

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ANA PAULA GUERREIRO BENTES

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DO  
ALPRAZOLAM E MIDAZOLAM NO CONTROLE  
DA ANSIEDADE EM IMPLANTODONTIA

Dissertação de Mestrado apresentada a  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba da  
UNICAMP para obtenção do título de  
Mestre em Odontologia, na Área de  
Farmacologia, Anestesiologia e  
Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

Este exemplar corresponde à versão  
final da Dissertação defendida pela  
aluna Ana Paula Guerreiro Bentes, e  
orientada pelo Prof. Dr. Eduardo Dias  
de Andrade

-----  
Assinatura do Orientador

PIRACICABA, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARILENE GIRELLO – CRB8/6159 - BIBLIOTECA DA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

B444e Bentes, Ana Paula Guerreiro, 1985-  
Estudo comparativo dos efeitos do alprazolam e midazolam  
no controle da ansiedade em implantodontia / Ana Paula  
Guerreiro Bentes. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Eduardo Dias de Andrade.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Benzodiazepínicos. 2. Implante dentário. I. Andrade,  
Eduardo Dias de, 1948- II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para a Biblioteca Digital

**Título em Inglês:** Comparative study of the effects of alprazolam and  
midazolam in the control of anxiety in implantodontics

**Palavras-chave em Inglês:**

Benzodiazepines

Dental implants

**Área de concentração:** Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

**Titulação:** Mestre em Odontologia

**Banca examinadora:**

Eduardo Dias de Andrade [Orientador]

Carlos Alberto Adde

José Ranali

**Data da defesa:** 28-02-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Odontologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 28 de Fevereiro de 2012, considerou a candidata ANA PAULA GUERREIRO BENTES aprovada.

Handwritten signature of Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade in blue ink.

---

Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

Handwritten signature of Prof. Dr. Carlos Alberto Adde in black ink.

---

Prof. Dr. CARLOS ALBERTO ADDE

Handwritten signature of Prof. Dr. José Ranali in blue ink.

---

Prof. Dr. JOSÉ RANALI

Aos meus queridos pais, **Paulo e Selma**, os maiores orgulhos da minha vida, pelo amor, exemplo, confiança nas minhas escolhas e pelo apoio de sempre. À minha irmã, **Camila**, por todos os momentos de alegria em família e, principalmente, pela nossa relação de carinho, respeito, companheirismo e amizade. Ao **Célio Jr.**, por ter trazido à minha vida mais amor e paz, muitas lições, apoio nos momentos difíceis, infinitos sonhos...

***Dedico a vocês, com todo o meu amor.***

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, por meio do reitor **Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP), na pessoa do diretor **Prof. Dr. Jacks Jorge Junior**.

À coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, **Profa. Dra. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia**.

À **Profa. Dra. Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**, chefe do departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

À **Profa. Dra. Cíntia Pereira Machado Tabchoury**, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Odontologia.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade**, coordenador da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

Ao **CNPq**, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de estudo para a realização deste trabalho.

À **Sra. Érica Alessandra Sinhoreti** e à **Sra. Raquel Quintana Sachi**, membros da Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP, pela solicitude e presteza de seus serviços.

À Deus, por ter me dado a vida e por tê-la mantido sempre com tantas alegrias e repleta de pessoas especiais.

Ao meu orientador, que eu admiro imensamente, Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, por ter me recebido como orientada, pela convivência e por todos os seus ensinamentos que me fizeram evoluir pessoalmente e profissionalmente.

Aos professores da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP, especialmente aos queridos mestres que tanto admiro: Profa. Dra. Maria Cristina Volpato, Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo e Prof. Dr. Pedro Luiz Rosalen. Agradeço por todo o aprendizado que tive e pela convivência tão harmoniosa.

Aos membros da minha banca de qualificação, Profa. Dra. Maria Cristina Volpato, Profa. Dra. Luciana Asprino e Profa. Dra. Michelle Franz-Montan Braga Leite, por todas as valorosas contribuições a esse trabalho.

Aos meus amados pais, meus exemplos, pelo apoio e força em todos os momentos. Obrigada por respeitarem as minhas escolhas, investirem nelas e me proporcionarem tudo o que sempre precisei durante toda a minha vida. Obrigada pela educação, amor incondicional, carinho, amizade, conselhos e ensinamentos valiosos os quais guardo e levo comigo para toda a minha vida.

À minha irmã Camila, pelo carinho, credibilidade, amizade, força, apoio e dedicação que sempre norteou nossa relação.

Ao meu namorado Célio Jr., por ter sido muitas vezes meu suporte, meu porto seguro, pela paciência, por me apoiar incondicionalmente me dando força, carinho, amor, paz e por sempre acreditar em mim.

A toda a minha família que, apesar da distância, sempre me acompanhou com muito carinho e me apoiou nas minhas escolhas.

À Elisa, pela gentileza, carinho, competência e disponibilidade de sempre.

À Eliane, pela alegria, amizade e carinho.

Ao técnico José Carlos pela ajuda e por animar nossas festas com sua música.

Aos colegas da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica com quem tive o prazer de conviver: Marcos, Camila, Cleiton, Luiz, Cristina, Luciano, Lívia, Marcelo, Fabiana, Luciana Berto, Bruno (Bigode), Talita, Inês, Salete, Bruno Bueno e Myrela . Agradeço pela união, pelos momentos de descontração, pela ajuda nos trabalhos e por tornarem minhas idas à FOP sempre tão alegres.

Em especial aos meus amigos de todas as horas Luciana (Lóci), Marcos, Camila, Cleiton e Luiz pelo acolhimento, amizade, companheirismo e apredizado. Vocês são muito especiais.

Aos amigos queridos Cláudio e Victor, por todos os bons momentos vividos com vocês.

## RESUMO

A sedação mínima deve ser considerada como parte do protocolo farmacológico nas cirurgias implantodônticas, já que os pacientes podem apresentar um grau aumentado de ansiedade, interrompendo o curso da intervenção, entre outras possíveis intercorrências. O objetivo deste trabalho foi avaliar, de forma comparativa, os efeitos do alprazolam e midazolam no controle da ansiedade neste tipo de intervenção. Cinquenta voluntários, ASA I ou ASA II, com indicação para a colocação de implantes dentários, foram divididos em dois grupos (n=25), tratados com alprazolam 0,5 mg ou midazolam 7,5 mg, via oral, de forma aleatória e duplo cega. A eficácia da sedação foi avaliada pelo operador, usando a escala CGI (*Clinical Global Impression*) e pelos voluntários, por meio de uma Escala Analógica Visual (EAV), em três tempos distintos. A pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio do sangue arterial (SpO<sub>2</sub>), foram monitoradas em diferentes momentos da pesquisa. A incidência de amnésia anterógrada e de outros possíveis efeitos colaterais foi investigada por meio de contato verbal, 24 horas após a cirurgia. Ambos os benzodiazepínicos reduziram os níveis de ansiedade dos voluntários, sem diferença significativa entre os tratamentos (Mann-Whitney,  $p > 0,05$ ). As drogas mostraram-se seguras, pois os parâmetros fisiológicos avaliados (PA, FC, e SpO<sub>2</sub>) mantiveram-se dentro da faixa de normalidade (Kruskal-Wallis,  $p > 0,05$ ). A ocorrência de amnésia anterógrada se deu em três voluntários tratados com midazolam, e a sonolência relatada por três sujeitos de cada grupo. Pode-se concluir que o alprazolam 0,5 mg e midazolam 7,5 mg, de forma similar, controlam a ansiedade de indivíduos submetidos a cirurgias implantodônticas ambulatoriais, com alto índice terapêutico de segurança.

Palavras-chave: Alprazolam, Midazolam, Implante dentário, Benzodiazepínicos.

## **ABSTRACT**

Minimal sedation should be considered as part of the pharmacological protocol for surgical dental implant, in which patients may have an increased level of stress, interrupting the course of the surgery, among other possible events. The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of alprazolam, compared to midazolam in reducing anxiety in surgical dental implants. Fifty volunteers, ASA I or ASA II, with indication for placement of dental implants, were divided into two equal groups (n=25), treated with orally 0.5 mg alprazolam or 7.5 mg midazolam, orally, in random order and double blind. The efficacy of sedation was assessed by the operator, using a CGI (Clinical Global Impression) and the volunteers themselves, through a range of visual analogue scale (VAS) in three different times. The arterial blood pressure (BP), heart rate (HR) and arterial oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) were monitored in different periods. Side effects and incidence of anterograde amnesia were investigated by verbal contact, 24 hours after surgery. Both benzodiazepines decreased anxiety levels in a similar way, with no significant difference between the treatments (Mann-Whitney,  $p > 0.05$ ). The drugs showed safety, because the physiological parameters evaluated (BP, HR and SpO<sub>2</sub>) remained within the normal range (Kruskal-Wallis,  $p > 0.05$ ). Anterograde amnesia occurred in only three volunteers treated with midazolam and the sleepiness was reported by three patients in each group. These findings suggest that orally administered alprazolam 0.5 mg and midazolam 7.5 mg comparably reduce anxiety in ambulatory implantodontic surgery patients, with high therapeutic index of safety.

Key Words: Alprazolam, Midazolam, Dental implant, Benzodiazepines.



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
3 PROPOSIÇÃO	19
4 MATERIAL E MÉTODOS	20
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	34
7 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41
APÊNDICE 1	52
APÊNDICE 2	53
ANEXO	57

## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento odontológico é potencialmente ansiogênico para os pacientes, mesmo perante procedimentos rotineiros. Quando exagerada, a ansiedade se torna o maior indutor de estresse, daí ser considerada como uma das grandes barreiras no atendimento dos que necessitam de tratamento dentário.

A Associação Americana de Anestesiologistas propôs há tempos um sistema de classificação de pacientes adultos, com base no estado físico, originando a sigla ASA. Por este sistema, nos Estados Unidos da América, os pacientes são distribuídos em seis categorias, denominadas P1 a P6. No Brasil, ainda prevalece apenas o uso do acrônimo ASA (de I a VI).

Recentemente foi sugerida a adaptação deste sistema ASA para a clínica cirúrgica odontológica, não com o objetivo de refletir a natureza de um procedimento cirúrgico ou avaliar o risco operatório. No entanto, acredita-se que ele possa indicar se existe maior ou menor risco médico de um paciente, em função da anestesia local e da extensão do trauma cirúrgico odontológico (Maloney & Weinberg, 2008).

Nesta classificação adaptada, ASA I é o paciente saudável, que de acordo com a história médica não apresenta nenhuma anormalidade. Mostra pouca ou nenhuma ansiedade, sendo capaz de tolerar muito bem o estresse ao tratamento dentário, com um risco mínimo de complicações. O paciente ASA II, em termos gerais, é aquele portador de doença sistêmica moderada (controlada) ou de menor tolerância que o ASA I, por apresentar maior grau de ansiedade ou medo ao tratamento odontológico.

Todo procedimento odontológico mais invasivo pode provocar um grau aumentado de ansiedade e, conseqüentemente, de estresse cirúrgico. Quando não controlada, a ansiedade pode interferir de forma negativa no curso da intervenção, dificultando o trabalho do cirurgião, aumentando o tempo de cirurgia e, em alguns casos, levando o operador até mesmo a “abortar” o procedimento.

O estado de ansiedade é clinicamente perceptível pelo profissional, pelo próprio comportamento do paciente ou pelo reconhecimento da presença de sinais físicos, como palidez da pele, transpiração excessiva, dilatação das pupilas, hiperventilação e aumento da pressão arterial e frequência cardíaca.

Já foram propostos alguns métodos para se avaliar o grau de ansiedade do paciente ao tratamento odontológico. Destes, o mais simples e o mais empregado ainda hoje é a *Dental Anxiety Scale* ou escala de Corah, como ficou conhecida, já que foi instituída por Corah, em 1969.

A identificação do quadro de ansiedade e a tomada de medidas em prol do seu controle são benéficas tanto para o paciente, que terá equilibrado seu estado emocional e suas respostas fisiológicas, quanto para o profissional, que irá trabalhar em condições mais favoráveis e sob menos estresse.

A sedação mínima (ou sedação consciente, como até há pouco tempo era denominada) é definida pela *American Dental Association* “como uma depressão mínima do nível de consciência do paciente, que não afeta sua habilidade de respirar de forma automática e independente e responder de maneira apropriada à estimulação física e ao comando verbal” (*American Dental Association – ADA, 2007*). Assim, considera-se que o paciente permaneça no estado consciente, com seus reflexos protetores intactos.

O controle de ansiedade ao tratamento odontológico pode ser obtido por métodos farmacológicos e não farmacológicos, ou ainda pela combinação destes. Inicialmente dá-se preferência à iatrosedação, que nada mais é do que o manejo do paciente por parte do profissional, por meio da comunicação, controle de voz e outras atitudes que os leve à colaboração.

Entretanto, nem sempre a iatrosedação e outras técnicas comportamentais de condicionamento são suficientes, por si só, para a obtenção do controle da ansiedade do paciente odontológico. É quando entra em cena o emprego da sedação mínima por meios farmacológicos.

Dos protocolos farmacológicos de sedação mínima, propostos para uso na clínica odontológica ambulatorial, o mais comum é o que utiliza ansiolíticos da

classe dos benzodiazepínicos, pela sua eficácia e boa margem de segurança clínica. Fazem parte deste grupo de medicamentos o diazepam, lorazepam, bromazepam, cloxazolam, flunitrazepam e oxazepam, entre outros, além do midazolam e alprazolam, que interessam diretamente a esta pesquisa.

Na clínica médica e odontológica, a eficácia do midazolam no controle da ansiedade parece já estar bem comprovada, com base em ensaios clínicos bem conduzidos, com uso de placebo. Sabe-se também que a incidência de efeitos colaterais indesejáveis com o midazolam (ex.: efeitos paradoxais, alucinações ou fantasias, amnésia anterógrada), pode restringir seu uso (Cogo *et al.*, 2006).

O alprazolam, por sua vez, é ainda empregado na clínica médica para o tratamento da síndrome do pânico, sendo que seu efeito ansiolítico também já foi demonstrado em estudos clínicos, com uso de placebo. Uma propriedade peculiar do alprazolam diz respeito à redução significativa das concentrações plasmáticas de epinefrina, por suprimir a atividade das glândulas suprarrenais, quando comparado ao lorazepam 2 mg e ao placebo (Van den Berg *et al.*, 1996).

Convém lembrar que a sedação mínima com benzodiazepínicos não é indicada exclusivamente para pacientes com grau moderado ou elevado de ansiedade. Pode ser também considerada para pacientes aparentemente calmos e tranquilos, porém portadores de doença cardiovascular controlada (ASA II), com o objetivo de se evitar aumento da pressão arterial ou qualquer outra complicação cardiovascular, provocada pelo estresse cirúrgico (Andrade, 2006).

Dessa forma, pelo fato do alprazolam ainda não ter sido suficientemente testado no controle da ansiedade ao tratamento dentário, propôs-se avaliar o efeito ansiolítico e a segurança clínica deste benzodiazepínico, comparados aos do midazolam, em pacientes ASA I e ASA II, submetidos à cirurgia de colocação de implantes dentários, em nível ambulatorial.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Ansiedade e o tratamento odontológico

A palavra ansiedade provém do grego *anshein*, que significa “estrangular, sufocar, oprimir” (Graeff *et al.*, 1999). Pode ser definida simplesmente como “uma resposta do ser humano ao desconhecido” (Novaes *et al.*, 1996) ou como um “estado afetivo penoso, caracterizado pela expectativa de algum perigo que se revele indeterminado e impreciso, e diante do qual o indivíduo se julga indefeso” Houaiss (2001).

Outra associação que se faz com a ansiedade é a de que ela é uma construção multidimensional, que consiste em três elementos: somático, cognitivo e emocional (Klingberg & Broberg, 2007).

A ansiedade talvez seja o maior componente do estresse de pacientes no consultório odontológico. O quadro de ansiedade ou medo diante da previsão do tratamento dentário tem sido denominado de “ansiedade odontológica”, cuja intensidade varia de um paciente para outro ou até no mesmo paciente, em função do tipo de procedimento (Corah *et al.*, 1978).

Esta “ansiedade odontológica” também já foi definida como um “estado de apreensão de que algo terrível vai acontecer em relação ao tratamento dentário, ou em certos aspectos do mesmo, estando acoplado a uma sensação de perda de controle” (Klingberg & Broberg, 2007).

Além do fato de que os pacientes constituem um grupo heterogêneo, a etiologia da ansiedade é multifatorial. Vários indivíduos relacionam sua ansiedade frente ao tratamento odontológico a experiências negativas na infância (Bergdahl & Bergdahl, 2003), envolvendo eventos dolorosos e/ou atitudes rudes ou bruscas por parte do profissional (Abrahamsson *et al.*, 2002).

Kleinknecht *et al.* (1973) observaram que 17% dos pacientes de uma amostra havia relatado que a origem de suas reações adversas ao tratamento odontológico estava relacionada a histórias contadas por parentes e amigos, ou informações em revistas. Além disso, a lembrança de experiências traumáticas na

infância, a influência de pessoas ansiosas e as fobias sociais também cooperam para o desenvolvimento da “ansiedade odontológica” (Locker *et al.*, 1999).

Liddell & Gosse (1998) demonstraram que a qualidade da primeira experiência com o tratamento dentário pode ser o fator mais importante para a geração de ansiedade. A cronologia das experiências desagradáveis tem início no final da infância e na adolescência, quando os indivíduos são submetidos aos primeiros procedimentos odontológicos invasivos. Outros autores ainda sugerem que o medo adquirido na infância pode persistir e influenciar o comportamento na idade adulta (Milgrom & Weistein, 1993).

A evolução das técnicas, da terapêutica medicamentosa e das soluções anestésicas locais têm oferecido maior conforto e segurança para o paciente durante os procedimentos odontológicos (Ramacciato *et al.*, 2006). No entanto, apesar desses avanços, a porcentagem de pessoas que apresentam ansiedade ao tratamento não tem diminuído (Smith & Heaton, 2003), pois para muitos ainda permanece o padrão de associação entre sofrimento e tratamento odontológico, em que ir ao dentista é sinônimo de dor (Kanegane *et al.*, 2003).

A visão do instrumental odontológico, principalmente da seringa *carpule*, agulhas, fórceps e limas endodônticas, as vibrações ou sons provocados pelos motores de baixa rotação ou turbinas de alta rotação e os movimentos bruscos ou ríspidos dos profissionais são considerados fatores geradores de ansiedade (Rocha *et al.*, 2002; Andrade, 2006).

Nos Estados Unidos da América, em uma pesquisa realizada com 1000 adultos sobre seus medos mais frequentes, a segunda resposta mais comum foi “ir ao dentista” (Dental Health Advisor, 1987), ratificando, assim, a íntima relação entre o medo e a odontologia.

Na investigação de Erten *et al.* (2006), os maiores estímulos geradores de medo foram a visão da agulha acoplada à seringa e a sensação de ser injetado. Em outro estudo, em ordem decrescente, submeter-se à cirurgia bucal ou tratamento endodôntico e a anestesia insuficiente foram os estímulos que mais provocaram ansiedade e apreensão (Oosterink *et al.*, 2008).

Além dos fatores aversivos associados ao tratamento dentário, abrangendo equipamentos, instrumental e tipos de procedimentos, deve-se levar em consideração a possível sensação do paciente de ter parte de seu organismo invadido, levando-o a interpretar a situação como ameaçadora (Klatchoian, 2002).

A ansiedade odontológica é reconhecida como uma das maiores barreiras para a procura por atendimento odontológico (Vassend, 1993; Humphris *et al.*, 2000). Os pacientes evitam ir ao dentista para consultas preventivas por receio de sentir algum incômodo durante a punção da anestesia local, procurando atendimento somente no caso de episódios de dor intensa (Silegy & Kingston, 2003).

Níveis elevados de ansiedade podem levar o paciente a esquivar-se do tratamento odontológico, bem como mudar a percepção de dor, pela diminuição do limiar de sensibilidade (Guzeldemir *et al.*, 2008; Sanikop *et al.*, 2011).

De fato, Rhudy & Meagher (2000) já haviam sustentado a hipótese de que o estado emocional modula a reação à dor em seres humanos, sendo que indivíduos ansiosos tendem a superestimar a intensidade de eventos aversivos (van Wijk & Hoogstraten, 2005).

Canakçi & Canakçi (2007) demonstraram que pacientes que apresentam altos índices de ansiedade, assim classificados por meio da Escala de Corah, são mais predispostos a apresentar uma resposta exacerbada à dor, se comparados aos pacientes calmos e tranquilos.

Klages *et al.* (2004), por sua vez, observaram que a expectativa de certos indivíduos em sentir muita dor era maior do que o grau de dor que realmente sentiram, sendo isto relacionado a pacientes com altos índices de ansiedade.

Portanto, parece haver outros fatores que desencadeiam o processo de ansiedade ao tratamento dentário, como a novidade, incerteza e expectativa (Pereira *et al.*, 1995), pois a crença de que serão submetidos a algum tipo de desconforto durante um certo procedimento, parece interferir negativamente no comportamento dos pacientes (Nathan, 2001).

Estudos sobre a origem do medo odontológico têm apontado que as experiências negativas no consultório são as que mais frequentemente levam ao medo e esquiva ao tratamento, entre elas a relação interpessoal negativa com o cirurgião-dentista (Moraes, 1999). No estudo de Costa & Moraes (1994), os pacientes indicaram como aversivo a falta de empatia ou interação com o profissional, relatando como desagradável “ter um estranho mexendo em minha boca”.

Assim, a prática odontológica é marcada por relatos de dificuldades no relacionamento profissional/paciente que, muitas vezes, pode ser atribuída à inabilidade do cirurgião-dentista em diagnosticar o quadro de ansiedade experimentado pelo paciente (Pereira *et al.*, 1995), para que possa optar pela melhor estratégia em atendê-los (Possobon *et al.*, 2007).

O paciente odontológico com sinais de ansiedade e medo pode ser identificado pelo seu comportamento e pelo reconhecimento de alguns sinais e manifestações como: queixa verbal, inquietação, agitação, midríase, palidez da pele, transpiração excessiva, sensação de formigamento das extremidades, hiperventilação, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, choro e distúrbios gastrintestinais (Rang *et al.*, 2003; Andrade & Ranali, 2002).

Na prática odontológica habitual, os cirurgiões-dentistas deparam-se frequentemente com pacientes que apresentam níveis variáveis de ansiedade, mesmo diante de procedimentos dentários mais rotineiros (Rosa & Salata, 1998).

Uma das respostas do organismo ao estresse é o aumento da liberação de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) pela medula adrenal, com impacto maior no sistema cardiovascular, promovendo aumento da carga de trabalho do miocárdio que leva a consequências variadas de acordo com o perfil de saúde do paciente (Malamed, 2010).

Julius *et al.* (1992) afirmaram que a pressão arterial pode se elevar pela simples presença de um médico ou cirurgião-dentista, diminuindo quando o paciente deixa o consultório, sendo tal fenômeno denominado como “efeito do jaleco branco”.



Segundo Gregori & Homem (1996), o uso de recursos e medidas que visam minimizar a tensão emocional do paciente reduzem a liberação de catecolaminas endógenas e sua ação sobre o sistema cardiovascular, o que contribui sobremaneira para o sucesso do tratamento odontológico (Dionne *et al.*, 1998; Silegy & Kingston, 2003).

Em resumo, o controle da ansiedade e do medo pode ser considerado como um grande desafio para a Odontologia moderna. Se realizado de forma adequada, irá proporcionar melhor qualidade de atendimento e prevenir complicações de caráter emergencial (Ramacciato *et al.*, 2006).

O controle da ansiedade pode ser obtido por métodos farmacológicos e não farmacológicos. Dos não farmacológicos, a conduta básica é a iatrosedação, introduzida por Friedman (1983), que a definiu como o ato de tornar o paciente mais calmo, por meio do comportamento e atitudes do profissional e da forma de comunicação. Pode ser associada às técnicas de relaxamento muscular, ou complementada ainda pela utilização de vídeos, músicas e pela hipnose (Malamed, 2010).

Quando estes métodos não são suficientes o bastante para reduzir a ansiedade, deve-se considerar a sedação mínima por métodos farmacológicos, obtida com o emprego dos benzodiazepínicos (via oral ou intravenosa) ou pela administração da mistura de óxido nitroso e oxigênio (N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>), por via respiratória (Andrade, 2006).

## **2.2 Sedação mínima**

A *American Dental Association - ADA* (2007) classifica a sedação em quatro níveis: mínima, moderada, profunda e anestesia geral.

A sedação mínima (denominada anteriormente de sedação consciente) é definida como “uma mínima depressão do nível de consciência do paciente, produzida por métodos farmacológicos, que mantém a habilidade do paciente de respirar de forma automática e independente, e responder normalmente à

estimulação física e ao comando verbal. Embora a função cognitiva e a coordenação possam ser modestamente prejudicadas, as funções ventilatórias e cardiovasculares não são afetadas”.

Em outras palavras, o medicamento e/ou técnica utilizada para a sedação mínima deve garantir uma margem de segurança ampla, suficiente o bastante para nunca levar à perda da consciência não intencional (ADA, 2007).

Além da experiência do profissional, a seleção da técnica apropriada de sedação mínima deve ser baseada no nível de ansiedade do paciente, devendo ser individualizada de acordo com o tempo de duração do procedimento, necessidade de se elevar o limiar de dor ou de produzir amnésia anterógrada (Giovannitti & Trapp, 1991)

Na clínica odontológica, as drogas ansiolíticas são empregadas como pré-medicação anestésica em pacientes ansiosos ou apreensivos. Sua eficácia é variável, dependendo das propriedades farmacológicas da droga escolhida, entre outros fatores (Medeiros *et al.*, 2003), com riscos mínimos para os pacientes (ASA, 2002).

Segundo Lauven (1990), as propriedades farmacológicas que caracterizam uma droga ideal para a sedação mínima são: 1. rápido início de ação e pronta recuperação; 2. nível de sedação previsível; 3. relação dose-efeito bem estabelecida; 4. ampla margem de segurança clínica; 5. risco mínimo de causar depressão cardiorrespiratória; e 6. promover boa atividade ansiolítica e amnésia anterógrada.

A técnica de sedação mínima pela inalação da mistura de óxido nitroso e oxigênio atende à maioria destes requisitos, além de promover analgesia relativa (sem, entretanto, dispensar o uso da anestesia local). As grandes vantagens desta técnica sobre a sedação mínima com os benzodiazepínicos (BDZ) dizem respeito ao rápido início de ação, controle da profundidade da sedação e pronta recuperação, sem prejuízos às atividades normais dos pacientes, após deixarem o consultório (Cogo *et al.*, 2006; Malamed, 2010).

Nas concentrações empregadas na clínica odontológica, o óxido nitroso é seguro, não acarretando efeitos adversos ou tóxicos ao fígado, rins, encéfalo, sistemas cardiovascular e respiratório. Tem como desvantagens: custo do equipamento e dos gases, demanda de maior espaço físico no consultório, necessidade de cooperação do paciente, treinamento da equipe e risco ocupacional a longo prazo (Malamed, 2010).

Entretanto, no Brasil, a sedação mínima pela inalação da mistura de óxido nitroso e oxigênio ainda é pouco adotada pelos cirurgiões-dentistas, em virtude dos custos com equipamentos e com o curso teórico-prático de habilitação para a execução da técnica, conforme resolução do Conselho Federal de Odontologia, (Andrade, 2006).

Assim, a sedação mínima pela administração de drogas por via oral é a técnica mais empregada em odontologia, pela facilidade de administração, disponibilidade, segurança e baixo custo, além de requerer monitoramento mínimo quando são utilizadas doses adequadas (Dionne, 1998; Haas, 2000). Nesta modalidade de sedação, as drogas do grupo dos benzodiazepínicos são as mais empregadas em todo o mundo (Cogo *et al.*, 2006; Malamed, 2010).

### **2.3 Benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos são amplamente utilizados na clínica médica e odontológica, pela sua seletividade e margem de segurança clínica (Yagiela *et al.*, 2011), proporcionando respostas quase sempre favoráveis em quadros de ansiedade, medo ou fobia (Goodman & Gilman, 2010).

A identificação de sítios de ligação específicos para os BDZ em estruturas do sistema nervoso central (SNC), como o sistema límbico, tornou possível a compreensão do seu mecanismo de ação. Essas drogas facilitam a ação do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) ao se ligarem a sítios específicos localizados nos receptores GABA<sub>A</sub>. A ativação do receptor GABA<sub>A</sub> induz um aumento na frequência de abertura dos canais de cloreto (Cl<sup>-</sup>) da membrana dos neurônios, elevando o influxo desse ânion para dentro das células, o que resulta, em última

análise, na hiperpolarização, diminuição da propagação de impulsos excitatórios e redução, assim, da ansiedade (Loeffler, 1992; Rang *et al.*, 2003). Portanto, os BDZ são moduladores alostéricos positivos dos receptores GABA<sub>A</sub>, por potencializarem sua função ao induzir uma mudança conformacional no receptor, permitindo um aumento de afinidade do mesmo pelo GABA, que como se sabe, é o maior neurotransmissor inibitório do SNC (Tan *et al.*, 2011).

Além do GABA<sub>A</sub>, existem outros tipos de receptores, os receptores GABA<sub>B</sub> e o GABA<sub>C</sub>, que são insensíveis à ação dos benzodiazepínicos (Tan *et al.*, 2011).

Os receptores GABA<sub>A</sub> são canais de íons ligados por ligantes, seletivos de cloreto, fisiologicamente ativados pelo GABA. Esses receptores constituem-se de uma combinação de cinco subunidades derivadas de sete principais famílias ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \pi$  e  $\theta$ ), muitas das quais possuem múltiplas isoformas, como as subunidades  $6\alpha$ ,  $3\beta$  e  $3\gamma$ , que já foram observadas no sistema nervoso dos mamíferos. Essas diferentes isoformas de subunidades são expressas de acordo com a especificidade regional e num tipo específico de células, originando assim uma gama de combinações e, por consequência, diversas composições de receptores (Ramerstorfer *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2011).

No SNC, 43% dos receptores GABA<sub>A</sub> são constituídos de subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$  e  $\gamma 2$  (Tan *et al.*, 2011), com a estequiometria de dois  $\alpha$ , dois  $\beta$  e um  $\gamma$  (Olsen & Sieghart, 2008; Tan *et al.*, 2011).

Os BDZ possuem um sítio específico de ligação presente na maioria dos receptores GABA<sub>A</sub>. A ligação dos BDZ ocorre em um bolso formado pelas subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$  (Ernst *et al.*, 2003; Tan *et al.*, 2011) que é distinto do sítio de ligação do agonista (GABA) que situa-se entre uma subunidade  $\alpha$  e uma  $\beta$  (Smith & Olsen, 1995; Tan *et al.*, 2011).

Esses receptores são moduladores responsáveis pela regulação da vigilância, ansiedade, tensão muscular, atividade epileptogênica e das funções de memória, além de ser o mediador da inibição sináptica rápida, sendo a base para a farmacoterapia de várias doenças do SNC (Rudolph & Möhler, 2006; Ramerstorfer *et al.*, 2011).

Os BDZ, ao atuarem especificamente nos receptores GABA<sub>A</sub>, promovem efeito ansiolítico, sedativo-hipnótico, amnésico, anticonvulsivante e relaxante muscular, todos clinicamente úteis (Madrioli *et al.*, 2008; Yagiela *et al.*, 2011).

Além destas propriedades farmacológicas desejáveis, os BDZ apresentam um perfil de desenvolvimento mais lento de dependência física e psíquica, e menor número de interações farmacológicas, se comparados aos barbitúricos (Felpel, 2000; Armonia *et al.*, 2001; Rang *et al.*, 2003).

Os BDZ possuem alto índice terapêutico. Ao interagirem com os receptores GABA<sub>A</sub>, podem aumentar ou reduzir a continuidade das atividades GABAérgicas, ou seja, dependem do neurotransmissor endógeno (GABA) para produzir seus efeitos farmacológicos (Sieghart, 1995). Diferenciam-se de outros depressores do SNC por possuírem um antagonista específico, o flumazenil, capaz de reverter quadros de superdosagem dos BDZ, o que lhes garante maior segurança clínica (Yagiela *et al.*, 2011).

A ação dos BDZ é praticamente limitada ao SNC, embora mínimos efeitos cardiovasculares sejam observados, como uma discreta diminuição da pressão arterial e do esforço cardíaco. No sistema respiratório, podem diminuir o volume de ar corrente e a frequência respiratória, justificando a recomendação de serem empregados com precaução em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência respiratória (Salazar, 1999).

Este grupo de medicamentos apresenta baixa incidência de efeitos adversos, particularmente em tratamentos de curta duração, como ocorre na clínica odontológica. Uma pequena porcentagem dos pacientes (particularmente crianças e idosos) pode apresentar os chamados “efeitos paradoxais”, ou seja, o inverso da sedação esperada, mesmo quando são empregadas baixas dosagens. Tais efeitos são representados por excitabilidade, irritabilidade e agressividade (Oreland, 1987).

Todos os BDZ produzem algum grau de sedação e sonolência (Loeffler, 1992). No entanto, diferem em seletividade e, portanto, a utilidade clínica de cada fármaco varia consideravelmente, pois se supõe que subunidades específicas do

receptor GABA<sub>A</sub> sejam responsáveis pelas diferentes propriedades farmacológicas destas drogas (Goodman & Gilman, 2010; Tan *et al.*, 2011).

Um critério a ser considerado na escolha de um BDZ diz respeito as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, visto que as diferenças na absorção, distribuição e eliminação são responsáveis por substanciais variações nos efeitos clínicos desejados (Jackson & Johnson, 2002), e determinantes para a escolha da droga (Andrade, 2006).

Segundo Goodman & Gilman (2010), os BDZ são classificados de acordo com a meia-vida de eliminação: assim, temos os de ação ultrarrápida, de ação curta (meia-vida menor que 6h), ação intermediária (meia-vida de 6 a 24h) e os de ação prolongada (meia-vida maior que 24h). Na Tabela 1 estão contidos os principais BDZ de uso odontológico, com algumas de suas características.

Tabela 1. Perfil farmacológico dos benzodiazepínicos mais comumente empregados na clínica odontológica.

Nome Genérico	Início de ação (min)	Meia-vida plasmática (h)	Duração de ação
<b>Diazepam</b>	45-60	20-50	Prolongada
<b>Lorazepam</b>	60-120	12-20	Intermediária
<b>Alprazolam</b>	60-90	12-15	Intermediária
<b>Midazolam</b>	30-60	1-3	Curta
<b>Triazolam</b>	30-60	1,5-5	Curta

Fonte: Andrade (2006)

Todos os benzodiazepínicos são bem absorvidos por via oral e têm alta lipossolubilidade. Essa lipossolubilidade difere entre os compostos e interfere diretamente no início de ação, bem como no acúmulo do fármaco na gordura corporal. Isto prolonga o tempo de meia-vida de alguns fármacos como o diazepam (Goodman & Gilman, 2010; Yagiela, 2011).

Os BDZ são biotransformados no fígado por diferentes isoformas do citocromo P450 (Madrioli *et al.*, 2008), sendo eliminados como conjugados de glicuronídeo na urina. Entretanto, muitos deles são convertidos em metabólitos ativos, aumentando o tempo de meia-vida do fármaco (Rang & Dale, 2006; Goodman & Gilman, 2010; Yagiela, 2011).

Os BDZ e seus metabólitos ativos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, numa taxa de ligação que varia de cerca de 70% para o alprazolam a quase 99% para o diazepam (Goodman & Gilman, 2010).

## **2.4 Alprazolam**

O alprazolam é um benzodiazepínico comumente empregado no tratamento da ansiedade generalizada e na síndrome do pânico (Pecknold *et al.*, 1988). No primeiro caso, a dose de 0,5 mg de alprazolam, duas vezes ao dia, mostrou-se mais eficaz (Bertolino *et al.*, 1989).

As maiores concentrações plasmáticas do alprazolam são obtidas 1 a 2 horas após a administração, com duração de ação de 12 a 15 horas (Malamed, 2010). Para o tratamento da ansiedade, é recomendado o uso das dosagens de 0,5 a 0,75 mg em adultos, e de 0,25 a 0,5 mg em idosos (Matear & Clarke, 1999).

Os efeitos ansiolíticos do alprazolam (1,5 a 3 mg/dia) foram comparados aos do diazepam (15 a 30 mg/dia), sendo evidenciado que o grupo tratado com alprazolam apresentou menor incidência e/ou reduzida intensidade de efeitos colaterais. Os autores concluíram que o alprazolam pode ser utilizado como ansiolítico em pacientes ambulatoriais, por apresentarem boa tolerância, eficácia ansiolítica e grande margem de segurança clínica (Davison *et al.*, 1983).

Dados obtidos de 42 estudos sobre distúrbios de ansiedade confirmam que o alprazolam é um ansiolítico eficaz, apresentando uma eficácia igual ou maior que de outros BDZ com os quais foi comparado: bromazepam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam e oxazepam (Jonas & Cohon, 1993).

Os efeitos do alprazolam sobre a função cognitiva, psicomotora e na memória foram examinados por Vermeeren *et al.* (1995), nas dosagens de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg. A dose de 0,25 mg não afetou nenhum dos parâmetros mensurados, enquanto que as doses de 0,5 mg e 1 mg produziram déficit significativo. No entanto, sinais evidentes de sedação surgem a partir de doses de 0,5 mg de alprazolam e se tornam mais consistentes e intensos com doses de 1 mg.

Um achado interessante com relação à sedação de pacientes com desordens cardiovasculares é o de que o alprazolam 0,5 ou 1 mg, se comparado a um placebo ou lorazepam 2 mg, reduz significativamente as concentrações plasmáticas de epinefrina, por suprimir a atividade das glândulas suprarrenais (Van den Berg *et al.*, 1996).

Coldwell *et al.* (1997) delinearum um estudo para identificar a dose ideal de alprazolam, que reduzisse a ansiedade associada à cirurgia oral sem causar amnésia anterógrada. Concluíram, porém, que as doses necessárias de alprazolam para produzir diminuição da ansiedade durante cirurgias orais (0,5 mg e 0,75 mg) também acarretavam este tipo de efeito colateral.

A eficácia do alprazolam foi investigada em pacientes com moderado a alto grau de ansiedade antecipatória à cirurgia oral e foi demonstrado que este BDZ promove um bom controle da ansiedade após 90min de sua administração, sem diferença estatística entre as dosagens de 0,25 mg e 1 mg (Wolf *et al.*, 2003).

Foi calculado um índice ansiolítico para os BDZ orais capaz de identificar um BDZ mais seletivo para atividade ansiolítica. O alprazolam na dosagem de 0,5 mg, segundo esse índice, tem a segunda maior atividade ansiolítica dentre os BDZ. Esse alto efeito redutor de ansiedade associado às suas propriedades farmacocinéticas, constitui-se em uma possível alternativa ao midazolam como pré-medicação em pacientes cirúrgicos ambulatoriais (Ansseau *et al.*, 1984).



## 2.5 Midazolam

O midazolam foi sintetizado em 1975 e inicialmente empregado como hipnótico (indutor do sono fisiológico). Passou a ser usado na sedação pré-cirúrgica ou previamente a procedimentos diagnósticos curtos, como a broncoscopia, gastroscopia, cateterismo cardíaco, etc., como também na indução de anestesia geral (Loeffler, 1992), quase sempre pela via intravenosa.

Quando administrado por via oral, o midazolam é rapidamente absorvido, atingindo sua concentração máxima após 30 minutos, com duração de efeito de aproximadamente 2 a 4 horas (Hartgraves & Primosch, 1994; Dionne, 1998), sendo que as doses empregadas na sedação pré-operatória em odontologia variam de 7,5 a 15 mg em adultos (O'boyle *et al.*, 1987).

Com o intuito de validar o uso do midazolam como pré-medicação em cirurgias oftálmicas, sob anestesia local, foram empregadas duas dosagens de midazolam (7,5 e 15 mg), comparadas ao diazepam e placebo, todos eles administrados por via oral, 1 hora antes da intervenção. Como resultado, o nível de ansiedade aumentou levemente com o placebo, diminuiu significativamente com 10 mg de diazepam e mais marcantemente com 7,5 e 15 mg de midazolam (Lanz *et al.*, 1987).

Gallardo *et al.* (1994), num estudo duplo-cego com o uso de placebo, em 32 crianças não cooperativas, demonstraram que uma dose de 7,5 mg de midazolam, administrada por via oral, promoveu um nível de sedação adequado 30min após sua administração.

Em um estudo realizado com 60 mulheres divididas em dois grupos, em que um grupo recebeu 10 mg de midazolam IM e o outro 15 mg de diazepam IM. Diatta *et al.* (1991) verificaram que cerca de 30 minutos após a administração das drogas, 100% das pacientes que receberam midazolam estavam sedadas, em contraste com os 67% das que receberam diazepam. A amnésia foi observada em 67% das pessoas que receberam o midazolam, sendo esta frequência bem superior à dos que receberam o diazepam.

Da mesma forma que nos adultos, o midazolam administrado por via oral, na dosagem de 0,5 mg/kg de peso corporal, 10min antes do procedimento cirúrgico, também produz significativa amnésia anterógrada em crianças, ou seja, o esquecimento dos fatos durante o pico de ação da droga (Kain *et al.*, 2000).

Biro *et al.* (1997) avaliaram os efeitos psicológicos, bem como os efeitos colaterais do midazolam quando empregado como pré-medicação oral, em 80 pacientes adultos ASA I e ASA II, nas doses de 3,75, 7,5, 11,25 ou 15 mg, comparado a um placebo, demonstrando que a dose de 7,5 mg de midazolam mostrou a melhor relação entre os efeitos desejáveis e não desejáveis.

Ong *et al.* (2004), por sua vez, observaram, num estudo duplo cego, que o tratamento com midazolam por via IV (0,09 mg/kg), além da ação ansiolítica, promove um efeito redutor da dor após exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos.

A eficácia do efeito ansiolítico-sedativo do midazolam e a diminuição do estresse pré, trans e pós-operatório também foram demonstradas por Jerjes *et al.* (2005).

O midazolam é praticamente isento de efeitos adversos. Porém, quando empregado em altas doses, especialmente em injeções rápidas por via intravenosa, pode produzir hipoventilação e hipoxemia associada. Esta depressão respiratória tem sido relatada em adultos, mas tem sido também reportada em crianças, ainda que em menor número. (Loeffler, 1992; Kupietzky & Houpt, 1993).

## **2.6 Oximetria de pulso**

A hipóxia é uma condição que pode eventualmente surgir em pacientes submetidos a cirurgias buco-maxilo-faciais, durante ou imediatamente após o procedimento. Essa situação requer providências e o cirurgião-dentista poderá detectar e evitar estas situações de forma precoce ou no início de sua ocorrência, por meio da oximetria de pulso (Polido & Oliveira, 1998).

O oxímetro de pulso é um aparelho capaz de detectar e calcular a diferença de absorção da luz entre a hemoglobina oxigenada (oxiemoglobina) e a hemoglobina reduzida (deoxiemoglobina), de uma determinada amostra (Johnson, 1994; Gandy, 1995; Nunes, 1998; Polido & Oliveira, 1998; Chaia *et al.*, 2002).

O método utilizado na oximetria é o da espectrofotometria, que se fundamenta na lei de Lambert-Beer, que estabelece que a intensidade da luz transmitida através de uma solução depende da concentração do soluto. Dois comprimentos de onda de luz diferentes são utilizados. Um feixe de luz visível, vermelha (600 nm) e outro de luz infravermelha (900 a 940 nm). A luz infravermelha é absorvida pela oxiemoglobina e passa livremente pela deoxiemoglobina; a luz vermelha, ao contrário, é absorvida pela deoxiemoglobina e passa livremente pela oxiemoglobina (Gandy, 1995; Nunes, 1998).

Segundo estes autores, a luz é emitida a partir de dois fotodiodos emissores de luz (LED – *light emitting diodes*), que ficam situados em um lado de um sensor. Um fotodetector e um microprocessador, colocados no outro lado do sensor, gravam as alterações das quantidades de luz vermelha e infravermelha absorvidas. O sensor é posicionado em um leito vascularizado, geralmente na falange distal.

A quantidade de luz que chega ao detector fotossensível altera-se à medida que o sangue pulsa através do leito vascular, porque as quantidades relativas da hemoglobina e oxiemoglobina mudam com o volume adicionado de sangue arterial. A cada comprimento de onda, a diferença na absorção causada pelo pulso arterial é medida, cancelando os efeitos de outras estruturas, como a pele, tecidos moles, ossos e sangue venoso, que são capazes de absorver a luz. Dessa forma, somente os valores do oxigênio arterial são medidos (Nunes, 1998).

Uma estimativa numérica da saturação de oxigênio da hemoglobina é, então, mostrada no visor do aparelho. Como medida de segurança, os aparelhos podem produzir sinais visuais e auditivos para alertar o profissional sobre alterações no pulso e na oxigenação (Gandy, 1995; Nunes, 1998).

### **3 PROPOSIÇÃO**

Este trabalho teve por objetivo avaliar, de forma comparativa, a eficácia ansiolítica e segurança clínica do alprazolam 0,5 mg e midazolam 7,5 mg, administrados por via oral, em pacientes ASA I e ASA II, submetidos a cirurgias implantodônticas ambulatoriais.

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 Local da pesquisa**

A pesquisa foi realizada nas dependências do centro cirúrgico da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, do Departamento de Diagnóstico Oral, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição (protocolo 116/2009), cujo certificado consta do Anexo.

### **4.2 Características gerais da amostra**

Foram selecionados 50 voluntários, de ambos os gêneros, na faixa etária de 28 a 69 anos, que procuraram voluntariamente o Serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/Unicamp, com indicação para a colocação de implantes dentários, sendo agendados para tal intervenção. Foram considerados voluntários aqueles indivíduos que, após tomarem conhecimento de todos os aspectos da pesquisa, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução nº 196/96 do CONEP/MS. O convite para participação na pesquisa foi feito por meio de comunicação oral.

#### **Critérios de inclusão**

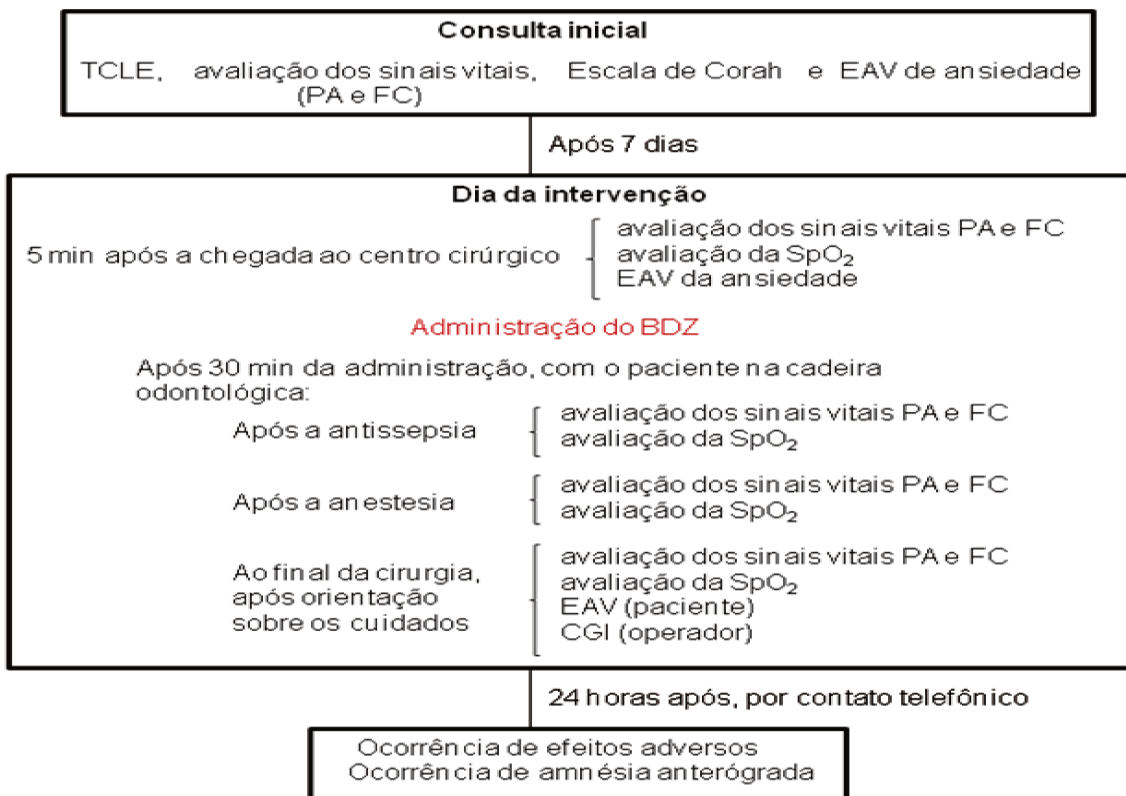
- indivíduos saudáveis (ASAI);
- portadores de hipertensão arterial, sob tratamento médico, com a doença controlada (ASA II);
- desdentados totais ou parciais (maxila e/ou mandíbula), com indicação para a colocação de implantes dentários;
- aptidão em fornecer consentimento por escrito.

#### **Critérios de exclusão**

- presença de processos inflamatórios ou infecciosos bucais;
- gestantes ou lactantes;

- portadores de insuficiência respiratória ou DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica);
- condições consideradas como contraindicações absolutas para a implantodontia: infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico recente, prótese valvar recentemente implantada, distúrbios psiquiátricos, imunodepressão, terapia antineoplásica ou tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa (Hwang & Wang, 2006).
- história do uso de analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, ansiolíticos, sedativos, antidepressivos ou anticonvulsivantes, nos 15 dias que antecederam o dia agendado para a intervenção;
- contraindicação a qualquer dos fármacos empregados neste estudo;
- história de hipersensibilidade aos fármacos em estudo;
- história de abuso de álcool etílico ou drogas ilícitas.

#### 4.3 Delineamento geral e descrição dos procedimentos experimentais



As cirurgias de colocação de implantes foram realizadas por 5 cirurgiões-dentistas, com grau de experiência similar, alunos do Programa de Pós-Graduação da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, que adotaram a mesma técnica preconizada pela Área.

Como protocolo farmacológico, todos os voluntários, indistintamente, receberam um comprimido com 4 mg de dexametasona (*Decadron® – Prodome Química e Farmacêutica Ltda.*) para ser tomado, por via oral, uma hora antes do início da intervenção, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e o edema pós-operatório (Andrade, 2006). A profilaxia antibiótica cirúrgica não foi empregada em nenhum caso.

No dia agendado para a cirurgia, 30 minutos antes dos procedimentos de antisepsia, os voluntários receberam um comprimido de midazolam 7,5 mg (*Dormonid®, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.*) ou um comprimido de alprazolam 0,5 mg (*Frontal® – Laboratórios Pfizer Ltda. Indústria Farmacêutica*), via oral, constituindo os dois grupos experimentais da pesquisa.

**Tratamentos:** Os comprimidos dos benzodiazepínicos foram previamente codificados como **protocolo 1 ou protocolo 2**, sendo oferecidos aos sujeitos da pesquisa de forma aleatória, identificados apenas após a análise final dos resultados da mesma. Portanto, os cirurgiões responsáveis pela intervenção e os próprios voluntários, não tiveram conhecimento prévio de qual tratamento farmacológico estava sendo empregado, caracterizando o estudo como duplo cego.

**Antissepsia:** a antissepsia intrabucal foi feita por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,2% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*). Para a antissepsia extrabucal, foi empregada solução aquosa de digluconato de clorexidina a 2% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*). Além disso, foram obedecidos todos os outros cuidados de rotina para a manutenção da cadeia asséptica.

**Anestesia local:** foi empregada a solução de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, (*Alphacaína – DFL Química e Farmacêutica Ltda.*), por bloqueio regional e/ou infiltração, em função da região operada (maxila ou mandíbula), obedecida a dose máxima deste anestésico, com base no peso corporal dos voluntários.

**Colocação dos implantes:** constatada a anestesia local, foi iniciada a cirurgia de colocação de um ou mais implantes na maxila ou mandíbula, obedecendo aos protocolos recomendados pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, já referida.

**Cuidados pós-operatórios:** Após a cirurgia, em ambiente domiciliar, foi recomendada a higienização da região operada, com a orientação adicional do sujeito da pesquisa a fazer bochecho com 15 mL de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*), a cada 12 horas, até a consulta de retorno para a remoção da sutura, após 7 dias. Os voluntários também foram orientados quanto às medidas hemostáticas locais, cuidados na alimentação, restrição de esforço físico e outras recomendações de rotina indicadas neste tipo de intervenção (vide Apêndice 1).

Como medicação analgésica de suporte, prescreveu-se dipirona sódica 500 mg (*medicamento genérico*) na posologia de um comprimido a cada 4 horas, pelo período de 24 horas pós-operatórias. Ao final da intervenção, os voluntários foram dispensados, com acompanhante.

#### **4.5 Avaliação do grau de ansiedade dos voluntários**

Por ocasião da consulta inicial, uma semana antes do dia agendado para a intervenção, foi empregada a Escala de Ansiedade de Corah (1969), que consiste de um questionário com 4 perguntas, cada uma com 5 alternativas de resposta, que procura avaliar os sentimentos, sinais e reações dos pacientes relacionados ao tratamento odontológico. Cada alternativa de resposta recebeu uma determinada pontuação, de 1 a 5, sendo que, ao final, os pacientes foram classificados quanto ao grau de ansiedade com base na somatória destes pontos



(Apêndice 2). A terminologia empregada nas questões foi adaptada para melhor compreensão por parte dos sujeitos da amostra (Quintana-Gomes Jr., 2002).

Ainda na consulta inicial (*basal*), após a assinatura do TCLE, foi empregada uma Escala Analógica Visual (EAV), composta por um traço horizontal de 100mm, com os seguintes dizeres nas suas extremidades (tranquilo, relaxado e muito ansioso, perto do pânico), na qual os voluntários foram orientados a assinalar um traço vertical, para demonstrar seu estado emocional naquele momento.

---

tranquilo	muito ansioso
relaxado	perto do pânico

A mesma escala foi empregada para avaliar a ansiedade dos voluntários no dia agendado para a intervenção, por ocasião da chegada ao centro cirúrgico, antes da tomada da medicação ansiolítica (Inicial) e ao final do procedimento, após a orientação dos cuidados pós-operatórios (final).

#### **4.6 Avaliação da qualidade da sedação mínima**

A eficácia dos ansiolíticos testados, comparados entre si (protocolo 1 ou protocolo 2), foi avaliada pelo operador após o término da cirurgia, por meio de uma escala de 7 pontos, denominada *Clinical Global Impression*, ou simplesmente CGI, (De White *et al.*, 2002), que continha o seguinte escore:

0 = tranquilo, relaxado;

1 = apreensivo;

2 = levemente ansioso;

3 = moderadamente ansioso;

4 = ansiedade evidente;

5 = ansiedade severa;

6 = ansiedade muito severa.

#### 4.7 Avaliação dos sinais vitais

A pressão arterial sanguínea (PA) e frequência cardíaca (FC) foram avaliadas por ocasião da consulta inicial (basal), e reavaliadas no dia do procedimento cirúrgico, em mais 4 tempos distintos: 5 minutos após a chegada ao ambulatório cirúrgico e antes da administração do BDZ (inicial), após a antisepsia, imediatamente após os procedimentos de anestesia e ao término da intervenção (final). Para a avaliação da PA e FC, foi empregado um monitor digital de pulso (Omrom HEM 609, Healthcare Inc., Illinois, EUA).

O teor de saturação arterial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foi avaliado no dia do procedimento cirúrgico, nos mesmos 4 momentos descritos para avaliação da PA e FC. Empregou-se o oxímetro de pulso MD 300 (Beinjing Choice Electronic Technology Co. Ltd®, P.R. China), para esta monitoração, conforme ilustrado na Figura 1.



Figura 1 - Oxímetro de pulso posicionado na falange distal do dedo indicador, e a estimativa numérica da saturação de oxigênio da hemoglobina mostrada no visor do aparelho. O dispositivo também avalia a frequência cardíaca (bpm).

#### 4.8 Avaliação dos efeitos adversos

Por meio de contato telefônico, 24 horas após a intervenção, os voluntários foram estimulados a relatar os efeitos colaterais que poderiam estar associados ao uso dos benzodiazepínicos, anotados pelo pesquisador no protocolo de pesquisa.

*Você sentiu ou notou algum dos seguintes efeitos ou reações?*

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> tontura                 | <input type="checkbox"/> sonolência               |
| <input type="checkbox"/> agitação                | <input type="checkbox"/> relaxamento muscular     |
| <input type="checkbox"/> coceira, urticária      | <input type="checkbox"/> alucinações ou fantasias |
| <input type="checkbox"/> outros: descrever ..... |   |

#### **4.9 Avaliação da amnésia anterógrada**

Neste mesmo contato telefônico, 24 horas após a intervenção, foi investigada a ocorrência de amnésia anterógrada, por uma escala de 5 pontos (Quintana-Gomes Jr, 2002), em resposta à seguinte pergunta:

*Com relação aos eventos ocorridos no dia da cirurgia, do que você se lembra?*

0 = de tudo

1 = da maioria dos acontecimentos

2 = de um fato específico ou pontual

3 = de quase nada

4 = de absolutamente nada

#### **5.0 Forma de análise dos resultados**

Os dados foram tratados estatisticamente, por meio da aplicação de diferentes testes: Teste t não pareado, Qui-Quadrado, Mann-Whitney, Teste t e Kruskal-Wallis. Para aplicá-los foi empregado o software estatístico BioEstat 5.0 para Windows®.

## 5 RESULTADOS

Após o tratamento estatístico dos dados, os códigos pré-estabelecidos para os tratamentos foram quebrados, mostrando que o protocolo 1 consistiu da administração oral do midazolam 7,5 mg e o protocolo 2, do alprazolam 0,5 mg.

Os dados demográficos da amostra são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados demográficos da amostra, em função do tratamento.

	<b>Alprazolam</b>	<b>Midazolam</b>
Gênero	16 (f) e 9 (m)	16 (f) e 9 (m)
Faixa etária (anos)	50,2±10,5	52,0±9,6
Peso corporal (kg)	72,2±11,9	66,7±11,0

Não foram observadas diferenças significativas (Teste t não pareado,  $p=0,5256$ ), entre a média das idades dos sujeitos para os grupos alprazolam (50,2±10,5 anos) e midazolam (52,0±9,6 anos), mostrando que esta variável não interferiu com os resultados do estudo. Da mesma forma, não houve diferença estatística (Teste t não pareado,  $p=0,0929$ ), com relação ao peso médio dos indivíduos de ambos os grupos: alprazolam (72,2±11,9 kg) e midazolam (66,7±11,0 kg).

A Tabela 3 mostra a proporção relativa de sujeitos classificados como ASA I e II no estudo. Foi possível observar que não houve diferenças significativas (Teste do Qui-Quadrado,  $p=1,0000$ ) entre os dois grupos.

Tabela 3 - Proporção de pessoas classificadas como ASA I e II, em função dos grupos.

	<b>Alprazolam</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Total</b>
<b>ASA I</b>	14 (56%)	15 (60%)	29 (58%)
<b>ASA II</b>	11 (44%)	10 (40%)	21 (42%)
<b>Total</b>	25 (100%)	25 (100%)	50 (100%)

A Tabela 4 mostra a localização e o número de implantes instalados, bem como o tempo necessário ao procedimento.

Tabela 4 – Localização, número de implantes e tempo de duração da cirurgia, em função dos tratamentos.

	<b>Alprazolam</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>	<b>Teste</b>
<b>Localização</b>	Mandíbula	12 (48%)	13 (52%)	0,8841	Qui-Quadrado
	Maxila	12 (48%)	12 (48%)		
	Maxila e	1 (4%)	-		
	Mandíbula		1 (2%)		
<b>Número de implantes</b>	1 a 2	15 (30%)	17 (34%)	0,6695	Mann-Whitney
	3 a 4	5 (10%)	4 (8%)		
	5 a 7	5 (6,7%)	4 (5,3%)		
<b>Duração (min) (média±DP)</b>	71,7±33,4	66,7±33,5		0,597	Teste t

Como pode ser observado na Tabela 4, nenhum dos fatores analisados: localização, número de implantes e duração do procedimento, mostrou diferenças significantes ( $p > 0,05$ ) entre os grupos.

A Figura 2 mostra a distribuição relativa do número de voluntários, com relação ao grau de ansiedade, avaliado pela escala de Corah.

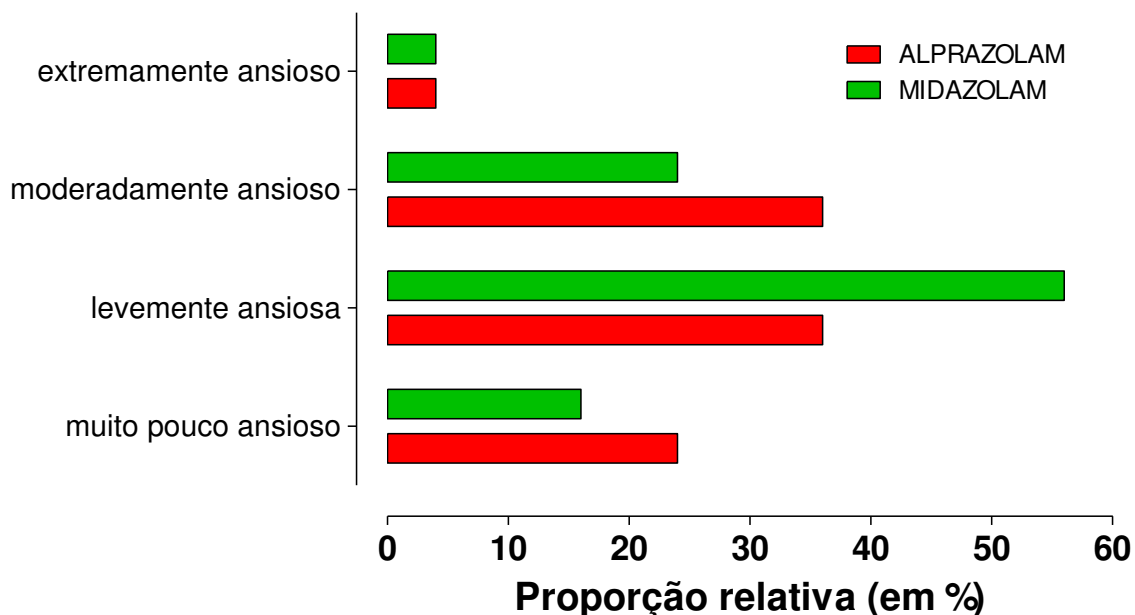


Figura 2 - Distribuição relativa do número de voluntários, com relação ao grau de ansiedade avaliado pela Escala de Corah, em função dos tratamentos.

A análise dos dados revelou que não houve diferenças estatísticas entre os valores das respostas ao teste de Corah (Mann-Whitney,  $p=0.5283$ ) e nem entre as distribuições das classificações de ansiedade (Qui-Quadrado,  $p=0.3649$ ), em função do tratamento (as proporções relativas — “extremamente ansioso” e “moderadamente ansioso”— foram consideradas como uma só para efeito de cálculo).

A Figura 3 mostra a distribuição das medidas obtidas na Escala Analógica Visual (EAV) em função dos tempos observados e tratamentos. Não houve diferenças estatisticamente significantes (Mann-Whitney,  $p>0,05$ ) entre os grupos, considerando isoladamente cada momento da avaliação. Entretanto, considerando os grupos separadamente, foi possível observar que no dia da intervenção, os voluntários estavam mais ansiosos que nos demais tempos de avaliação. Da mesma forma, na avaliação final, ao término do procedimento, o grau de ansiedade apresentou o menor valor se comparado aos demais momentos, independentemente do tratamento ( $p<0,05$ ).

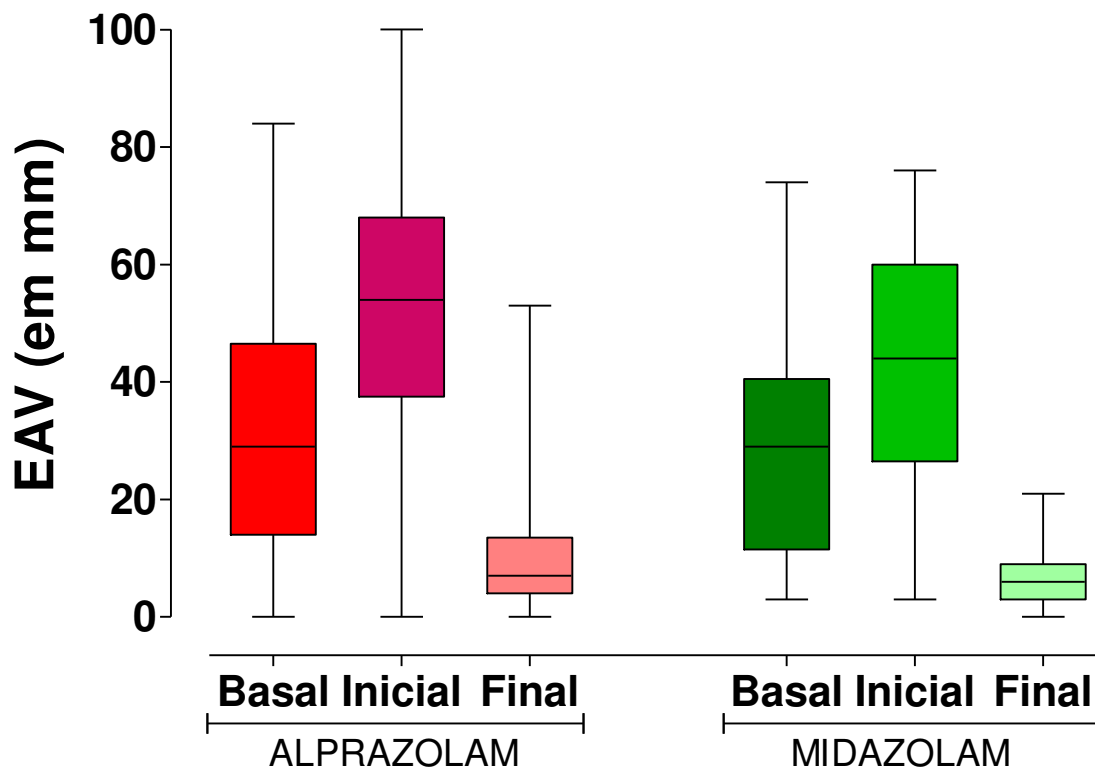


Figura 3 - Distribuição das medidas (em mm) obtidas com a EAV nos 3 momentos de avaliação, em função dos tratamentos (A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo).

As Figuras 4, 5 e 6 mostram, respectivamente, os valores da pressão arterial (sistólica e diastólica), frequência cardíaca e pressão parcial de oxigênio, obtidos nos diversos tempos de avaliação, em função do tratamento.

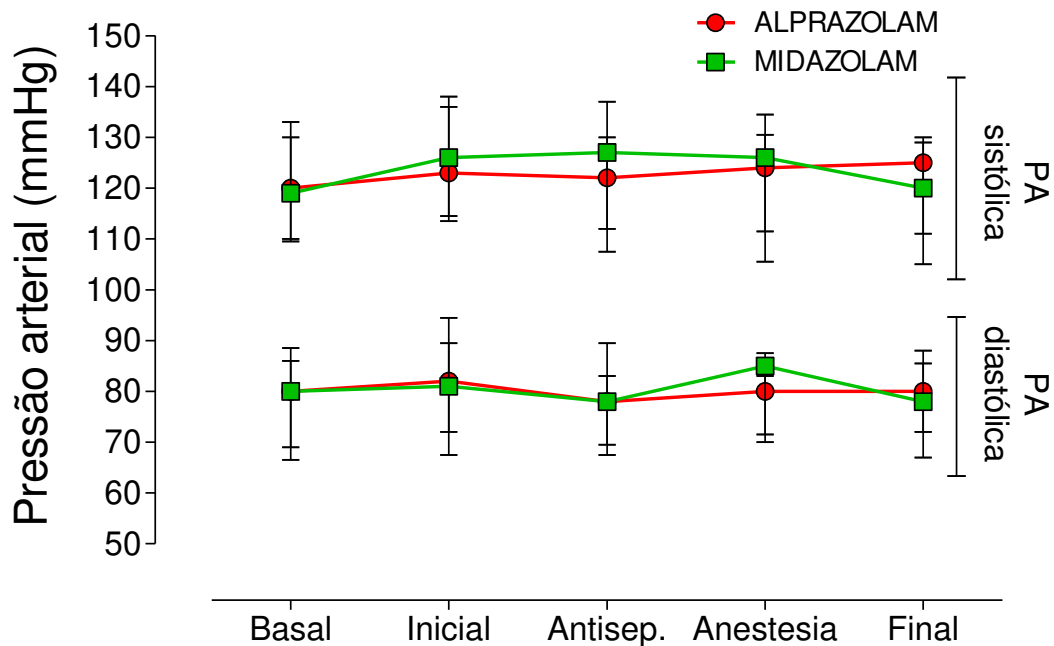


Figura 4 – Valores da PA (sistólica e diastólica), obtidas nos cinco momentos de avaliação (média e desvio padrão, em mm Hg), em função do tratamento.

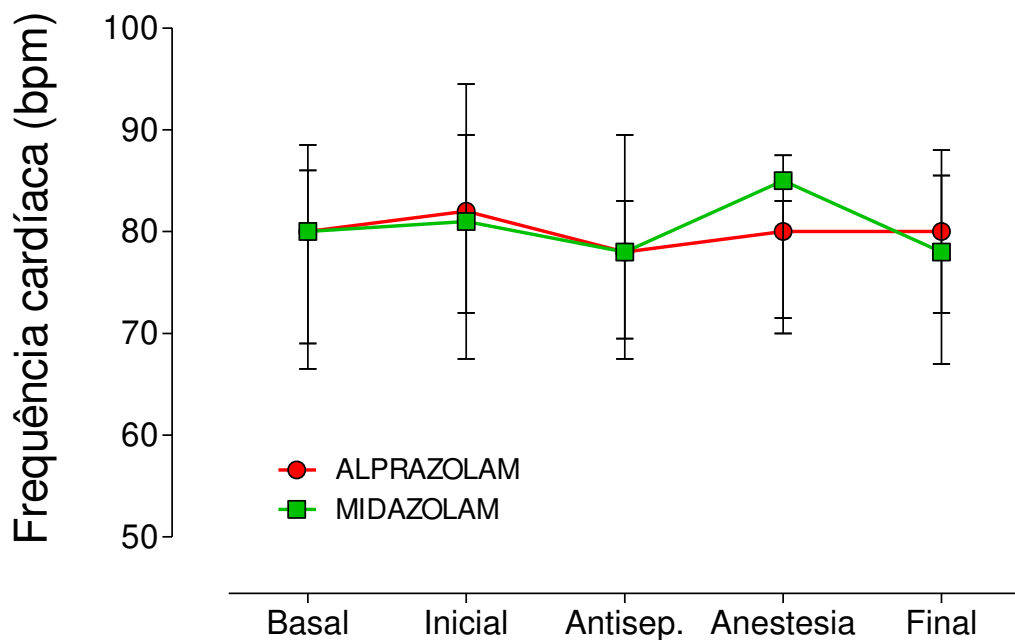


Figura 5 - Valores da frequência cardíaca (média e desvio padrão, em bpm), obtidas nos cinco momentos de avaliação, em função do tratamento.



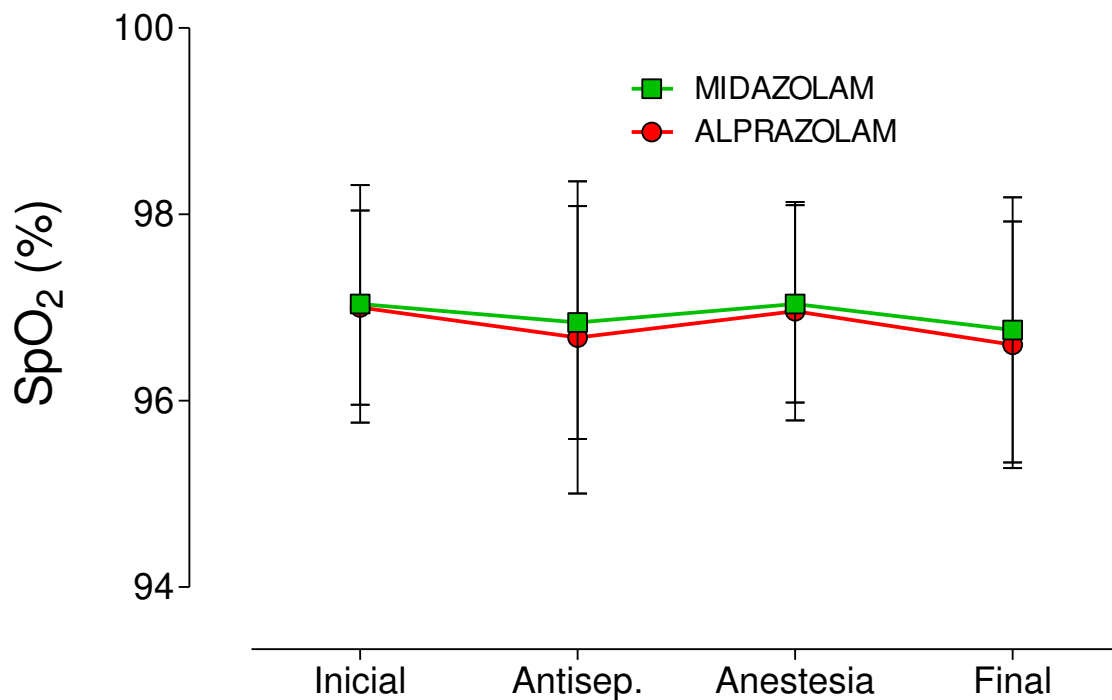


Figura 6 - Pressão parcial de oxigênio (média e desvio padrão, em %), obtida em quatro momentos operatórios, em função dos grupos em estudo.

Foi possível observar pelo teste de Kruskal-Wallis que não houve diferenças estatísticas entre os momentos de avaliação e nem entre os grupos considerando as pressões sistólica ( $p= 0,933$ ) e diastólica ( $p= 0,9177$ ), frequência cardíaca ( $p= 0,4265$ ) e pressão parcial de oxigênio ( $p= 0,9368$ ). Além disso, nenhum desses parâmetros se situou fora dos limites fisiológicos aceitáveis.

A Tabela 5 mostra os resultados da avaliação do comportamento dos voluntários, por parte do operador, por meio da escala *Clinical Global Impression* (CGI). A análise estatística dos valores de CGI não mostrou diferença significativa entre os tratamentos (Mann-Whitney,  $p=0,4788$ ).

Tabela 5 - Proporção relativa das respostas ao CGI obtido no estudo.

<b>CGI</b>	<b>ALPRAZOLAM</b>	<b>MIDAZOLAM</b>	<b>Total</b>
<b>0</b>	19 (76%)	22 (88%)	41 (82%)
<b>1</b>	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
<b>2</b>	2 (8%)	0 (0%)	2 (4%)
<b>3</b>	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)
<b>4</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)

Finalmente, no que diz respeito à ocorrência de amnésia anterógrada, não houve diferença entre os tratamentos, pois não ocorreu nenhum caso no grupo do alprazolam e apenas três pacientes (12%) relataram não lembrar da maioria dos acontecimentos no grupo do midazolam.

Quanto à incidência de outros efeitos colaterais, que podem ser considerados como adversos, a sonolência foi o único efeito relatado, por três sujeitos de cada grupo, sem diferença entre si.

## 6 DISCUSSÃO

Ao iniciar este capítulo, é interessante destacar as possíveis variáveis que poderiam prejudicar a interpretação dos resultados da pesquisa. Pode-se afirmar que, comparados os grupos alprazolam e midazolam, não houve diferenças estatisticamente significantes entre a média das idades e peso corporal médio dos voluntários, bem como em relação à localização, número de implantes e tempo de duração do procedimento.

A ansiedade, objeto primordial de estudo desta pesquisa, é uma condição associada a diversos fatores etiológicos, intrínsecos e extrínsecos, que tornam difícil sua avaliação, pois pode gerar dados empíricos a partir de conceitos abstratos. No entanto, sendo a mensuração um componente essencial da pesquisa científica, o uso de questionários de avaliação da ansiedade em odontologia, com o intuito de qualificá-la e quantificá-la, já se encontra bem estabelecido para esta finalidade.

A classificação dos sujeitos da pesquisa com base no grau de ansiedade ao tratamento odontológico foi obtida por intermédio da Escala de Corah, aplicada na consulta inicial, por ocasião do agendamento da intervenção cirúrgica. Pôde-se constatar que esta Escala é de fácil aplicação, permitindo adaptações na tradução das perguntas e respostas do questionário para a língua nativa, o que está de acordo com vários autores que a empregaram em seus ensaios, demonstrando sua validade e confiabilidade na obtenção dos resultados (Humphris *et al.*, 2000; Newton & Buck, 2000; Berggren *et al.*, 2000; Hakeberg *et al.*, 2001; Maggiras & Locker, 2002; Bergdahl & Bergdahl, 2003; Marcolino *et al.*, 2007; Torriani *et al.*, 2008).

O midazolam é bastante estudado para uso como pré-medicação ansiolítica em pacientes submetidos a cirurgias odontológicas (Ong *et al.*, 2000), sendo amplamente utilizado para esse fim (Lanz *et al.*, 1987; Diatta *et al.*, 1991; Bremerich & Hierl, 1995; Runes & Strom, 1996; Kain *et al.*, 2000; Jerjes *et al.*, 2005), constituindo-se, portanto, na droga de referência do presente estudo.

O outro benzodiazepínico avaliado, o alprazolam, muito empregado na clínica médica para o tratamento de distúrbios de ansiedade generalizada, tem também demonstrado bom desempenho na maioria dos estudos que investigam sua eficácia como ansiolítico em odontologia, apesar do menor número de ensaios clínicos da literatura (Coldwell *et al.*, 1997; Quintana-Gomes Jr, 2002; De Witte *et al.*, 2002; Wolf *et al.*, 2003).

Devido à comprovada atividade ansiolítica do midazolam e alprazolam, já comparados a um placebo, optou-se na presente pesquisa por avaliar apenas o desempenho dos dois fármacos, de forma comparativa, dispensando-se a formação de um terceiro grupo de voluntários tratados com placebo.

Além da eficácia, objetivou-se também avaliar a segurança clínica dos ansiolíticos citados. Para se avaliar possíveis alterações na função respiratória e prevenir possíveis alterações do nível de oxigênio, foi utilizada a oximetria de pulso, que consiste numa forma de monitoramento prática e não invasiva. O dispositivo empregado para avaliar a SpO<sub>2</sub> também permitiu a avaliação contínua da frequência cardíaca dos voluntários, durante todas as fases pré-determinadas no protocolo de pesquisa.

Constatou-se neste estudo que, por ocasião da consulta inicial, 34% dos voluntários foram classificados como moderadamente ou extremamente ansiosos, em relação ao procedimento cirúrgico a que iriam se submeter, com base na pontuação obtida pela aplicação da Escala de Corah. Estes achados se aproximam dos encontrados por outros autores, que têm mostrado que a ansiedade ao tratamento odontológico acomete de 2,5% a 20% da população adulta (Corah, 1969; Vassend, 1993; Maggiras & Locker, 2002).

A eficácia do efeito ansiolítico das drogas testadas foi avaliada pelo operador no dia da intervenção, após o término da mesma, por meio da Escala CGI (De Witte *et al.*, 2002). Os resultados indicam que os voluntários aparentavam estar tranquilos e relaxados no transcorrer da cirurgia, durante a vigência dos efeitos tanto do alprazolam quanto do midazolam (76% e 88%, respectivamente). É interessante notar que se forem considerados apenas os voluntários

classificados inicialmente pela Escala de Corah como moderadamente ou extremamente ansiosos, em torno de 70% dos mesmos tiveram sua ansiedade controlada, independentemente do tratamento.

Diante disso, pode-se admitir que ambos os fármacos produziram o efeito ansiolítico esperado na grande maioria dos pacientes, evidenciando sua eficácia no controle da ansiedade, confirmando os resultados de outros autores com o midazolam (Biro *et al.*, 1997; Jerjes *et al.*, 2005) e alprazolam (Coldwell *et al.*, 1997; Wolf *et al.*, 2003).

Devido à subjetividade da avaliação do grau de ansiedade, procurou-se investigar também a opinião dos sujeitos da pesquisa, por meio de uma Escala Analógica Visual (Hargreaves, 1988), para comparar os níveis de ansiedade relatados pelos indivíduos nos diferentes tempos pré-estabelecidos. Isto encontra suporte no conceito de Coldwell *et al.* (1997), para os quais a quantificação do grau de ansiedade não pode prescindir de avaliações psicológicas e auto-relatos, e mesmo assim, continuará sendo uma avaliação pouco sensível.

Os dados revelaram que não houve diferença entre as auto-sensações, quando da comparação entre os tratamentos. Já considerando individualmente cada tempo de avaliação, encontrou-se uma redução significativa dos níveis de ansiedade, tendo o maior valor ocorrido na chegada ao centro cirúrgico e o menor valor na dispensa dos voluntários (De Witte *et al.*, 2002).

Em situações de ansiedade e dor, a liberação de catecolaminas pelas adrenais provoca constrição das artérias, aumentando a pressão arterial sanguínea. Por sua ação nos receptores adrenérgicos cardíacos, também promove elevação da frequência cardíaca (Brand & Abraham-Inpijn, 1996), podendo afetar a hemodinâmica (Niwa *et al.*, 2006) e produzir mudanças cardiocirculatórias em graus variados, não detectáveis clinicamente (Silvestre *et al.*, 2001).

A análise dos parâmetros cardiocirculatórios durante procedimentos odontológicos têm sido objeto de estudo para muitos pesquisadores. Na presente

pesquisa, foram avaliados e comparados alguns destes parâmetros, para se investigar a ação e/ou influência do alprazolam e midazolam sobre os mesmos.

A comparação dos valores das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC), nos diferentes tempos de avaliação, não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos e nem individualmente. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Faraco *et al.* (2003) e Jerjes *et al.* (2005), que avaliaram os efeitos do diazepam e midazolam, respectivamente, sobre os parâmetros cardiocirculatórios em pacientes submetidos a tratamentos odontológicos.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes da pressão parcial de oxigênio entre os momentos operatórios e nem entre os grupos, mantendo-se dentro dos limites fisiológicos durante todo o experimento. Estes resultados reforçam o conceito de que as alterações respiratórias são mínimas e transitórias, quando os benzodiazepínicos são empregados por via oral (Jerjes *et al.*, 2005).

Como consta do protocolo de pesquisa, os pacientes foram questionados sobre a possível ocorrência de amnésia anterógrada (esquecimento dos fatos que ocorreram durante o pico de concentração plasmática da droga), um efeito observado em pacientes sedados com os benzodiazepínicos, especialmente com o midazolam (Brophy *et al.*, 1982; Ong *et al.*, 2004). Muitos o consideram como um efeito desejável em procedimentos cirúrgicos, outros como efeito adverso, pois ao mesmo tempo em que pode ser benéfica, principalmente em crianças, a amnésia anterógrada prejudica a assimilação das recomendações pós-operatórias por parte dos pacientes (Loeffler, 1992).

A ocorrência de amnésia anterógrada foi evidente em apenas três voluntários tratados com o midazolam, que não se lembraram da maioria dos acontecimentos ligados ao ato cirúrgico, quando indagados no dia seguinte à intervenção. Este achado aproxima-se dos resultados do ensaio clínico conduzido por Jerjes *et al.* (2005), no qual todos os sujeitos da amostra relataram ter a memória intacta após a administração de 7,5 mg de midazolam. Isto talvez possa

ratificar o conceito de que a amnésia anterógrada causada pelo midazolam é dose-dependente, pois também já foi demonstrado que 15 mg de midazolam, por via oral, resulta em um aumento significativo na incidência deste efeito colateral (Lanz *et al.*, 1987; Biro *et al.*, 1997).

Da mesma forma, nenhum dos voluntários do presente estudo relatou alterações da memória quando tratados com o alprazolam, resultado que encontra suporte nos experimentos de Franssen *et al.* (1993) e De Witte *et al.* (2002), que também não observaram qualquer efeito amnésico com o uso deste ansiolítico. Ao contrário, é discordante do conceito de Coldwell *et al.* (1997), que são da opinião de que não se obtém um efeito exclusivamente ansiolítico sem prejuízo sobre a memória dos voluntários, quando se emprega o alprazolam. Cumpre salientar que estes autores empregaram métodos de avaliação distintos do empregado no presente estudo.

Quando questionados sobre a incidência de efeitos adversos, três pacientes de cada grupo relataram apenas muita sonolência após a intervenção. Em termos práticos, isto não interferiu negativamente no curso da cirurgia, constituindo-se, até certo ponto, num efeito desejável, pois indiretamente “obrigou” os voluntários a manter repouso absoluto no período pós-operatório imediato.

O alprazolam é considerado como um ansiolítico de início de ação intermediária, ao contrário do midazolam, que apresenta início rápido (Loeffler, 1992; Cogo *et al.* 2006). Apesar de não ter sido avaliado, pressupõe-se que o início da ação ansiolítica do alprazolam tenha sido próximo ao do midazolam, pois ambos os BDZ foram administrados 30 minutos antes do procedimento, com eficácia similar. Futuros ensaios poderão confirmar ou não esta observação, empregando-se outra metodologia.

Segundo Loeffler (1992), o benzodiazepínico ideal para uso por via oral, deve possuir as seguintes propriedades: rápido início de ação (de 30 a 60 minutos); curta duração (até 60 minutos); rápida velocidade de eliminação (menor que 8 horas); não gerar metabólitos ativos; pequenas doses para produzir os efeitos desejáveis e alto índice terapêutico de segurança.

O triazolam é o único benzodiazepínico que atende praticamente aos seis critérios acima citados e, desta forma, seria a droga de escolha para uso em procedimentos odontológicos, especialmente em pacientes geriátricos (Matear & Clarke,1999). Entretanto, o triazolam deixou de ser comercializado no Brasil, havendo expectativa de sua reintrodução no mercado farmacêutico. Enquanto isto não acontece, o midazolam e alprazolam continuam sendo os ansiolíticos de primeira escolha para a sedação mínima na clínica odontológica, pois suas propriedades se aproximam bastante dos critérios exigidos para o benzodiazepínico ideal.

Nesta direção, acredita-se que a presente investigação tenha contribuído para consolidar a eficácia de ambas as drogas, além de mostrar seu alto índice terapêutico de segurança.

Sugere-se que futuros trabalhos com estes benzodiazepínicos sejam direcionados para avaliar a sedação mínima de pacientes pertencentes às categorias ASA II e ASA III, em procedimentos eletivos ou de urgência odontológica.



## **7 CONCLUSÃO**

Comparativamente, os benzodiazepínicos alprazolam 0,5 mg e midazolam 7,5 mg, administrados por via oral, são clinicamente seguros e reduzem a ansiedade de indivíduos submetidos a cirurgias implantodônticas ambulatoriais, de forma similar.

## REFERÊNCIAS\*

1. Abrahamsson KH, Berggren U, Hallberg L, Carlsson SG. Dental phobic patients' view of dental anxiety and experiences in dental care: a qualitative study. *Scand J Caring Sci.* 2002; 16: 188-96.
2. American Dental Association. Guidelines for the Use of Sedation and General Anesthesia by Dentists. ADA. 2007.
3. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002; 96:1004-17.
4. Andrade, ED, Ranali J. Emergências médicas em odontologia. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.21-25.
5. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2006.
6. Armonia PL *et al.* Ansiedade e medo – terapêutica medicamentosa. *Rev Odontol Univ Santo Amaro.* 2001; 6(1-2): 31-34.
7. Bergdahl M, Bergdahl J. Temperament and character personality dimensions in patients with dental anxiety. *Eur J Oral Sci.* 2003; 111(2): 93-98.
8. Berggren U, Pierce CJ, Eli I. Characteristics of adult dentally fearful individuals. A cross-cultural study. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108(4): 268-274.
9. Bertolino A, Mastucci E, Porro V, Corfiati L, Palermo M, Ecari U, Ceccarelli G. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. *J Int Med Res.* 1989; 17(5):455-60.
10. Biro P, Weidmann G, Pietzsch S, Alon E, Brugger P. The dose-dependent effects of oral premedication with midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1997; 32(11): 672-7.

---

\*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

- 11.Brand, H.S.; Abraham-Inpijn, L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(3): 245-252.
- 12.Bremerich A, Hierl T. Conscious midazolam sedation in third molar surgery – aspects of post-operative patient evaluation. *Acta Stomatol. Belg.* 1995; 92(3): 101-4.
- 13.Brophy T, Dundee JW, Heazelwood V, Kwar P, Varghese A, Ward M. Midazolam, a water-soluble benzodiazepine, for gastroscopy. *Anaesth Intensive Care.* 1982; 10(4): 344-7.
- 14.Canakçi CF, Canakçi V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138: 1563-1573.
- 15.Chaia A *et al.* Análise da média aritmética da pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante as cirurgias de terceiros molares inclusos sob anestesia local e sedação prévia. *Rev Bras Implant.* 2002; 8(4).
- 16.Cogo K, Bergamaschi CC, Yatsuda R, Volpato MC, Andrade ED. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. *Rev Odontol Univ Sao Paulo.* 2006; 18(2): 181-8.
- 17.Coldwell SE, Milgrom P, Getz T, Ramsay DS. Amnestic and anxiolytic effects of alprazolam in oral surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(10): 1061-70.
- 18.Corah, N.L. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res.* 1969; 48: 596.
- 19.Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc.* 1978; 97: 816-819.
- 20.Costa SM, Moraes ABA. Medo em odontologia: um estudo com escolares. *Rev Bras Odontol.* 1994; 51(5): 26-31.
- 21.Davison, K.; Farguharson, R. G.; Khan, M. C.; Majid, A. A double blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of anxious out-patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1983; 80(4): 308-10.

22. Dental Health Advisor, 1987. In: Malamed SF. Sedation: a guide to patient management. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2003.
23. De Witte JL, Alegret C, Sessler DI, Cammu G. Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a comparison with oral midazolam. *Anesth Analg*. 2002; 95(6): 1601-6.
24. Diatta, B.; Kempf, J.; Demazieres, J.; Gaye, M; Seck, M; Saissy, J. M. A comparison of midazolam and diazepam in premedication using the intramuscular route. *Cah. Anesthesiol*. 1991; 39(1): 15-8.
25. Dione R. Oral Sedation. *Compend Contin Educ Dent*. 1998; 19(9): 868-70.
26. Dionne RA, Gordon SM, McCullagh LM, Phero JC. Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. *J Am Dent Assoc*. 1998; 129(2): 167-73.
27. Ernst M, Brauchart D, Boresch S, Sieghart W. Comparative modeling of GABA<sub>A</sub> receptors: limits, insights, future developments. *Neuroscience*. 2003; 119: 933–943.
28. Erten H, Akarslan ZZ, Bodrumlu E. Dental fear and anxiety levels of patients attending a dental clinic. *Quintessence Int*. 2006; 37: 304-310.
29. Faraco FN, Armonia PL, Simone JL, Tortamano N. Assessment of cardiovascular parameters during dental procedures under the effect of benzodiazepines: a double blind study. *Braz Dent J*. 2003; 14(3): 215-9.
30. Felpel LP. Drogas ansiolíticas e relaxantes musculares de ação central. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 161-176.
31. Franssen C, Hans P, Brichant JF, Noirot D, Lamy M. Comparison between alprazolam and hydroxyzine for oral premedication. *Can J Anaesth*. 1993 Jan;40(1):13-7.
32. Friedman N. Iatrosedation: the treatment of fear in dental patient. *J Dent Educ*. 1983; 47(2): 91-95.

33. Gallardo F, Cornejo G, Borie R. Oral midazolam as premedication for the apprehensive child before dental treatment. *J Clin Pediatr Dent.* 1994; 18(2): 123-7.
34. Gandy SR. The use of pulse oximetry in Dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1995; 126(9): 1274-1278.
35. Giovannitti JA, Trapp LD. Adult sedation: oral, rectal, IM, IV. *Anesth Prog.* 1991; 38: 154-171.
36. Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 11. Ed. Porto Alegre: A MGH Editora; 2010.
37. Graeff FG *et al.* *Neurobiologia das doenças mentais.* 5. ed. São Paulo: Lemos Editora; 1999. p.109-144.
38. Gregori C, Homem MGN. Procedimentos pré, trans e pós-operatórios em cirurgia buco-dento-alveolar. In : GREGORI C. São Paulo: Sarvier; 1996. p.26-32.
39. Guzeldemir E, Toygar HU, Cilasun U. Pain perception and anxiety during scaling in periodontally healthy subjects. *J Periodontol.* 2008; 79(12): 2247-2255.
40. Haas DA. Tratamento do medo e da ansiedade. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Farmacologia e terapêutica para dentistas.* 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.587.
41. Hakeberg M, Hägglin C, Berggren U, Carlsson SG. Structural relationships of dental anxiety, mood, and general anxiety. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59(2): 99-103.
42. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth.* 1988; 61(5):611-6.
43. Hartgraves PM, Primosch RE. An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC J Dent Child.* 1994; 61(3): 175-81.
44. Houaiss A. *Dicionário Houaiss da língua portuguesa.* São Paulo: Editora Objetiva; 2001.

45. Humphris GM, Freeman R, Campbell J, Tuutti H, D'Souza V. Further evidence for the reliability and validity of the modified dental anxiety scale. *Int Dent J.* 2000; 50(6): 367-370.
46. Hwang D, Wang H-L. Medical contraindications to implant therapy; part I: absolute contraindications. *Implant Dent.* 2006; 15(4): 353-360.
47. Jackson DL, Johnson BS. Conscious sedation for dentistry: risk management and patient selection. *Dent Clin North Am.* 2002; 46: 767-780.
48. Jerjes W, Jerjes Wk, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood Pj, Kattan M, Hopper C. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(5):564-70.
49. Johnson PL. Pulse oximetry signals local anesthetic-induced methemoglobinemia. *Anesth Prog.* 1994; 41: 11-12.
50. Jonas JM, Cohon MS. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54: 25-45.
51. Julius S, Jamerson K, Gudbrandsson T, Schork N. White coat hypertension: a follow-up. *Clin Exp Hypertens.* 1992; 14(1-2): 45-53.
52. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, Krivutza DM, Alexander G, Wang SM, Reznick JS. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology.* 2000; 93(3): 676-84.
53. Kanegane K, Penha SS, Borsatti MA, Rocha RG. Ansiedade ao tratamento odontológico em atendimento de urgência. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37(6): 786-92.
54. Kanegane K, Penha SS, Borsatti MA, Rocha RG. Ansiedade ao tratamento odontológico no atendimento de rotina. *RGO.* 2006; 54(2): 111-114.
55. Klages U, Ulusoy O, Kianifard S, Wehrbein H. Dental trait anxiety and pain sensitivity as predictors of expected and experienced pain in stressful dental procedures. *Eur J Oral Sci.* 2004; 112: 477-483.

56. Klatchoian DA. A relação dentista-paciente. In: Klatchoian DA, organizador. Psicologia Odontopediátrica. São Paulo: Santos; 2002. p. 13-27.
57. Kleinknecht RA, Klepac RK, Alexander LD. Origins and characteristics of fear of dentistry. J Am Dent Assoc. 1973; 86: 842-848.
58. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. Int J Paediatr Dent. 2007; 17: 391-406.
59. Kupietzky A, Houpt MI. Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. Pediatr Dent. 1993;15(4):237-241.
60. Lanz E, Schäfer M, Brünisholz V. Midazolam (Dormicum) as oral premedication for local anesthesia. Anaesthesist. 1987; 36(5): 197-202.
61. Lauven PM. Pharmacology of drugs of conscious sedation. Scan J Gastroenterol Suppl. 1990; 179: 1-6.
62. Liddell A, Gosse V. Characteristics of early unpleasant dental experiences. J Behav Ther Exp Psychiatry. 1998; 29: 227-237.
63. Locker D, Liddell A, Shapiro D. Diagnostic categories of dental anxiety: a population-based study. Behav Research and Therapy. 1999; 37: 25-37.
64. Loeffler PM. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. J Oral Maxillofac Surg. 1992; 50: 989-997.
65. Maggiriias J, Locker D. Psychological factors and perceptions of pain associated with dental treatment. Community Dent Oral Epidemiol. 2002; 30: 151-159.
66. Malamed SF. Knowing your patients. J Am Dent Assoc. 2010; 141 Suppl 1: 3S-7S.
67. Medeiros PJ *et al.* Cirurgia dos dentes inclusos – extração e aproveitamento. São Paulo: Editora Santos; 2003. p. 9-14.
68. Malamed SF. Sedation: a guide to patient management. 5. Ed. Mosby Elsevier; 2010.

69. Maloney WJ, Weinberg MA. Implementation of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System in Periodontal Practice. *Journal of Periodontology* 2008;79(7): 1124-1126.
70. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(8): 827-44.
71. Marcolino JAM et al. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007; 57(1):52-62.
72. Matear DW, Clarke D. Considerations for the use of oral sedation in the institutionalized geriatric patient during dental interventions: a review of the literature. *Spec Care Dentist.* 1999; 19(2): 56-63.
73. Medeiros PJ *et al.* Cirurgia dos dentes inclusos – extração e aproveitamento. São Paulo: Editora Santos; 2003. p. 9-14.
74. Milgron P, Weisntein P. Dental fears in general practice: new guidelines for assessment and treatment. *Int Dent J.* 1993; 43 Suppl 1: 288-293.
75. Moraes ABA. Comportamento e saúde: explorando alternativas. Santo André: ARBytes Editora; 1999. p.61-63.
76. Nathan JE. Behavioral management strategies for young pediatric dental patients with disabilities. *J Dent Child (Chic).* 2001; 68(2): 89-101.
77. Newton JT.; Buck DJ. Anxiety and pain measures in dentistry: a guide to their quality and application. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(10): 1449-1457.
78. Niwa H, Tanimoto A, Sugimura M, Morimoto Y, Hanamoto H. Cardiovascular effects of epinephrine under sedation with nitrous oxide, propofol, or midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(6): 1-9.
79. Novaes MAFP, Romano BW, Lage SG. Internação em UTI. Variáveis que interferem na resposta emocional. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67(2): 99-102.
80. Nunes WA. Oximetria de pulso. In: Terzi RGG. Monitorização respiratória em UTI. São Paulo: Atheneu; 1998. p.273-281.



81. O'Boyle CA, Harris D, Barry H, McCreary C, Bewley A, Fox E. Comparison of midazolam by mouth and diazepam i.v. in outpatient oral surgery. *Br J Anaesth.* 1987; 59(6): 746-754.
82. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function: update. *Pharmacol Rev.* 2008; 60: 243–260.
83. Ong KS, Tan JM, Chong WL, Yeo JF, Lee TL. Use of sedation in dentistry. *Singapore Dent J.* 2000; 23 Suppl1: 14-7.
84. Ong CK, Seymour RA, Tan JM. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98(5): 1289-93.
85. Oosterink FM, de Jongh A, Aartman IH. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116: 44-51.
86. Oreland L. The benzodiazepines. A pharmacological overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987; 32(88): 13-6.
87. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45(5): 429-36.
88. Pereira LHM, Ramos DLP, Crossato E. Ansiedade e dor em odontologia – enfoque psicofisiopatológico. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1995; 49(4): 285-290.
89. Polido WD, Oliveira FAM. O uso do oxímetro de pulso em odontologia. *RGO.* 1998; 46(4): 197-200.
90. Possobon RF, Carrascoza KC, Moraes ABA, Costa Junior AL. O tratamento odontológico como gerador de ansiedade. 2007; 12(3): 609-616.
91. Quintana-Gomes Jr V. Avaliação de um protocolo farmacológico para prevenção da infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia. [tese de doutorado]. Piracicaba – Faculdade de Odontologia de Piracicaba; 2002.

92. Ramacciato JC, Motta RHL, Quintana-Gomes Júnior V. Guia de estudo: emergências médicas em Odontologia. Campinas: Mundi Brasil; 2006.
93. Ramerstorfer J, Furtmüller R, Sarto-Jackson I, Varagic Z, Sieghart W, Ernst M. The GABA<sub>A</sub> Receptor  $\alpha+\beta$ - Interface: A Novel Target for Subtype Selective Drugs. *J Neurosci*. 2011; 31(3): 870-7.
94. Rang HP, Dale MM, Ritter P. Farmacologia. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
95. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*. 2000; 84: 65-75.
96. Rocha RG. Ansiedade e medo no tratamento odontológico: como controlá-los? In: Dotto CA, Antoniazzi JH. *Opinion Makers – Terapêutica medicamentosa*; 2002.p. 84-89.
97. Rosa AL, Salata LA. Medida da ansiedade em pacientes submetidos à cirurgia bucal. *Rev Odontol Univ São Paulo*. 1998; 2(2): 77-80.
98. Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1): 18-23.
99. Runes, J.; Strom, C. Midazolam intravenous conscious sedation in oral surgery. A retrospective study of 372 cases. *Swed Dent J*. 1996; 20(1-2): 29-33.
100. Salazar A. Anestesia general y sedación en odontologia. *Acta Odontol Venez Caracas*. 1999; 32(2): 67-74.
101. Sanikop S, Agrawal P, Patil S. Relationship between dental anxiety and pain perception during scaling. *J Oral Sci*. 2011; 53(3): 341-8.
102. Sieghart W. Structure and pharmacology of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes. *Pharmacol Rev*. 1995; 47: 181–234.
103. Silegy T, Kingston RS. An overview of outpatient sedation and general anesthesia for dental care in california. *J Calif Dent Assoc*. 2003; 31(5): 405-12.

104. Silvestre FJ, Verdú MJ, Sanchís JM, Grau D, Peñarrocha M. Effects of vasoconstrictors in dentistry upon systolic and diastolic arterial pressure. *Med Oral*. 2001; 6(1): 57-63.
105. Smith GB, Olsen RW. Functional domains of GABA<sub>A</sub> receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1995; 16: 162–168.
106. Smith TA, Heaton LJ. Fear of dental care: Are we making any progress? *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 1101-1108.
107. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA<sub>A</sub> receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*. 2011; 34(4): 188-197.
108. Torriani DD, Teixeira AM, Pinheiro R, Goettems ML, Bonow MLM. Adaptação transcultural de instrumentos para mensurar ansiedade e comportamento em clínica odontológica infantil. *Arquivos em Odontologia*. 2008; 44(4): 17-23.
109. Van Den Berg F, Tulen JH, Boomsma F, Noten JB, Moleman P, Peplinkhuizen L. Effects of alprazolam and lorazepam on catecholaminergic and cardiovascular activity during supine rest, mental load and orthostatic challenge. *Psychopharmacology* 1996; 128(1): 21-30.
110. van Wijk AJ, Hoogstraten J. Experience with dental pain and fear of dental pain. *J Dent Res*. 2005; 84: 947-950.
111. Vassend O. Anxiety, pain and discomfort associated with dental treatment. *Behav Res Ther*. 1993; 31(7): 659-666.
112. Vermeeren A, Jackson JI, Muntjewerff Nd, Quint Pj, Harrison Em, O'hanlon Jf. Comparison of acute alprazolam (0.25, 0.50 And 1.0 mg) effects versus those of lorazepam 2 mg and placebo on memory in healthy volunteers using laboratory and telephone tests. *Psychopharmacology*. 1995; 118(1): 1-9.
113. Wolf DI, Desjardins Pj, Black Pm, Francom Sr, Mohanlal Rw, Fleishaker Jc. Anticipatory anxiety in moderately to highly-anxious oral surgery patients as a screening model for anxiolytics: evaluation of alprazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(1): 51-7.

114. Yagiela JA, Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ, Neidle EA. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 6. ed. Mosby Elsevier; 2011.

## **APÊNDICE 1 – Orientações ao paciente**

### **CUIDADOS ANTES DAS CIRURGIAS**

1. Não tome bebidas alcoólicas no dia da cirurgia.
2. Alimente-se sem restrições quanto ao tipo de alimento\*, porém moderadamente.
3. Evite exercícios físicos exagerados no dia da intervenção.
4. Coloque uma roupa de forma a ficar confortável.
5. Chegue uma hora antes da hora marcada, com um acompanhante.

### **CUIDADOS APÓS AS CIRURGIAS**

#### **Repouso**

1. Faça repouso o maior tempo possível.
2. Ao deitar, mantenha a cabeça mais alta que o restante do corpo.
3. Evite atividades físicas e exposição demasiada ao sol, durante os próximos 2 dias.
4. Evite falar muito.

#### **Alimentação**

1. Não deixe de se alimentar, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa, fria.
2. Alimente-se a cada 2 a 3 horas. Tome água à vontade, pois a hidratação é importante.
2. Não faça movimentos de sucção, como tomar líquidos com ajuda de canudinho.
3. Evite alimentos que possam ferir a área operada.

#### **Cuidados com a ferida**

1. Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto.
2. Algum sangramento poderá ocorrer no restante do dia. Manchas de sangue poderão ser observadas no seu travesseiro, ao acordar.

#### **Higiene bucal**

1. Escove os dentes normalmente, tomando cuidado com a área operada.
2. Escove a língua.

#### **Outros cuidados**

1. Se for fumante, evite fumar pelo menos no dia da cirurgia.
2. Não tome bebidas alcoólicas de nenhuma espécie nos próximos 2 dias.
3. Tome corretamente a medicação receitada.
4. Não tome nenhum medicamento por conta própria.
5. É comum você sentir certo desconforto após acabar os efeitos da anestesia. Porém, no caso de dor, inchaço ou sangramento excessivo, comunique-se com seu dentista para as orientações necessárias.
6. Não deixe de comparecer à consulta de retorno para a remoção dos pontos.

## APÊNDICE 2. Protocolo de pesquisa

Nome .....
Gênero.....Idade..... peso..... raça .....
PA...../..... mmHg      FC..... bpm.....      Sp O2..... %

### Fase I (basal) — Aplicação da Escala de Corah para a classificação do grau de ansiedade:

- A. Se você tiver que se submeter a uma cirurgia bucal **amanhã**, como se sentiria?
- 1 – tudo bem, não me importaria
  - 2 – ficaria ligeiramente preocupado
  - 3 – sentiria um maior desconforto
  - 4 – estaria com medo do que poderá acontecer
  - 5 – ficaria muito apreensivo, não iria nem dormir direito
- B. Quando se encontra na sala de espera, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?
- 1 – tranquilo, relaxado
  - 2 – um pouco desconfortável
  - 3 – tenso
  - 4 – ansioso ou com medo
  - 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal
- C. Quando você já se encontra na cadeira do dentista, aguardando que ele comece a fazer a anestesia local, como se sente?
- 1 – tranquilo, relaxado
  - 2 – um pouco desconfortável
  - 3 – tenso
  - 4 – ansioso ou com medo
  - 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal
- D. Você já se encontra anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar a cirurgia, como se sente ?
- 1 – tranquilo, relaxado
  - 2 – um pouco desconfortável
  - 3 – tenso
  - 4 – ansioso ou com medo
  - 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

**Pontuação:** \_\_\_\_\_

Na avaliação dos resultados, a pontuação obtida neste questionário foi assim interpretada:

Até 5 pontos = muito pouco ansioso

De 6 a 10 pontos = levemente ansioso

De 11 a 15 pontos = moderadamente ansioso

De 16 a 20 pontos = extremamente ansioso

**Classificação :** \_\_\_\_\_

## Protocolo de pesquisa empregado no dia da intervenção

Na sala de espera, após 5 minutos de repouso (sentado), avaliar:

PA...../.....mmHg      FC.....bpm      SpO<sub>2</sub>.....%

Assinalar o protocolo empregado:      1      2

Aguardar 30 minutos

Após a anti-sepsia e imediatamente antes da anestesia local, avaliar:

PA...../.....mmHg      FC.....bpm      SpO<sub>2</sub>.....%

Após a anestesia local , avaliar:

PA...../.....mmHg      FC.....bpm      SpO<sub>2</sub>.....%

Ao término da cirurgia, após as instruções pós-operatórias, avaliar:

PA...../.....mmHg      FC.....bpm      SpO<sub>2</sub>.....%

Região operada:  maxila   mandíbula

Número de implantes colocados: \_\_\_\_\_

Tempo de duração da cirurgia: .....minutos

Retorno agendado para o dia    /    /    —    horas

Perguntar ao operador (logo após o ato cirúrgico)

Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

### Clinical Global Impression (CGI)

0 = relaxado

1 = apreensivo

2 = levemente ansioso

3 = moderadamente ansioso

4 = ansiedade evidente

5 = ansiedade severa

6 = ansiedade muito severa

## AUTO-AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE POR PARTE DO PACIENTE

<b>Paciente nº.....</b>		
<b>Protocolo empregado:</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

1. Logo após a assinatura do TCLE (basal)

---

Tranquilo  
Relaxado

Muito ansioso  
perto do pânico

2. No dia agendado para a intervenção, por ocasião da chegada ao centro cirúrgico

---

Tranquilo  
Relaxado

Muito ansioso  
perto do pânico

3. Ao final da intervenção, após a orientação dos cuidados pós-operatórios.

---

Tranquilo  
Relaxado

Muito ansioso  
perto do pânico



## AVALIAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS E AMNÉSIA ANTERÓGRADA

**Por meio de contato verbal (24 horas após a intervenção)**

*Você sentiu ou notou alguma dos seguintes efeitos ou reações?:*

- ( ) tontura
- ( ) sonolência
- ( ) agitação
- ( ) relaxamento muscular
- ( ) coceira, urticária
- ( ) fantasias
- ( ) outros: descrever .....

*Com relação à cirurgia propriamente dita, do que você se lembra?*

- 0 = de tudo
- 1 = da maioria dos acontecimentos
- 2 = de algum fato ou acontecimento específico
- 3 = de quase nada
- 4 = de absolutamente nada

# ANEXO – Certificado de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

25/11/11

Comitê de Ética em Pesquisa - Certificado



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



### CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Eficácia e efeitos colaterais do alprazolam e midazolam no controle do estresse cirúrgico em implantodontia**", protocolo nº 116/2009, dos pesquisadores Eduardo Dias de Andrade e Ana Paula Guerreiro Bentes, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 11/09/2009.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Efficacy and side effects of alprazolam and midazolam in the reduction of surgical stress in implantodontics: A randomized clinical trial**", register number 116/2009, of Eduardo Dias de Andrade and Ana Paula Guerreiro Bentes, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 09/11/2009.

**Prof. Dr. Pablo Agustín Vargas**  
Secretário  
CEP/FOP/UNICAMP

**Prof. Dr. Jacks Jorge Junior**  
Coordenador  
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores sem qualquer edição.  
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

file:///C:/Users/Ana Paula/Desktop/Comitê de Ética em Pesquisa - Certificado.htm

1/1