

ROSIMAR DE CASTRO BARRETO

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA
DEXAMETASONA, NA HEMOSTASIA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
DO COMPLEXO BUCO-MAXILO-FACIAL.**

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
título de Doutor em Ciências -
Área de Farmacologia.

**PIRACICABA - SP
1993**

ROSIMAR DE CASTRO BARRETO *RA*

CM000284/20

32751 (TH)

3225 TEC

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA
DEXAMETASONA, NA HEMOSTASIA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
DO COMPLEXO BUCO-MAXILO-FACIAL.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade *★*

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
título de Doutor em Ciências -
Área de Farmacologia.

**PIRACICABA - SP
1993**

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

ROSIMAR DE CASTRO BARRETO

ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA
DEXAMETASONA, NA HEMOSTASIA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
DO COMPLEXO BUCO-MAXILO-FACIAL

ORIENTADOR: PROF.DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR EM CIÊNCIAS - ÁREA DE
FARMACOLOGIA.

PIRACICABA - SP

-1993-

DADOS CURRICULARES

C.D. : ROSIMAR DE CASTRO BARRETO

FILIAÇÃO : Jonas Barreto
Maria de Castro Barreto

DATA DE NASCIMENTO : 18.05.1949

1976 : Cirurgião Dentista pelo Curso de Odonto-
logia do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal da Paraíba.

1979 : Contratado para a disciplina de Terapêu
tica Buco-Dentária do Departamento de
Clínica e Odontologia Social do Centro
de Ciências da Saúde da UFPB.

1980 : Curso de Pós-Graduação a nível de Mes
trado em Farmacologia Aplicada a Clínica
Odontológica, na Faculdade de Odontolog
gia de Piracicaba (UNICAMP) - São Paulo.

1993 : Curso de Pós-Graduação a nível de Doutora
rado com área de concentração em Farmaceu
cologia, na Faculdade de Odontologia de
Piracicaba (UNICAMP) - São Paulo.

ENTIDADE DE CLASSE:

- CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA - CRO
- ASSOCIAÇÃO PARAIBANA DE CIRURGIÕES-DENTISTAS DA PARAÍBA - APCD
- ASSOCIAÇÃO DOS DOCENTES DA UFPB.

A DEUS por tudo que me concedestes
até hoje, permitindo que eu viesse
a este mundo, sem nenhum problema
físico ou mental, dando-me condições
para crescer na tua fé.

Obrigado SENHOR

Aos meus *pais*, pelo muito que se preocuparam com a educação dos filhos, mostrando-me desde cedo, o caminho e as portas da escola, modelando o meu caráter e aprimorando o meu ser.

Ao Prof. *Dr. Eduardo Dias de Andrade*, meu fraterno amigo e orientador, a quem devo os ensinamentos contidos neste trabalho, obrigado pelo apoio. Aqui fica a minha gratidão maior.

Aos meus *irmãos, sobrinhos, cunhados e alunos* de odontologia da UFPB, que sempre me valorizaram, dando-me todo o incentivo para o desempenho de minha carreira no magistério.

Acreditar e crer na pessoa amada, é imaginar um amor infinito, obrigado, *Berenice* pela força e carinho que me tens dedicado em todos os momentos...

Às minhas filhas, *Waleska Mara* e *Erika Jamile*, razão maior do nosso empenho em prol da sobrevivência e da competitividade. Lembrem-se sempre que o investimento cultural é um bem durável e inacabável e maior herança que pode ser deixada pelos pais...

À minha netinha *Hellen Rose*, símbolo da inocência e pureza angelical, que o teu sorriso nos encante hoje, amanhã e sempre...

Dedico-lhes este trabalho

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. *Olavo Souto Montenegro*, cirurgião Buco-maxilo-facial, membro da equipe de traumatologia do Hospital São Vicente de Paula, que com presteza realizou todas as intervenções cirúrgicas necessárias para este trabalho.

Ao cirurgião Buco-maxilo-facial, membro da equipe de traumatologia do Hospital São Vicente de Paula, *Dr. Jorge Antonio Dias de Castro*, que durante toda a fase experimental, ficou encarregado das papeletas e regime posológico dos pacientes utilizados neste trabalho.

A bioquímica do Hospital São Vicente de Paula, *Dra. Maria do Carmo Correia F. de Oliveira*, pela competência na realização dos exames laboratoriais exigidos.

Ao técnico em análises do Hospital São Vicente de Paula, *Odimar Roque de Souza*, pela prestimosidade e cuidado nas colheitas de sangue.

À direção da Casa de Saúde e Hospital São Vicente de Paula, na pessoa do *Dr. Eduardo Mesquita Guedes Pereira*, por nos ter permitido a realização desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Aqui deixo o maior dos meus agradecimentos a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Magnífico Reitor Prof. *Dr. Neroaldo Pontes de Azevêdo*, pela maneira correta e honesta, como vem conduzindo os destinos da Universidade Federal da Paraíba.

Ao Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, Prof. *Dr. Carlos Alberto Vogt*, pela oportunidade conferida para a realização e conclusão deste pós-graduação.

Ao coordenador geral de pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Prof. *Dr. Mathias Vitti*, pela atenção que nos foi dispensada.

A coordenadora do curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Profa. *Dra. Maria de Lourdes Garboggini da Gama*, por tudo que nos foi concedido.

A pró-reitora de pós-graduação e pesquisa da UFPb Profa. *Dra. Rosa Maria Godoy Silveira*, pelo interesse e incentivo dispensado, àqueles que se dedicam ao ensino e a pesquisa.

Ao coordenador do P.I.C.D., Prof. *Francisco de Assis Dantas*, pela amizade e atenção dedicada.

Ao Prof. *Dr. Antonio Carlos Neder*, que me iniciou na carreira do magistério, proporcionando-me todas as oportunidades até hoje concebidas.

A Profa. de Hematologia do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal da Paraíba, *Dra. Lúcia Maria Ataíde*, pelo apoio e esclarecimentos que nos foram fornecidos.

*" Quando todos os homens se conscientizarem
e pensarem sabiamente, que nada sabem,
muito estarão contribuindo para o
desenvolvimento da ciência e progresso da
humanidade. "*

ROSIMAR C. BARRETO

(1992)

CONTEÚDO

	PÁG.
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DA LITERATURA	07
2.1 HEMOSTASIA	07
2.2 CORTICOSTERÓIDES E HEMOSTASIA ...	20
CAPÍTULO 3 - PROPOSIÇÃO	26
CAPÍTULO 4 - MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	28
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	28
4.3 MÉTODOS DE ESTUDO	30
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS	35
5.1 TEMPO DE SANGRAMENTO	35
5.2 TEMPO DE COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA ...	36
5.3 TEMPO DE PROTROMBINA	38
5.4 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO	39
5.5 CONTAGEM DE PLAQUETAS	41
CAPÍTULO 6 - DISCUSSÃO	45
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO	53
RESUMO	55
SUMMARY	57
CAPÍTULO 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
APÊNDICE	74

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A ação antiinflamatória dos corticosteróides foi descoberta por HENCH et al. em 1949, quando anunciaram os notáveis efeitos da cortisona e do ACTH no tratamento da artrite reumatóide, fato este que despertou grande interesse na área médica. Suas aplicações foram então estendidas, com resultados animadores, a quase todas as especialidades da medicina (BAHN, 1982). A manipulação da estrutura química do cortisol (hidrocortisona) possibilitou o desenvolvimento de uma variedade de análogos sintéticos, alguns dos quais com ganhos terapêuticos significativos em termos de potência antiinflamatória.

Na Odontologia, vários pesquisadores já testaram e comprovaram a eficácia clínica dos corticosteróides, nas intervenções cirúrgicas buco-maxilo-faciais traumáticas e nas exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos (UHLER, 1960; SPILKA, 1961; WARE et al., 1963; LINENGERG, 1965; HOOLEY & FRANCIS, 1969; HALL, 1971; GUERNSEY & DECHAMPLAIN, 1971; HOOLEY & HOHL, 1974; MESSER & KELLER, 1975; CACI & GLUCK, 1976; GREENFIELD & CARUSO, 1976, HUFFMAN, 1977; WILLIAMSON et al., 1980; BUXTON, 1981; VAN DER ZWAN et al., 1982; ELHAG et al., 1985, SISK & BONNINGTON, 1985; PEDERSEN, 1985; SOUZA et al., 1988; NASCIMENTO et al., 1989; MONTGOMERY et al., 1990; ALMEIDA, 1990).

Entretanto, os inúmeros efeitos colaterais

indesejáveis, atribuídos aos corticosteróides, que surgem com o seu uso contínuo, podem limitar ou mesmo contra-indicar seu emprego na clínica diária (DUJOVNE & AZARNOFF, 1973; AXELROD, 1976; BELLANTI, 1978; BAHN, 1982; OLIVEIRA, 1983; CLAMAN, 1983). Tais autores admitem existir uma correlação positiva entre a incidência e gravidade dos efeitos colaterais dos corticosteróides com o tipo de droga empregada, a dose e principalmente o tempo de duração do tratamento. Com relação à duração de ação antiinflamatória, a cortisona, hidrocortisona, prednisolona e metilprednisolona são consideradas de pequena duração de ação, a triancinolona de ação intermédia e a betametasona e dexametasona de ação prolongada (HARIMA et al., 1987).

A administração de corticosteróides durante longo período, ou mesmo a hipersecreção de cortisol endógeno que ocorre na síndrome de Cushing, acarreta uma alteração peculiar na distribuição de lipídeos nos tecidos. Há um acúmulo de gordura nos depósitos da parte posterior do pescoço (giba de búfalo), na região supraclavicular e na face (face de lua), com perda de gordura nas extremidades.

Especialistas da área de odontologia observaram que pacientes sob corticosteroideterapia por período prolongado, apresentavam além da síndrome de Cushing, osteoporose alveolar, degeneração das fibras periodontais (HOLROYD, 1978) e até mesmo a exacerbação de processos infecciosos da cavidade oral (GREGORY, 1975).

Entretanto, os corticosteróides podem ser indicados no tratamento de emergência das reações de hipersen

sibilidade imediata, com risco de vida para o paciente, como no edema de glote e choque anafilático (BERKOW, 1977; HOLROYD, 1978). São empregados também no tratamento das desordens da articulação temporo mandibular (GEE, 1974; HOLROYD, 1978), na estomatite medicamentosa, eritema multiforme, pênfigo oral, úlcera traumática (HOLROYD, 1978), úlcera aftosa recorrente, glossite atópica, queilite angular, gengivite descamativa e granuloma eosinófilo, entre outras patologias (GEE, 1974).

Especificamente no campo da traumatologia e cirurgia do complexo buco-maxilo-facial, o uso clínico moderado e racional dos corticosteróides de ação prolongada, em dose única ou por tempo limitado, tem trazido uma contribuição inequívoca e uma maior segurança no emprego deste grupo de drogas antiinflamatórias (MESSER & KELLER, 1975; HUFFMAN, 1977; BAHN, 1982; OLIVEIRA, 1983; MARSHALL & WALTON, 1984; ALMEIDA, 1990). Apesar disso, alguns pesquisadores têm tido ainda a preocupação de avaliar os possíveis efeitos deste medicamento, em fenômenos biológicos de grande importância na Odontologia, quando empregados em dose única ou por tempo restrito.

ANDRADE (1985), utilizando duas preparações farmacêuticas distintas de betametasona na dose única de 0,1 mg/Kg, argumentou que a interferência negativa deste corticóide na reparação de feridas provocadas na pele de ratos, era dependente da dose e do tempo de ação farmacológica exercida pela mesma, chegando a conclusão de que a preparação de depósito de betametasona (meia-vida plasmática de 3 a 4 dias) produziu um efeito inibitório significativamente maior quando

comparado àquele apresentado pela preparação farmacêutica de menor duração de ação (meia-vida plasmática de 5 horas).

ANDRADE et al. (1986), num trabalho laboratorial em ratos, observaram que a administração diária de 0,1 mg/Kg de dexametasona, por um período de 28 dias, inibe de forma considerável a síntese de colágeno e de glicosaminoglicanas em tecido de granulação e, como consequência promove um retardo no processo de cicatrização.

Na mesma linha de pensamento, VOLPATO & ANDRADE (1992), estudando o reparo alveolar dental em ratos, verificaram que o fosfato dissódico de betametasona (rápida absorção e meia-vida plasmática de 5 horas), quando administrado na dose única de 0,1 mg/Kg durante 28 dias, não interferiu na cronologia do reparo alveolar. Por outro lado, observaram que o mesmo corticosteróide, quando utilizado sob a forma farmacêutica de depósito (lenta absorção e meia-vida plasmática de 3 a 4 dias) na mesma posologia e tempo de administração, interferiu negativamente na evolução do processo de reparo alveolar pós-exodontia.

Em pesquisa realizada por SOUZA (1992), em ratos normais e diabéticos, ficou demonstrado que a glicemia em jejum destes animais não apresentou alteração estatisticamente significativa, quando os mesmos receberam uma dose única de 0,1 mg/Kg de fosfato dissódico de betametasona.

Além da síntese e maturação do colágeno, do processo de reparação alveolar pós-exodontia e da manutenção da glicemia, um outro fenômeno biológico de grande importância na odontologia, que interessa sobremaneira a esta pesquisa,

consiste na hemostasia.

Alguns autores têm demonstrado interesse no estudo dos efeitos dos corticosteróides, sobre o fenômeno da coagulação sangüínea. O assunto, entretanto, não se encontra totalmente esclarecido, em virtude de experimentos que demonstraram uma tendência a hipercoagulabilidade, induzida por estas drogas, (BLIX & JACOBSEN, 1966), inibição do sistema de cascata da coagulação sangüínea (AASEN et al., 1985), ou mesmo nenhuma alteração em alguns valores de hemostasia (JUNQUEIRA, 1992).

Levando-se em consideração que existe controvérsia na literatura, com relação às ações farmacológicas dos corticosteróides sobre os mecanismos da hemostasia, objetivou-se neste trabalho avaliar a influência do fosfato dissódico de dexametasona nos tempos de sangramento, coagulação sangüínea, protrombina e tromboplastina parcial e ainda no número de plaquetas circulantes, em humanos. Esperava-se com isto acrescentar alguma contribuição ao assunto, em particular uma maior segurança no uso clínico deste fármaco, como medicação antiinflamatória em procedimentos cirúrgicos do complexo buco-maxilo-facial.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - HEMOSTASIA

Entende-se por hemostasia um conjunto de condições orgânicas que contribuem na manutenção da fluidez sangüínea e que, conjuntamente com outros mecanismos hemostáticos, opõem-se ao extravasamento do sangue circulante.

Nos mamíferos, citam-se três segmentos que, em conjunto, mantêm o equilíbrio hemostático: o vascular, o plaquetário e o plasmático.

VASOS SANGÜÍNEOS

Os vasos sangüíneos são normalmente constituídos por três camadas: a íntima, a média e a adventícia.

A camada íntima é formada por células endoteliais, que podem liberar substâncias ativadoras do plasminogênio (LIJNEN & COLLEN, 1982), fator von Willebrand (VERMYLEN, 1978), prostaciclina e tromboxano A₂ (MONCADA et al., 1976), prostaglandina D₂ (MONCADA et al., 1977) e nucleotídeos adenínicos.

Na camada média, encontram-se as fibras colágenas, células musculares lisas e fibroblastos. O colágeno pode ativar tanto o sistema procoagulante, como um dos sistemas anticoagulantes, no caso a fibrinólise. As camadas mais

próximas das células endoteliais têm função anticoagulante , possivelmente devido à síntese de prostaglandina D_2 e do ativador extrínseco do plasminogênio. Ao contrário, à medida que se afastam do endotélio, aumenta a função procoagulante, particularmente pró-agregante das plaquetas (MONCADA et al., 1977).

Já a camada adventícia é constituída por tecido conjuntivo, contendo terminações nervosas e vasos nutrientes ("vasa-vasorum").

PLAQUETAS

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos dos megacariócitos da medula óssea, portanto anucleadas. Sobrevivem por aproximadamente 10 dias e são retiradas da circulação sanguínea através da ação do retículo-endotélio no baço e na fígado (HARKER, 1968).

Mais recentemente, CHAMONE(1980), estudando a ultra-estrutura das plaquetas, observou que as mesmas são constituídas de três regiões: zona periférica, zona gel e zona das organelas.

A zona periférica é a camada exterior e local de recepção e transmissão dos estímulos, estando envolvida fundamentalmente nas reações de adesão e agregação. Assemelha-se a uma esponja e serve de conduto para a absorção de substâncias circulantes no plasma, bem como para a extrusão de produtos plaquetários. Esta camada consiste de mucopolissacarídeos ácidos, glicoproteínas, trifosfato de adenosina

(ATP) e proteínas absorvidas.

A porção exterior dessa camada é eletronegativa, possuindo receptores para diversos estímulos e também dotada de capacidade antigênica. Esta região é passível de sofrer influência de várias substâncias, tais como agentes quelantes, anestésicos e anti-histamínicos (WHITE, 1969). É ainda encontrado nesse local o fator plaquetário 3 (PAF-3).

A zona gel ou citosol é uma matriz composta por uma massa irregular de material fibroso, que contém proteínas arranjadas formando uma zona anelar, contornando a grande circunferência plaquetária, sendo denominada microtúbulos. Estes, formam o esqueleto da plaqueta e contêm um sistema contrátil, que serve para orientar os movimentos da célula na eliminação de produtos secretados e para a retração do coágulo (BEHNKE, 1970).

Na zona das organelas são encontrados vários tipos de estruturas como os grânulos, corpos eletrodensos, mitocôndrias, sistema tubular denso, partículas de glicogênio, aparelho de Golgi e sistema de canálculos abertos. As principais funções dessa zona são: estoques de enzimas, participação nos processos metabólicos e biosíntese de prostaglandinas (BRETON-GORIUS & GUICHARD, 1972).

Com relação a hemostasia, as plaquetas têm a propriedade de aderir a superfícies estranhas, formar agregados e liberar substâncias intrínsecas no meio em que circulam. Ação de fixar-se a uma superfície não plaquetária é conhecida como adesão e conta com o apoio das hemácias e do fator von Willebrand (WHITE, 1978). Uma outra característica é a

agregação, que consiste da coesão das plaquetas uma às outras, induzida por uma variedade de componentes que requer a participação de cálcio, fibrinogênio, glicoproteínas específicas da membrana e um determinado grau de contacto interplaquetário (HOLMSEN et al., 1969; VERMYLEN, 1978).

Diversos fatores relacionados com a hemostasia e a coagulação sangüínea tem origem nas plaquetas, e estes não devem ser confundidos com os fatores plasmáticos clássicos da coagulação. Os fatores plaquetários são enumerados usando-se algarismos arábicos, o que não se observa com os fatores plasmáticos da coagulação, que são caracterizados por algarismos romanos.

Em resumo, os fatores plaquetários são representados do seguinte modo: FP_1 , FP_2 , FP_3 , FP_4 , FP_5 . Diversos outros fatores plaquetários têm sido descritos, mas atualmente suas funções ainda não estão bem estabelecidas.

FATORES PLASMÁTICOS

Após a formação do tampão hemostático como etapa inicial ligada à função plaquetária, o passo subsequente se processa através da ação de enzimas e proteínas denominadas de fatores plasmáticos da coagulação sangüínea.

Atualmente foram descritos novos fatores plasmáticos da coagulação, tais como: Fletcher, von Willebrand, Passovoy ou Fitzgerald, proteína C e proteína S. No entanto, são enquadrados como clássicos apenas os doze fatores demonstrados abaixo:

Fator	I	(Fibrinogênio)
Fator	II	(Protrombina)
Fator	III	(Tromboplastina dos tecidos)
Fator	IV	(Cálcio)
Fator	V	(Lábil)
Fator	VII	(Estável)
Fator	VIII	(Anti-hemofílico A)
Fator	IX	(Anti-hemofílico B ou Christmas)
Fator	X	(Stuart-Prower)
Fator	XI	(Rosenthal)
Fator	XII	(Hageman)
Fator	XIII	(Estabilizador de fibrina)

Os fatores considerados clássicos têm origem no fígado, fugindo à regra o fator VIII o qual admite - se não ser produzido no hepatócito, mas certamente no sistema retículo-endotelial (POLLER, 1977). Esta hipótese foi aventada baseando-se no que ocorre com as gamaglobulinas , também sintetizadas no S.R.E.. Assim, nas doenças crônicas do fígado, o fator VIII pode aumentar como decorrência da atividade excessiva daquele sistema, o que muitas vezes confunde o estabelecimento do diagnóstico da coagulação intravascular.

Diversos fatores plasmáticos da coagulação são dependentes da vitamina K para sua síntese, tais como o II, VII, IX, X, proteína C e proteína S. O teste do tempo de protrombina avalia três destes seis fatores (II, VII, X), além dos fatores I e V (QUICK, 1935).

Os fatores plasmáticos clássicos atuam de ma

neira sincronizada envolvendo uma série de enzimas. A teoria da cascata constitui-se ainda no mecanismo mais aceito para se entender o fenômeno da coagulação sanguínea (DAVID & RATNOFF, 1964; MacFARLAINE, 1964; ELEDJAM et al., 1985).

Esta teoria postula que cada fator inativo, após sua ativação, será capaz de ativar por sua vez outro fator até a formação do polímero estável de fibrina. O fator ativado é caracterizado pelo sufixo "a", que agindo como enzima estimula o fator inativo da cascata. Este mecanismo pode se processar por duas vias: intrínseca e extrínseca.

A divisão é apenas para efeito de avaliação clínica. O sistema intrínseco consta da ativação dos fatores XII, XI, IX, alteração do fator VIII e presença do cálcio e fator plaquetário 3 para estimular o fator X (DAVIE & RATNOFF, 1964). É um sistema relativamente lento e necessita de alguns minutos para a formação da fibrina. O exemplo clássico para avaliar o sistema intrínseco é o representado pelo tempo de coagulação. Nesse teste, a superfície estranha representada pelas paredes de vidro ou substâncias químicas (carbonato de bário, caolim, carvão, zinco, manganês, etc) ativam os fatores do sistema "contacto".

Já o mecanismo extrínseco conta com a tromboplastina dos tecidos, fator VII e cálcio para ativar o fator X. É um processo rápido necessitando de poucos segundos para que se forme a fibrina e é avaliado através do clássico exame do tempo de protrombina (RATNOFF & FORBES, 1984).

De acordo com PELISSIER et al. (1989), o processo de hemostasia é iniciado no momento em que surge uma

solução de continuidade no endotélio vascular, o que vai envolver três etapas essenciais: a hemostasia primária (trombo branco que oblitera a lesão), a coagulação plasmática (reforço do trombo inicial) e a fibrinólise, que reabsorve o coágulo promovendo o retorno da circulação normal.

Para estes autores, a hemostasia primária bem como os fenômenos trombóticos, estão intimamente relacionados à agregação plaquetária e esta por sua vez, com a síntese local de prostaglandinas.

As prostaglandinas são substâncias originadas de ácidos graxos essenciais e consideradas análogas de um composto não natural, contendo 20 átomos de carbono, denominado ácido prostanóico. São sintetizadas em quantidades variáveis, em praticamente todos os tipos de tecidos dos mamíferos e liberadas em resposta a um determinado estímulo ' (MONCADA & VANE, 1978).

A partir do ácido araquidônico e pela ação catalizadora da enzima fosfolipase A_2 , este que antes encontrava-se esterificado em fostolípides, é liberado como ácido graxo livre e dá origem a diferentes metabólicos. Uma vez livre, através da enzima cicloxigenase dá origem aos endoperóxidos cíclicos. Esses endoperóxidos são instáveis e decompõem-se em aproximadamente cinco minutos (WILLIS et al., 1974) originando diversas prostaglandinas estáveis (PGD_2 , PGE_2 , PGF_2)

Além dessas, os endoperóxidos cíclicos são ainda capazes de gerar a dois outros produtos instáveis: a tromboxana A_2 (TXA_2), produto com meia vida de aproximadamente trinta segundos a $37^\circ C$, obtida pela ação da enzima tromboxana-sintetase, encontrada sobretudo nas plaquetas, nos

granulócitos e em pequena quantidade nos vasos sangüíneos . A TXA_2 , é um potente agregante plaquetário e vasoconstritor.

Pela ação de uma outra enzima, a prostaciclina-sintetase, produzida predominantemente nos vasos, os endoperóxidos cíclicos originam a prostaciclina (PGI_2) que possui uma vida média de dois minutos, a $37^\circ C$ (WONG et al., 1978).

Até o presente, admite-se que a principal função da PGI_2 é a de inibir a agregação plaquetária e que sob o ponto de vista fisiológico a sua distribuição é abundante na camada íntima vascular, diminuindo progressivamente a sua concentração à medida que vai se aproximando da camada adventícia. Existe a hipótese de que a PGI_2 permite ' que as plaquetas desempenhem a função de adesão ao nível do subendotélio, mas impedem a agregação a "posteriori" do desenvolvimento da trombose, (GRUPPO et al., 1977).

Em estado de normalidade, ocorre um equilíbrio entre a produção de PGI_2 e TXA_2 na intimidade do sistema cardiovascular, existindo uma determinada predominância da ação da prostaciclina sobre o tromboxano, o que vem explicar a inibição da formação de coágulo intravascular. Nos processos patológicos há um desequilíbrio deste sistema, dando origem ao aparecimento dos distúrbios da coagulação.

Além da cicloxigenase, o ácido araquidônico pode ser metabolizado por uma outra enzima, a lipoxigenase. Ela é encontrada nas plaquetas, leucócitos e tecido pulmonar. Uma alta atividade da lipoxigenase pode resultar na supressão da prostaciclina e tendência à vasoconstricção,

enquanto um baixo nível desta enzima favoreceria a síntese de prostaciclina o que facilitaria a vasodilatação (GREENWALD et al., 1979).

Embora não se conheça a interrelação entre prostaglandinas e nucleotídeos cíclicos nas plaquetas humanas, é sabido de sua influência nos fenômenos trombóticos e hemorrágicos. O processo de agregação plaquetária é favorecido quando da diminuição do monofosfato de adenosina (AMP) (SALZMEN et al., 1972). Segundo estes autores, provavelmente a diminuição do AMP_c "per si", não causa agregação plaquetária, sendo necessário que de modo sinérgico outras substâncias pró-agregantes plaquetárias tenham os seus níveis reduzidos.

Trabalhos mais recentes, como o de PELISSIER et al. (1989a), descrevem as diferentes fases da agregação plaquetária: 1) lesão com diminuição da formação de prostaciclina, provocando adesão das plaquetas com às estruturas da camada íntima e agregação entre si; 2) modificações morfológicas das plaquetas, com liberação do conteúdo plaquetário na atmosfera periplaquetária; 3) formação de TXA₂ e liberação de ADP, que ativam as plaquetas e mantêm a liberação; 4) contração da trombostenina, que permite extravasamento total do conteúdo plaquetário; 5) liberação do fator plaquetário 3 (FP₃) e da β -tromboglobulina.

Em virtude da extrema complexidade do fenômeno da hemostasia e a influência direta que muitas drogas acarretam sobre a mesma, muitos autores salientam a importância do conhecimento das patologias relacionadas, bem como

a importância e significado dos exames laboratoriais que estudam a crase sangüínea.

Para FORESTIER & SAMANA (1975), a avaliação pré-operatória dos valores da hemostasia na maioria dos casos, pode ficar restrito a quatro exames clássicos: tempo de sangramento, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTPA) e contagem de plaquetas.

Por outro lado REDDING & OLIVE (1985), sugerem ser necessário obter-se uma história médica para a identificação das doenças hemorrágicas, e que os tempos de sangramento, protrombina e tromboplastina parcial são de pouca significância para o diagnóstico definitivo da coagulopatia.

Ainda dando ênfase ao assunto, PELISSIER et al. (1989b), dizem que a solicitação de exames pré-operatórios da hemostasia, somente deverá ser feito após uma história médica minuciosa, onde se procura definir qual a bateria de exames mais específica para cada caso. Os autores esclarecem que, se a revisão médica foi de rotina deve-se solicitar apenas exames de primeiro nível assim como: tempo de sangramento (DEKE, 1910), contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial. Se forem consideradas anomalias quando da realização da perícia, os exames solicitados deverão ser mais apurados: tempo de sangramento (IVY, 1935), contagem de plaquetas, resistência capilar, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e lise do coágulo.

Os transtornos hemorrágicos, de modo geral, estão associados com a disfunção de três segmentos fisiológici

cos: anomalia dos vasos, das plaquetas e dos fatores plasmá ticos da coagulação, podendo estar diretamente associadas à ação de agentes etiológicos diversos, que induzem alterações na hemostasia primária e na própria coagulação.

Sob o ponto de vista farmacológico, são ci tadas algumas drogas que interferem no processo da hemostasia devido a sua ação na inibição enzimática do metabolismo do ácido araquidônico. Dessa forma podem ser citados substâncias que inibem a cicloxigenase, tromboxana-sintetase, prosta ciclina-sintetase e fosfodiesterase.

As drogas conhecidas que afetam diretamente a cicloxigenase são o ácido acetilsalicílico e a indometacina (FERREIRA & VANE, 1971). O ácido acetilsalicílico causa uma acetilação irreversível da enzima cicloxigenase, perdurando o efeito enquanto as plaquetas estiverem circulando. A ingestão de dose terapêutica única de 650 mg de aspirina, leva a uma diminuição da agregação plaquetária, que pode perdurar por quase uma semana (FERREIRA & VANE, 1974; MIELKE, 1983). A indometacina também inibe a cicloxigenase, mas de modo diferente do A.A.S., pois a ação não é irreversível, sendo o efeito relativamente curto.

Além destas, um número variado de drogas com ação antiinflamatória têm sido descritas como inibitórias da agregação plaquetária, e de acordo com BRUNETAUD et al. (1972), este efeito poderá ser induzido por substâncias como: fenilbutazona, aminopirina e dextropropoxifeno. Esta afirmativa foi reforçada por CEPELAK et al. (1972), quando relatam

que a maioria dos agentes anti-inflamatórios, independente da sua estrutura química, inibem a função plaquetária, bem como ainda são capazes de aumentar a fibrinólise. Os autores constataram que a intensidade destes efeitos não é diretamente proporcional à potência anti-inflamatória e, como justificativa, demonstraram que a indometacina é um grande ativador da fibrinólise, mas por outro lado fraco inibidor da agregação plaquetária. Ao contrário, o ácido acetilsalicílico é um poderoso inibidor da agregação plaquetária e não ativador da fibrinólise.

STUART et al. (1972), verificaram que o aumento do tempo de sangramento em humanos está diretamente relacionado à ingestão de ácido acetilsalicílico, constatando-se que logo após uma a duas horas de sua administração, o tempo de sangramento poderá estender-se acima de dez minutos.

FOULKE (1976), relatou que um paciente submetido a tratamento periodontal, foi acometido de severa hemorragia gengival que perdurou por cinco dias, sendo o efeito atribuído à ingestão de 2 comprimidos de "aspirina" (650 mg), tomados na noite anterior à intervenção cirúrgica com a finalidade de aliviar uma cefaléia.

Utilizando a estreptoquinase, KWAAN et al. (1977), observaram que após a sua administração, ocorre elevada incidência de sangramento em locais de trauma percutâneo, devido a plasmina lisar a fibrina nos tampões hemostáticos, degradar o fibrinogênio e os fatores V e VII. Esta ação é atribuída ao poder de proteólise sobre a rede de fibrina, que desfaz o coágulo.

Experiências realizadas por WEINTRAUB et al. (1978), em quinze pacientes adultos saudáveis, demonstraram que o piroxicam, nas doses de 20 e 40 mg diários, diminuiu de maneira significativa a agregação plaquetária nas primeiras vinte e quatro horas de sua administração e que este efeito pode perdurar por até duas semanas.

GRAHAM & WALKER (1982), relataram que o ácido epsilon amino capróico é utilizado em pacientes com hiperfibrinólise, para prevenir a recorrência de hemorragia subaracnóide ou gastrintestinal, em especial quando existe contra indicação cirúrgica. Isto é justificado baseado no fato que o ácido epsilon amino capróico (EACA), bloqueia a formação de plasmina no sistema fibrinolítico, produzindo um desequilíbrio geral entre a coagulação e a lise do coágulo e que se o processo de coagulação continuar e a lise for obstruída, poderá ocorrer trombose generalizada.

MICHALEVICZ & SELIGSOHN (1982), relataram o caso de um paciente que apresentou sangramento espontâneo no cotovelo e hematoma no antebraço, após receber administração de diclofenaco sódico, por via retal.

BERTELÉ et al. (1983), num experimento com o dazoxiben, droga análoga ao imidazol, constataram que esta substância inibe seletivamente a tromboxano-sintetase e previne a formação do TXA_2 , poderoso estimulante da agregação plaquetária.

TOROSIAN et al. (1985), descreveram dois casos de pacientes que foram submetidos à cirurgias das coronárias e que apresentaram significativo aumento de

sangramento mediastínico, após receberem como droga antiinflamatória o ibuprofeno.

2.2 - CORTICOSTERÓIDES E A HEMOSTASIA

Existem evidências de que os corticosteróides têm a propriedade de induzir a síntese de uma proteína que inibe a fosfolipase A₂ diminuindo a liberação de ácido araquidônico dos fosfolipídeos, e a formação de prostaglandinas, leucotrienos e compostos correlatos, tais como endoperóxidos os quais têm papel importante na quimiotaxia e na inflamação (PICKET e COLS., 1977; GERRARD et al., 1978a; BLACKWHEEL et al., 1980; HIRATA et al., 1980).

Dentre os muitos efeitos farmacológicos produzidos pelos corticosteróides, pode-se citar sua ação sobre os elementos figurados do sangue estimulando a eritropoiese e as plaquetas ou reduzindo o número de eosinófilos e linfócitos (ZANINI & OGA, 1985).

BISHOP et al. (1968), demonstraram que os glicocorticosteróides afetam o número de leucócitos circulantes, e que uma única dose de cortisol produz o declínio de cerca de 70% dos linfócitos e de 90% nos monócitos. Segundo os autores, o fenômeno ocorre quatro a seis horas após sua administração, com uma duração de efeito por cerca de 24 horas.

Estudando os efeitos dos corticosteróides sobre o fenômeno da hemostasia, SMITH et al. (1950) verificaram em três indivíduos normais que receberam uma dose única de

20 mg de ACTH, por via intramuscular, um significativo aumento na circulação de uma substância heparinóide e, em decorrência, um prolongamento no tempo de coagulação sangüínea e diminuição dos eosinófilos circulantes. Por outro lado, observou que o número de plaquetas permaneceu dentro dos limites de normalidade.

Em contraposição, estudando a prevalência de acidentes trombóticos em 700 pacientes sob tratamento com ACTH e cortisona, COSGRIFF (1951), constatou ser elevada a ocorrência desses episódios. Analisando detalhadamente os fatos, o autor descobriu que muitos destes pacientes já apresentavam predisposição a estes acidentes, sugerindo a possibilidade das complicações tromboembólicas estarem estritamente relacionadas à distúrbios patológicos preexistentes, do que ao uso da terapia com esteróides. Na realidade, ficou evidenciado que quatro dos pacientes estudados tinham um histórico de trombose venosa ou embolia pulmonar, mostrando-se susceptíveis à recorrência desses fenômenos.

FAHEY (1951), utilizou o ACTH na dose única de 20 mg e através do teste modificado de LEE & WHITE (1913) observou que, em contraste com outros experimentos anteriores, o hormônio não provocou alterações significantes no tempo de coagulação sangüínea dos pacientes estudados.

McGRAW et al. (1952), realizaram um estudo em 20 pacientes com tromboflebite que receberam cortisona ou ACTH por via endovenosa, observando que estes apresentaram melhoras objetivas entre duas e vinte e quatro horas após o início do tratamento. De acordo com os pesquisadores, nos

exames laboratoriais realizados durante o tratamento, houve uma elevação dos níveis de heparina e diminuição dos níveis de protrombina. De certo modo, os autores advertem que apesar das melhoras visíveis dos sinais e sintomas da doença e das mudanças favoráveis no tempo de protrombina e nos níveis de heparina, a cortisona e o ACTH apresentam um grande potencial em induzir o estado de hipercoagulabilidade.

BLIX & JACOBSEN (1966), relataram o caso de um paciente portador de tumor maligno no baço e síndrome de defibrinação, que submetendo-se a tratamento com prednisona, na dose de 40 mg diários durante três semanas apresentou quadro de hipercoagulabilidade sangüínea. O episódio foi normalizado com a suspensão do medicamento, e dias após quando o tratamento foi reiniciado, constataram novamente o aparecimento de hipercoagulabilidade sangüínea.

TORTAMANO (1978), relacionando os efeitos dos antiinflamatórios, relata que indivíduos sob corticoterapia são propensos a acidentes trombóticos, diminuição do tempo de protrombina e aumento dos fatores V e VII da coagulação, o que predispõe a formação de trombose.

BLAJCHMANN (1979), administrando hidrocortisona à coelhos observaram uma inibição da síntese de prostaciclina (PGI_2) nas paredes dos vasos sangüíneos, e a consequente diminuição do tempo de sangramento em todos os animais submetidos à droga. Estes achados vem corroborar com estudos anteriores, que admitem a hipótese de que as paredes dos vasos, quando lesadas, liberam prostaglandinas que relaxam a musculatura lisa, e que estas substâncias sendo

inibidas pela hidrocortisona, aceleram o processo da hemostasia em virtude de uma vasoconstrição mais prolongada.

Esta idéia é compartilhada por AXELROD (1983), onde sugeriu que o presumível efeito dos corticosteróides sobre o tônus muscular, é mediado pela inibição da síntese de prostaciclina no endotélio vascular.

Realizando um ensaio em 23 pacientes portadores de doença hematológica e do colágeno, que estavam sob terapêutica com prednisona, na dose de 7 a 60 mg diários, JORGENSEN et al. (1982) averiguaram um aumento na atividade da cascata da coagulação, verificando-se os seguintes achados: 1) Níveis aumentados de protrombina e proconvertina e diminuição do TTPA; 2) Níveis aumentados de antitrombina plasmática III; 3) Diminuição dos níveis de fibrinogênio. Levando em consideração estas observações, os autores sugeriram que o aumento da atividade na cascata da coagulação sanguínea após a corticoterapia, parece ser contrabalançado pelo aumento dos níveis de antitrombina plasmática.

PUUSTINEN et al. (1984), analisando o sangue de indivíduos sadios ou com doença do tecido conjuntivo, sob tratamento com corticosteróides ou não, observaram que a hidrocortisona, prednisona e dexametasona não mostraram efeito significativo sobre a formação de TXA_2 , " *in vitro* ", durante a coagulação sanguínea, ainda constataram que a prednisona também não provocou alterações sobre os níveis de TXB_2 e PGI_2 no plasma, nem durante a coagulação do sangue. Finalmente concluíram que foi normal a formação de TXB_2 ,

durante a coagulação sangüínea após tratamento com a prednisoma como também na presença de quantidade elevadas de glicocorticosteróides. Para melhor esclarecimento, estes autores argumentaram que os corticosteróides têm a propriedade de induzir os leucócitos a sintetizar em peptídeos, capazes de inibirem a atividade da fosfolipase, e como o TXB₂ é formado durante a coagulação sangüínea e originado predominantemente nas plaquetas, a quantidade de peptídeo liberado pelos leucócitos seria insuficiente para inibir a atividade da fosfolipase nas plaquetas.

AASEN et al. (1985), demonstraram que, "*in vitro*", doses elevadas de metilprednisolona têm a propriedade de interferir na porção molecular do fator XII, com a pré-callicreína e cininogênio, responsáveis pela ativação por contacto. Sugeriram ainda que os corticosteróides podem intervir negativamente nas superfícies necessárias para a ativação por contacto, e que quando administrados em doses elevadas, podem inibir o sistema de cascata da coagulação sangüínea.

Procurando oferecer mais subsídios sobre a ação dos glicocorticosteróides sobre o processo de hemostasia, JUNQUEIRA (1992), estudou a influência da betametasona empregada na forma de preparações farmacêuticas distintas, sobre alguns valores de auto-hemostasia em ratos, concluindo que o fosfato dissódico de betametasona, bem como uma preparação farmacêutica de depósito, na dose única de 0,1 mg/Kg, não provocaram alterações no tempo de coagulação sangüínea nem no número de plaquetas circulantes destes animais.

3. PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

Tendo em vista a grande utilização dos corticosteróides de ação prolongada na profilaxia e controle da dor e edema inflamatório, principalmente na Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, propõe-se neste trabalho.

- Avaliar os efeitos da administração dexametasona no processo de hemostasia, em pacientes submetidos à intervenções cirúrgicas do complexo buco-maxilo-facial.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 - SELEÇÃO DE PACIENTES

A amostra para o presente estudo foi composta por 21 pacientes, sendo 15 do sexo masculino, e 6 do sexo feminino, com uma idade média de aproximadamente 29 anos (faixa etária de 15 a 42 anos), encaminhados ao Setor de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital São Vicente de Paula, em João Pessoa - Paraíba.

Todos os pacientes apresentavam traumatismo facial, de diferentes classes (vide tabela 11, no Apêndice), com indicação e tratamento cirúrgico para as fraturas. O prontuário clínico dos pacientes selecionados indicava que nenhum deles era portador de doenças sistêmicas ou discrasias sangüíneas, como também não estavam fazendo uso de qualquer tipo de medicamento antes da ocorrência do traumatismo. Especificamente com relação às pacientes do sexo feminino, estas não se encontravam no período menstrual, nos estados de gestação e lactação, como também não faziam uso de contraceptivos orais.

4.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1 - Técnicas cirúrgicas e medicamentos empregados

Os pacientes foram submetidos às intervenções cirúrgicas (sempre sob a responsabilidade da mesma dupla de cirurgiões), obedecendo às técnicas indicadas para

cada caso específico, sob anestesia geral. Receberam igual medicação pré-anestésica, trans e pós-operatória de rotina, de acordo com o protocolo preconizado pelos especialistas do Setor. Para maiores detalhes sobre os medicamentos empregados, consultar o Apêndice deste trabalho. Destaca-se que não houve necessidade de transfusão sangüínea em nenhum paciente da amostra.

No que diz respeito à medicação antiálgica-antiinflamatória, todos os pacientes foram tratados, pela via intravenosa, com o fosfato dissódico de dexametasona (DECADRON INJETÁVEL) - Prodrôme Química e Farmacêutica Ltda), que constituiu-se no objeto de estudo desta pesquisa. Foram empregados duas doses de 10 mg do corticosteróide referido (dose total de 20 mg por paciente), sendo a 1ª dose administrada 15 minutos antes da intervenção cirúrgica e a 2ª dose, às 8:00 horas do dia subsequente à cirurgia, mantendo-se normalmente um intervalo compreendido entre 18 a 24 horas de uma dose a outra.

Cumpre-se ressaltar que todos os pacientes permaneceram internados por pelo menos 72 horas, tempo mínimo necessário para a obtenção dos resultados dos exames laboratoriais, exigidos nesta pesquisa.

4.2.2 - Colheita de material para estudo

Os pacientes forneceram 3 amostras de sangue venoso para estudo, sendo a 1ª amostra obtida antes da inter

venção cirúrgica, quando ainda os pacientes não haviam recebido nenhuma medicação. As duas amostras de sangue subseqüentes foram colhidas no tempo de 4 horas após a 1ª e 2ª doses intravenosas do fosfato dissódico de dexametasona.

Todas as amostras de sangue venoso foram colhidas por pessoal técnico especializado, evitando-se assim punções repetitivas no local e, conseqüentemente, traumatismos do endotélio vascular ou da região perivascular. Foram desprezadas as amostras de sangue que apresentassem coágulos, como respeitadas todas as outras recomendações relativas aos métodos de estudo empregados, descritos a seguir.

4.3 - MÉTODOS DE ESTUDO

4.3.1 - Tempo de Sangramento

O tempo de sangramento foi obtido de acordo com o método de DUKE (1910). Após a assepsia do local, foi feita uma punção de polpa digital com o auxílio de uma microlanceta descartável obedecendo uma profundidade aproximada de 2mm. Através de um cronômetro, anotou-se o período de tempo decorrido entre o momento da punção até a obtenção da última marca de sangue no papel de filtro, que era colocada em contacto com o local puncionado a cada 15 segundos. Os valores normais para este teste são de até 3 minutos.

4.3.2 - Tempo de Coagulação Sangüínea

O tempo de coagulação sangüínea, foi avaliado através do método de SABRAZÉS (1904), que utiliza tubos capilares de vidro para a colheita do sangue. Após a punção da polpa digital, acionou-se o cronômetro a cada 30 segundos, procedeu-se a colheita da amostra, uma pequena parte do tubo de vidro foi quebrada cuidadosamente e as extremidades afastadas, até que um delicado filete de fibrina pudesse ser visualizado, momento no qual o cronômetro foi interrompido. Os valores de normalidade para este teste são de até 10 minutos.

4.3.3 - Tempo de Protrombina

O método utilizado para este exame foi o de QUICK (1951), que mede a atividade tromboplástica extrínseca, somada ao tempo de formação da trombina e transformação do fibrinogênio em fibrina. Esta prova envolve a interferência de vários fatores: VII, V, X, II e I, seguindo a ordem de ativação no processo.

O sangue foi colhido através de uma punção venosa (veia radial) e o plasma separado e centrifugado a 2.000 r.p.m., durante 5 minutos. Foi então colocado em banho maria a 37°C e adicionado tromboplastina cálcica e a partir deste momento, cronometrado o tempo de coagulação. Os valores normais para este teste situam-se entre 10 a 13 segundos.

4.3.4 - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado

O método utilizado foi o PROCTOR & RAPAPORT (1961). Ao plasma colhido com citrato de sódio a 3,8%, foi adicionado fator tromboplástico das plaquetas e de cálcio. A ativação dos fatores XII e XI é promovida pela caolin presente no reagente. Este teste serve para avaliar a atividade de procoagulante intrínseca, eliminando a variabilidade da ativação por contacto pela adição do caolin. Os valores normais para este teste se encontram entre 35 a 45 segundos.

4.3.5 - Contagem de Plaquetas

Para a contagem de plaquetas foi empregado o método de BRECHER & CRONKITE (1950). O sangue acondicionado com EDTA a 10%, foi diluído em solução aquosa de 1% de oxalato de amônio na proporção de 1:20 (0,1 ml de sangue + 1,9 ml de oxalato de amônio) e, em seguida, passou-se ao preenchimento da Câmara de Neubauer, que foi colocada numa placa de Petri, por um período de 15 minutos (Câmara Úmida). Após este período, procedeu-se a contagem de plaquetas, com o auxílio de um microscópio óptico (ZEISS, W. Germany), no aumento de 400x.

Foram consideradas as plaquetas encontradas em 5 dos quadros que compõem cada retículo central da referida câmara e o valor obtido, multiplicado pelo fator 200, correspondendo ao número de plaquetas por mm^3 . Para efeito de análise estatística, foram considerados os números relativos da contagem de plaquetas. Os valores normais em humanos é de 150.000 a 500.000 plaquetas circulantes por mm^3 .

4.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores médios dos tempos de sangramento, coagulação sangüínea, protrombina, tromboplastina parcial ativado e da contagem de plaquetas, nos diferentes tempos de estudo, foram tratados estatisticamente através de uma análise de variância e aplicação do teste de Tukey, ao nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 - TEMPO DE SANGRAMENTO

Os valores correspondentes ao tempo de sangramento, e suas respectivas médias, nos diferentes tempos de estudo, encontram-se na TABELA 1.

TABELA 1. Tempo de sangramento (em segundos) e suas respectivas médias, antes da intervenção cirúrgica, 4 horas após a primeira dose e 4 horas após a segunda dose de dexametasona.

T E M P O			
PACIENTE	ANTES	4h/1ªDOSE	4h/2ªDOSE
1	78	53	60
2	205	100	94
3	78	46	104
4	82	48	54
5	86	66	48
6	82	60	58
7	95	50	118
8	72	60	76
9	116	50	72
10	78	60	84
11	82	45	56
12	154	112	100
13	103	100	60
14	142	75	60
15	56	56	46
16	70	50	40
17	106	45	40
18	60	48	60
19	82	50	64
20	180	86	89
21	76	72	86
MÉDIA	99,19	63,42	69,95

Estes dados foram então submetidos a análise de variância.

TABELA 2. Análise de variância, relativa aos dados da TABELA 1.

CAUSAS DA VARIAÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	20	30604,38	1530,21	3,33
TEMPOS	2	15234,38	7617,19	16,58
RESÍDUO	40	18370,95	459,27	
TOTAL	62	64209,71		

O valor de F, apresentado na TABELA 2, é significativo ao nível de 5%. Para comparar as médias dos tempos de estudo, duas a duas, foi aplicado o Teste de Tukey. O valor da diferença mínima significativa (d.m.s.), ao nível de 5% de significância, é 16,6.

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média, o tempo de sangramento obtido da intervenção cirúrgica, é maior do que aqueles encontrados nos tempos de 4 horas após a primeira e segunda doses de dexametasona.

5.2 - TEMPO DE COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA

Os valores correspondentes ao tempo de coagulação sangüínea, e suas respectivas médias, nos diferentes tempos de estudo, encontram-se na TABELA 3.

TABELA 3. Tempo de coagulação sangüínea (em segundos) e suas respectivas médias, antes da intervenção cirúrgica, 4 horas após a primeira dose e 4 horas após

a segunda dose de dexametasona.

PACIENTE	T E M P O		
	ANTES	4h/1ªDOSE	4h/2ªDOSE
1	100	86	118
2	80	126	120
3	236	218	165
4	120	275	84
5	132	198	96
6	166	146	100
7	130	118	60
8	112	114	88
9	78	80	84
10	296	356	124
11	214	346	128
12	188	166	76
13	116	110	83
14	174	140	76
15	178	178	234
16	105	66	116
17	274	140	146
18	144	100	178
19	153	96	139
20	195	182	186
21	128	155	152
MÉDIA	158.04	161.71	121.57

Estes dados foram submetidos a análise da variância.

TABELA 4. Análise de variância, relativa aos dados da TABELA 3.

CAUSAS DA VARIAÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	20	137.050,88	6.852,54	2,70
TEMPOS	2	20.687,84	10.343,92	4,08
RESÍDUO	40	101.295,49	2.532,38	
TOTAL	62	259.034,22		

O valor de F, apresentado na TABELA 4, é significativo ao nível de 5%. Aplicado o Teste de Tukey, obteve-se o valor de 37,77 como diferença mínima significativa (d.m.s.).

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média, o tempo de coagulação sangüínea obtido após 4 horas da segunda administração de dexametasona, é menor que aquele observado no tempo de 4 horas após a 1ª dose do mesmo corticosteróide.

5.3 - TEMPO DE PROTROMBINA

Os valores correspondentes ao tempo de protrombina, e suas respectivas médias, nos diferentes tempos de estudo, encontram-se na TABELA 5.

TABELA 5. Tempo de protrombina (em segundos) e suas respectivas médias, antes da intervenção cirúrgica, 4 horas após a primeira dose e 4 horas após a segunda dose de dexametasona.

PACIENTE	T E M P O		
	ANTES	4h/1ªDOSE	4h/2ªDOSE
1	10	10	10
2	11	10	10
3	11	12	11
4	10	11	11
5	11	12	13
6	10	12	11
7	11	11	11
8	12	11	11
9	11	10	10
10	10	11	11
11	10	11	10
12	11	13	12
13	10	10	10
14	11	10	12
15	12	12	12
16	10	12	11
17	11	11	11
18	11	11	13
19	11	10	10
20	11	11	11
21	13	13	13
MÉDIA	10,85	11,14	11,14

Estes dados foram submetidos a análise de variância.

TABELA 6. Análise de variância, relativa aos dados da TABELA 5.

CAUSAS DA VARIAÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	20	34,85	1,74	4,13
TEMPOS	2	1,14	0,57	1,35
RESÍDUOS	40	16,85	0,42	
TOTAL	62	52,85		

O valor de F, apresentado na TABELA 6, não é significativo ao nível de 5%. Com base neste resultado po de-se afirmar que, em média, não há uma diferença estatisticamente significativa entre os tempos de protrombina dos pacientes, nos diferentes tempos de avaliação.

5.4 - TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO

Os valores correspondentes ao tempo de tromboplastina parcial ativado, e suas respectivas médias, nos diferentes tempos de estudo, encontram-se na TABELA 7.

TABELA 7. Tempo de tromboplastina parcial ativado (em segundos) e suas respectivas médias, antes da intervenção cirúrgica, 4 horas após a primeira dose e 4 horas após a segunda dose de dexametasona.

T E M P O			
PACIENTE	ANTES	4h/1ªDOSE	4h/2ªDOSE
1	46	32	46
2	30	30	40
3	30	30	40
4	30	30	44
5	38	35	42
6	35	44	35
7	36	36	38
8	35	33	36
9	30	36	34
10	34	34	34
11	30	36	36
12	40	34	33
13	32	30	30
14	40	33	35
15	40	40	42
16	30	30	37
17	40	46	38
18	33	28	46
19	32	30	44
20	30	33	30
21	38	40	40
MÉDIA	34,71	34,28	38,09

Estes dados foram submetidos a análise de variância.

TABELA 8. Análise de variância, relativa aos dados da TABELA 7.

CAUSAS DA VARIAÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	20	594,60	29,73	1,55
TEMPOS	2	182,88	91,44	4,78
RESÍDUO	40	763,77	19,09	
TOTAL	62	1.541,26		

O valor de F, apresentado na TABELA 8, é

significante ao nível de 5%. Após a aplicação do teste de TUKEY, obteve-se uma diferença mínima significativa de 3,28.

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média, o tempo de tromboplastina parcial ativado, obtido 4 horas após a 2ª dose de dexametasona, é maior que aqueles encontrados nos demais tempos de estudo.

5.5 - CONTAGEM DE PLAQUETAS

Os valores correspondentes à contagem de plaquetas, e suas respectivas médias, nos diferentes tempos de avaliação, encontram-se na TABELA 9.

TABELA 9. Contagem de plaquetas (x 1000), e suas respectivas médias, antes da intervenção cirúrgica, 4 horas após a primeira dose e 4 horas após a segunda dose de dexametasona.

PACIENTE	T E M P O		
	ANTES	4h/1ªDOSE	4h/2ªDOSE
1	170	146	190
2	166	146	190
3	164	172	140
4	192	202	166
5	190	158	144
6	168	166	146
7	206	208	256
8	202	204	146
9	196	158	160
10	196	140	162
11	146	188	182
12	140	150	140
13	144	172	156
14	142	164	162
15	206	206	156
16	188	240	146
17	182	202	196
18	166	180	186
19	112	142	136
20	140	150	156
21	126	158	196
MÉDIA	168,66	173,90	167,23

Estes dados foram igualmente submetidos a análise de variância.

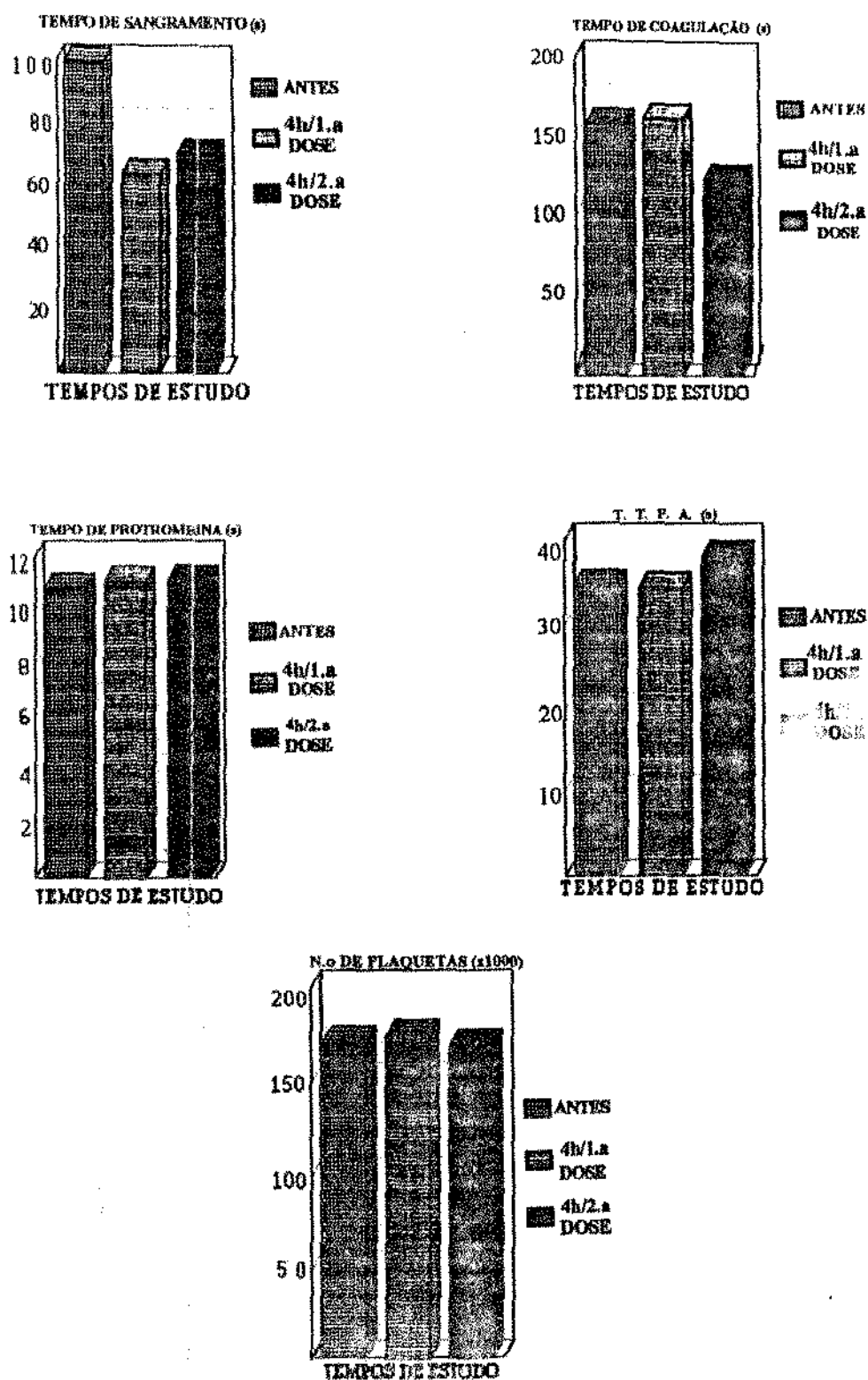
TABELA 10. Análise de variância, relativa aos dados da TABELA 9.

CAUSAS DA VARIAÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	20	24.789,07	1239,45	2,27
TEMPOS	2	517,46	258,73	0,47
RESÍDUO	40	21.757,20	543,93	
TOTAL	62	47.063,74		

O valor de F, apresentado na TABELA 9, não é significativo ao nível de 5%. Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média, não há diferença estatisticamente significativa, entre o número de plaquetas circulantes dos pacientes examinados, nos tempos de estudo propostos.

Para uma melhor ilustração da grandeza relativa das médias, de cada variável avaliada, nos diferentes tempos de estudo, observar a figura 1.

FIGURA 1. Valores médios dos tempos de sangramento, coagulação sanguínea, protrombina e tromboplastina parcial ativado e número de plaquetas, nos diferentes tempos de estudo.



6. D I S C U S S Ã O

6. DISCUSSÃO

A reparação tecidual e a coagulação sangüínea, fenômenos biológicos que são regulados por múltiplos mecanismos homeostáticos, sofrem interferências as mais diversas de fatores, quer dependentes das condições globais da saúde do indivíduo, quer da natureza, duração e intensidade do agente agressor, bem como do efeito de muitas drogas que compõem o arsenal farmacológico utilizado em clínica médica.

Como já foi abordado neste trabalho, os fenômenos relacionados à coagulação sangüínea, são influenciados por elementos da família das prostaglandinas. A prostaciclina (PGI_2) é um antiagregante plaquetário transitório e um protetor endotelial, que não interfere com o número de plaquetas ou com os fatores plaquetários. Por outro lado, os tromboxanos (especialmente o TXA_2) estimulam a agregação plaquetária, sendo, portanto, úteis na hemostasia.

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINES), principalmente a "aspirina", interferem com a coagulação sangüínea. Doses elevadas de AINES inibem a PGI_2 e estimulam o TXA_2 , provocando hiperplasia da camada íntima vascular e deposição de plaquetas, com a formação de trombos (PETROIANU & PETROIANU, 1991). Ainda de acordo com estes autores, em doses baixas (ex. aspirina - 20 mg/dia), ocorre o estímulo à PGI_2 e inibição do ativador de plasminogênio tissular, das substâncias vasoativas plaquetárias e dos tromboxanos.

A "aspirina" inativa as enzimas plaquetárias, entre as quais a ciclooxigenase, e previnem a agregação de plaquetas. Dessa forma, evita-se a trombose e conseqüentemente as oclusões vasculares, os infartos e as embolias.

Entretanto, segundo VANE & BOTTING (1990), devido à "aspirina" acetilar irreversivelmente as enzimas plaquetárias, tornam-se incapazes de sintetizar novas enzimas. Isto resulta na inibição da função plaquetária, por vários dias, após uma única dose deste medicamento.

No que diz respeito aos corticosteróides, seus efeitos sobre a hemostasia ainda não se encontram plenamente estabelecidos, sendo até mesmo difícil interpelar e correlacionar os resultados de experimentos sobre o assunto.

Numa primeira análise dos resultados da presente pesquisa, pode-se observar que, de modo geral, a dexametasona não interferiu nos valores de hemostasia estudados, desde que, em média, estes se encontram dentro da faixa de normalidade biológica, em humanos.

Houve, entretanto, uma tendência do corticosteróide em induzir um estado de hipercoagulabilidade sanguínea. Prova disto, é que o tempo de coagulação obtido 4 horas após a 2ª dose de dexametasona foi, em média, significativamente menor ($p < 0,05$) se comparado ao tempo de 4 horas após a administração da primeira dose do mesmo medicamento.

Este achado encontra suporte, pelo menos em parte, nos trabalhos de COSGRIFF (1951), BLIX & JACOBSEN (1966) e JORGENSEN et al. (1982). Diz-se em parte, em vir

tude destes autores terem utilizado corticosteróides de menor potência de ação do que a dexametasona, e por um período de tempo mais prolongado.

Em contraposição, os resultados aqui obtidos diferem dos encontrados por SMITH et al. (1950) e McGRAW (1952), os quais concluíram que o uso de corticosteróides, induzem um aumento do tempo de coagulação sangüínea, apesar deste efeito ter sido observado após o tratamento crônico com tais medicamentos.

Dentre os múltiplos mecanismos de ação antiinflamatória dos corticosteróides, propostos por diferentes autores, parece existir um consenso de que a grande potência de ação destas drogas é devida à inibição da síntese da maioria dos metabólitos do ácido araquidônico.

Trabalhos sobre a farmacocinética dos corticosteróides, como os de JOHNSON et al. (1982); KEHRL & FAUCI (1983); CLAMAN (1983) E ROTHUT & RUSSO-MARIE (1984), demonstram que estes medicamentos, uma vez absorvidos e transportados através do plasma sangüíneo, irão exercer suas ações farmacológicas nas chamadas células-alvo. Após atravessarem a membrana destas células, provavelmente por difusão, combinam-se com receptores citoplasmáticos próprios, formando um complexo corticosteróide-receptor. Este complexo sofre então uma modificação conformacional, adquirindo a capacidade de migrar e penetrar no núcleo das células-alvo, onde se combina reversivelmente com locais específicos da cromatina. Em seguida, processa-se a transcrição de um RNA

mensageiro peculiar (efeito da ativação de um gene particular), que produz diretamente, já no citoplasma, uma proteína específica. Segundo os autores citados, esta proteína seria a efetora da ação antiinflamatória dos corticosteróides.

Genericamente, estas proteínas são atualmente denominadas por lipocortinas, devido a sua estrutura lipídica e por serem induzidas pelos corticosteróides. Segundo DI ROSA et al. (1985), entre outros, as lipocortinas são inibidoras da enzima fosfolipase A_2 . Esta, por sua vez, tem a propriedade de gerar ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos contidos nas membranas celulares e, como decorrência, a liberação de seus metabólitos ativos (prostaglandinas e leucotrienos).

Como já foi dito, a hemostasia constitui-se num complexo, mas eficiente sistema, que propicia a interação entre respostas vasculares sangüíneas, plaquetas e fatores de coagulação, mediados intimamente pelos metabólitos do ácido araquidônico. Assim, alterações no metabolismo deste ácido graxo, podem facilmente conduzir a anormalidades na hemostasia.

Um dos produtos do metabolismo do ácido araquidônico nas plaquetas, o tromboxano A_2 (TXA_2) é um indutor muito potente da agregação plaquetária e da reação de liberação plaquetária, eventos de extrema importância na hemostasia primária, sendo o pico de concentração desta substância em exsudatos inflamatórios, encontrados 6 horas após o trauma (VANE & BOTTING, 1990).

Aceito isto, seria de se esperar que os

corticosteróides, por inibirem a síntese de ácido araquidônico, reduziriam a produção de tromboxanos nas plaquetas e, conseqüentemente, diminuíssem a agregação plaquetária.

Entretanto, como já discutido anteriormente, a geração das lipocortinas, pelos corticosteróides, dependem da síntese de um RNA-mensageiro, dentro do núcleo das células. Sabendo-se que as plaquetas são nada mais do que fragmentos de megacariócitos (portanto anucleadas), é bastante tentador sugerir que a dexametasona foi incapaz de inibir a fosfolipase plaquetária. Acrescente-se a isso, a hipótese das plaquetas não possuírem receptores específicos para os corticóides, ou em outras palavras, não se constituíram em células-alvo para estes medicamentos.

Estas considerações parecem encontrar suporte nos achados de PUUSTINEN et al. (1984), que não encontraram diferenças nos níveis plasmáticos de tromboxanas em pacientes tratados com diferentes corticosteróides, quando comparados aos que receberam placebo.

Outra explicação para a tendência a hipercoagulabilidade apresentada pela dexametasona, encontra respaldo no ensaio de BLAJCHMANN et al. (1979). Estes autores, quando administraram hidrocortisona à coelhos, observaram uma inibição da síntese de prostaciclina (PGI_2) nas paredes dos vasos sangüíneos, com uma decorrente diminuição do tempo de sangramento. Admitiram, em função disto, que tal ação farmacológica promove uma vasoconstrição mais prolongada, acelerando o processo da hemostasia.

Ainda nesta discussão, acredita-se ser importante justificar a escolha dos exames laboratoriais realizados, bem como as doses e a posologia empregada com a dexametasona.

De acordo com PELISSIER et al. (1989), a solicitação de exames pré-operatórios da hemostasia, sem histôrico de discrasia sangüínea, compreende os tempos de sangramento, protrombina, tromboplastina parcial ativado e a contagem de plaquetas. No presente trabalho, além destes, foi incluindo o tempo de coagulação sangüínea, obedecendo à rotina do Serviço de Traumatologia do Hospital São Vicente de Paula.

No que diz respeito às doses de 10 mg de fosfato dissódico de dexametasona, terem sido administradas em 2 tempos distintos (antes da intervenção e cêrca de 18 a 24 horas após à cirurgia), o objetivo foi seguir o protocolo preconizado pela equipe de cirurgiões do setor acima referido.

Vale salientar que mesmo tendo sido empregadas doses suprafisiológicas de dexametasona, não foi observado nenhuma alteração biologicamente significativa nos valores de hemostasia, além de se obter um adequado controle da dor e do edema pós-operatórios, finalidade principal do emprego deste medicamento. Pode-se sugerir então que este mesmo esquema posológico possa, em futuros trabalhos, ser avaliado em cirurgias orais menores, ao nível ambulatorial.

Finalizando, espera-se que este ensaio clínico tenha contribuído de alguma forma, no sentido de trazer uma maior segurança no emprego da dexametasona, como medicação antiinflamatória, em cirurgias do complexo buco-maxilo-facial.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos e discutidos neste trabalho, e dentro das condições em que o mesmo foi realizado, pode-se concluir que:

1. Em cirurgias do complexo buco-maxilo-facial, a dexametasona, quando empregada em duas doses de 10 mg, respectivamente no pré-operatório imediato e às 8:00 horas do dia seguinte à intervenção, não interferiu nos valores de hemostasia estudados, considerando-se a faixa de normalidade biológica para os mesmos.

2. Houve uma discreta tendência a hipercoagulabilidade sangüínea quando do emprego deste corticóide, dentro do protocolo preconizado, o que pode ratificar seu emprego clínico em procedimentos cirúrgicos que envolvam sangramento que, conseqüentemente, dependa dos mecanismos da hemostasia inalterados.

R E S U M O

R E S U M O

Este trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos da dexametasona, sobre a hemostasia de pacientes submetidos à cirurgias do complexo buco-maxilo-facial. Para tanto, foram selecionados 21 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 15 e 42 anos, que foram tratados com o fosfato dissódico de dexametasona, em 2 doses de 10 mg cada, pela via intravenosa. Os pacientes forneceram 3 amostras de sangue venoso; sendo a primeira colhida imediatamente antes da adminsitração da 1ª dose do corticosteróide, e da intervenção cirúrgica, servindo como controle. As amostras subsequentes foram obtidas 4 horas após a administração de cada dose da droga experimental. Foram então avaliados os tempos de sangramento, coagulação, protrombina e tromboplastina parcial ativado, além da contagem de plaquetas circulantes. Concluiu-se que a dexametasona não interferiu nos valores de hemostasia estudados, que se situaram dentro da faixa de normalidade biológica. Entretanto, observou-se uma discreta tendência à hipercoagulabilidade, uma vez que o tempo de coagulação sangüínea, após a 2ª dose de dexametasona, foi significantemente menor ($p < 0,05$) quando comparado àquele obtido após a 1ª dose do corticosteróide.

S U M M A R Y

SUMMARY

This study evaluates the effects of Dexamethasone in the hemostasis values of Oral and Maxillofacial Surgery patients. For this purpose, 21 patients, of both sexes, aged among 15 and 42 years, were selected, and treated with two 10 mg intravenous injection of Disodium Phosphate Dexamethasone. Three samples of intravenous blood were drawn. The first one was drawn immediately before the first steroid dose and surgery, and was used as control. The following samples were drawn 4 hours after each experimental drug doses. The Bleeding Time, the Coagulation Time, the Prothrombin Time, and the Partial Thromboplastin Time were evaluated, besides the Platelets Counts. The results showed that Dexamethasone did not interfere with the hemostasis values, that presented under normal limits. Nevertheless, a discrete tendency to hypercoagulation was noted. The Coagulation Time, after the second Dexamethasone dose, was significantly smaller ($p < 0,05$) than the values after the first steroid dose.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - AASEN, A.D. et alii. Modulation of the proteolytic cascade systems by high dose corticosteroids. Acta chir. Scand., 526 (Suppl.): 56-65, 1985.
- 02 - ALMEIDA, F.M. Estudo clínico comparativo dos efeitos de duas preparações distintas de betametasona, sobre as complicações decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. Piracicaba, 1990. 90p [Tese (Mestrado) - FOP - UNICAMP].
- 03 - ANDRADE, E.D. Efeitos antiinflamatórios da betametasona em preparações e posologias diferentes. Estudo experimental. Piracicaba, 1985. 87p. [Tese (Doutoramento) - FOP - UNICAMP].
- 04 - _____, VIZIOLI, M.R., NEDER, A.C. Tecido de granulação de ratos em condições normais e sob ação de drogas antiinflamatórias. Rev. Ass. paul. Cirurg. Dent., 40(3) 254-260. mai/jun. 1986.
- 05 - AXELROD, L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 55(1) : 39-65, 1976.
- 06 - _____ Inhibition of prostacyclin production mediates permissive effect of glucocorticoids on vascular tone. Lancet, 23: 904-906, 1983.
- 07 - BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. J. Am. dent. Ass., 105(3): 476-81, 1982.

- 08 - BEHNKE, O. The morphology of blood platelet membrane systems. Ser. Haemat., 3(4): 3, 1970.
- 09 - BELLANTI, J.A. Immunology II. Philadelphia, W.B. Saunders, 1978. p. 746-57.
- 10 - BERKOW, R. Merck manual of diagnosis and therapy, ed. 13, Rahway, NJ, Merck and Co, 1977, pp 1889-1905.
- 11 - BERTELE, V., et alii. Platelet Thromboxane syntetase inhibitors with low doses of aspirin: possible resolution of the aspirin dilemma". Science, 220 : 517-519, 1983.
- 12 - BISHOP, C.R., et alii. Leukokinetic studies. XIII. A non-steady-state kinetic evolution of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. J.Clin.Invest., 47: 249-260, 1968.
- 13 - BLACKWELL, G.J., et alii. Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. Nature, 287: 147-149, 1980.
- 14 - BLAJCHMANN, M.A. Shortening of the bleeding time in rabbits by hydrocortisone caused by inhibition of prostacyclin generation by the vessel walls. J.clin. Invest, 63: 1026-35, 1979.
- 15 - BLIX, S. & JACOBSEN, C.D. Intravascular coagulation , a possible accelerating effect of prednisone. Acta med. Scand, 180:723-8, 1966.
- 16 - BRECHER, G. & CRONKITE, E.P. Morphology and enumeration

- of human blood platelets. J. appl, Physiol, 3: 365, 1950.
- 17 - BRETON-GORIUS, J. & GUICHARD, J. Ultrastructural localization of peroxidase activity platelets and megakaryocytes. Am. J. Path, 66: 277, 1972.
- 18 - BRUNETAUD, J.M. et alii. Latrogenic pathology in hematology. Maroc. med, 52: 135-47, 1972.
- 19 - BUXTON, J.D. Dexamethasone sodium phosphate. Br. Dent. J, 151(9): 283-4, Nov. 1981.
- 20 - CACI, F. & GLUCK, G.M. Double-blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. J. Am. dent. Ass. 93: 325-7, 1976.
- 21 - CEPELAK, V. et alii. Chemical induction of fibrinolysis and inhibition of platelet aggregation (with especial respect to effect of nonsteroid antiinflammatory drugs). Acta. Univ. Carol. Med. (Monogr.) (Praha), 52: 41-7, 1972.
- 22 - CHAMANE, D.A.F. Eletron microscopy of platelets. Acta Clin. Belgica, 35 (3): 172, 1980.
- 23 - CLAMAN, H.N. Glucocorticoids I: Anti-inflammatory mechanisms. Hosp. pract, 18 (7): 123-6, 131-4, 1983.
- 24 - COSGRIFF, S.W. Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy. J. Am. med. Ass , 147: 924-6, 1951.
- 25 - DAVIE, E.W. & RATNOFF, O.D. Waterfall sequence for intrinsic clotting. Science, 145: 1310, 1964.

- 26 - DI ROSA, M., et alii. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. Agents Actions, 17(3/4): 284-9, 1985.
- 27 - DUJOVNE, C.A. & AZARNOFF, D.L. Clinical complications of the corticosteroid therapy. Med. Clin. N.Am., 57(5): 1331-42, 1973.
- 28 - DUKE, W.W. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease; description of a method for the determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic relieved by transfusion. J.A.M.A., 55: 1185-1192, 1910.
- 29 - ELEDJAM, J.J. et alii. Physiology of hemostasis. Annis fr. Anesth. Reanim., 4 (3): 35A-42A, 1985.
- 30 - ELHAG, M., et alii. The anti-inflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. J. Oral Maxillo-fac. Surg., 23: 17-23, 1985.
- 31 - FAHEY, J.L. Effect of ACTH on whole blood coagulability. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 77: 491-4, 1951.
- 32 - FERREIRA, S.H. & VANE, J.R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nature (New Biol), 231: 235, 1971.
- 33 - _____ & _____ New aspects of the mode of action of non-steroid anti-inflammatory drugs. Ann. Rev. Pharmacol., 14: 57, 1974.

- 34 - FORESTIER, F. & SAMANA, M. L'exploration préopératoire simple de l'hémostase. Actual. Odonto. stomatol., (PARIS), 110: 241-5, 1975.
- 35 - FOULKE, C.N. Gingival haemorrhage related to aspirin ingestion. J. Periodont., 355-7, 1976.
- 36 - GEE, J.K. Therapeutic use of corticosteroids in dentistry. NY State Dent. J., 40: 89-96, 1974.
- 37 - GERRARD, J.M., WHITE, J.C. Prostaglandins and thromboxanes: "Middlemen" modulating platelet function in haemostasis and thrombosis. Prog Hemost Thromb, 4: 87, 1978a.
- 38 - GRAHAM, D.R., and WALKER, R.J. Persistent gastrointestinal bleeding successfully treated with aminocaproic acid. Postgrad. Med. J., 58: 658-651, 1982.
- 39 - GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Systemic use of steroids following office oral surgery. N.Y. St.dent, J., 42: 482-5, 19786
- 40 - GREENWALD, J.E., BIANCHINE, J.R. & WONG, L.K. The production of the arachidonate metabolite HETE in vascular tissue. Nature, 281: 588, 1979.
- 41 - GREGORI, C. Fundamentos e Normas para utilização de drogas antiinflamatórias no âmbito da cirurgia odontológica - IV parte. Ars Curandi Odontol., 1(6): 33-6, 1975.
- 42 - GRUPPO, R.A.; GLUECK, H.I.; GRANGER, S.M. & MILLER, M.A. Platelet function in sickle cell anemia. Thromb.Res., 10: 325, 1977.

- 43 - GUERNSEY, L.H. & DeCHANPLAIN, R.W. Sequelae and complication of the intraoral saagittal osteotomy in the mandibular rami. Oral Surg., 32 (2): 176-92, 1971.
- 44 - HALL, H.D. Vestibuloplasty, mucosal grafts (palatal and bucal). J. Oral Surg., 29: 786-91, nov. 1971.
- 45 - HARIMA, H.A.; CUNHA, M.F.L.; ANDRADE, L.E.C. Medicamentos antiinflamatórios - II; Drogas de ação lenta e esteróides. J.B.M., 52 (6): 39-50, 1987.
- 46 - HARKER, L.A. Kinetics of thrombopoiesis. J.Clin.Invest., 47: 458, 1968.
- 47 - HENCH, P.S. et alii. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 dehydrocorticosterone compound E) - and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid - arthritis - preliminary report. Ann. rheum. Dis., 8: 97-104, 1949.
- 48 - HIRATA, F. et alii. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by Glucocorticoids. Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A., 77: 2533-6, 1980.
- 49 - HOLMSEN, H.; DAY, H.J. & STORMORKEN, H. The platelet release reaction. Scand.J.Haemat., 3: 26, 1969.
- 50 - HOLROYD, S.V. Clinical phamacology in dental practice. ed 2. St.Louis, C.V. Mosby Co, 1978, pp 168-172.
- 51 - HOOLEY, J.R. & FRANCIS, F.H. Bethamethasone in traumatic oral surgery. J.oral Surg., 27: 398-403, 1969.

- 52 - _____ & HOHL, T.H. Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. J. Oral Surg., 32: 864-6, Nov. 1974.
- 53 - HUFFMAN, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. J. Oral Surg., 35: 198-9, 1977.
- 54 - JOHNSON, L.K. et alii. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathways. Br. Jour. Dermatol., 107 (23); 6-23, 1982.
- 55 - JORGENSEN, K.A. et alii. Effect of glucocorticosteroids on some coagulation tests. Acta Haemat., 68 (1): 39-42, 1982.
- 56 - JUNQUEIRA, S.M.D.R. Influência da betametasona, empregada na forma de preparações farmacêuticas distintas, sobre alguns valores de auto hemostasia, em ratos. Piracicaba, 1992 55 p. [Tese (Doutorado) - FOP-UNICAMP]
- 57 - KEHRL, J.H. & FAUCI, A.S. The clinical use of glucocorticoids. Ann. Allergy, 50 (1): 2-10, 1983.
- 58 - KWAAN, H.C., DOBBIE, J.C. and FETKENHOUR, C. The use of anticoagulants and thrombolytic agents in occlusive retinal vascular disease. In. Thrombosis and Urokinase (Paoletti, R. and Sherry, S., eds.) Academic Press. Inc., New York, 1977. pp, 191-198.
- 59 - LEE, R.I. & WHITE, P.D. A clinical study of the coagulation time of blood. Am. J. Med. Sci., 145: 495-503, 1913.

- 60 - LIJNEN, H.R. & COLLEN, D. Interaction of plasminogen activators and inhibitors with plasminogen and fibrin. Sem. Thromb. Hemost., 8 (1): 2, 1982.
- 61 - LINEMBERG, W. The clinical evaluation of dexamethasone in oral surgery. Oral Surg., 20 (1): 6-28, 1965.
- 62 - MARSHALL, J.G. & WALTON, R.E. The effect of intramuscular infection of steroid on posttreatment endodontic pain. J. Endodont., 10 (12): 584-8, 1984.
- 63 - Mac FARLANE, R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature (London), 202: 498, 1964.
- 64 - MCGRAW, A.B.; MARGULIS, R.R.; BRUSH, B.E. Twofold effect of corticotropin (ACTH) on blood clotting and its implications in surgery. A.M.A., 65: 81-7, 1952.
- 65 - MESSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of third molars. Oral Surg., 40 (5): 594-8, 1975.
- 66 - MICHALEVICH, R. & SELIGSOHN, U. Arthritis Rheum., 25: 599, 1982.
- 67 - MUELKE, C.H. Influence of aspirin on platelets and the bleeding time. Am. J. med., 14: 72-8, 1983.
- 68 - MONCADA, S.; GRYGLEWSKI, R.J.; BUTING, S & VANE, J.R. A lipid peroxide inhibit the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which

prevents platelet aggregation. Prostaglandins, 12: 715, 1976.

- 69 - _____; HERMAN, A.G.; HIGGS, E.A. & VANE, J.R.
Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. Thrombos.Res., 11: 323, 1977.
- 70 - _____ & VANE, J.R. Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemotasis and thrombosis. Brit.Med.Bull., 34: 129, 1978.
- 71 - MONTGOMERY, M.T.; HOGG, J.G.; ROBERTS, D.L. & REDDIND, S.W. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. J.Oral, Maxillofac. Surg., 48: 179-187, 1990.
- 72 - NASCIMENTO, C.A.A.; LORANDI, S.C.; SILVEIRA, L.O.J. . Antiinflatórios em cirurgia e traumatologia buco maxilofacial. Estudo comparativo: Dexametasona ver sus Diclofenaco Sódico. Rev. Odonto Ciência, 8: 1992 /2, Fac. Odonto/PUCRS.
- 73 - OLIVEIRA, I.R. Costicosteróides: farmacologia e uso clínico. Folha méd., 86 (3): 129-38, 1983.
- 74 - PEDERSEN, A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. Int.J. Oral Surg., 14: 235-40, 1985.

- 75 - PELISSIER, A. et alii. Physiologia de L'hémostase.
 Actual. Odontostomat., 166: 259-69, 1989a.
- 76 - _____; ROCHE, Y.; RAJABO. Exames biologiques
 préopératoires de l'hémostase. Indications, interprétation.
 Actual. Odontostomat., 166: 271-86, 1989b.
- 77 - PETROIANU, A & PETROIANU, S. Prostaglandinas e medi-
 camentos antiinflamatórios não esteróides. Rev. Bras.
 Med., 48 (4): 187-194, 1991.
- 78 - PICKETT, W.C.; JESSE, R.L.; COHEN, P. Initiation of
 phospholipase A₂ activity in human platelets by the
 calcium ionophore A23187. Biochem Biophys Acta, 486:
 209, 1977.
- 79 - POLLER, L. Coagulation abnormalities in liver disease.
 IN: POLLER, L.ed.: Recent advances in blood coagulation.
 Edinburg, Churchill Livingstone, 1977, p. 266.
- 80 - PROCTOR, R.R. & RAPAPORT, S.I. The partial thromboplastin
 time with kaolin. Am.Jopur.Clin.Path., 212-9, 1961.
- 81 - PUUSTINEN, T. et alii. Glucocorticoids do not decrease
 thromboxane and prostacyclin leves in human blood.
 Prostagl. Leukot. Med, 15: 409-10, 1984.
- 82 - QUICK, A.J. The physiology and pathology of hemostasis.
 Philadelphia, Lea & Febiger, 1951.
- 83 - _____ The prothrombin in hemophilia and obstructive
 jaundice. J.Biol. Chem., 109: 33, 1935.

- 84 - RATNOFF, O.D. The evolution of knowledge about hemostasis.
IN: RATNOFF, O.D. & FORBES, C.D. eds.: Disorders of
hemostasis. USA, Grune & Stratton, 1984, p.1.
- 85 - REDDING, S.W. & OLIVE, J.A. Relative value of screening
tests of hemostasis prior to dental treatment. Oral
Surg., 59 (1): 34-6, 1985.
- 86 - ROTHHUT, B. & RUSSO-MARIE, F. Novel concepts in the mode
of action of anti-inflammatory steroids. Agents Actions
(Suppl), 14: 171-80, 1984.
- 87 - SABRAZES, J. Procédés pratiques pour determine au lite
malade le début de la coagulation du sang et pour
facilites l'examen du caillot du serum. Folia.Haemt.,
1: 394, 1904-
- 88 - SALZMEN, E.W.; KENSLER, P. & LENINE, L. Cycle 3'-5'-adenosine
monophosphate in human blood platelets. Iv. Regulatory
role of the cyclic AMP in platelet function. Ann.N.X.
Acad.Sci., 201: 61, 1972.
- 89 - SISK, A.L. & BONNINGTON, G.J. Evaluation of methylprednisolone
and fluorbiprofen for inhibition of the post-operative
inflammatory response. Oral Sug., 60 (2): 137-45, 1985.
- 90 - SMITH, R.W. et alii. The influence of ACTH and cortisone
on certain factors of blood coagulation. Science ,
112: 295, 1950.
- 91 - SOUZA, J.A.; CHAMI, S.A.; RESENDE, O.G. & BRUSSASCO, V.
Dexametasona no controle do edema pós-operatório .
R.G.O., 36 (2): 115-8, 1988.

- 92 - SOUZA, P.M. Efeitos da betametasona na glicemia de ratos normais e diabéticos-aloxânicos. Piracicaba, 1992 . 54p. [Tese (mestrado) - FOP - UNICAMP].
- 93 - SPILLIA, C.J. Place of corticosteroids and antihistamines in oral surgery. Oral Surg., 14: 1034, 1961.
- 94 - STUART, M.T. Platelet function in recipients of platelet from donors ingesting aspirin. New Engl.J.Med., 287: 1105, 1972.
- 95 - TOROSIAN et alii. Ann intern. Med., 89: 325, 1985. IN: MARTINDALE: The extra pharmacopoeia., 29.ed., London, The pharmaceutical Press, 1989.
- 96 - TORTAMANO, N. Terapêutica medicamentosa em odontologia. S/ed., Editora Médica Ltda. São Paulo, 1978, p.157 - 184.
- 97 - UHLER, I.V. Decadron in oral surgery. N.Y.State D.J. , 26: 116-7, 1960.
- 98 - VAN DER ZWAN, J. et alii. The lower third molar and antiphlogistics. Int.J.Oral Surg., 11: 340-50, 1982.
- 99 - VANE, J.R. & BOTTING, R.M. The mode of actions of antiinflammatory drugs. Postgrad.Med.J., 66 (SUPPL 4): 52-517, 1990.
- 100 - VERMYLEN, J. Physiology of blood platelets. IN: de GAETANO, G. & GARATTINI, S. eds.: Platelets: A multidisciplinary approach. New York, Raven Press, 1978.

- 101 - VOLPATO, M.C. & ANDRADE, E.D. Efeitos de duas formas farmacêuticas de betametasona sobre o processo de reparação alveolar dental. Estudo histológico em ratos. F.Med. (BR), 105 (4): 205-9, 1992.
- 102 - WARE, W.H.; CAMPBELL, J.C. & TAYLON, R.C. Effect of a steroid on postoperative swelling and trismus. Dental Progress, 3 (2): 116-20, 1963.
- 103 - WEINTRAUB, S. et alii. Clin. Pharmac. Ther., 23: 134, 1978. IN: MARTINDALE: The extra pharmacopoeia., 29. ed., London, The Pharmaceutical Press, 1989.
- 104 - WHITE, J.G. The submembrane filaments of blood platelets. Amer. J. Pathol., 56: 267, 1969.
- 105 - _____ Platelets morphology and function. IN: WILLIAMS, W.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A. & RUNDLES, R.W. eds.: Hematology. Macgraw Hill, 1972, p. 1159.
- 106 - WHITE, J.G. & GERRARD, J.M. Platelet morphology and the ultrastructure of regulatory mechanisms involved in platelet activation. IN: de GAETANO, G. & GARATTINI, S. ed.: Platelets: A multidisciplinary approach. New York, Raven Press, 1978, p.17.
- 107 - WILLIS, A.L.; VANE, F.M.; KUHN, D.C.; SCOTT, C.G. & PETRINI, Y. An endoperoxide aggregator (LASS) formed in platelets in response to thrombotic stimuli-purification, identification and unique biological significance. Prostaglandins, 8: 453, 1974.

- 108 - WILLIMASON, L.W.; LORSON, E.L. & OSBON, D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after shortterm dexametosome therapy for oral surgical procedures. J.Oral Surg., 38: 20-8, 1980.
- 109 - WONG, PY.K.; SUN, F.F. & MCGIFF, J.C. Metabolism of prostacyclin in blood vessels. J.Biol.Chem., 253 : 5555, 1978.
- 110 - ZANINI, A.C. & OGA, S. Farmacologia aplicada. 3 ed., Atheneu, São Paulo, 1985, pp 449-87.

APÊNDICE

APÊNDICE

TABELA 11. Quadro demonstrativo da amostra estudada, com especificações de sexo, idade e tipo de intervenção cirúrgica do complexo buco-maxilo-facial.

PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DE INTERVENÇÃO
F.A.S.	MASC	27	FRATURA DE MANDÍBULA
L.F.F.	FEM	16	FRATURA DE MANDÍBULA
J.B.F.	MASC	38	FRATURA DE MANDÍBULA
N.R.S.	FEM	23	FRATURA DE MANDÍBULA
J.C.S.S.	MASC	22	FRATURA DE MANDÍBULA
E.A.S.	MASC	27	FRATURA DE MANDÍBULA
J.A.S.	MASC	32	FRATURA BILATERAL DA MANDÍBULA
L.B.S.	MASC	23	REDUÇÃO ORTOGNÁTICA DA MANDÍBULA
D.E.S.	MASC	16	FRATURA DE MALAR
J.N.S.	MASC	37	FRATURA DE MALAR
E.M.L.	MASC	33	FRATURA DE MALAR
A.L.S.A.	FEM	32	FRATURA DE MALAR
E.S.S.	MASC	26	FRATURA DE MALAR
W.C.S.	MASC	35	FRATURA DE MALAR
J.A.S.	MASC	15	RECONSTITUIÇÃO DA CAVIDADE ORBITÁRIA
S.N.	MASC	28	RECONSTITUIÇÃO DA CAVIDADE ORBITÁRIA
S.S.B.	FEM	27	FRATURA ALVEOLAR
M.M.S.	FEM	39	LE FORT I
L.T.L.	FEM	28	LE FORT II
J.M.S.	MASC	34	LE FORT III
M.W.R.	MASC	42	LE FORT III

MEDICAÇÃO EMPREGADA NA ANESTESIA GERAL

1ª etapa: PRÉ-ANESTÉSICO

Usou-se em média de 2 a 5 ml de citrato de fentanila (FENTANIL - 1ml = 1,5mg), variando o volume de acordo com o tempo de duração da anestesia.

2ª etapa: INDUÇÃO ANESTÉSICA

Utilizou-se como droga hipnótica o tiopental sódico (THIONEMBUTAL), 15 ml (1ml = 25mg) precedido ou as sociado a 2 ml de sulfato de atropina (ATROPINA - 1ml=0,25mg). Após isso, administrou-se a succinilcolina (QUELICIN) 10 ml (1ml=10mg), para provocar um relaxamento muscular rápido.

Em seguida procedeu-se a intubação ortotra queal ou nasotraqueal dependendo do tipo de intervenção.

3ª etapa: MANUTENÇÃO

Como a maioria das cirurgias buco-maxilo-fa ciais não necessitam de relaxamento muscular prolongado, a manutenção foi feita só com anestésico líquido volátil (halo tano) associado ao protóxido de azoto.

4ª etapa: REGRESSÃO ANESTÉSICA

Finda a anestesia, houve a retirada dos anes tésicos inalatórios e a espera da retomada dos comandos pró prios do paciente. Após isto, procedeu-se a desintubação.

MEDICAÇÃO PÓS-OPERATORIA

Como profilaxia antimicrobiana, foi empregada a gentamicina (GARAMICINA), na dose de 80mg, a cada 8 horas, durante 7 dias.