de sangramento e maior tempo cirúrgico com PAM de 75-85 mmHg. Acredita-se que parâmetros de PAM considerados podem ter influenciado os níveis encontrados.

Quando avaliado o tempo cirúrgico, se diferenciam significativamente apenas os medicamentos esmolol e dexmedetomidina demonstrando médias de  $214,0 \pm 25,0$ <sup>6</sup> e  $222,8 \pm 62,6$  minutos<sup>20</sup> respectivamente. Resultado já relatado por Blau et al. (1992)<sup>6</sup> ao demonstrar as vantagens da utilização do esmolol sobre a redução da pressão, no entanto, o autor relembra seu risco de depressão do miocárdio. Da mesma forma, outros estudos<sup>11,20,21</sup> também demonstrado que o uso de dexmedetomidina representa uma boa alternativa para redução dos níveis pressóricos e ao controle da perda sanguínea.

A utilização de agentes hipotensivos por via oral na pré-medicação como alternativa demonstrou uma média de sangramento de  $675,0 \pm 348,2$  mL dentre os quatro grupos estudados,<sup>14,22,25</sup> não sendo significante ( $p \geq 0,06$ ). Contudo, o uso de propranolol pré-operatório demonstrou-se uma opção de menor custo para a redução da taquicardia<sup>14</sup>, o enalapril quando comparado ao atenolol gerou menor sangramento bem como menor consumo de agente hipotensor<sup>22</sup> e o uso de clonidina como pré-medicação demonstrou auxiliar a redução pressórica, sangramento e tempo operatória quando comparada ao grupo placebo<sup>25</sup>.

O controle da frequência cardíaca é uma medida importante na anestesia sob hipotensão induzida. Medicamentos como a dexmedetomidina e o remifentanil cujo objetivo é reduzir a pressão arterial podem levar a episódios severos de bradicardia, corrigida na maioria das vezes pela aplicação de atropina. Na contra-mão, a taquicardia reflexa é uma resposta do sistema nervoso autônomo às variações da pressão arterial. Por isso, quando necessário utilizar a hipotensão induzida, medicamentos capazes de evitar ou reduzir este tipo de episódio são vistos com bons olhos. A exemplo disso ocorre a aplicação de propranolol, labetalol e os nucleotídeos purínicos (adenosina e trifosfato de adenosina).

Nesta pesquisa apenas nove estudos<sup>6,13,14,17,18,20,21,23,25</sup> acompanharam as alterações da frequência cardíaca a fim de identificar episódios de bradicardia ou taquicardia reflexa. Em virtude do número limitado de amostras optou-se por não realizar a avaliação deste parâmetro uma vez que não envolve a maior parte dos agentes hipotensivos pesquisados. Da mesma forma, não foi realizada a análise da frequência cardíaca comparando grupo hipotensivo a normotensivo, pois esses eventos relacionam-se diretamente ao tipo de agente administrado.

Muitos estudos preconizam a utilização da escala ordinal de Fromme<sup>5</sup> para limpeza do campo operatório na tentativa de mensurar a qualidade do mesmo. Embora seja uma alternativa à análise, este trabalho optou por desconsiderar tal parâmetro por considerar uma variável empírica que se relaciona diretamente a experiência do cirurgião ou avaliador.

## **CONCLUSÕES:**

Em conclusão a partir dos estudos analisados, observou-se que não há redução estatisticamente significante nos níveis de sangramento na aplicação da hipotensão induzida em cirurgia ortognática frente à normotensão. E o mesmo não ocorre com o tempo operatório, que apresentou significativa diminuição. Em virtude da limitação dos dados da quantidade de sangramento e tempo operatório relacionados a cada medicamento, não foram alcançadas informações conclusivas para determinar qual agente fornece melhores padrões anestésicos. Considerando esse fato, constatou-se que a associação sevoflurano + remifentanil, esmolol, isoflurano + remifentanil e unicamente remifentanil foram os agentes que apresentaram os menores níveis de sangramento. O tempo operatório demonstrou maior redução com a utilização de esmolol e com a dexmedetomidina. Quando investigada a utilização de anestésicos ou vasoconstrictores locais aliados à hipotensão ocorreu significativa redução no sangramento intraoperatório. Não foram localizadas complicações graves quanto à aplicação da hipotensão induzida e seus agentes farmacológicos. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática possuem baixo risco de viés ou moderado, o que garantiu qualidade e força aos resultados finais deste trabalho.

**REFERÊNCIAS:**

1. Olsen JJ et al.: Prevention of Bleeding in Orthognathic Surgery—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oral Maxillofac Surg* 74:139-150, 2016.
2. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” Versão 5.1.0 disponível em URL: <http://handbook.cochrane.org/> acessado em 07/09/2016 às 22:04.
3. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J: PRISMA statement. *Epidemiology* 2011;22:128.
4. Clementini M, Morlupi A, Canullo L, Agrestini C, Barlattani A: Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:847–52.
5. Fromme GA, Mackenzie RA, Gould Jr AB: Controlled hypotension for orthognathic surgery. *Anesth Analg* 1986;65:683-686.
6. Blau WS, Kafer ER, Anderson JA: Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. *Anesth Analg* 1992;75:172.
7. Precious DS, Splinter W, Bosco D: Induced hypotensive anesthesia for adolescent orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:680-683.
8. Enlund MG, Ahlstedt BL, Andersson LG, Krekmanov LI: Induced hypotension may influence blood loss in orthognathic surgery, but it is not crucial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997;31:311.
9. Felfernig-Boehm D, Salat A, Kinstner C, et al.: Influence of hypotensive and normotensive anesthesia on platelet aggregability and hemostatic markers in orthognathic surgery. *Thromb Res* 2001;103:185.
10. Praveen K, Narayanan V, Muthusekhar MR, Baig MF: Hypotensive anaesthesia and blood loss in orthognathic surgery: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001;39:138-140.
11. Farah GJ, Moraes M, Filho LI, et al.: Induced hypotension in orthognathic surgery: a comparative study of 2 pharmacological protocols. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Nov;66(11):2261-9.
12. Choi SH, Lee SJ, Jung Y. et al.: Nitroglycerin- and nicardipine-induced hypotension does not affect cerebral oxygen saturation and postoperative

- cognitive function in patients undergoing orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2104-2109.
13. Yoshikawa F, Kohase H, Umino M, Fukayama H: Blood loss and endocrine responses in hypotensive anaesthesia with sodium nitroprusside and nitroglycerin for mandibular osteotomy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;38:1159–1164.
  14. Apipan B, Rummasak D: Efficacy and Safety of Oral Propranolol Premedication to Reduce Reflex Tachycardia During Hypotensive Anesthesia With Sodium Nitroprusside in Orthognathic Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:120-124.
  15. Ervens J, Marks C, Hechler M, Plath T, 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.* 2010;39:1168–1174.
  16. Tabrizi R, Eftekharian H, Pourdanesh F, Khaghaninejad MS: Does oral clonidine premedication decrease bleeding during open rhinoplasty? *J Craniofac Surg* 2014;25:1101-1103.
  17. Kim JE, Lee JS, Kim MK, Kim SH, Kim JY: Nicardipine infusion for hypotensive anesthesia during orthognathic surgery has protective effect on renal function. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:41-46.
  18. Nooh N, Abdelhalim AA, Abdullah WA, Sheta SA: Effect of remifentanil on the hemodynamic responses and recovery profile of patients undergoing single jaw orthognathic surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013;42:988–993.
  19. Carlos E, Monnazzi MS, Castiglia YM, Gabrielli MF, Passeri LA, Guimarães NC. Orthognathic surgery with or without induced hypotension. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43:577-580.
  20. Rummasak D, Apipan B: Evaluation of the Advantageous Anesthetic Properties of Dexmedetomidina Used as Hypotensive Agent Compared With Nitroglycerin in Orthognathic Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:2428-2433.
  21. Shin S, Lee JW, Kim SH, Jung YS, Oh YJ: Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanil and dexmedetomidina. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:168–176.

22. Kim NY, Yoo Y, Chun D, Lee HM, et al.: The effects of oral atenolol or enalapril premedication on blood loss and hypotensive anesthesia in orthognathic surgery. *Yonsei Med J.* 2015;56(4):1114-1121.
23. Wakasugi Y, Matsuura N, Ichinohe T: Intraoperative Blood Loss During Orthognathic Surgery: A Comparison of Remifentanil-Based Anesthesia With Sevoflurane or Isoflurane. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:2294-2299.
24. Juibari HM, Eftekharian HR, Arabion HR: Intravenous magnesium sulfate to deliberate hypotension and bleeding after bimaxillary orthognathic surgery; a randomized double-blind controlled trial. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.*, 2016 September;17(3 Suppl):276-282.
25. Mohammadi F, Marashi M, Tavakoli I, Khakbaz O: Effects of oral clonidine premedication on hemodynamic status in bimaxillary orthognathic surgery: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2016;44:436-439.
26. Golia JK, Woo R, Farole A, Seltzer JL: Nitroglycerin-controlled circulation in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 43:342-345, 1985.
27. Guyuron B, Vaughan C, Schlecter B: The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery. *Ann Plast Surg* 37:516, 1996.
28. Precious DS, Splinter W, Bosco D: Induced hypotensive anesthesia for adolescent orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 54:680, 1996.
29. 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.* Nov;86(5):511-5, 1998.
30. Yu CN, Chow TK, Kwan AS, et al.: Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: Prospective study. *Hong Kong Med J* 6:307, 2000.
31. Enlund M, Mentell O, Krekmanov L: Unintentional hypotension from lidocaine infiltration during orthognathic surgery and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 294–297, 2001.
32. Stewart A, Newman L, Sneddon K, Harris M: Aprotinin reduces blood loss and the need for transfusion in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39:365, 2001.



33. Ueki K, Marukawa K, Shimada M, et al.: The assessment of blood loss in orthognathic surgery for prognathia. *J Oral Maxillofac Surg* 63:350, 2005.
34. Lange J, Baas EM, Horsthuis RB, et al.: The effect of nasal application of cocaine/adrenaline on blood loss in Le Fort I osteotomies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:21, 2008.
35. Choi WS, Samman N: Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:687, 2008.
36. Tang ZL, Wang X, Yi B, et al.: Effects of the preoperative administration of Yunnan Baiyao capsules on intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:261, 2009.
37. Varol A, Basa S, Ozturk S: The role of controlled hypotension upon transfusion requirement during maxillary downfracture in double-jaw surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 38:345, 2010.
38. Chen YA, Rivera-Serrano CM, Chen C, Chen YR: Pre-surgical regional blocks in orthognathic surgery: prospective study evaluating their influence on the intraoperative use of anaesthetics and blood pressure control. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 45 783–786, 2016.
39. Kaewpradub P, Apipan B, Rummasak D: Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind, randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 69:186, 2011.
40. Ham SY, Kim JE, Park C, et al.: Dexmedetomidine does not reduce emergence agitation in adults following orthognathic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 955–960, 2014.
41. Sankar D, Krishnan R, Veerabahu M, Vikraman B: Evaluation of the efficacy of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: A prospective, randomized clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:713, 2012.
42. Christabel A, Muthusekhar MR, Narayanan V, et al.: Effectiveness of tranexamic acid on intraoperative blood loss in isolated Le Fort I osteotomies—A prospective, triple blinded randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 42:1221, 2014.
43. Eftekharian H, Vahedi R, Karagah T, Tabrizi R: Effect of tranexamic acid irrigation on perioperative blood loss during orthognathic surgery: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 73:129, 2015.

44. Faverani LP, Ramalho-Ferreira G, Fabris AL, et al.: Intraoperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg* 18:305, 2014.
45. Shetty V, Sriram G. Effectiveness of intravenous haemocoagulase on haemorrhage control in bi-maxillary orthognathic surgery: A prospective, randomised, controlled, double-blind study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 43:2000-2003, 2015.
46. Chen CM, Lai SS, Hsu KJ, et al.: Assessment of the related factors of blood loss and blood ingredients among patients under hypotensive anesthesia in orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 22: 1594, 2011.
47. Jeong J, Portnof JE, Kalayeh M, Hardigan P: Hypotensive anesthesia: Comparing the effects of different drug combinations on mean arterial pressure, estimated blood loss, and surgery time in orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44, 854-858, 2016.
48. Lin S, Chen C, Yao CF, Chen YA, Chen YR: Comparison of different hypotensive anaesthesia techniques in orthognathic surgery with regard to intraoperative blood loss, quality of the surgical field, and postoperative nausea and vomiting. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 45: 1526–1530, 2016.

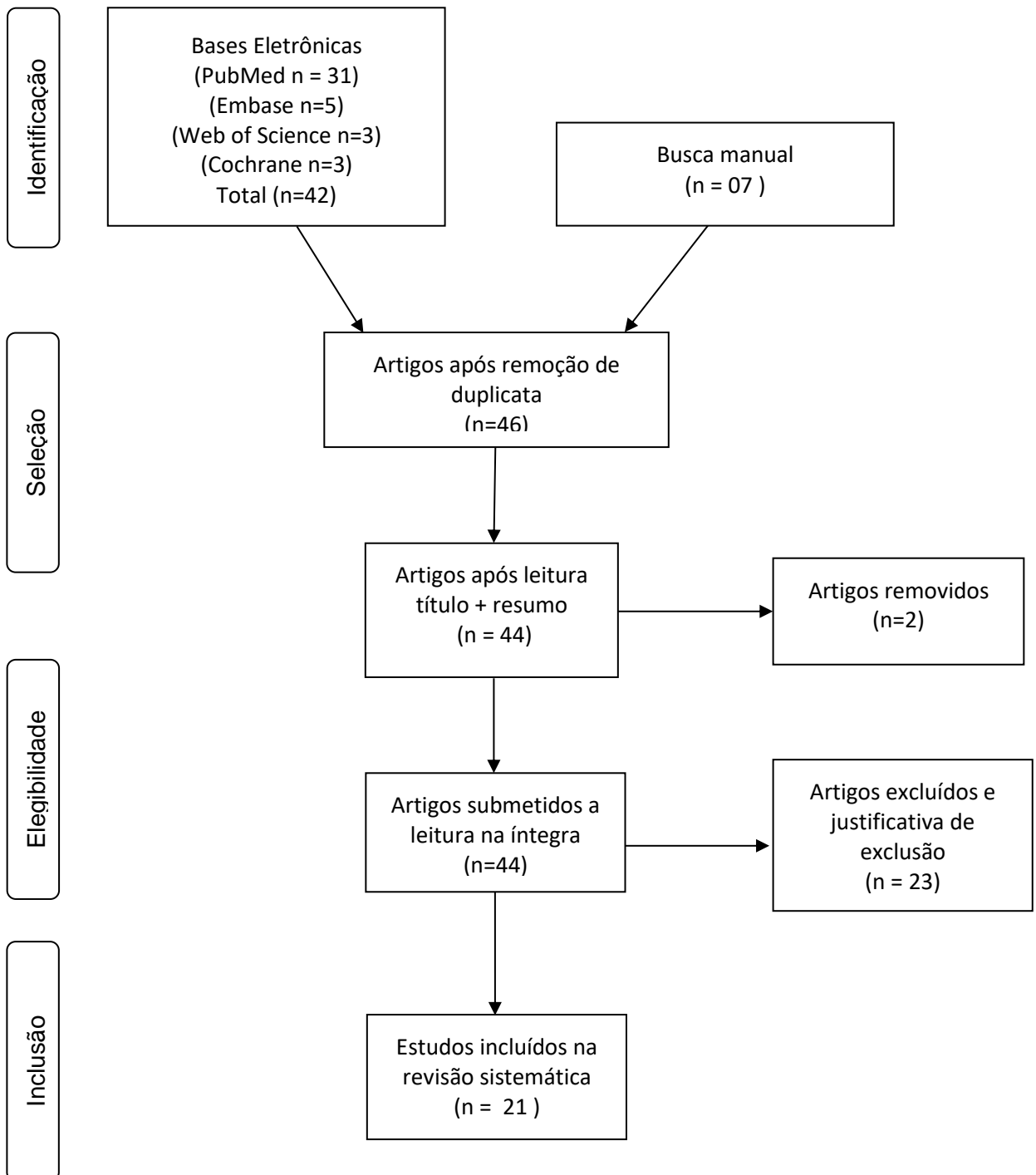


Figura 1: Fluxograma dos estudos selecionados adaptado do *PRISMA Statement*

**Tabela 1: Artigos incluídos na revisão sistemática após leitura integral**

Autor	Tipo de estudo	Subgrupos	Hipotensivo	Anestésico local	Transfusão	Perda sanguínea	Tempo cirúrgico (minutos)	Tipo de cirurgia	Resultados
Fromme et al. (1986) <sup>5</sup>	Prospectivo	n=56 Normo (n = 18) Enflurano+Morfina (n = 17) Enflurano+NTP (n = 21)	NTP	NC	Normo (0,8-1,0) Morfina (0,5-0,7) NTP (0,4-0,7)	Normo (965.28±530.97 mL) Morfina (800.71±270.86 mL) NTP (827.62±350.48 mL)	Normo (468±96) Morfina (456±72) NTP (450±126)	Bimaxilar	NTP talvez possa ser utilizado de forma saudável para HI.
Blau et al. (1992) <sup>6</sup>	Prospectivo	n=30 Esmolol (n=15); NTP (n=15)	Esmolol 500 µg/kg NTP 0.25 µg/min	Epinefrina (1:100.000)	Esmolol (n=8) NTP (n=9)	Esmolol (304±48 mL) NTP (650±110 mL)	Esmolol (214±25) NTP (215±15)	Mono e bimaxilar	Esmolol fornece maior controle da pressão arterial, redução da perda de sangue e campo cirúrgico mais seco. Porém, há a possibilidade de depressão do miocárdio.
Precious et al. (1996) <sup>7</sup>	Prospectivo	n=50 Hipo (n=25) Normo (n=25)	Isoflurano + Propranolol (bolus 0.1 mg/kg)	NC	Não	Normo (7.9± 3.2 mL/kg) Hipo (5.4± 2.0 mL/kg)	Normo (192±48) Hipo (180±48)	Mono e bimaxilar; genioplastia	HI reduz perda sanguínea e melhora campo operatório.
Enlund et al. (1997) <sup>8</sup>	Prospectivo	n=36 Hipo (n=18) Normo (n=18)	Até 3% de Isoflurano	Lidocaina + Epinefrina	Não	Normo (304.2 mL) Hipo (186.4 mL)	Normo (163.9±52.3) Hipo (179.3±58.1)	Mono e bimaxilar	Significativa redução no sangramento. Considerou a aplicação da HI duvidosa.
Felfernig-Boehm et al. (2001) <sup>9</sup>	Prospectivo	n=30 NTG (n=10) Propofol + RMF (n=10) Normo (n=10)	NTG (0.5–10 mg/kg/min) RMF (0.2–1 mg/kg/min)	NC	n=3 (1 paciente/grupo)	NTG (421 mL) Propofol + RMF (450 mL) Normo (524 mL)	NTG (394 [193–435]) Propofol + RMF (388 [316–461]) Normo (419 (232–606))	Bimaxilar	A HI reduz a agregabilidade plaquetária, protegendo contra a coagulopatia de consumo subclínico. Há uma tendência de menor sangramento, porém, sem significância estatística.
Praveen et al. (2001) <sup>10</sup>	Prospectivo	n=53 Hipo (n=24) Normo (n=24)	NTG (3–10 gm/kg/min) + Esmolol (pump).	Lidocaina + Epinefrina	NC	Normo (350 mL) Hipo (200 mL)	NC	NC	Há uma pronunciável redução no sangramento com HI.
Farah et al. (2008) <sup>11</sup>	Prospectivo	n=20 Clonidina + RMF (n=10) DXM + Isoflurano (n=10)	Clonidina + RMF DXM + Isoflurano	Lidocaina + Epinefrina	NC	Clonidina (400 mL) DXM (700 mL)	Não	NC	Sem diferença entre os dois protocolos. Ambos com bons resultados em sangramento.
Choi et al. (2008) <sup>12</sup>	Prospectivo	n=60 NTG (n=30) Nicardipina(n=30)	NTG Nicardipina	NC	NC	NTG (660 ± 285 mL) Nicardipina (694 ± 230 mL)	NTG (256.4±46.1) Nicardipina (268.1± 67.0)	NC	Nenhuma diferença em HI nos dois grupos e sem diferenças no nível de saturação cerebral.

Autor	Tipo de estudo	Subgrupos	Hipotensivo	Anestésico local	Transfusão	Perda sanguínea	Tempo cirúrgico (minutos)	Tipo de cirurgia	Resultados
Yoshikawa et al. (2009) <sup>13</sup>	Prospectivo	n=36 Normo (n=12) NTP (n=12) NTG (n=12)	NTP NTG	NC	NC	Sevoflurano (713.4±247.8 mL) NTP (414.0±241.6 mL) NTG (466.6±212.7 mL)	Sevoflurano (284.5±59.7) NTP (219.9±75.9) NTG (207.5±31.5)	Monomaxilar (mandíbula)	NTP ou NTG reduzem sangramento; nenhuma diferença hormonal entre os três grupos.
Apiapan et al. (2010) <sup>14</sup>	ECR Duplo-cego	n=60 Propranolol (n=30) Placebo (n=30)	NTP (0.5 µg/kg/min)	NC	NC	Propranolol (793.33±329.51 mL) Placebo (783.33±438.32 mL)	Propranolol (299.83±58.77) Controle (283.50±59.04)	Bimaxilar	Propranolol 10 mg pré-operatório previne taquicardia e representa menor custo.
Ervens et al. (2010) <sup>15</sup>	ECR	n=60 Normo (n=19) Hipo (n=21) Hipo + hemod (n=20)	NTP (bolus)	Lidocaína + Epinefrina	Normo(n=4) Hipo + hemod (n=7)	Normo (1021.63 mL [300–2600]) Hipo (392.38 mL [50– 1610]) Hemod (1191.65 mL [50–2950])	Normo (227.6 [105–450]) Hipo (215.5 [125–525]) Hemod (211.5 [90–355])	Mono ou bimaxilar	Qualidade do campo operatório significativa no grupo Hipo; Uso de hemodiluição com HI prejudica limpeza do campo.
Tabrizi et al. (2012) <sup>16</sup>	Prospectivo	n=62 RMF + Propofol (n=32) RMF + Isoflurano(n=30)	NTG (0.5 Kg/kg/min)	Lidocaína + Epinefrina	Não	NC	RMF + Propofol (198) RMF + Isoflurano(210)	Bimaxilar	Sem diferença significativa quanto ao despertar, mas o tempo de cirurgia aumentou complicações 'pós-despertar'.
Kim et al. (2014) <sup>17</sup>	ECR Duplo-cego	n=46 RMF (n=23) Nicardipina (n=23)	RMF (0.1-0.5 mg/kg/min) Nicardipina (1-5 mg/kg/min)	NC	Não	RMF (1.1 [0.7-1.7 litros]) Nicardipina (1.2 [1.0-1.5litros])	RMF (347.9±65.3) Nicardipina (314±46.4)	Bimaxilar	Subclínicas e reversíveis disfunções renais surgem durante HI; nicardipina atenuou aparecimento de marcador de lesão tubular renal.
Nooh et al. (2013) <sup>18</sup>	Prospectivo	n=17 Fentanil (n=9) RMF (n=8)	Fentanil (0.016 mg/kg/min) RMF (0.05 mg/kg/min)	Lidocaína + Epinefrina	Não	Fentanil (465±133.8 mL) RMF (421±112.7 mL)	Fentanil (116±17) RMF (117±14)	Monomaxilar	RMF é uma apropriada alternativa à fentanil, promove estabilidade hemodinâmica e gera melhor recuperação.
Carlos et al. (2014) <sup>19</sup>	Prospectivo e retrospectivo	n=100 Hipo (n=50) Normo(n=50)	Fentanil (bolus)+ 1 µg/kg/min	Não	Normo (n=24)	NC	Normo (368.17±124.59) Hipo (323.00±113.25)	Bimaxilar	Grupo sem Hipo (fentanil bolus) necessitou mais transfusões e apresentou mais episódios de bradicardia.
Rummasak et al. (2014) <sup>20</sup>	Prospectivo	n=40 DXM (n=20) NTG (n=20)	DXM (0.2-0.7 mg/kg/h) NTG (10-20 mg/min)	NC	NC	NTG (695.00±314.52 mL) DXM (785.00±391.05 mL)	NTG (231.10±72.96) DXM (222.80±62.61)	Bimaxilar	DXM têm mais benefícios comparado a NTG. DXM diminuiu necessidade de fentanil e melhorou parâmetros pós-anestésicos.

Autor	Tipo de estudo	Subgrupos	Hipotensivo	Anestésico local	Transfusão	Perda sanguínea	Tempo cirúrgico (minutos)	Tipo de cirurgia	Resultados
Shin et al. (2014) <sup>21</sup>	Prospectivo	n=62							RMF e DXM não têm efeitos estimulantes do SNS em HI. A nicardipina estimulou SNS, que pode ser problemático em pacientes vulneráveis a distúrbios no SNA.
		Nicardipina (n=21)	Nicardipina (1.0–7.0µg/kg/min)	NC	Nicardipina (211.7±197.7 mL)	Nicardipina (790.5±281.8 mL)	Nicardipina (246.0±98.6)	NC	
		RMF(n=21)	RMF (0.05–2.0 µg/kg/min)		RMF (161.2±237.8 mL)	RMF (695.2±351.7 mL)	RMF (256.0±81.2)		
		DXM (n=20)	DXM (1.0 µg/kg + 0.2–1.0µg/kg/h)		DXM (156.5±201.3 mL)	DXM (620.0±122.9 mL)	DXM (209.0±29.3)		
Kim et al. (2015) <sup>22</sup>	ECR Duplo-cego	n=73	NTG	NC	Enalapril (0.35±0.57 bolsas) Atenolol (0.38±0.65 bolsas) Placebo (0.60±0.91 bolsas)	Enalapril (720±254.4 mL) Atenolol (793±418.1 mL) Placebo (1030±555.1 mL)	Enalapril (276.7±63) Atenolol (264.1±64.8) Placebo (271.0±52)	Bimaxilar	72 pacientes concluíram o estudo; enalapril + RMF mostrou menor perda sanguínea e menor uso de NTG.
		Enalapril (n=24)							
		Atenolol (n=24)							
		Placebo (n=25)							
Wakasugi et al. (2015) <sup>23</sup>	Prospectivo	n=64	RMF (0.05-0.5 mg/kg/min)	Lidocaina + Epinefrina	NC	Sevoflurano (4.00±1.98 mL/kg) Isoflurano (4.79±3.22 mL/kg)	Sevoflurano (329.6±70.2) Isoflurano (341.3±60.2)	Bimaxilar	Nenhuma diferença no sangramento entre os dois grupos.
		Sevoflurano (n=32)							
		Isoflurano (n=32)							
Juibari et al. (2016) <sup>24</sup>	ECR Duplo-cego	n=52	Sulfato de Mg (10 mg/kg/hr)	NC	n=2 (1 bolsa/grupo)	Sulfato de Mg (667.31±433.58 mL) Placebo (667.31±294.26 mL)	Sulfato de Mg (262,2±55.8) Placebo (232,20±35,4)	Bimaxilar	Sem diferença quanto a perda sanguínea nos dois grupos,
		Sulfato de Mg (n=26)							
		Placebo (n=26)							
Mohammadi et al. (2016) <sup>25</sup>	ECR Duplo-cego	n=30	NTG (1.5 mg/kg/min)	Lidocaina + Epinefrina	NC	Clonidina (287.33±72.06 mL) Placebo (508.67±46.2 mL)	Clonidina (166 ± 7.1) Placebo (176 ± 8.52)	Bimaxilar	Pré-medicação com clonidina mostrou menores níveis de PAM, significante redução no sangramento e tempo de cirurgia.
		Clonidina (n=15)							
		Placebo (n=15)							

Abreviaturas: NTP, nitroprussiato de sódio; NC, não cita; Normo, normotensão; Hipo, hipotensão induzida; NTG, nitroglicerina; HI, hipotensão induzida; RMF, remifentanil; DXM, dexmedetomidina. Hemod, hemodiluição; SNS, sistema nervoso simpático; SNA, sistema nervoso autônomo;

**Tabela 2: Motivos de exclusão dos estudos**

Artigo	Motivo da exclusão
Golia et al. (1985) <sup>26</sup>	Tipo de estudo: série de casos
Guyuron et al. (1996) <sup>27</sup>	Não relaciona protocolo farmacológico
Precious et al. (1996) <sup>28</sup>	Não há clareza no agente hipotensor utilizado em cada grupo
Noma et al. (1998) <sup>29</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Yu et al. (2000) <sup>30</sup>	Tipo de estudo: prospectivo intervencionista
Enlund et al. (2001) <sup>31</sup>	Não utilizou hipotensão induzida
Stewart et al. (2001) <sup>32</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Ueki et al. (2005) <sup>33</sup>	Tipo de estudo: transversal/ prevalência
Lange et al. (2007) <sup>34</sup>	Não relata agente hipotensivo
Choi et al. (2009) <sup>35</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Tang et al. (2009) <sup>36</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Varol et al. (2010) <sup>37</sup>	Tipo de estudo: prospectivo intervencionista
Chun-Ming Chen et al. (2011) <sup>38</sup>	Não relaciona protocolo farmacológico
Kaewpradub et al. (2011) <sup>39</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Ham et al. (2012) <sup>40</sup>	Não há clareza no agente hipotensor utilizado em cada grupo
Sankar et al. (2012) <sup>41</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Christabel et al. (2014) <sup>42</sup>	Utilizaram agentes que podem alterar a quantidade de sangramento
Eftekharian et al. (2014) <sup>43</sup>	Não relata o agente hipotensivo
Faverani et al. (2014) <sup>44</sup>	Não relata o agente hipotensivo
Shetty et al. (2015) <sup>45</sup>	Não relaciona protocolo farmacológico
Chen et al. (2016) <sup>46</sup>	Não há clareza no agente hipotensor utilizado em cada grupo
Jeong et al. (2016) <sup>47</sup>	Não relaciona parâmetros com tipo de droga hipotensiva
Lin et al. (2016) <sup>48</sup>	Não há clareza no agente hipotensor utilizado em cada grupo

**Tabela 3: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Autor	Ano	Randomização	Critérios inclusão/exclusão	Refere perda de acompanhamento	Validação das mensurações	Análise estatística	Risco de viés
Fromme et al. <sup>5</sup>	1986	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Blau et al. <sup>6</sup>	1992	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Precious et al. <sup>7</sup>	1996	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Enlund et al. <sup>8</sup>	1997	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Felfernig-Boehm et al. <sup>9</sup>	2001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Praveen et al. <sup>10</sup>	2001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Farah et al. <sup>11</sup>	2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Choi et al. <sup>12</sup>	2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Yoshikawa et al. <sup>13</sup>	2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Apipan et al. <sup>14</sup>	2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Ervens et al. <sup>15</sup>	2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Tabrizi et al. <sup>16</sup>	2012	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderado
Kim et al. <sup>17</sup>	2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Nooh et al. <sup>18</sup>	2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Carlos et al. <sup>19</sup>	2014	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderado
Rummasak et al. <sup>20</sup>	2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Shin et al. <sup>21</sup>	2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Kim et al. <sup>22</sup>	2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Wakasugi et al. <sup>23</sup>	2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Juibari et al. <sup>24</sup>	2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
Mohammadi et al. <sup>25</sup>	2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo



**Tabela 4: Distribuição da quantidade de sangramento e tempo em cirurgias hipotensivas**

Tipo de anestesia	Sangramento (mL)	Amostra (pacientes)	Tempo cirúrgico (min)	Amostra (pacientes)
Normotensivo	789,21±402,25	44	349,68±101,00	94
Hipotensivo	784,62±383,67	237	298,26±76,22	333
Geral	785,33±385,90	281	309,58±82,19	427

$p \leq 0,05$

Análises estatísticas: Sangramento, normotensivo e hipotensivo ( $p \geq 0,944$ ) - as diferenças das médias não são significativas. Tempo cirúrgico, normotensivo e hipotensivo ( $p \geq 0,000$ ) - as diferenças das médias são muito significativas.

**Tabela 05: Distribuição da quantidade de sangramento em cirurgias hipotensivas considerando a utilização substância vasoconstrictora**

Tipo de anestesia	Média (mL)	Desvio padrão	Amostra (pacientes)
Com vasoconstrictor	380,8	110	77
Sem vasoconstrictor	705,7	318,6	242

$p \leq 0,05$

Análise estatística: Anestesia hipotensiva, com e sem anestésico local - médias diferentes ( $p \geq 0,000$ )

**Tabela 06: Medicamentos utilizados como agentes hipotensivos com os respectivos sangramentos**

Medicamento	Média de sangramento (mL)	Desvio padrão	Amostra (pacientes)
Sevoflurano + Remifentanil <sup>23</sup>	280,0	138,6	32
Esmolol <sup>6</sup>	304,0	48,0	15
Isoflurano + Remifentanil <sup>23</sup>	335,3	225,4	32
Remifentanil <sup>18</sup>	421,0	1112,7	8
Fentanil <sup>18</sup>	465,0	133,8	9
Sulfato de Magnésio <sup>24</sup>	667,3	433,6	26
Hipotensivos orais <sup>14,22,25</sup>	675,0	348,2	93
Nitroprussiato de Sódio <sup>5,6,14</sup>	771,7	268,7	66
Dexmedetomidina <sup>20</sup>	785,0	391,1	20
Nitroglicerina <sup>20,22,25</sup>	788,0	397,1	60
Normotensivo <sup>5,19,24</sup>	789,2	402,2	44
Enflurano <sup>5</sup>	800,7	270,9	17

$p \leq 0,05$

Os resultados estatísticos do medicamento Sevoflurano + Remifentanil se equivalem em comparação aos demais quatro agentes: Esmolol ( $p \geq 0,387$ ); Isoflurano + Remifentanil ( $p \geq 0,242$ ); Remifentanil ( $p \geq 0,723$ ).

**Tabela 07: Medicamentos utilizados como agentes hipotensivos com os respectivos tempos operatórios**

Medicamento	Média de tempo operatório (min)	Desvio padrão	Amostra (pacientes)
Esmolol <sup>6</sup>	214,0	25	15
Dexmedetomidina <sup>20</sup>	222,8	62,6	20
Nitroglicerina <sup>20,22,25</sup>	234,0	53,2	60
Hipotensivos orais <sup>14,22,25</sup>	243,3	56,1	93
Sulfato de Magnésio <sup>24</sup>	262,2	55,8	26
Nicardipina <sup>17</sup>	268,1	67	23
Remifentanil <sup>17,18</sup>	288,3	56,3	31
Fentanil <sup>18,19</sup>	291,4	104,3	59
Nitroprussiato de Sódio <sup>5,6,14</sup>	328,3	80,5	66
Sevoflurano + Remifentanil <sup>23</sup>	329,6	70,2	32
Isoflurano + Remifentanil <sup>23</sup>	341,3	60,2	32
Normotensivo <sup>5,19,24</sup>	349,7	101	94
Enflurano <sup>5</sup>	456	72	17

p≤0,05



# *Discussão Geral*

#### 4. DISCUSSÃO GERAL

A realização de revisões sistematizadas, seguindo normativas desde seu registro até o cumprimento de uma metodologia consolidada, como exemplo o *Prisma Steatment*,<sup>6</sup> garante resultados mais confiáveis e pesquisas de impacto científico.

A anestesia com hipotensão induzida em cirurgias corretivas de deformidades facias é executada rotineiramente e têm seu protocolo farmacológico baseado muitas vezes na experiência do médico anestesista. Desta forma, esse levantamento de literatura reuniu em um único trabalho dados que podem direcionar novas práticas clínicas.

O desfecho esperado que era determinar os mais eficientes agentes para controle pressórico foi alcançado. No entanto, o obstáculo de acesso aos dados abertos de cada estudo dificulta análises mais profundas e precisas sobre a ação dos hipotensivos. A obtenção das mensurações de todos os indivíduos de uma amostra propiciaria um banco de dados valioso e, então, a aplicação de diferentes testes estatísticos promovendo resultados acurados. Por conseguinte, não seriam necessárias exclusões de pesquisas por insuficiência de dados e nem a diminuição no número parâmetros estudados.

Apesar das dificuldades na obtenção de resultados, é possível interpretar que o trabalho coletou número considerável de estudos. Demonstrando assim, que o assunto é uma realidade na atuação do cirurgião bucomaxilofacial e na prática anestésica em que se faz necessária a diminuição dos níveis de pressão arterial.



# *Conclusões*

## 5. CONCLUSÕES

Conclui-se a partir da metodologia proposta e que a hipotensão induzida é uma técnica difundida e de adequada aplicação em cirurgia ortognática. Embora a quantidade de estudos selecionados tenha fomentado uma base de dados considerável, a dificuldade de acesso às informações abertas (banco de dados original dos trabalhos) representou um limitador a realização de análises mais apuradas e de uma meta-análise sobre o assunto.

Com a revisão sistemática foi possível determinar a variedade de agentes farmacológicos em hipotensão, determinar taxas de sangramento, tempo cirúrgico, utilização de anestésicos locais e taxas de transfusões. Os resultados apresentados são capazes de direcionar novos estudos e instigar uma visão crítica sobre a prática da hipotensão induzida na rotina de cirurgia ortognática.



## *Referências*



## 6. REFERÊNCIAS

1. Bell WH: Modern practice in orthognathic and reconstructive surgery. Philadelphia, Saunders, 1992:128.
2. Farah GJ, Moraes M, Filho LI, et al.: Induced hypotension in orthognathic surgery: a comparative study of 2 pharmacological protocols. J Oral Maxillofac Surg. 2008 Nov;66(11):2261-9.
3. Washburn MC, Hyer RL: Deliberate hypotension for elective major maxillofacial surgery: a balance halothane and morphine technique. J Maxillofac Surg 1982;10:50-55.
4. McNulty S, Sharifi-Azad S, Farole A: Induced hypotension with labetalol for orthognathic surgery. J Oral Maxillofac Surg 1987;45:309-311.
5. Golia JK, Woo R, Farole A, Seltzer JL: Nitroglycerin-controlled circulation in orthognathic surgery. J Oral Maxillofac Surg 1985;43:342-345.
6. Gardner JW: The control of bleeding during operation by induced hypotension. JAMA 1946;132:572.
7. Enderby GEH: A report of mortality and morbidity following 9, 107 hypotensive anaesthetics. Br J Anaesth 1961;33:109.
8. Schaberg SJ, Kelly JF, Terry BC, et al.: Blood loss and hypotensive anesthesia in oral-facial corrective surgery. J Oral Surg 1976;34:147-156.
9. Dolman RM, Bentley KC, Head TW, English M: The effect of hypotensive anesthesia on blood loss and operative time during le fort I osteotomies. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:834-839.
10. Praveen K, Narayanan V, Muthusekhar MR, Baig MF: Hypotensive anaesthesia and blood loss in orthognathic surgery: a clinical study. Br J Oral Maxillofac Surg 2001;39:138-140.
11. Rodrigo C: Induced hypotension during anesthesia, with special reference to orthognathic surgery. Anesth Prog 1995;42:41.
12. Varol A, Basa S, Ozturk S: The role of controlled hypotension upon transfusion requirement during maxillary downfracture in double-jaw surgery. J Craniomaxillofac Surg 2010;38:345.
13. Kurian A, Ward-Booth P: Blood transfusion and orthognathic surgery e a thing of the past? Br J Oral Maxillofac Surg 2001;42:369-370.

14. Pasch T, Huk W: Cerebral complications following induced hypotension. *Eur J Anaesthesiol* 1986;3:799.
15. Leigh JM: The history of controlled hypotension. *Br J Anaesth* 1975;47:745-749.
16. Samman N, Cheung LK, Tong AC, et al.: Blood loss and transfusion requirements in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:21-24.
17. Anderson JA: Deliberate hypotensive anaesthesia for orthognathic surgery: controlled pharmacologic manipulation of cardiovascular physiology. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg* 1986;1:133-159.
18. Benedetti RH, Cecato F: Hipotensão Induzida em Cirurgia Plástica-Interferência na Viabilidade do Retalho e na Incidência de Hematomas. Fato ou Falácia? In: Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad AR. *Medicina Perioperatória*. Rio de Janeiro: SBA, 2006;(1),p.793-801.
19. Cangiani et al.: *Tratado de Anestesiologia Saesp: 7ª ed.* São Paulo, Editora Atheneu, 2011;p.905-912.
20. Olsen JJ et al.: Prevention of Bleeding in Orthognathic Surgery—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oral Maxillofac Surg* 74:139-150, 2016.
21. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” Versão 5.1.0 disponível em URL: <http://handbook.cochrane.org/> acessado em 07/09/2016 às 22:04.
22. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J: PRISMA statement. *Epidemiology* 2011;22:128.
23. Clementini M, Morlupi A, Canullo L, Agrestini C, Barlattani A: Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:847–52.
24. Fromme GA, Mackenzie RA, Gould Jr AB: Controlled hypotension for orthognathic surgery. *Anesth Analg* 1986;65:683-686.
25. Blau WS, Kafer ER, Anderson JA: Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. *Anesth Analg* 1992;75:172.
26. Precious DS, Splinter W, Bosco D: Induced hypotensive anesthesia for adolescent orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:680-683.

27. Enlund MG, Ahlstedt BL, Andersson LG, Krekmanov LI: Induced hypotension may influence blood loss in orthognathic surgery, but it is not crucial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997;31:311.
28. Felfernig-Boehm D, Salat A, Kinstner C, et al.: Influence of hypotensive and normotensive anesthesia on platelet aggregability and hemostatic markers in orthognathic surgery. *Thromb Res* 2001;103:185.
29. Choi SH, Lee SJ, Jung Y. et al.: Nitroglycerin- and nicardipine-induced hypotension does not affect cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in patients undergoing orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2104-2109.
30. Yoshikawa F, Kohase H, Umino M, Fukayama H: Blood loss and endocrine responses in hypotensive anaesthesia with sodium nitroprusside and nitroglycerin for mandibular osteotomy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;38:1159–1164.
31. Apipan B, Rummasak D: Efficacy and Safety of Oral Propranolol Premedication to Reduce Reflex Tachycardia During Hypotensive Anesthesia With Sodium Nitroprusside in Orthognathic Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:120-124.
32. Ervens J, Marks C, Hechler M, Plath T, 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.* 2010;39:1168–1174.
33. Tabrizi R, Eftekharian H, Pourdaneh F, Khaghaninejad MS: Does oral clonidine premedication decrease bleeding during open rhinoplasty? *J Craniofac Surg* 2014;25:1101-1103.
34. Kim JE, Lee JS, Kim MK, Kim SH, Kim JY: Nicardipine infusion for hypotensive anesthesia during orthognathic surgery has protective effect on renal function. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:41-46.
35. Nooh N, Abdelhalim AA, Abdullah WA, Sheta SA: Effect of remifentanil on the hemodynamic responses and recovery profile of patients undergoing single jaw orthognathic surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013;42:988–993.

36. Carlos E, Monnazzi MS, Castiglia YM, Gabrielli MF, Passeri LA, Guimarães NC. Orthognathic surgery with or without induced hypotension. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43:577-580.
37. Rummasak D, Apipan B: Evaluation of the Advantageous Anesthetic Properties of Dexmedetomidina Used as Hypotensive Agent Compared With Nitroglycerin in Orthognathic Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:2428-2433.
38. Shin S, Lee JW, Kim SH, Jung YS, Oh YJ: Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanil and dexmedetomidina. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:168–176.
39. Kim NY, Yoo Y, Chun D, Lee HM, et al.: The effects of oral atenolol or enalapril premedication on blood loss and hypotensive anesthesia in orthognathic surgery. *Yonsei Med J*. 2015;56(4):1114-1121.
40. Wakasugi Y, Matsuura N, Ichinohe T: Intraoperative Blood Loss During Orthognathic Surgery: A Comparison of Remifentanil-Based Anesthesia With Sevoflurane or Isoflurane. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:2294-2299.
41. Juibari HM, Eftekharian HR, Arabion HR: Intravenous magnesium sulfate to deliberate hypotension and bleeding after bimaxillary orthognathic surgery; a randomized double-blind controlled trial. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.*, 2016 September;17(3 Suppl):276-282.
42. Mohammadi F, Marashi M, Tavakoli I, Khakbaz O: Effects of oral clonidine premedication on hemodynamic status in bimaxillary orthognathic surgery: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2016;44:436-439.
43. Golia JK, Woo R, Farole A, Seltzer JL: Nitroglycerin-controlled circulation in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 43:342-345, 1985.
44. Guyuron B, Vaughan C, Schlecter B: The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery. *Ann Plast Surg* 37:516, 1996.
45. Precious DS, Splinter W, Bosco D: Induced hypotensive anesthesia for adolescent orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 54:680, 1996.
46. 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*. Nov;86(5):511-5, 1998.

47. Yu CN, Chow TK, Kwan AS, et al.: Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: Prospective study. *Hong Kong Med J* 6:307, 2000.
48. Enlund MG, Ahlstedt BL, Andersson LG, Krekmanov LI: Induced hypotension may influence blood loss in orthognathic surgery, but it is not crucial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 31: 311, 1997.
49. Stewart A, Newman L, Sneddon K, Harris M: Aprotinin reduces blood loss and the need for transfusion in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39:365, 2001
50. Ueki K, Marukawa K, Shimada M, et al.: The assessment of blood loss in orthognathic surgery for prognathia. *J Oral Maxillofac Surg* 63:350, 2005.
51. Lange J, Baas EM, Horsthuis RB, et al.: The effect of nasal application of cocaine/adrenaline on blood loss in Le Fort I osteotomies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:21, 2008.
52. Choi WS, Samman N: Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:687, 2008.
53. Tang ZL, Wang X, Yi B, et al.: Effects of the preoperative administration of Yunnan Baiyao capsules on intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:261, 2009.
54. Varol A, Basa S, Ozturk S: The role of controlled hypotension upon transfusion requirement during maxillary downfracture in double-jaw surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 38:345, 2010.
55. Chen YA, Rivera-Serrano CM, Chen C, Chen YR: Pre-surgical regional blocks in orthognathic surgery: prospective study evaluating their influence on the intraoperative use of anaesthetics and blood pressure control. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 45 783–786, 2016.
56. Kaewpradub P, Apipan B, Rummasak D: Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind, randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 69:186, 2011.
57. Ham SY, Kim JE, Park C, et al.: Dexmedetomidine does not reduce emergence agitation in adults following orthognathic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 955–960, 2014.

58. Sankar D, Krishnan R, Veerabahu M, Vikraman B: Evaluation of the efficacy of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: A prospective, randomized clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:713, 2012.
59. Christabel A, Muthusekhar MR, Narayanan V, et al.: Effectiveness of tranexamic acid on intraoperative blood loss in isolated Le Fort I osteotomies—A prospective, triple blinded randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 42:1221, 2014.
60. Eftekharian H, Vahedi R, Karagah T, Tabrizi R: Effect of tranexamic acid irrigation on perioperative blood loss during orthognathic surgery: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 73:129, 2015.
61. Faverani LP, Ramalho-Ferreira G, Fabris AL, et al.: Intraoperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg* 18:305, 2014.
62. Shetty V, Sriram G. Effectiveness of intravenous haemocoagulase on haemorrhage control in bi-maxillary orthognathic surgery: A prospective, randomised, controlled, double-blind study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 43:2000-2003, 2015.
63. Chen CM, Lai SS, Hsu KJ, et al.: Assessment of the related factors of blood loss and blood ingredients among patients under hypotensive anesthesia in orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 22: 1594, 2011.
64. Jeong J, Portnof JE, Kalayeh M, Hardigan P: Hypotensive anesthesia: Comparing the effects of different drug combinations on mean arterial pressure, estimated blood loss, and surgery time in orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44, 854-858, 2016.
65. Lin S, Chen C, Yao CF, Chen YA, Chen YR: Comparison of different hypotensive anaesthesia techniques in orthognathic surgery with regard to intraoperative blood loss, quality of the surgical field, and postoperative nausea and vomiting. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 45: 1526–1530, 2016.



# *Apêndices*

## 7. APÊNDICES

### A. *Print Screen da busca na PubMed*

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed Home More Resources Help

PubMed Advanced Search Builder [YouTube Tutorial](#)

Use the builder below to create your search

[Edit](#) [Clear](#)

Builder

All Fields [Show index list](#)

AND All Fields [Show index list](#)

[Search](#) or [Add to history](#)

---

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	<a href="#">Add</a>	Search (#6) AND #4	<a href="#">31</a>	16:58:53
#6	<a href="#">Add</a>	Search (#5) AND #3	<a href="#">81</a>	16:58:33
#5	<a href="#">Add</a>	Search (#1) OR #2	<a href="#">21030</a>	16:58:14
#4	<a href="#">Add</a>	Search "Anesthesia, General" [MeSH terms] or (Anesthesias, General) or (General Anesthesia) or (General Anesthesias)	<a href="#">94823</a>	16:57:54
#3	<a href="#">Add</a>	Search "Hypotension Controlled" [MeSH Terms] or (Hypotension, Induced) or (Controlled Hypotension) or (Induced Hypotension)	<a href="#">23797</a>	16:57:42
#2	<a href="#">Add</a>	Search ("Orthognathic Surgical Procedures"[MeSH Terms] or (Orthognathic Surgical Procedure) or (Procedure, Orthognathic Surgical) or (Procedures, Orthognathic Surgical) or (Surgical Procedure, Orthognathic) or (Surgical Procedures, Orthognathic))	<a href="#">3477</a>	16:57:15
#1	<a href="#">Add</a>	Search ("Orthognathic Surgery" [MeSH Terms] or (Orthognathic Surgeries) or (Surgeries, Orthognathic) or (Surgery, Orthognathic) or (Maxillofacial Orthognathic Surgery) or (Maxillofacial Orthognathic Surgeries) or (Orthognathic Surgeries, Maxillofacial) or (Orthognathic Surgery, Maxillofacial) or (Surgeries, Maxillofacial Orthognathic) or (Surgery, Maxillofacial Orthognathic) or (Jaw Surgery) or (Jaw Surgeries) or (Surgeries, Jaw) or (Surgery, Jaw))	<a href="#">20151</a>	16:56:49



## B. Print Screen da busca na Embase

The November Release is available now! [Find out more](#)

Embase® [Search](#) [Emtree](#) [Journals](#) [Results](#) [My tools](#) [Register](#) [Login](#) [🔔\(1\)](#) [🔒](#) [☰](#)

Quick Search [Selezione o idioma](#)

[Quick](#) [PICO](#) [PV Wizard](#) [Advanced](#) [Drug](#) [Disease](#) [Device](#) [Article](#) [Authors](#) [Search tips](#)

All fields

AND  All fields

AND  All fields

[+ Add search field](#) [🔄 Reset form](#)

Limit to:

Publication years (including):

Records added to Embase:

Evidence Based Medicine

Cochrane Review  Controlled Clinical Trial

Systematic Review  Randomized Controlled Trial

Meta Analysis

### C. Print Screen da busca na Cochrane Library

The screenshot displays the Cochrane Library Search Manager interface. At the top, the Cochrane Library logo is on the left, and the text "Trusted evidence. Informed decisions. Better health." is on the right. A "Log in / Register" link is also visible. Below the header, there are four tabs: "Search", "Search Manager", "Medical Terms (MeSH)", and "Browse". The "Search Manager" tab is active.

A note at the top of the search area reads: "To search an exact word(s) use quotation marks, e.g. 'hospital' finds hospital; hospital (no quotation marks) finds hospital and hospitals; pay finds paid, pays, paying, payed)".

The main content area shows a list of search items, each with a minus sign, a plus sign, a number, a description, a MeSH icon, and a result count. The items are as follows:

Item	Description	MeSH Icon	Result Count
#1	MeSH descriptor: [Orthognathic Surgery] explode all trees	Ⓜ	12
#2	MeSH descriptor: [Orthognathic Surgical Procedures] explode all trees	Ⓜ	121
#3	MeSH descriptor: [Hypotension, Controlled] explode all trees	Ⓜ	204
#4	MeSH descriptor: [Anesthesia, General] explode all trees	Ⓜ	6262
#5	#1 <u>or</u> #2	Ⓜ	132
#6	#5 <u>and</u> #3	Ⓜ	6
#7	#6 <u>and</u> #4	Ⓜ	3
#8		Ⓜ	N/A

Each item has a minus sign on the left and a plus sign on the right. The plus sign for item #8 is highlighted in yellow. There are "Edit" buttons next to items #5, #6, and #7. A "View fewer lines" button is located in the top right corner of the list area.

## D. Print Screen da busca na Web of Science

Web of Science InCites Journal Citation Reports Essential Science Indicators EndNote Publons Entrar Ajudar Português

**Web of Science** Clarivate Analytics

Pesquisa Minhas ferramentas Histórico de pesquisa Lista marcada

▶ MAIS CONFIGURAÇÕES

**Histórico de pesquisa:**

Resultados	Resultados		Editar resultados	Combinar resultados AND OR Combinar	Excluir resultados Selecionar todos Excluir
# 5	3	#4 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	Editar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 4	27	#2 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	Editar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 3	9.210	TS=("general anaesthesia") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	Editar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 2	613	TS=("controlled hypotension") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	Editar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 1	4.241	TS=("orthognathic surgery") OR TS=("orthognathic surgical procedure") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	Editar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				AND OR Combinar	Selecionar todos Excluir

Salvar histórico/Criar alerta    Abrir histórico salvo



*Anexos*

## 8. ANEXOS

A. Ofício da Comissão Científica da Faculdade de Odontologia da PUCRS.



# SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

---

Código SIPESQ: 7752

Porto Alegre, 2 de dezembro de 2016.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA ORTOGNÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA."

Atenciosamente,

Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA

---

## B. Documento Unificado Referente ao Projeto de Pesquisa.



## SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

---

Porto Alegre, 2 de dezembro de 2016.

Documento unificado referente ao projeto de pesquisa:

7752 - AGENTES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM ANESTESIA GERAL COM HIPOTENSÃO INDUZIDA PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA ORTOGNÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Este documento unificado é composto por:

Arquivos	Página
- Carta de Aprovação da Comissão Científica	2
- Projeto de Pesquisa	3
- Orçamento	23

---



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Graduação  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [prograd@pucrs.br](mailto:prograd@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br](http://www.pucrs.br)