UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

VALDIR QUINTANA-GOMES JÚNIOR

AVALIAÇÃO DE UM PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO E CONTROLE DA ANSIEDADE E DA DOR EM IMPLANTODONTIA

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de DOUTOR em Odontologia – Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

PIRACICABA

2002

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

VALDIR QUINTANA-GOMES JÚNIOR

AVALIAÇÃO DE UM PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO E CONTROLE DA ANSIEDADE E DA DOR EM IMPLANTODONTIA

Orientador: Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

Banca Examinadora: Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO
Prof. Dr. ANTÔNIO FERNANDO MARTORELLI DE LIMA
Prof. Dr. THOMAZ WASSALL
Prof^{a}. Dra. FERNANDA LOPES DA CUNHA BIANCHIN

Este exemplar foi devidamente corrigido de acordo com a Resolução CCPG-036/83 ... 23/09/02

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de DOUTOR em Odontologia – Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

PIRACICABA
2002

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
Q45a
V ____ EX ____
TOMBO BC/ 51668
PROC. 16-837-02
C ☐ D ☒
PREÇO R$ 11,00
DATA 06-12-02
Nº CPD ____

CM00176945-4

BIB ID 271546

Ficha Catalográfica

Quintana-Gomes Júnior, Valdir.
Q45a Avaliação de um protocolo farmacológico para prevenção da infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia. / Valdir Quintana-Gomes Júnior. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.
xviii, 182p. : il.

Orientador : Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade.
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

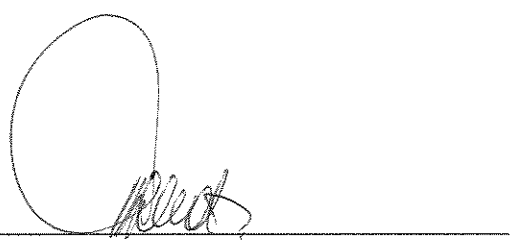
1. Antibióticos. 2. Benzodiazepinas. 3. Corticosteróides. 4. Implantes dentários endoósseos. I. Andrade, Eduardo Dias de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8–6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

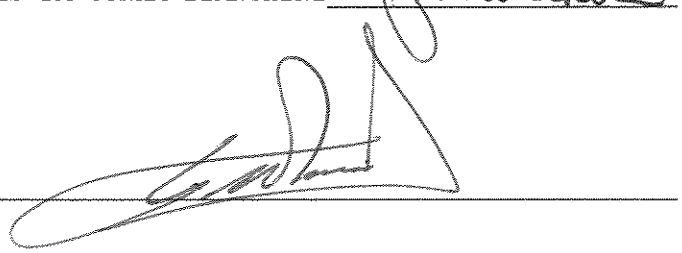
UNICAMP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

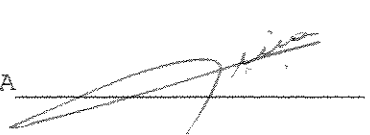
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 30 de Julho de 2002, considerou o candidato VALDIR QUINTANA GOMES JUNIOR aprovado.

1. Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE 

2. Profa. Dra. FERNANDA LOPES DA CUNHA BIANCHINI

3. Prof. Dr. THOMAZ WASSALL 

4. Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO

5. Prof. Dr. ANTONIO FERNANDO MARTORELLI DE LIMA 

BBD 572/02

DEDICATÓRIA

À minha esposa Vanessa, razão de uma nova vida;
À minha filha Laura, que me dá a sensação de eternidade;
Aos meus pais e irmãos, pelo que representam na minha vida;
Aos meus sogros e cunhados, pelo carinho e apoio;
Ao Matheus, pelas alegrias de sempre;
Aos meus verdadeiros amigos;

Dedico este trabalho

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, meu orientador, mestre com autoridade para ser ouvido e respeitado.

Agradeço-lhe pelos grandes ensinamentos, pelas orientações, pelas oportunidades e pelas manifestações de apreço.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao Prof. Dr. **José Ranali**, Professor Titular da Área de Anestesiologia, Farmacologia e Terapêutica, pelos ensinamentos e orientações.

Aos Prof. Dr. **Thales Rocha de Mattos Filho**, pelos ensinamentos, pelas orientações e pelas significativas contribuições ao meu trabalho. Na oportunidade, desejo-lhe muitas felicidades no exercício do cargo de Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao Prof. Dr. **Pedro Luis Rosalen**, Coordenador do Curso de Pós-graduação, à Prof. Dra. **Maria Cristina Volpatto** e ao Prof. Dr. **Francisco Carlos Groppo**, professores da Área de Anestesiologia, Farmacologia e Terapêutica, pelos ensinamentos e orientações.

Aos Professores, Dr. **Thomaz Wassall**, Dr. **Antônio Fernando Martorelli de Lima** e Dra. **Fernanda Lopes da Cunha Bianchin**, pelas significativas contribuições ao meu trabalho.

Ao Centro de Pós-graduação São Leopoldo Mandic – Unicastelo, Campinas-SP, na pessoa do seu Coordenador, Prof. Dr. **Thomaz Wassall**, que me propiciou as condições para a realização do meu estudo.

Aos coordenadores, professores, alunos e funcionários do Curso de Pós-graduação em Implantodontia da Unicastelo – Campinas-SP, pelas oportunidades, experiências e ensinamentos.

Aos pacientes, voluntários do estudo, sem os quais este trabalho não poderia ser realizado.

Ao Exército Brasileiro e à Escola Preparatória de Cadetes do Exército, por terem proporcionado condições que me permitiram persistir na minha formação profissional.

Ao Major **Fernando Martinez**, chefe e amigo, pelas orientações, por compreender minhas dificuldades e pelo seu apoio incondicional à realização do meu curso.

Aos amigos, companheiros de trabalho, **Márcio Fonseca**, **Antônio Pimenta**, **Itairê Andrade**, **Adriana Siqueira**, **Roni Ciolatti**, **Valmir Cardoso** e **Benedito Camargo**, pelo apoio inestimável e por suprirem minhas ausências.

Aos colegas do Curso, que com seu convívio e apoio diminuíram a importância dos meus desacertos.

Às Prof[as].Dr[as] **Maria Inês Fini** e **Maria Elisa Fini**, educadoras à frente de seu tempo, pelos grandes ensinamentos e oportunidades.

Ao Dr. **Salvador Pinheiro**, companheiro de outras jornadas, pela amizade irrestrita e pelos valiosos ensinamentos.

À Sra. **Maria Elisa dos Santos**, Secretária da Área de Anestesiologia, Farmacologia e Terapêutica, pela solicitude e pelo extremo cuidado na gestão da minha vida acadêmica.

À Srta. **Marilene Girello**, Bibliotecária da FOP, pelo auxílio na elaboração desta tese.

A todos aqueles que compartilharam seus conhecimentos ou, de algum modo, deram seu apoio à realização desse trabalho e à conclusão do meu curso.

MUITO OBRIGADO!

SUMÁRIO

p.

LISTAS

LISTA DE TABELAS 1

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS 3

RESUMO 5

ABSTRACT 7

1. INTRODUÇÃO 9

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. IMPLANTODONTIA

2.1.1. Generalidades 13

2.1.2. Osseointegração 14

2.1.3. Implantes Dentais 16

2.1.4. Fatores de Risco de Falhas e Insucessos de Implantes 18

2.1.5. Implantes e Risco de Infecções 25

2.2. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA ANSIEDADE

2.2.1. Ansiedade 31

2.2.2. Sedação 34

2.2.3. Benzodiazepínicos 37

2.2.4. Uso Clínico de Benzodiazepínicos em Odontologia 45

2.2.5. Alprazolam 47

2.3. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA INFECÇÃO

2.3.1. Profilaxia Antibiótica 57

2.3.2. Amoxicilina 64

2.3.3. Uso Profilático de Antibióticos em Implantodontia 68

2.4. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA HIPERALGESIA
2.4.1. Dor Inflamatória Aguda 75
2.4.2. Corticosteróides 77
2.4.3. Betametasona 83
2.4.4. Uso de Corticosteróides em Implantodontia 87

3. PROPOSIÇÃO 91

4. MATERIAL E MÉTODO
4.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES 93
4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS 94
4.3. AVALIAÇÃO DO GRAU DE ANSIEDADE 97
4.4. AVALIAÇÃO DO GRAU DE AMNÉSIA ANTERÓGRADA 101
4.5. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E DA INTENSIDADE DE DOR PÓS-OPERATÓRIA 102
4.6. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA 104
4.7. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS DA MEDICAÇÃO 105

5. RESULTADOS
5.1. DADOS GERAIS 107
5.2. GRAU DE ANSIEDADE E EFICÁCIA DA MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA 109
5.3. EFEITO AMNÉSICO DO ALPRAZOLAM 115
5.4. INCIDÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E EFICÁCIA DA MEDICAÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA 116
5.5. INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA E EFICÁCIA DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA 121
5.6. INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS DA MEDICAÇÃO 122

6. DISCUSSÃO 125

7. CONCLUSÃO 149

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 151

ANEXOS 171

LISTAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipificação da cirurgia, região operada, número de implantes envolvidos, quantidade de solução anestésica empregada e duração do procedimento cirúrgico, por caso clínico 108

Tabela 2: Avaliação do grau de ansiedade, realizada após a anamnese (A) e durante o ato cirúrgico (B) 109

Tabela 3: Evolução do grau de ansiedade do período pré-operatório para o período transoperatório 110

Tabela 4: Avaliação do grau de ansiedade, realizada logo após a medicação (situação C) 111

Tabela 5: Total de escores atribuídos por caso clínico, segundo respostas dos pacientes ao questionário de avaliação do grau de ansiedade 112

Tabela 6: Tabela de interpretação do grau de ansiedade. 113

Tabela 7: Avaliação do grau de ansiedade, realizada no dia subseqüente ao da cirurgia, em alusão ao início do procedimento 114

Tabela 8: Avaliação do grau de amnésia anterógrada 115

Tabela 9: Incidência de dor pós-operatória. 116

Tabela 10: Intensidade da dor pós-operatória relatada após 8 a 12 horas 117

Tabela 11: Avaliação da intensidade da dor pós-operatória após 24 horas 117

Tabela 12: Casos em que a medicação de escape foi utilizada, com indicação do número de comprimidos consumido e do descritor de ausência / presença / intensidade de dor pós-operatória (nos dois períodos avaliados) 119

Tabela 13: Casos em que houve relato de dor, mas os voluntários não fizeram uso da medicação antiálgica prescrita 120

Tabela 14: Sintomatologia indicativa de infecção pós-operatória precoce 121

Tabela 15: Sintomatologia indicativa de reações à medicação 122

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH = hormônio adreno-corticotrópico

Aines = antiinflamatórios não-esteroidais

AMP_C = adenosina mono-fosfato cíclico

Cl^- = íon cloreto

CDD = clordesmetildiazepam

CIM = concentração inibitória mínima

COX = cicloxigenase

et al., = e outros (abreviatura de "et alli")

g = grama (s)

GABA = ácido gama-amino butírico

h = hora (s)

HHA = hipotalâmico-hipofisário-adrenal

IL-1 = interleucina 1

I.M. = intramuscular

kg = kilograma (s)

LT_s = leucotrienos

LTB_4 = leucotrieno B_4

mg = miligrama (s)

μg = micrograma (s)

mL = mililitro (s)

mm = milímetro (s)

n = número de elementos da amostra

PAF = fator de ativação plaquetária

PG_s = prostaglandinas

PMN = polimorfonucleares

RNA_m = ácido ribonucléico mensageiro

SNC = sistema nervoso central

TNF = fator de necrose tecidual

TXA_2 = tromboxano

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade de um protocolo farmacológico baseado na administração por via oral de um benzodiazepínico, de um corticosteróide e de um antibiótico, previamente a cirurgias para instalação de implantes ou para adaptação de *abutments*. Vinte e nove pacientes foram tratados uma hora antes do procedimento cirúrgico com 0,5 mg de alprazolam, para o controle da ansiedade, 4 mg de betametasona, para prevenção da hiperalgesia, e 2 g de amoxicilina, para a prevenção de infecção na ferida cirúrgica. Em relação à ansiedade, 48,3% dos pacientes relataram estar tranqüilos e relaxados ao início do procedimento cirúrgico, enquanto 51,7% relataram desconforto, tensão ou ansiedade/medo. A incidência e intensidade de dor pós-operatória foram avaliadas nas primeiras 24 horas por meio de uma escala verbal com seis descritores. Ausência de dor foi relatada em 62% dos casos. Dentre os pacientes que acusaram dor (38%), esta foi relatada como de intensidade leve (21%) ou moderada (17%). Não foram observados sinais ou sintomas de infecção em nenhum dos casos da amostra. Houve, notavelmente, relato de sonolência, o efeito colateral mais comum dos benzodiazepínicos, em 41,3% dos casos estudados. Conclui-se que o protocolo testado foi bem tolerado pelos pacientes e eficaz na prevenção da hiperalgesia e de infecção pós-operatória. A dose de 0,5 mg de alprazolam tende a reduzir a ansiedade, mas a ansiólise não foi suficente em alguns pacientes.

Palavras-chave: Alprazolam, Amoxicilina, Ansiedade, Betametasona, Dor, Implantes, Infecção.

ABSTRACT

The purpose of this clinical trial was to evaluate efficacy and tolerability of a schedule of oral benzodiazepine, corticosteroid and antibiotic agent, prior to placement or surgical uncovering (second stage) endosseous dental implants. Twenty-nine subjects were treated, one hour preoperatively, with alprazolam-0.5 mg for anxiety control, betamethasone-4 mg for hiperalgesia prevention and amoxicilin-2 g for postoperative infection prevention of the surgical site. In respect to anxiety, patients related be calm, relaxed, in 48,3 % of the cases, whereas in 51,7% there was complaint of discomfort, tension or fear. The measurement of subjective pain incidence and intensity was done by the 6-point behavioral rating scale within 24 h postoperative period. Absence of pain was indicate in 62% of the cases. The subjects that indicated pain (38%), send it mild and moderated intensity, respectively 21% and 17%. The incidence of infection was evaluated by clinical investigation realized into the first week after surgery. There is no evidence of early infection in neither case. Notably, drowsiness, one the most commonly ocurring side effects of the benzodiazepines, was reported by 43% of the patients. These findings indicate that this tested schedule was well tolerated, safe and effective in hiperalgesia and early infection prevention. The alprazolam 0.5 mg doses tended to reduce anxiety, but anxiolisis was not enough in some subjects.

Key Words: Alprazolam, Amoxicilin, Anxiolytic, Betamethasone, Dental Implants, Infection, Pain.

1. INTRODUÇÃO

A descoberta da osseointegração por Branemark e a introdução do seu conceito na prática clínica deflagrou o processo de consolidação de uma nova modalidade terapêutica na Odontologia. A implantodontia emergiu como especialidade que se propunha a resolver problemas que permaneceram insolucionáveis ao longo do tempo, tanto que o recurso do implante dental pode ser considerado o maior avanço a que se chegou no tratamento do edentulismo.

Indivíduos adultos, de faixas etárias mais avançadas, quase sempre portadores de doenças sistêmicas, não raro fazendo uso de medicamentos e motivados a aceitar um tratamento invasivo e dispendioso que lhes proporcionará uma almejada reabilitação estética, mastigatória e fonética: estas são as características definidoras do perfil do paciente que usualmente se submete ao tratamento com implantes osseointegráveis.

Haja vista o sucesso da técnica no tratamento do edentulismo total – considerado mais simples, pelos critérios de unicidade dos implantes e do protocolo protético, e com objetivos marcadamente estéticos – passou-se a considerar sua viabilidade em reabilitações parciais, com objetivos mais ousados.

Os protocolos implantodônticos, cada vez mais complexos, passaram a requerer participação multidisciplinar, exigindo o envolvimento de cirurgiões-dentistas, radiologistas, microbiologistas, farmacologistas, otorrinolaringologistas, neurologistas, hematologistas, engenheiros, entre outros.

Em curto período de tempo, a implantodontia difundiu-se de forma espantosa. Mas trouxe a reboque complicações de mesma magnitude, em termos de prevalência e gravidade. Admite-se que, nos dias atuais, o tratamento com implantes osseointegrados apresenta uma taxa de sucesso da ordem de 90%. À margem de tão expressiva estatística, convive-se ainda com a possibilidade da ocorrência de falhas, envolvendo fatores de risco agregados ora ao paciente ou ao profissional, ora ao armamentário implantodôntico (sistema, desenho do implante, protocolos, etc.) ou pela combinação dos mesmos.

Assim, como em toda estratégia terapêutica desenvolvida para melhorar as condições de vida do ser humano, passaram a figurar servidões atreladas ao tratamento com implantes osseointegrados: custos, complicações e insucessos. Particularmente em relação às complicações e insucessos, os profissionais dedicados a essa especialidade reconheceram a importância de se conhecer muito bem os fatores de risco, sabedores de que de tais servidões podem emergir não só intercorrências orgânicas e psicológicas, mas outras de ordem econômica e judicial.

Nesse contexto, onde está ressaltada a necessidade de abordagem multiprofissional, onde complicações podem estar relacionadas à exposição de leitos vasculares, à manipulação de membranas mucosas, às técnicas cirúrgicas, à possibilidade de contaminação dos sítios manipulados, à ocorrência de bacteriemias e às condições psicológicas do paciente, reconhece-se o valor da terapêutica medicamentosa. Anti-sepsia, anestesia local, profilaxia antibiótica, controle da ansiedade, da dor e do edema, configuram recursos terapêuticos, baseados em fármacos, visceralmente associados ao sucesso do tratamento com implantes osseointegrados e ao bem estar do paciente. Sob enfoque antônimo, a não-utilização ou a utilização inadequada destes recursos constituem alguns dos importantes fatores que podem predispor fracassos ao tratamento.

As cirurgias implantodônticas são procedimentos invasivos, havendo por parte do cirurgião a expectativa de que o paciente possa apresentar um grau aumentado de ansiedade ao tratamento. Há relatos de acidentes associados à sedação induzida pela administração de drogas por via endovenosa. Levando em consideração a realidade da prática odontológica no país, estabelecemos ser possível obter um grau razoável de sedação, segura e suficiente, por meio da administração oral de um benzodiazepínico – o alprazolam, preservando-se o estado de consciência, onde o paciente mantém-se responsivo a comandos verbais, conserva seus reflexos de proteção e é capaz, ao final do procedimento, de assimilar recomendações pós-operatórias.

Pelo caráter de invasividade já mencionado, há igualmente a expectativa de que o paciente possa manifestar dor e edema no período pós-operatório. Tendo ponderado riscos e benefícios das classes de drogas empregadas no controle da dor inflamatória aguda, valemo-nos da betametasona, um corticosteróide de alta potência, desprovido de atividade mineralocorticóide, administrado em dose única, de eficácia e segurança já bem demonstradas.

Finalmente, ante a possibilidade, mesmo remota, de ocorrência de infecções pós-operatórias envolvendo tecidos peri-implantares, ameaçando um tratamento dispendioso e demorado, considerou-se o emprego profilático da amoxicilina, um antimicrobiano que satisfaz a praticamente todos os quesitos preconizados pelos modernos princípios de profilaxia antibiótica em Odontologia.

Isto posto, e pela presumida inexistência de trabalhos definindo protocolos farmacológicos completos aplicáveis aos estágios cirúrgicos implantodônticos, propusemo-nos a testar um esquema visando ao controle da ansiedade no transoperatório, controle da dor e edema inflamatório agudo e prevenção de infecção pós-operatória em cirurgias de instalação de implantes e de reabertura para colocação do *abutment*.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. IMPLANTODONTIA

2.1.1. GENERALIDADES

As técnicas de implantes dentais, baseadas nos princípios de osseointegração introduzidos por Branemark na década de 60, vieram resolver problemas que permaneceram sem solução desde os primórdios da ciência odontológica. O implante dental constitui-se, portanto, no maior avanço a que se chegou no tratamento do edentulismo total ou parcial.

O tratamento com próteses implanto-suportadas não só proporciona uma reabilitação oral, morfo-funcional, como reabilita o paciente do ponto de vista social e psicológico, que sempre padecera pelo edentulismo, inadequadamente compensado por próteses convencionais (ADELL *et al.*, 1981).

A perda de retenção e a falta de estabilidade de próteses são algumas das principais queixas de pacientes edêntulos. A aplicação de implantes endo-ósseos capazes de suportar próteses tornou-se uma terapia usual e de incontestável sucesso (MEIJER *et al.*, 1992).

Implantes endo-ósseos consubstanciam uma modalidade de tratamento que possibilita reconstruções orais e cranio-faciais, funcionando como uma estrutura transmucosa de suporte de dentes, próteses parciais e totais ou de artefatos usados na reconstrução de defeitos maxilo-faciais (SYKARAS *et al.*, 2000).

Em 1978, na *Harvard Consensus Development Conference* (*Harvard School of Dental Medicine*), foi proposto que um implante dental deveria ser seguro e proporcionar uma função eficaz por um mínimo de 5 anos em pelo menos 75% dos casos clínicos (ARLIN, 1987). Inúmeros trabalhos têm mostrado que os resultados do tratamento com implantes osseointegrados superam em muito o critério de sucesso estabelecido na conferência da *Harvard School*.

2.1.2. OSSEOINTEGRAÇÃO

Segundo ESPOSITO (1998), o conceito de osseointegração pode ser estabelecido a partir do ponto de vista biológico, fisiológico ou biomecânico.

Osseointegração é um conceito essencialmente clínico segundo o qual um material aloplástico é mantido rigidamente fixado, sob esforços funcionais, por longos períodos de tempo, sem qualquer sintomatologia. Estabelece-se um contato direto entre o osso e o material implantado, sem a presença de tecido fibroso na interface osso-implante (ESPOSITO *et al.*, 1998).

A osseointegração implica numa conexão firme, direta e prolongada entre osso vivo e a superfície do implante (ADELL *et al.*, 1981). Esse contato direto entre a superfície do implante e o osso é observável por microscopia.

Osseointegração, segundo ALBREKTSSON *et al.* (1986), é uma conexão funcional direta entre o osso vivo e a superfície de um implante submetido a cargas. Nessas condições, está ausente um elemento amortecedor das cargas que incidem sobre o implante e que são transmitidas ao osso. Essa função, no dente natural, é desempenhada pelo ligamento periodontal.

Segundo ALBREKTSSON & JACOBSSON (1987), a osseointegração é uma reação fisiológica previsível que, uma vez obtida, proporciona uma ancoragem óssea direta que subsistirá por décadas. Mas isso só ocorrerá se fatores como biocompatibilidade, geometria, condições de superfície e de carregamento dos implantes, e técnica cirúrgica forem muito bem controlados.

Embora alguns autores afirmem que não existe uma situação de total osseointegração, esta é definida como um contato direto e contínuo na interface osso-implante, sem que haja deslocamento relativo entre as superfícies do osso e do implante (AKPINAR *et al.*, 1996).

Quando um implante é introduzido num sítio cirurgicamente preparado, inicia-se um seqüência de eventos celulares como resposta ao trauma cirúrgico, que inclui inflamação, reparação e remodelação (SYKARAS *et al.*, 2000).

As reações que se processam na interface osso-metal não são determinadas apenas por fatores relacionados ao implante, mas a outros parâmetros como técnica cirúrgica e condições de carga, ambas fundamentais para uma desejável osseointegração (ALBREKTSSON & JACOBSSON, 1987).

A estabilidade do implante pressupõe osseointegração. Do ponto de vista temporal, a estabilidade do implante é dividida em duas fases. A estabilidade dita primária é obtida durante o ato cirúrgico de implantação propriamente dita. A estabilidade secundária é o resultado da remodelação do osso em contato com o material implantado que vai ocorrendo ao longo do tempo (SENNERBY & ROOS, 1998).

O sucesso da osseointegração pode ser estabelecido pela observância de certos critérios: função (capacidade de mastigação, higidez dos tecidos, e ausência de dor ou outras patologias) e satisfação do usuário (estética e ausência de desconforto) (ESPOSITO *et al.*, 1998).

A perda da osseointegração é manifestada radiográfica e clinicamente por radiolucência e por mobilidade do implante. Esses sinais são compatíveis com a presença de uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso, que não contribui para o funcionamento da unidade osso-implante (ESPOSITO *et al.*, 1999).

Os sistemas pioneiros de implantes, devido a suas características de desenho, superfície e técnica cirúrgica, propiciavam a formação de uma camada de tecido conjuntivo entre o osso e o implante. Acreditava-se que ela poderia, de forma positiva, exercer a função do ligamento periodontal. Estudos subseqüentes mostraram, contudo, que o tecido conjuntivo formado, além de não ter as características do ligamento periodontal, provocava a perda do implante a curto prazo (ALBREKTSSON & JACOBSSEN, 1987).

A formação de tecido fibroso entre o osso e o implante, chamado por alguns autores de pseudo-periodonto, caracteriza a não-osseointegração, que é clinicamente observável por mobilidade crescente e instabilidade do implante em curto espaço de tempo, resultado de um tecido peri-implantar inadequado (ADELL *et al.*, 1981; ESPOSITO *et al.*, 1999).

2.1.3. IMPLANTES DENTAIS

Tem-se buscado incessantemente o aprimoramento dos protocolos de implantes, não só em relação às técnicas de fabricação, condições de superfície e geometria, mas também no que tange às técnicas cirúrgicas e ao tipos de próteses, com objetivo de melhorar o desempenho biomecânico, considerando-se as diversas situações de cargas originadas na cavidade bucal (BINON, 2000).

O sucesso do tratamento implantodôntico está condicionado ao atendimento de demandas e necessidades biomecânicas (osseointegração e possibilidade de exercer e suportar forças mastigatórias), fisiológicas (higidez do osso de suporte) e psicológicas (estética, ausência de dor e desconforto) (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Sob outro enfoque, o sucesso é consubstanciado pela observância de certos critérios: ausência de mobilidade em testes individualizados em cada implante; ausência de radioluscência peri-implantar; perda óssea vertical máxima 0,2 mm por ano; ausência de dor, desconforto ou infecção (desde que atribuível ao implante); e possibilidade de reabilitação que satisfaça ao profissional e ao paciente (ALBREKTSON *et al.*, 1986).

A manutenção de uma interface osso-implante saudável é o ponto crítico para a sobrevivência do implante.

ADELL (1983) relata índices de sucesso de 91% (para a mandíbula) e 81% (para a maxila) na estabilidade de próteses implanto-suportadas. QUIRYNEN *et al.* (1992) relatam índices de sucesso obtidos em dois diferentes centros de implantologia: 96,6% e 97% para a mandíbula e 92,6% e 88% para a maxila.

De acordo com ALBREKTSON *et al.* (1986), o implante bem sucedido deveria atender aos seguintes requisitos: apresentar-se imóvel quando testado clinicamente; não apresentar nenhuma evidência de radiolucência peri-implantar ao exame radiográfico; exibir uma perda óssea vertical máxima de até 0,2 mm por ano a partir do primeiro ano de serviço e não apresentar sinais ou sintomas

irreversíveis ou persistentes. Deveria, ainda, apresentar um índice sucesso de, no mínimo, 85% em 5 anos e de 80% em 10 anos.

De acordo com ESPOSITO *et al.* (1998), o *1º European Workshop on Peridontology* estabeleceu que ausência de mobilidade, perda óssea marginal menor do que 1,5 mm durante o primeiro ano de função e perda óssea menor do que 0,2 mm por ano subseqüente, e ausência de dor e/ou parestesia são os critérios definidores do sucesso de implantes osseointegrados.

2.1.4. FATORES DE RISCO DE FALHAS E INSUCESSOS DE IMPLANTES

O tratamento com implantes osseointegrados apresenta resultados previsíveis, reproduzíveis e estáveis ao longo do tempo, com níveis de sucesso próximos de 90%, considerando-se todos as modalidades de tratamento. Apesar do alto percentual de sucesso, todo profissional enfrentará, de forma inevitável, algum tipo de fracasso (ALBREKTSSON *et al.*, 1986). As mais importantes e freqüentes possibilidades de falha decorrem da perda óssea, mobilidade e decorrente impossibilidade do implante em exercer a função esperada.

De acordo com TONETTI (1998), a despeito das altas taxas de sucesso do tratamento, mesmo implantes bem sucedidos estão susceptíveis a doenças peri-implantares, que podem resultar em fracassos a longo prazo. O fracasso tardio pode ser uma decorrência de uma infecção bacteriana (peri-implantite), de uma sobrecarga ou da combinação de ambas.

O insucesso do tratamento com implante é caracterizado basicamente pela não-osseointegração, que é observado clinicamente pela presença de mobilidade e por radiolucência peri-implantar (TONETTI, 1988). O insucesso da osseointegração pode ser precoce, quando ocorre na fase de obtenção, ou tardio, quando ocorre na fase de manutenção (ESPOSITO *et al.*, 1999).

De acordo com a revisão de ESPOSITO *et al.* (1998) sobre falhas de osseointegração e de implantes, há três vezes mais falhas na maxila do que na mandíbula. Traumas cirúrgicos associados a condições anatômicas constituem os fatores mais importantes que levam à perda dos implantes. Volume/qualidade de osso e sobrecarga são alguns dos principais fatores de que determinam a perda do implante no sistema Branemark. Já no sistema ITI, a perda tardia é especialmente associada à ocorrência de peri-implantite. Tais diferenças devem-se ao desenho e ao tipo de superfície do material.

Alguns autores ressaltam que o fracasso da osseointegração de um ou mais implantes não determina, necessariamente, o fracasso do tratamento, de modo que o insucesso pode ser transitório ou parcial (ADELL, 1983).

ESPOSITO *et al.* (1998) chamam à atenção para a diferença entre falhas e complicações. Complicações podem representar o aumento do risco de falhas; elas podem ser de significado transitório e podem ser solucionadas com tratamento adequado.

Aplica-se o termo "sobrevivente" ao implante que ainda conserva-se em função e não foi avaliado quanto aos critérios de sucesso ou quando nenhum dos critérios de insucesso tenha sido indicado. Para um implante que está perdendo sua ancoragem óssea, embora mantenha-se clinicamente estável, tem-se empregado o termo "fracassante" (ESPOSITO *et al.*, 1999).

De acordo com ESPOSITO *et al.* (1998), os fatores que contribuem para falhas de implantes podem ser didaticamente divididos em endógenos (subdivididos em locais e sistêmicos) e exógenos (relacionados ao operador ou aos biomateriais). Sob outro enfoque, as falhas de implantes podem ser divididas em biológicas (relacionadas aos processos biológicos) e mecânicas (relacionadas aos componentes). Sob outro aspecto, a falha pode ser classificada como iatrogênica, devido ao mal posicionamento do implante e/ou da violação das estruturas anatômicas. Outro tipo de falha é relacionado à adaptação, sob a ótica do paciente, que é inadequada ou insuficiente, em função de problemas psicológicos, estéticos e/ou fonéticos.

Problemas médicos exercem uma influência negativa na sobrevivência de implantes. Além disso, em pacientes idosos, a cicatrização é mais lenta, aumentando a taxa de falhas. Outros fatores como trauma cirúrgico excessivo, infecção, cicatrização anormal, carga prematura e bio-incompatibilidade estão associados com falhas (ESPOSITO *et al.*, 1998).

O diagnóstico de um implante fracassante é estabelecido por exames clínicos e radiográficos, a partir dos quais se constatam vários indícios, como perda óssea progressiva, sinais de infecção, sangramento à sondagem, aprofundamento de bolsa, recessão gengival e ausência de mucosa queratinizada. Contudo, não há mobilidade e sinais de infecção peri-implantar. Já um implante fracassado apresenta mobilidade e radioluscência peri-implantar.

Considera-se que os implantes fracassantes constituem complicações da osseointegração, que normalmente são generalizadas como doenças peri-implantares de natureza inflamatória. Distinguem-se, neste caso, a mucosite peri-implantar – reação inflamatória reversível dos tecidos moles adjacentes ao implante – e a peri-implantite, de etiologia microbiana e/ou mecânica, caracterizada por reação inflamatória com perda de suporte ósseo (MEFFERT, 1992; QUIRYNEN *et al.*, 1992; ESPOSITO *et al.*, 1999).

Existem intercorrências em quaisquer fases do tratamento que podem, no caso de não serem controladas com oportunidade, determinar fracasso transitório, parcial ou mesmo total do tratamento com implantes osseointegrados. Estas intercorrências ou complicações manifestam-se em função da condição do paciente, do potencial iatrogênico do procedimento ou estão diretamente relacionadas ao sistema de implante utilizado (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Diversos autores elencam fatores de risco, exógenos ou endógenos, que fomentam a possibilidade de insucesso no tratamento com implantes osseointegrados. Um paciente que reúna as condições compatíveis para se submeter ao tratamento, ou seja, não se enquadra em situações que contra-indicam a terapêutica, pode, ao longo do processo, expor-se a inúmeros fatores de risco. O paciente pode, por exemplo, sofrer prejuízos em função de imperícia ou negligência profissional, como na inobservância de critérios de biosegurança; pode, ainda, receber materiais tecnicamente imperfeitos ou não biocompatíveis (ESPOSITO *et al.*,1998).

Vários outros fatores são indicados como causas de insucesso no tratamento com implantes osseointegrados: iatrogenias, que seriam evitáveis por planejamento cuidadoso; não-anuência do paciente às recomendações em qualquer fase do tratamento; fratura dos componentes protéticos (ADELL *et al.*, 1981); problemas na conexão desses componentes com os implantes (BINON, 2000); aspectos ligados aos procedimentos cirúrgicos; fatores estéticos que, mesmo não comprometendo a estabilidade e funcionalidade dos implantes e das

próteses, não satisfazem as expectativas do paciente; tabagismo e higiene deficiente (CARLSSON *et al.*, 2000).

A qualidade, a quantidade e a localização anatômica do osso são fatores importantíssimos na expectativa de sucesso ou insucesso de implantes, de modo especial na maxila e na região posterior da mandíbula. Outros fatores igualmente importantes na expectativa do tratamento são: enxertias, parafunções (bruxismo, apertamento), rejeição e irradiação (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Falhas relacionadas com anormalidades de cicatrização são geralmente relacionadas com o segundo estágio cirúrgico, para a conexão do *abutment* (ESPOSITO *et al.*, 1999).

O resultado do tratamento com implantes osseointegrados pode ser sensivelmente afetado por doenças e por medicamentos. Muitos dos pacientes candidatos ao tratamento estão numa faixa etária acima dos 60 anos. Com o aumento da expectativa de vida, aumenta proporcionalmente a incidência de doenças sistêmicas. Segundo UMINO & NAGANO (1993), cerca de 64% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentam uma ou mais doenças sistêmicas. Normalmente essas doenças são controladas com o emprego de medicamentos. Apesar dos benefícios no controle da doença de base, algumas substâncias podem afetar o resultado do tratamento com implantes.

Resultados de estudos clínicos e experimentais demonstram, por outro lado, que a osseointegração não é afetada pela idade avançada e que não há uma diferença estatisticamente significativa na obtenção da osseointegração entre indivíduos jovens e idosos (SHIROTA *et al.*, 1993; JEMT; 1993). Embora os modelos experimentais demonstrem que, em animais, há uma diminuição do índice de osseointegração em relação à idade, a osseointegração é suficiente para manter os implantes dentro dos critérios de sucesso. A idade avançada do paciente é relevante no que tange à osseointegração somente quando avaliada em conjunto com a qualidade óssea do sítio receptor do implante (BRYANT, 1998).

Modelos clínicos e experimentais sugerem, também, que a osteoporose sistêmica não reduz o índice de sucesso do tratamento com implantes (BRYANT, 1998; DAO *et al.*, 1993; BECKER *et al.*, 2000).

DAO *et al.* (1993), baseando-se numa revisão da literatura mundial, admitem que não há base teórica e clínica para afirmar que a osteoporose seja um fator de risco para o sucesso de tratamento com implantes.

BECKER *et al.* (2000), num estudo de caso controlado envolvendo 98 pacientes, também não encontraram evidências conclusivas de que pacientes com osteoporose apresentam maiores riscos de falhas de implantes. Os autores consideraram muito mais importante estabelecer a correta classificação do tipo de osso. Tal classificação seria o melhor indicativo de risco de insucesso.

Estudos clínicos também mostram que o diabetes tipo II, desde que controlado, não representa uma contraindicação para tratamento com implantes osseointegráveis (SHERNOFF *et al.*,1994).

LINDQUIST *et al.* (1997) acompanharam 45 pacientes por um período de 10 anos com o objetivo de investigar a influência do tabagismo como possível fator responsável por perda óssea peri-implantar. Os autores concluíram que o tabagismo afeta negativamente todas as etapas do tratamento com implantes, especialmente na maxila, e é um dos mais importantes fatores que causam perda óssea, particularmente em indivíduos com higiene oral deficiente. Os fumantes têm um índice de insucesso três vezes maior em comparação aos não fumantes.

ESPOSITO *et al.* (1998) também relacionam o tabagismo à falha de implantes, admitindo que o risco de fracasso após o segundo estágio cirúrgico é duas vezes maior em pacientes tabagistas.

HUTTON *et al.* (1995) coordenaram um estudo multicêntrico, multinacional, que reuniu dados de 120 pacientes tratados com implantes osseointegrados. O estudo teve como propósito investigar condições de sucesso e insucesso de implantes, identificando causas de falhas. Constatou-se uma taxa de 13,6% de falhas em geral, não uniformemente distribuídas em relação ao arco dental envolvido. Para implantes instalados na mandíbula, o índice de insucesso foi de

3,3%, enquanto que na maxila esse índice foi de 27,6%. Os autores indicaram como fator de risco relevante para o insucesso a combinação entre qualidade (tipo 4) e quantidade (tipo E) de osso, especialmente na maxila.

WEYANT (1994) realizou um estudo com o propósito de associar características dos pacientes com a performance do tratamento com implantes e as probabilidades de sucesso. Os resultados mostraram que a sobrevivência do implante está associada a condições de saúde geral do paciente, ao tipo de superfície do implante, a complicações cirúrgicas (traumas) e ao processo de cicatrização. O autor ainda destaca que a saúde do tecido peri-implantar pode ser compremetida por alcoolismo e tabagismo.

Uma contra-indicação temporária é estabelecida quando um determinado momento da vida do indivíduo não é favorável para o tratamento com implantes. Superado, em tempo certo, as condições desfavoráveis, o tratamento poderá estar indicado. Por outro lado, haverá uma contra-indicação permanente em certas condições: perdas ósseas severas, doenças sistêmicas graves, distúrbios mentais graves, alcoolismo e abuso de drogas, e quando houver coexistência de inúmeros fatores de risco (WEYANT, 1994; HUTTON *et al.*, 1995).

Uma análise dos fatores de risco permite prever a possibilidade de sucesso e as possíveis complicações e fracassos. O desafio no tratamento com implantes osseointegráveis está na habilidade e oportunidade em detectar os pacientes de risco e as situações de risco. Uma situação extrema é aquela que o conjunto de fatores de risco estão presentes, determinando uma situação conhecida como fenômeno "em cacho", que praticamente contra-indica o tratamento com implantes (HUTTON *et al.*, 1995; TONETTI, 1998).

De acordo com ADELL (1983), os implantes correm maior risco de insucesso no primeiro ano. Sabe-se que há aumento da resistência do osso quando ele é estimulado por cargas funcionais gradativas. Um dos fatores de falha é exatamente a sobrecarga, que degrada a estrutura do osso ao invés de permitir sua remodelação e adaptação.

A região crítica para todos os implantes é a do colo cervical, na cortical óssea. A concentração de tensões nesta região torna-a susceptível à ocorrência de reabsorção óssea. Este fato é comprovado em avaliações radiográficas e estudos clínicos experimentais (AKPINAR *et al.*, 1996; PAPAVASILIOU *et al.*, 1996). Segundo MEIJER *et al.* (1992), o "estresse" do tecido peri-implantar por compressão concentra-se na camada cortical superior. Os picos de estresse ocorrem na região do "pescoço" do implante.

Influências biomecânicas têm um papel importante na longevidade do osso peri-implantar. Forças transferidas para o implante produzem um estresse que pode levar à reabsorção óssea, o que provavelmente causará perda do implante (MEIJER *et al.*, 1992).

JANSEN *et al.* (1997), investigando a interface osso-implante na região do colo cervical, de maior concentração de forças, concluíram que ocorre colonização bacteriana no local, com possibilidade de contaminação do tecido ósseo.

Desde o aparecimento da implantodontia, vários desenhos de implantes têm sido propostos buscando atingir um melhor desempenho. Uma grande variedade de desenhos já foi apresentada, alternando bons e maus resultados. Mesmo o sistema original de Branemark passou por modificações substanciais. Considera-se ser muito difícil que um sistema de implantes dentais satisfaça todos os pontos relevantes e necessários ao seu bom desempenho, que englobaria todas as condições básicas pertinentes ao organismo – disponibilidade óssea em altura, em largura e em qualidade – à biomecânica – posição do implante, oclusão e distribuição das forças – e à prótese – base de assentamento, resistência dos componentes, dimensões etc (SYKARAS *et al.*, 2000).

Segundo ALBREKTSSON *et al.* (1986), "o implante ideal tem sido freqüentemente descrito, mas nunca encontrado".

2.1.5. IMPLANTES E RISCO DE INFECÇÕES

A natureza da microbiota associada a implantes tem sido investigada pelo seu papel na etiologia da morbidade ou da homeostasia do implante. Em sítios peri-implantares, a microbiota gengival de 2 a 10 semanas após a inserção do implante e durante a fase de reparação é formada predominantemente por cocos (31%) e bacilos (17%) gram-positivos e cocos (13%) e bacilos (17%) gram-negativos anaeróbios. A microbiota subgengival é formada principalmente por *Actinomyces odontolyticus*, *Peptostreptococus*, *Haemophilus*, *Actinobacilus actinomicetocomitans* e *Eikenella corrodens*. Dessa forma, admite-se que a microbiota subgengival que existe em torno do implante é derivada da microbiota natural da cavidade oral. A placa subgengival de implantes estáveis e daqueles que estão encapsulados por tecido fibroso é dominada por cocos gram-positivos. Pode-se, assim, estabelecer um paralelo entre a microbiota ao redor de implantes estáveis e implantes em processo de falha com o que se observa no periodonto normal e em peridontites. Ou seja, os microrganismos associados com doenças periodontais são encontrados em altas proporções nos sítios peri-implantares de implantes fracassantes ou fracassados (NEWMAN & FLEMING, 1988).

Uma possível causa para a proliferação epitelial que leva à formação de uma cápsula de tecido mole entre o implante e o osso, caracterizando a não-osseointegração, seria o estímulo antigênico sobre o epitélio juncional por lipopolissacarídeos (constituintes da parede celular de bactérias gram-negativas) obviamente derivados de microrganismos que contaminam o sítio implantar. Esse mecanismo atuaria sinergicamente com micromovimentações na indução da proliferação de um tecido reacional (ESPOSITO *et al.*, 1999).

Na revisão de ESPOSITO *et al.* (1999) acerca de diagnóstico diferencial e estratégias de tratamento de complicações e de fracassos de implantes, onde mais de 500 referências foram apreciadas, ficou estabelecido que infecções, problemas de cicatrização e sobrecargas, nessa ordem, constituem os principais fatores etiológicos de complicações e insucessos de implantes.

Em outro trabalho de ESPOSITO *et al.* (1999), onde foram investigados 20 pacientes com implantes fracassados, análises histológicas, clínicas e radiográficas indicaram que os processos de falha e conseqüente insucesso de implantes apresentam três etiologias fundamentais: anormalidades de reparação e cicatrização do tecido ósseo, desagregação da interface osso-implante pós-conexão do *abutment* e infecções. Os autores relacionam especialmente a infecção (presença de edema, fístula e exsudato purulento) com cirurgias potencialmente traumáticas, onde os pacientes não haviam recebido profilaxia antibiótica. Admitem ainda que a infecção pode ser transmitida a um implante a partir de um dente contaminado, argumentando que a profilaxia antibiótica diminuiria significativamente a incidência de falhas precoces.

Complicações biológicas aumentam o risco de fracassos. Uma complicação biológica pode ser definida como uma anormalidade do tecido mole sem perda do suporte ósseo. Úlcera do tecido mucoperiostal que recobre o implante, mucosite peri-implantar, mucosite hiperplásica e fístulas são consideradas complicações biológicas. A todas elas atribui-se a etiologia infecciosa (ESPOSITO *et al.*, 1999).

No estudo de QUIRYNEN *et al.* (1992), os casos de perda de fixação foram relacionadas com infecções pré-operatórias e condições bucais desfavoráveis, além de outros fatores negativos inerentes ao paciente.

No trabalho de HUTTON *et al.* (1995), além da constatação de que a qualidade e a quantidade de osso, particularmente na maxila, são decisivos para o sucesso ou insucesso do tratamento com implantes, foram considerados outros fatores de risco. Cerca de 90% dos pacientes que recebem implantes na maxila têm dentes naturais remanescentes na mandíbula. A presença de dentes naturais altera a microbiota peri-implantar em relação àquela que se verifica em pacientes totalmente edêntulos. Apesar dos autores não terem investigado a condição periodontal dos dentes naturais dos pacientes investigados, eles admitem que o alto índice de insucesso observado na maxila pode estar relacionado à microbiota – e conseqüente contaminação dos sítios peri-implantares – dos dentes remanescentes. Os autores aludem ainda que a presença de gengivites e

periodontites ao redor dos dentes naturais é associada a um aumento no índice de insucesso de implantes.

Índices elevados de placa estão relacionados a uma alta taxa de falha durante o processo de osseointegração, especialmente em indivíduos que tem osso de má qualidade. Em pacientes parcialmente edêntulos, bolsas em torno de dentes naturais funcionam como um nicho bacteriano, que normalmente contaminam espaços em torno dos *abutments*. Há, em graus variáveis, reação do osso marginal a esse acúmulo bacteriano. Admite-se que o insucesso seja devido a uma infecção que ocorre por ocasião da instalação do implante (VAN STEENBERGHE *et al.*, 1993). Segundo ESPOSITO *et al.* (1998), há diversos trabalhos que relacionam aumento na incidência de falhas precoces e pacientes com altos índices de placa como resultado da contaminação na área de inserção do implante.

Implantes têm sido instalados, com expectativa de sucesso, imediatamente após a avulsão de dentes. Essa técnica, contudo, é associada a um aumento no índice de falhas, em função da maior probabilidade de infecção pós-operatória (ESPOSITO *et al.*, 1998).

De acordo com ESPOSITO *et al.* (1998), o diabetes interfere no processo de cicatrização, que é um processo eminentemente vascular. A circulação também é afetada nos sítios peri-implantares. As funções quimiotáticas e fagocitárias dos neutrófilos ficam comprometidas, resultando num aumento da susceptibilidade a infecções.

A irradiação é citada por inúmeros autores como fator de risco ou mesmo de contra-indicação para o tratamento com implantes. A irradiação provoca alterações imediatas e tardias nos tecidos, inclusive nas células ósseas e vasos sangüíneos, aumentando a susceptibilidade a infecções (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Há uma clara correlação entre o número de implantes a ser instalado e o aumento do risco de fracasso. A adaptação de múltiplos implantes exige maior tempo de cirurgia, aumentando a exposição da ferida cirúrgica e as chances de contaminação (ESPOSITO *et al.*, 1998).

A presença de bactérias pode interferir no processo de cicatrização, principalmente quando há material implantado. É conceptível que se o hospedeiro não é capaz de debelar a invasão de microrganismos, há uma reação inflamatória prolongada induzida pela presença de bactérias, em associação com a própria capacidade desses organismos em destruir os tecidos, podendo levar à perda do implante (ESPOSITO *et al.*, 1998).

A presença de biomateriais implantados aumenta a susceptibilidade à infecções. Se os mecanismos de defesa do hospedeiro estão comprometidos, pequenas amostras bacterianas são suficientes para iniciar um processo infeccioso. Também tem sido sugerido que o trauma tecidual propicia uma vantagem temporária ao inóculo, que se torna mais infectivo, mesmo em pequenas concentrações (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Materiais implantados afetam a função humoral e fagocitária. De maneira especial, a função dos polimorfonucleares (PMN) e macrófagos é sensivelmente prejudicada. Tem sido descrito um fenômeno de "fagocitose frustrada", considerando que o implante apresenta uma superfície não-fagocitável. Esse fenômeno implica no acúmulo de células de defesa nas proximidades do implante, determinando uma degranulação, levando-as a exaustão, condição que reduziria sua capacidade fagocitária e bactericida (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Os microrganismos normalmente aderem-se à superfície do implante, formando um biofilme de auto-proteção contra o hospedeiro (ESPOSITO *et al.*, 1998).

As características de superfície dos implantes também influenciam a susceptibilidade a infecções. Implantes porosos estão mais associados a infecções do que implantes densos e polidos. As bactérias invadem cavidades e não são alcançadas pelas defesas do hospedeiro. É comum em implantes ortopédicos a ocorrência de infecções tardias, na medida em que, por ocasião da instalação, os microrganismos permanecem em estado latente, protegidos pelo biofilme, até iniciarem a proliferação em algum momento de depressão dos sistemas de defesa do organismo. Essa possibilidade não pode ser excluída no

caso de implantes que, em associação a outras possíveis contaminações e fatores do hospedeiro, pode determinar o início de um processo que resulta em falha do implante (ESPOSITO *et al.*, 1998).

Peri-implantite tem sido definida como uma reação inflamatória com perda de suporte ósseo no tecido que dá sustentação ao funcionamento do implante (ESPOSITO *et al.*, 1999). De acordo com MOMBELLI & LANG (1998), peri-implantite é uma infecção loco-específica com muitas características em comum com periodontite crônica (de adulto). TONETTI (1998), por sua vez, descreve peri-implantite como uma destruição de natureza inflamatória e infecciosa do aparato de suporte do implante.

Bactérias podem ser encontradas na conexão entre o implante e o *abutment*. Fístulas e mucosite são freqüentemente encontradas na conexão com os componentes protéticos. A formação de fístulas e abscessos está geralmente associada ao acúmulo de restos alimentares na região peri-implantar (ESPOSITO *et al.*, 1999).

De acordo com JANSEN *et al.* (1997), sistemas de implantes que valem-se de dois estágios cirúrgicos resultam em inevitáveis espaços e cavidades entre o implante e o *abutment*, os quais funcionam como nichos para bactérias. Esses pesquisadores investigaram 30 diferentes sistemas de implante-*abutment* em relação à susceptibilidade de contaminação da superfície dos componentes. Todos os sistemas apresentaram contaminação bacteriana. Conclui-se que nenhum dos sistemas de implante em uso pode evitar a colonização bacteriana do interior do implante.

MARGELOS & VERDELIS (1995) descreveram três casos de necrose pulpar envolvendo dentes que encontravam-se hígidos até a instalação de implantes nas proximidades. Houve falha da osseointegração e conseqüente remoção dos implantes nos três casos. Segundo esses autores, injúrias ao periápice podem ser consideradas complicações da instalação de implantes, resultantes de perfuração do osso cortical, superaquecimento, isquemia e hematomas. De modo especial, os hematomas podem estabelecer um substrato

propício para uma infecção subseqüente. O desenvolvimento de abscessos locais afeta enormemente o osso envolvido na osseointegração.

Durante a inserção de um implante, caso haja penetração do seio maxilar, pode ocorrer infecção do tipo sinusite aguda, mesmo que o implante não fique exposto no interior do seio. Isso pode ocorrer após elevação traumática ou atraumática do seio maxilar (CRANIN *et al.*, 1999).

Segundo CLASSEN *et al.* (1992), os fatores de risco que têm sido correlacionados a infecções pós-cirúrgicas incluem a própria cirurgia em si (tipo, extensão, técnica operatória), preparação pré-operatória e ambiente cirúrgico, além de outro fator muito importante, inerente ao paciente, que é a idade avançada.

2.2. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA ANSIEDADE

2.2.1. ANSIEDADE

A ansiedade é um estado emocional que se manifesta tanto em pacientes psiquiátricos ou portadores de doenças somáticas quanto em indivíduos normais – quando submetidos a condições que geram estresse. Um paciente ansioso apresenta desconforto físico e emocional condicionado por aumento da atividade do sistema nervoso. A ansiedade é caracterizada pela manifestação de palidez, sudorese palmar, palpitações, contração da musculatura da mímica, desordens gastrintestinais, tremores, tonturas, boca seca, tensão muscular (postura defensiva), fraqueza, taquipnéia e dificuldade respiratória. A maioria destas respostas decorre de uma hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático. Em alguns casos, a pessoa experimenta a sensação de que algo de ruim está para acontecer, resultando num comportamento de pânico (WANNMACHER & FERREIRA, 1995).

Estudos mostram que 48% das pessoas tem medo do tratamento odontológico, sendo que em 20% o medo é considerável (GATCHEL *et al.*, 1983; MILGROM *et al.*, 1988).

De acordo com EHRIC *et al.* (1997), apesar dos avanços no controle da dor em Odontologia, ainda existem pacientes que apresentam medo significativo ao tratamento odontológico.

As fobias ao tratamento odontológico podem se originar de uma experiência anterior desagradável, tanto com o próprio indivíduo quanto com alguém que lhe tenha relatado alguma situação desagradável. Relatos e opiniões de amigos e familiares são decisivos para um condicionamento negativo do paciente. Muitas vezes, o medo é incorporado na infância e permanece arraigado no comportamento da pessoa na fase adulta (WANNMACHER & FERREIRA, 1995; JENSEN & SCHRODER, 1998).

A ansiedade associada ao procedimento odontológico também pode ser exacerbada por sons, odores, visões, fatos, experiências anteriores e outros estímulos (ANDRADE, 1999).

De acordo com MINDUS (1987), a ansiedade deve ser identificada, avaliada e adequadamente controlada antes de qualquer tratamento.

MILGROM *et al.* (1994) admitem que o medo e a decorrente insubmissão ao tratamento odontológico constituem-se em obstáculos à manutenção da saúde bucal. O reconhecimento deste fato como um problema de real significado tem encorajado o uso de recursos terapêuticos, farmacológicos ou não farmacológicos, para controlar a ansiedade e a adversidade imaginada pelo paciente como decorrência de um procedimento odontológico.

MINDUS (1987) afirma que enquanto a dor é um importante fator que leva o paciente ao consultório odontológico, o medo e a ansiedade pela expectativa de dor são fatores que induzem os pacientes a adiarem ou a furtarem-se ao tratamento odontológico. Quando há interrupção do tratamento, as condições de saúde bucal podem se deteriorar, resultando em situações que vão gerar mais dor e desconforto. Indivíduos assim acabarão necessitando de tratamento de urgência, o que os predispõe a situações ainda mais críticas no que se refere à geração de pânico e ansiedade.

De acordo com MILGROM *et al.* (1994), é apropriado que os profissionais usem questionários para determinar o grau de medo ao tratamento odontológico. Igualmente, a atenção ao controle da dor transoperatória é essencial para o controle da ansiedade.

Do ponto de vista anatômico, estudos mostram que a ansiedade está associada ao aumento de atividade neural em áreas específicas do encéfalo. Estudos tomográficos mostram que pacientes com desordens de ansiedade e pânico têm um aumento no fluxo sangüíneo no hemisfério cerebral direito, mais especificamente no giro hipocampal, que estabelece conexões nervosas com o sistema límbico. Considera-se que essas alterações são particularmente importantes no que se refere às reações emocionais. Em animais, demonstrou-se

que a estimulação do hipocampus provoca reação de alarme. A secção cirúrgica das conexões entre o sistema límbico e o lobo frontal mostra que ocorre alívio das síndromes de ansiedade (MINDUS, 1987).

A verbalização pode ser suficiente para tranqüilizar um paciente temeroso e ansioso. A atenciosidade e o estabelecimento de um ambiente de confiança mútua, dando crédito a todas as sensações e queixas do paciente contribuem enormemente para o condicionamento do paciente ante aos procedimentos necessários. Embora existam controvérsias, sugere-se que o paciente seja informado, antes e durante o atendimento, de cada tempo do procedimento a ser executado. Informações transmitidas previamente aos pacientes sobre os procedimentos a que serão submetidos influenciam positivamente a sintomatologia pós-operatória. Pacientes que recebem informações detalhadas sobre o procedimento exigem metade do tempo de cuidados pós-operatórios e da medicação analgésica que seria normalmente exigida (MINDUS, 1987).

De acordo com pesquisadores da Universidade de Iowa, pacientes que mostram-se apreensivos e ansiosos com o tratamento odontológico estão mais propensos a apresentarem complicações após cirurgias buco-maxilo-faciais. Uma das explicações para tal condição é que o paciente ansioso apresenta uma diminuição do fluxo salivar, aumentando o risco de infecção. Segundo esses pesquisadores, a tranqüilização e condicionamento do paciente constituem excelentes estratégias para redução de complicações pós-operatórias (ANXIETY...1993).

Além da verbalização, tem se sugerido outras estratégias de controle da ansiedade: música ambiente, exibição de imagens, hipnose, relaxamento, massagens, exercícios respiratórios etc (MILGROM *et al.*, 1988).

A administração de tranquilizantes (ansiolíticos) tem sido, há muito, um método popular de obtenção de sedação consciente e alívio de ansiedade antes de cirurgias buco-dentais e maxilo-faciais. Os ansiolíticos orais são comumente empregados como agente-base na pré-medicação para procedimentos menores e como adjunto na sedação em anestesia geral (LOEFFLER, 1992).

2.2.2. SEDAÇÃO

A sedação pode ser definida como um estado induzido por um ou mais fármacos, no qual o paciente apresenta variações em seu nível de consciência. Tal efeito varia de uma leve depressão — o indivíduo está sonolento, mas responde a ordens e conserva os reflexos de proteção das vias aéreas — até uma depressão intensa, na qual ele não responde sequer a estímulos dolorosos. Os reflexos de proteção podem ou não estar preservados; isso depende de um estado de sedação superficial (denominada sedação consciente), ou de sedação profunda (SALAZAR, 1999).

O principal objetivo da sedação consciente é aliviar (minimizar) o medo e a ansiedade do paciente, mas sem levar à perda da consciência. Essa é a diferença para a anestesia geral, pois na sedação consciente, como o próprio nome diz, a vida de relação e a percepção objetiva da realidade são preservadas (YAMASHIRO, 1995).

Intervenções cirúrgicas de qualquer natureza que, pelo seu caráter de invasividade, exigem emprego de ansiolíticos, além de anestésicos e outros agentes farmacológicos, requer uma avaliação prévia denominada avaliação pré-anestésica. Pacientes com enfermidades sistêmicas severas ou descompensadas não são candidatos à sedação para procedimentos odontológicos. De igual maneira, não devem ser tratados em consultório ou clínicas, pois requerem cuidados pós-operatórios especiais que só podem ser disponibilizados em ambiente hospitalar (SALAZAR, 1999).

Quando se pensa em medicação pré-operatória, deve-se determinar a necessidade de drogas ansiolíticas a partir da avaliação do paciente. A ansiedade pode ser intensificada pelo efeito intimidatório do procedimento cirúrgico e pela personalidade. A medicação pré-operatória tem por objetivo aliviar a ansiedade e o pré-tratamento do estresse, proporcionando um paciente calmo e cooperativo. A amnésia dos episódios relacionados ao procedimento cirúrgico também pode ser desejavelmente obtida (LOEFFLER, 1992).

MILGROM *et al.* (1994) argumentam que não está perfeitamente claro se o objetivo do tratamento da ansiedade é conseguir um paciente não alterado ou um paciente não ansioso, na medida que existem opções de tratamento que resultam num controle da ansiedade referido como eficaz pelo paciente, mas não pelo profissional. Em oposição, existem esquemas que causam significativa depressão do SNC, embora não controlem adequadamente a ansiedade; estes esquemas são considerados eficazes pelos profissionais, mas não pelos pacientes.

Segundo LOEFFLER (1992), a sedação é observada pelo profissional como uma redução do nível de atividade e excitabilidade. Já a ansiólise é um efeito mais subjetivo, desejado pelo paciente, mas nem sempre observado pelo profissional. O medicamento pré-anestésico ideal deve proporcionar ansiólise e alguma sedação, e deve ter os seguintes atributos:

(1) ser rapidamente absorvido e apresentar rápido início de ação;

(2) apresentar alto índice terapêutico; e

(3) proporcionar rápida recuperação, sem causar prejuízos psicomotores prolongados.

Na seleção de uma droga adequada para pré-medicação, deve-se levar em consideração os efeitos sedativos pré e transoperatórios, e o tempo de recuperação. A medicação pré-operatória deve ser usada para proporcionar uma sedação base, diminuindo a necessidade da sedação transoperatória requerida. Para a ansiólise, a administração de doses fracionadas de sedativos orais deve ser mais eficaz do que uma dose simples, com a ingestão da droga na noite anterior ao procedimento, repetindo-se na manhã ou imediatamente antes do procedimento. O resultado é o abrandamento do início e do crescimento da experiência de ansiedade, como acontece com alguns pacientes antes da cirurgia, tanto quanto prevenir distúrbios do sono (LOEFFLER, 1992).

De acordo com WANNMACHER & FERREIRA (1995), quando a apreensão e o medo ao tratamento odontológico têm um caráter antecipatório, e desde que se tenha decidido pelo uso de fármacos ansiolíticos, pode-se administrar o medicamento selecionado na noite anterior. Essa estratégia pode garantir um

sono tranqüilo e reparador, bem como proporciona um efeito ansiolítico prolongado, que se estende até o momento do procedimento, no dia subseqüente.

Em função do seu potencial ansiolítico, vários compostos do grupo dos benzodiazepínicos têm sido investigados como fármacos úteis na medicação pré-operatória. São as drogas mais freqüentemente usadas no tratamento de desordens relacionadas à ansiedade (PECKNOLD *et al.*, 1988). Muitas vezes, eles são empregados em associação com outras drogas (MANANI *et al.*, 1995).

Antes da introdução dos benzodiazepínicos, os barbitúricos eram os principais agentes ansiolítico-sedativos. Contudo, este grupo de droga produzia freqüentemente uma sonolência insatisfatória, além de ter uma estreita margem de segurança. Desde a sua introdução há 30 anos, os benzodiazepínicos se consagraram como droga de escolha para o tratamento da ansiedade e para sedação por via oral (MINDUS, 1987).

2.2.3. BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais largamente prescritas e utilizadas em todo o mundo, constituindo a principal modalidade terapêutica para o tratamento de desordens relacionadas à ansiedade, distúrbio que pode afetar 30% da população durante todas as fases da vida (MINDUS, 1987; PECKNOLD *et al.*, 1988).

Os benzodiazepínicos são medicamentos tipicamente ansiolíticos. Um ansiolítico é um psicofármaco que alivia a ansiedade e os estados de tensão emocional sem, contudo, produzir depressão acentuada do sistema nervoso central (SNC), mesmo com aumento considerável da dosagem (MINDUS, 1987).

A primeira grande vantagem dos benzodiazepínicos em relação a outras drogas é a sua capacidade de causar ansiólise sem produzir sedação profunda ou inconsciência, efeitos típicos de outros depressores do SNC. Tanto quanto outros depressores, o grau de depressão depende da dose administrada. Mas os benzodiazepínicos têm uma larga margem de segurança, mesmo com aumento das doses, em comparação aos barbitúricos e opióides, que são outros grupos de drogas empregadas em sedação (LOEFFLER, 1992).

Modificações do anel 3 do clordiazepóxido (descoberto em 1957) levaram à síntese de um grande número de drogas terapeuticamente úteis. Desde a síntese do diazepam em 1963, muitos derivados e novas formulações de benzodiazepínicos foram descobertas e aperfeiçoadas. Mais de 3000 compostos relacionados foram sintetizados, sendo que 35 deles são utilizados clinicamente em todo o mundo. Drogas potentes, administradas por via oral, com tempos de meia-vida curto, rápido início de ação e mínimos efeitos residuais, têm sido desenvolvidas. Alguns mostram seletividade por receptores encefálicos relacionados com a manifestação de ansiedade, enquanto outros têm grande afinidade por receptores medulares de nervos motores, funcionando como relaxantes musculares. Todas possuem, em graus variáveis, propriedades sedativo-hipnóticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes, com uma pequena

capacidade de produzir depressão "fatal" do SNC, depressão respiratória e colapso cardiovascular (LOEFFLER, 1992).

Do ponto de vista químico, o benzodiazepínico é uma molécula derivada da junção de um anel benzeno a um anel diazepínico (*diazo* = 2 nitrogênios) e a um anel arílico. Diferenças na estrutura dos benzodiazepínicos podem implicar em diferenças importantes na afinidade e atividade intrínseca de cada droga (relação estrutura-atividade). Embora os benzodiazepínicos produzam efeitos farmacológicos muitos similares, eles diferem em relação ao tempo de início de ação.

Os receptores benzodiazepínicos são proteínas estruturais das membranas neuronais. Há pelo menos dois tipos de receptores: BZ-1 e BZ-2. Considera-se que a ligação dos benzodiazepínicos em BZ-2 seja responsável pelo efeito ansiolítico característico deste grupo de drogas. Os receptores estão abundantemente distribuídos na amígdala, septo e hipocampo, regiões do sistema límbico presumivelmente importantes na manifestação de ansiedade. Acredita-se que o número de receptores seja influenciado por fatores genéticos e ambientais (MINDUS, 1987).

Em relação à memória, VERMEEREN *et al.* (1995) afirmam que os benzodiazepínicos interferem muito mais nos processos de aquisição do que nos processos de retenção e recordação. Ou seja, eles afetam a consolidação de informações novas. Portanto, o efeito mais consistente dos benzodiazepínicos sobre a memória é a indução de amnésia do tipo anterógrada. Eles também causam lentificação dos processos de cognição.

De acordo com ORELAND (1987), os benzodiazepínicos interferem sobre a memória episódica e não sobre a memória semântica (conhecimentos). As propriedades amnésicas são muito úteis em sedação pré-operatória.

Segundo LOEFFLER (1992), o hipocampo e a amígdala têm importante papel na função de memória. Danos a essas estruturas impedem a retenção de informações, embora a memória retrógrada não seja afetada. Portanto, a inibição

dessas áreas pode ser responsável pela amnésia anterógrada, efeito característico dos benzodiazepínicos (LOEFFLER, 1992).

Supõe-se que os efeitos dos benzodiazepínicos sobre a memória decorrem da afinidade da droga a uma subpopulação de receptores especialmente envolvidos no processo de memória (VERMEEREN *et al.*, 1995).

Todos os benzodiazepínicos produzem algum grau de sedação e sonolência. A amplitude dessa atividade varia entre as diversas substâncias devido a diferenças importantes na absorção, distribuição e eliminação. Estas diferenças farmacocinéticas devem ser levadas em consideração quando da escolha da droga, pois elas são responsáveis por substanciais variações nos efeitos clínicos e afetam enormemente sua utilidade terapêutica (LOEFFLER, 1992).

A identificação de sítios de ligação específicos para os benzodiazepínicos em estruturas selecionadas do SNC, como o sistema límbico, possibilitou a compreensão do seu mecanismo de ação. Foi demonstrado que essas drogas, ao se ligarem aos receptores, facilitam a ação do ácido gama-amino butírico (GABA), o neurotransmissor inibitório primário do SNC. A ativação do receptor GABA induz a abertura dos canais de cloreto (Cl^-) da membrana neuronal, aumentando o influxo transmembrana deste ânion, resultando numa hiperpolarização verdadeira. Desse modo, previne-se a despolarização (inversão de polaridade) do neurônio e, por via de conseqüência, a propagação de impulsos excitatórios, Portanto, o receptor benzodiazepínico é uma parte do complexo receptor/GABA/Cl^- (MINDUS, 1987; LOEFFLER, 1992).

Segundo ORELAND (1987), a atividade das vias gabaminérgicas resulta na intensa liberação de GABA, resultando, também, em efeitos inibitórios sobre outras vias, que podem ser adrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas ou colinérgicas.

Receptores GABA estão presentes em neurônios do encéfalo, medula espinhal e na retina. Estima-se que 30% das sinapses do SNC de mamíferos são mediadas pelo GABA (MINDUS, 1987; ORELAND, 1987).

O efeito ansiolítico resultante da ação do benzodiazepínico sobre moduladores de ansiedade mediados pelo GABA no sistema límbico é dose-dependente, tanto que a ansiólise é observada em doses que não produzem sedação ou prejuízo considerável à função cognitiva (LOEFFLER, 1992).

Os benzodiazepínicos são bem absorvidos pelo trato intestinal. A taxa de absorção determina o início de ação (tempo de latência). Drogas com alta lipossolubilidade alcançam os receptores mais rapidamente e também são rapidamente distribuídas para o tecido adiposo periférico (LOEFFLER, 1992).

O metabolismo dos benzodiazepínicos exerce importante influência na determinação do tempo de duração de efeito. O diazepam, considerado o fármaco padrão do grupo, uma vez absorvido, é rapidamente distribuído para os tecidos de alta perfusão, como o encéfalo. Subseqüentemente, a concentração da droga no tecido nervoso diminui e os efeitos aparentemente desaparecem. A distribuição da droga a partir do plasma para outros tecidos corporais e seu conseqüente armazenamento consolida o que se denomina tempo de meia-vida (t ½) de distribuição da droga. Com o tempo, a droga é lentamente liberada destes locais de armazenamento e chega novamente à circulação. O t ½ de eliminação é definido como o tempo necessário para que metade da droga seja convertida num metabólito inativo. O diazepam e muitos outros benzodiazepínicos formam um metabólito ativo, o desmetildiazepam. Este é metabolizado a outro metabólito ativo, o oxazepam. O t ½ de eliminação do diazepam situa-se entre 24 e 72 horas. Assim, o diazepam é considerado um agente de longa duração em função dos seus parâmetros metabólicos, em contraste a outros agentes, como o triazolam, que apresenta uma t ½ de eliminação de 2 a 4 horas, além de não ter metabólitos ativos (LOEFFLER, 1992).

Os benzodiazepínicos estimulam a produção de enzimas microssomiais hepáticas e passam por intenso metabolismo hepático. Alguns metabólitos são farmacologicamente mais ativos do que a droga original e são responsáveis pelo prolongamento dos efeitos, principalmente em pacientes idosos, crianças jovens e indivíduos com insuficiência hepática. Um paciente idoso pode requerer menos do

que a metade da dose necessária para produzir efeitos clínicos similares a de um adulto jovem (LOEFFLER, 1992).

A ação dos benzodiazepínicos é praticamente limitada ao SNC, embora efeitos cardiovasculares mínimos sejam observados. Eles diminuem minimamente a pressão arterial e o esforço cardíaco. No sistema respiratório, podem produzir diminuição do volume de ar corrente e da freqüência respiratória, justificando a recomendação de ser usado com precaução em pacientes portadores de enfermidade broncopulmonar obstrutiva e em idosos, devido ao risco de depressão respiratória. Tem-se atribuído ao diazepam — e por associação, aos outros benzodiazepínicos — a ocorrência de defeitos congênitos no ser humano. Outra precaução sugerida é a de não usar concomitantemente benzodiazepínicos e ácido valpróico, pois tal associação tem sido relacionada a crises psicóticas severas (SALAZAR, 1999).

O efeito relaxante muscular é explicado pela existência de um sistema gabaminégico bem desenvolvido envolvendo células motoras da medula espinhal. A ataxia observada com doses elevadas de benzodiazepínicos deve-se a presença desse sistema nas estruturas supra-espinhais, incluindo o cerebelo (ORELAND, 1987).

De acordo com DUNDEE (1992), a amnésia é um dos efeitos desejáveis dos benzodiazepínicos administrados por via injetável. Tal efeito, em preparações para uso oral, só é observado com lorazepam e triazolam. Num estudo com doses equivalentes de diazepam, midazolam e lorazepam, administradas por via endovenosa, observou-se amnésia intensa de 20 a 30 minutos de duração pelo diazepam e pelo midazolam. A amnésia pelo lorazepam surgiu muito lentamente, com pico 1 hora após a administração, tendo perdurado por 4 a 6 horas.

Os benzodiazepínicos disponíveis no Brasil apresentam vantagens e desvantagens. Alguns, como o diazepam, têm a desvantagem de possuir t ½ de eliminação muito longo, em torno de 50 horas e um metabólito ativo, levando a um segundo pico de ação. Dependendo da dose e de outros fatores, considera-se que esta propriedade seja perigosa para pacientes descompensados, sendo inclusive

causa de morte inesperada. Ademais, exige-se que o paciente seja orientado a repousar por, pelo menos, 6 horas após o tratamento, a não realizar tarefas delicadas e a não conduzir veículos automotores no dia do tratamento devido à persistência de efeitos psicomotores indesejáveis (DUNDEE, 1992; LOEFFLER, 1992).

A incorporação de uma anel imidazólico na estrutura base do benzodiazepínico fez do midazolam uma droga hidrossolúvel. O midazolam tem rápido início de ação, apresenta t ½ entre 1,5 e 2 horas e é rapidamente metabolizado. Contudo, apresenta grande potencial para causar depressão respiratória, à semelhança do tiopental, principalmente quando é administrado por via endovenosa. Ele também induz amnésia bastante consistente, independentemente da via de administração, além de provocar acidentes vasculares cerebrais. Há relatos de que, com doses de 7,5 mg a sedação e a ansiólise são insuficientes. Já doses de 15 mg provocam uma sedação excessiva, em intensidade e duração (WOOD & SHEIKH, 1986; LOEFFLER, 1992).

Os benzodiazepínicos apresentam baixo grau de efeitos adversos e toxicidade, particularmente em tratamentos de curta duração. Alguns indivíduos apresentam reações paradoxais: agressividade, irritabilidade e ansiedade, mesmo em baixas doses. Poucos óbitos têm sido associados a sobredosagens de benzodiazepínicos, mesmo com doses superiores a 700 mg de diazepam. Pacientes com função respiratória comprometida constituem um grupo de maior risco (ORELAND, 1987).

Segundo vários autores (DUNDEE, 1992; LOEFFLER, 1992; YAMASHIRO,1995), os principais problemas que se manifestam com o uso de benzodiazepínicos em sedação pré-operatórias são:

– Duração de ação: o t ½ de eliminação do diazepam é de 24 a 57 horas e o seu principal metabólito (N-desmetildiazepam) também é ativo. Este longo t ½ faz com que a droga se acumule no organismo em caso de doses repetidas. É presumível que o efeito prolongado afeta as atividades do paciente. Outros benzodiazepínicos exibem um segundo pico de concentração plasmática 5 a 8 horas após a

administração, condição compatível com a ocorrência de ciclo êntero-hepático. Isso exige que o paciente seja acompanhado até sua residência. Admite-se que o midazolam seria uma exceção, por conta de seu t ½ de eliminação de 1 a 4 horas. Contudo, seus efeitos são muito intensos. Além disso, a administração concomitante de aspirina — a droga afeta a ligação dos benzodiazepínicos às proteínas plasmáticas — acelera ainda mais o início de ação.

– Depressão do SNC: todos os benzodiazepínicos possuem ação depressora dose-dependente sobre o SNC.

– Depressão respiratória e cardiovascular: estes efeitos não se constituem em problemas reais com doses terapêuticas. Contudo, há possibilidade do desenvolvimento de depressão respiratória, particularmente em idosos.

– Amnésia anterógrada e prejuízos à cognição.

– Fantasias: vários relatos aludem fantasias sexuais induzidas pelo midazolam, principalmente em pacientes femininos. Elas ocorrem na proporção de 1:200 indivíduos quando são administradas doses a partir de 0,1 mg/kg de midazolam.

Todos os pacientes sedados por via oral têm potencial para desenvolver complicações transoperatórias. Muitas das complicações se relacionam à obstrução das vias aéreas. A Academia Americana de Odontologia Pediátrica recomenda o uso de oxímetro de pulso em pacientes pediátricos. O registro pré e pós-operatório dos sinais vitais deve ser implementado para todos os pacientes, sendo que os dados devem ser anexados à documentação clínica de cada um deles.

Avanços na compreensão da fisiologia dos receptores têm elucidado a atividade farmacológica específica dos benzodiazepínicos, possibilitando a descoberta de antagonistas com propriedades de antídotos. O flumazenil é o agente específico disponível para reversão no caso de ocorrer sedação muito profunda por benzodiazepínicos. É uma droga antagonista competitiva dos benzodiazepínicos. Contudo, o flumazenil não é capaz de antagonizar outras drogas, como o álcool e os barbitúricos, que também têm atividade sobre os receptores GABA. O flumazenil é administrado apenas pela via intravenosa. Os

fabricantes recomendam uma dose inicial de 0,2 mg (0,2 mL), administrados em 15 segundos. Uma segunda dose pode ser repetida se o nível desejado de consciência não é alcançado depois de 45 segundos. Doses de 0,2 mg podem ser repetidas a cada 60 segundos até o limite de 1 mg. A duração de ação do flumazenil é mais curta do que a do benzodiazepínico e pode ocorrer "ressedação". Os pacientes devem ser observados pelo maior tempo possível. Também são relatados efeitos adversos pelo uso de flumazenil, incluindo náusea, vômito, aumento da sudação, visão turva e sensação de calor (LOEFFLER, 1992).

2.2.4. USO CLÍNICO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM ODONTOLOGIA

Os benzodiazepínicos têm um lugar bem estabelecido como pré-medicação para induzir sedação em procedimentos cirúrgicos odontológicos. Eles têm a capacidade de aumentar o bem-estar dos pacientes. A experiência de dor causa um aumento no nível de ansiedade que, por sua vez, causa um estímulo autonômico, implicando em tensão muscular e mais dor. O resultado, portanto, é um círculo vicioso (MINDUS, 1987).

FLAITZ *et al.* (1986) afirmam que o diazepam é o agente sedativo popular em Odontologia devido à sua desejável propriedade de causar amnésia anterógrada, que ocorre entre 2 e 10 minutos após administração intravenosa, e entre 10 e 12 minutos após a aplicação por via retal. O efeito amnésico é observado mas o paciente continua responsivo e com sinais vitais estáveis. O efeito é particularmente importante no momento da anestesia local em pacientes pouco cooperativos.

MILGROM *et al.* (1994) idealizaram um estudo duplo-cego no qual 31 pacientes odontológicos altamente ansiosos receberam triazolam — 0,375 mg ou 0,5 mg — ou placebo, uma hora antes do procedimento. De acordo com os autores o tratamento com triazolam foi considerado seguro e altamente eficaz em comparação ao placebo, na medida em que reduziu a ansiedade e o comportamento de fuga durante a anestesia local e por ocasião dos procedimentos restauradores. Também destacaram os efeitos pronunciados da droga sobre a memória e a cognição, o que não foi verificado com o placebo. De acordo com os autores, os efeitos amnésicos dos benzodiazepínicos são muitas vezes vistos como desejáveis quando o tratamento é qualificado como "adverso". Por outro lado, a interferência no desempenho e/ou aquisição de habilidades, ou a dificuldade de assimilar instruções pós-operatórias faz com que a amnésia seja considerada um efeito indesejável.

YAMASHIRO (1995) investigou 300 casos de pacientes submetidos à sedação consciente por via endovenosa. Várias opções foram empregadas: um ou dois benzodiazepínicos; um benzodiazepínico associado à cetamina; dois

benzodiazepínicos associados à cetamina; um benzodiazepínico associado à um hipnoanalgésico; dois benzodiazepínicos associados a um hipnoanalgésico; um benzodiazepínico associado a um neuroléptico; e um benzodiazepínico associado a um neuroléptico e a um hipnoanalgésico. Em 69% da amostra (208 pacientes), empregou-se somente um benzodiazepínico. Embora o autor defenda o uso de algumas associações em procedimentos prolongados e traumáticos, ou quando se deseja antecipar a ação analgésica, ele estabelece que uma sedação efetiva e segura pode ser obtida com o uso de um único benzodiazepínico.

MANANI *et al.* (1995) realizaram um estudo utilizando o clordesmetildiazepam (CDD), um ansiolítico e anticonvulsivante de ação moderada, como medicação pré-operatória em implantodontia. O efeito ansiolítico do CDD foi complementado por doses pré-operatórias de diazepam calculadas individualmente a fim de se obter e manter, respectivamente, no pré e no transoperatório, níveis de ansiólise julgadas ideais pelo próprio paciente. Participaram do estudo 36 pacientes, os quais foram submetidos a cirurgias para instalação de implantes na mandíbula e na maxila. Eles foram divididos em dois grupos. O primeiro recebeu apenas diazepam por via endovenosa. O segundo foi pré-medicado com com CDD (1 mg) por via oral. Os autores avaliaram parâmetros cardiovasculares, observando aumento da pressão arterial e da freqüência cardíaca em ambos os grupos. A incidência de arritmias foi menor (5,5% *versus* 22,2%) no grupo que recebeu CDD como pré-medicação e correlacionaram este dado com resultados de outros autores, em que o CDD e outros benzodiazepínicos inibem a liberação de aminas simpatomiméticas para o plasma. Assim, os autores hipotetizam que há uma relação entre o uso pré-operatório de benzodiazepínicos e a baixa incidência de arritmias transoperatórias.

ANDRADE *et al.* (1995) propuseram um protocolo medicamentoso visando ao controle da ansiedade, a prevenção e o controle da dor inflamatória aguda e a profilaxia de infecções em implantodontia. Em relação ao controle da ansiedade, tal protocolo é baseado na administração pré-operatória de diazepam (5 mg).

2.2.5. ALPRAZOLAM

De acordo com o fabricante (*UpJohn Company*), o alprazolam é, do ponto de vista clínico-farmacológico, um fármaco psico-sedativo em pequenas doses e indutor de sono em altas doses (ADEN & THEIN, 1980). Ainda segundo o fabricante, o alprazolam é eficaz no tratamento de ansiedade em doses de 0,5 mg a 4,5 mg/dia, em tratamentos de 18 a 28 dias. De acordo com COHN (1981), as propriedades ansiolíticas do alprazolam foram demonstradas em vários trabalhos clínicos.

O alprazolam (8-cloro, 1-metil, 6-fenil, 4H-S-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodiazepínico) é um triazolobenzodiazepínico caracterizado pela presença de um anel triazólico na estrutura básica benzodiazepínica (ADEN & THEIN; 1980). Modelos experimentais animais mostraram que os triazolobenzodiazepínicos têm atividade ansiolítica mais potente e exibem menor toxicidade que o diazepam (CHOUINARD *et al.*,1982).

O alprazolam tem t ½ de eliminação de 12 a 15 horas – 14 horas, de acordo com CHOUINARD *et al.* (1982). Sugere-se que benzodiazepínicos de t ½ de curta duração (entre 8 e 20 horas) apresentam risco aumentado de provocar reações de abstinência, em função do rápido declínio dos níveis sangüíneos (BREIER *et al.*, 1984).

O alprazolam é um agente ansiolítico eficaz e bem tolerado pela maioria dos pacientes (CHOUINARD *et al.*,1982; BALENGER *et al.*, 1988). O alprazolam é bem tolerado com doses únicas de 4 mg e doses diárias de 2 mg por até 30 dias (ADEN & THEIN, 1980).

A atividade farmacológica de 1 mg de alprazolam é equivalente a de 10 mg de diazepam (COHN, 1981; BREIER *et al.*, 1984; BALLENGER *et al.*, 1988).

De acordo com BREIER *et al.* (1984), o alprazolam tem propriedades que o tornam único na classe dos benzodiazepínicos. Sua estrutura molecular é exclusiva. Sua afinidade pelos receptores benzodiazepínicos é 4 vezes maior do que a do diazepam. O alprazolam mostra eficácia clínica em pacientes com

desordens de ansiedade generalizada, sendo prescrito para grande número de pessoas, em várias dosagens e em tratamentos de diferentes durações.

Em doses de 0,5 mg, o alprazolam produz o mesmo padrão de ondas eletroencefalográficas observado quando outros benzodiazepínicos são empregados em doses quantitativamente maiores (CHOUINARD *et al.*,1982).

Administrado por via oral, o alprazolam é rapidamente e completamente absorvido, alcançando o pico de concentração plasmática 1 a 2 horas após a ingestão. Seu t ½ de eliminação é 12,2 horas. A presença do anel triazólico previne a usual metabolização que resulta na geração de metabólitos ativos e de atividade prolongada, como ocorre com outros benzodiazepínicos. Cerca de 20% do alprazolam é excretado de forma inalterada na urina (COHN, 1981).

O alprazolam é indicado para o tratamento de ansiedade generalizada, distúrbios de pânico e ansiedade associada com depressão. Ele é usado para tais indicações em dezenas de países em todo o mundo. O efeito anti-pânico deve-se, possivelmente, à inibição da função noradrenégica (COHN, 1981; BALLENGER *et al.*, 1988; CHOUINARD *et al.*, 1982; JONAS & COHON, 1993).

O alprazolam é largamente prescrito em unidades posológicas de 0,25, 0,50 e 1 mg para pacientes com distúrbios de ansiedade, isoladamente ou em associação com sintomas depressivos. A dose inicial recomendada é de 0.25 ou 0.5, três vezes ao dia, podendo ser aumentada até um máximo de 4 mg/dia. Já pacientes com desordens de pânico podem necessitar de doses unitárias de 2 mg até um máximo de 10 mg/dia. De acordo com o fabricante, o efeito colateral mais comum do alprazolam é a sonolência, considerada uma extensão da atividade farmacológica dos benzodiazepínicos quando empregados como ansiolíticos. Prejuízos à memória podem ocorrer com doses maiores (VERMEEREN *et al.*, 1995).

Assim como outros medicamentos de uso psiquiátrico, o alprazolam está implicado com certas reações indesejáveis (JONAS & COHON,1993). As reações colaterais mais freqüentes atribuídas ao alprazolam são aquelas que sabidamente estão relacionadas à classe dos benzodiazepínicos: sedação, sonolência e

cefaléia. A ocorrência de outros tipos de reações é pouco freqüente: hostilidade/agressividade (11,1%), depressão (1,8%), comportamento suicida (0,3%) e síndrome de abstinência (0,1%). Esses percentuais são iguais ou menores aos de outros benzodiazepínicos (MINDUS, 1987).

De acordo com ADEN & THEIN (1980), os efeitos colaterais do alprazolam são geralmente discretos e não são observadas anormalidades nos sinais vitais e em outros exames físicos e laboratoriais.

Sinais objetivos e subjetivos de sedação surgem após a ingestão de doses de 0,5 mg de alprazolam e se tornam mais consistentes e intensos com doses de 1 mg (VERMEEREN *et al.*, 1995).

Dados obtidos de 42 estudos sobre distúrbios de ansiedade confirmam que os benzodiazepínicos são ansiolíticos eficazes. Nesses estudos, o alprazolam apresentou uma eficácia igual ou maior a de outros benzodiazepínicos com os quais foi comparado: bromazepam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam e oxazepam (JONAS & COHON,1993).

De acordo com vários estudos que buscaram avaliar os efeitos do alprazolam sobre a memória, em doses variadas, inclusive em comparação a outras drogas ansiolíticas, não evidenciaram que ele possuiu atividade amnésica incomum (VERMEEREN *et al.*, 1995).

Num estudo duplo-cego envolvendo 235 pacientes, ADEN & THEIN (1980) avaliaram a eficácia do alprazolam (doses de 1,5 mg/dia), em comparação ao diazepam (doses de 18,6 mg/dia) e a um placebo, no tratamento de ansiedade. Os pacientes foram tratados durante 28 dias. Os autores concluíram que o alprazolam foi absolutamente superior ao placebo e ligeiramente superior ao diazepam no alívio dos sintomas de ansiedade. O alprazolam produziu melhora de moderada a significativa em 80,3% dos pacientes, contra 60% do grupo tratado com diazepam. A incidência de efeitos colaterais, de modo especial vertigem, foi significativamente maior com o diazepam. Tal sintoma foi menos freqüente e menos intenso entre os pacientes que receberam alprazolam.

COHN (1981) coordenou um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado (uso de placebo), com o objetivo de comparar os efeitos, em termos de eficácia e segurança, do alprazolam e do diazepam em pacientes com diagnóstico de ansiedade. Os voluntários foram tratados e acompanhados por 8 semanas, sendo que 326 deles receberam alprazolam (doses de 0,5 mg a 3 mg) e 344 receberam diazepam (doses de 10 a 60 mg). O estudo mostrou que tanto o alprazolam quanto o diazepam são absolutamente mais eficazes que o placebo no alívio de sintomas de ansiedade. O alprazolam, contudo, mostrou-se mais eficaz que o diazepam em todas as fases do tratamento, segundo os três parâmetros de avaliação de sucesso terapêutico considerados no ensaio. O principal efeito colateral relatado foi sonolência, mais prevalente no grupo tratado com diazepam. Somente um paciente tratado com alprazolam foi excluído da amostra por conta de efeitos adversos; já o diazepam e o placebo implicaram na exclusão de 20 e 8 pacientes, respectivamente.

CHOUINARD *et al.* (1982) realizaram um estudo duplo-cego controlado envolvendo 50 pacientes com diagnóstico de ansiedade generalizada ou desordens de pânico. Os pacientes foram tratados por 8 semanas, com doses variando entre 0,25 mg e 3 mg por dia. Os autores concluíram que o alprazolam foi eficaz no tratamento proposto, com resultados significativamente superiores ao placebo. Com relação aos efeitos colaterais, os pacientes queixaram-se principalmente de sonolência, além de fraqueza, fadiga e vertigem.

ADEN (1983) realizou um estudo duplo-cego com o objetivo de comparar efeitos do alprazolam e placebo em 462 pacientes com ansiedade e depressão. Os pacientes receberam doses de alprazolam variando de 1 mg a 6 mg/dia por 28 dias. O autor empregou seis diferentes escalas de avaliação de ansiedade e sintomatologia associada. Em todas elas o alprazolam mostrou-se mais eficaz do que o placebo. O efeito colateral mais freqüente como decorrência do tratamento foi sonolência. Particularmente no grupo que recebeu alprazolam (242 pacientes), não houve nenhum outro relato de efeitos colaterais e não foi observada piora nos sintomas depressivos.

ROY-BYRNE *et al.* (1983) relataram um caso de hepatite medicamentosa induzida pelo alprazolam. O paciente, com diagnóstico de depressão, além de fenelzine, foi tratado com 1 mg de alprazolam, duas vezes ao dia. Testes laboratoriais realizados após a introdução do alprazolam no tratamento mostraram alterações da função hepática. Os parâmetros alterados voltaram ao normal após a descontinuação da droga. A relação causa-efeito foi comprovada quando o medicamento foi novamente introduzido, tendo sido observadas as mesmas alterações. Os autores do relato do caso admitem que permanece indefinido se realmente o alprazolam provoca hepatotoxicidade, isoladamente ou quando é associado a inibidores da monoaminooxidase, como é o caso do fenelzine.

ROSENBAUM *et al.* (1984) relataram a ocorrência de 8 casos de hostilidade entre 80 pacientes tratados com alprazolam. Os autores argumentam que a emergência de comportamento hostil é freqüentemente descrita como uma complicação do uso de benzodiazepínicos, mas incomum com o alprazolam. Em relação aos casos descritos, eles sugerem a hostilidade induzida pelo alprazolam é de natureza idiossincrásica, considerando que os pacientes apresentavam distúrbios psiquiátricos de base.

SHEHI & PATTERSON (1984) realizaram um estudo clínico envolvendo 16 pacientes portadores de desordens de pânico, os quais foram tratados com alprazolam e propranolol, simultaneamente, em doses que variaram de 1,5 a 3,0 mg e 40 a 160 mg, respectivamente. Em todos os casos, depois de duas semanas de tratamento, houve completo alívio do quadro de pânico e da ansiedade antecipatória. Os pacientes também relataram normalização do ritmo de vida. Quatro pacientes relataram sedação transitória durante o tratamento.

FRANCE & KRISHNAN (1984) relataram um caso de reação de mania induzida pelo alprazolam num paciente de 44 anos com história de depressão e ansiedade associada a um quadro de dor persistente no pescoço. A paciente também apresentava sintomas de insônia, inapetência, perda de peso, perda de interesse, fadiga, diminuição da libido e redução da capacidade intelectual. Exames clínicos, radiográficos e laboratoriais não evidenciaram uma causa

orgânica para a dor no pescoço. Iniciou-se tratamento psiquiátrico que incluia a administração de 1 mg/dia de alprazolam, em doses fracionadas. Tão logo recebeu a medicação, o paciente ficou eufórico e sua fala tornou-se rápida e confusa. Embora não tenha tido alucinações, mostrou-se confusa e com dificuldades de lembrar coisas e eventos. Após a descontinuação da droga, os sintomas desapareceram em 48 horas.

BREIER *et al.* (1984) relataram dois casos de epilepsia do tipo grande mal seguida à descontinuação de tratamento de curta duração com alprazolam. Um dos pacientes recebeu 8 mg/dia, equivalentes ao dobro da dose recomendada. Os ataques epilépticos ocorreram depois de 1 dia e meio num caso e depois de 3 dias no outro após a suspensão do uso de alprazolam. De acordo com os autores, a descontinuação da droga foi o fator que desencadeou as reações epilépticas.

ALEXANDER & ALEXANDER (1986) empregaram alprazolam no tratamento de 27 pacientes portadores de desordens de pânico. Além dos registros dos pesquisadores, os pacientes foram acompanhados por outro psiquiatra. De acordo com os resultados das avaliações, houve remissão de ataques de pânico em 85% dos pacientes, mostrando a eficácia do alprazolam como medicação única no tratamento de agorafobia. Para tal desordem, os autores sugerem que a dose ótima é de 3,9 mg/dia, embora a dose média empregada no estudo tenha sido de 2,2 mg/dia. Cerca de 30% dos pacientes indicaram sedação como efeito colateral importante.

LYDIARD *et al.* (1987) observaram que 33% de um grupo de 46 pacientes com diagnóstico de desordens de pânico tratados com 3 a 10 mg/dia (média de 6,6 mg/dia) de alprazolam por períodos de 4 a 40 semanas apresentaram sintomas de depressão, entre os quais, anorexia, comportamento suicida, dificuldade de concentração, dificuldade psicomotora, perda de peso, perda da libido, perda de interesse, entre outros. A administração de antidepressivos e a descontinuação do alprazolam levaram à remissão dos sintomas. Os autores admitem que a ocorrência de depressão é um episódio relativamente comum em pacientes com história de distúrbios de ansiedade e pânico, além de enfatizarem

que outros benzodiazepínicos, especialmente o diazepam, estão implicados com a manifestação ou agravamento de sintomas depressivos. Eles sugerem também que a manifestação de depressão pelo uso de alprazolam está relacionada à utilização de altas doses.

BALLENGER *et al.* (1988) participaram do clássico estudo clínico, multicêntrico, duplo-cego e controlado (uso de placebo), no qual se empregou alprazolam no tratamento de pacientes com desordens de pânico e agorafobia. Os 525 pacientes envolvidos no ensaio foram divididos em dois grupos. O primeiro (grupo controle) recebeu placebo e o segundo recebeu alprazolam. A duração do tratamento foi de oito semanas. A dose média diária de alprazolam foi de 5,7 mg. Esse mesmo estudo gerou duas outras publicações: um focalizando a aceitação do tratamento pelo paciente, efeitos colaterais e segurança (NOYES JR *et al.*, 1988) e o outro, os efeitos da descontinuação do alprazolam (PECKNOLD *et al.*, 1988). BALLENGER e seus colaboradores enfocaram na primeira publicação a eficácia do alprazolam empregado em doses variáveis em tratamentos a partir de 21 dias. Os autores concluíram que o alprazolam foi eficaz e bem tolerado, apresentando resultados significativamente superiores ao placebo na redução de ataques (espontâneos ou situacionais) de pânico, além de reduzir o medo e a ansiedade.

NOYES JR *et al.* (1988) participaram do estudo acima, conforme mencionado, com o objetivo de avaliar a segurança, os efeitos colaterais e a anuência dos pacientes ao tratamento com alprazolam em casos de desordens de pânico e agorafobia. Os autores descreveram efeitos adversos resultantes do tratamento com alprazolam, entre os quais, sedação, ataxia, fadiga, fala arrastada, amnésia, aumento do apetite, perda de peso, alterações da libido, constipação e incontinência. Vários sintomas foram relatados muito mais pelos participantes que receberam placebo do que pelos que receberam o alprazolam: insônia, nervosismo, palpitação, tremor, náusea, vômito, tontura, dificuldade urinária, desmaio, depressão, irritabilidade, transpiração, boca seca, cefaléia e diarréia. Dos 263 pacientes que receberam a droga, 10 apresentaram reações consideradas inesperadas e potencialmente sérias, a saber: intoxicação severa

(3), hepatite (2), mania (2), amnésia (1), comportamento agressivo (1) e depressão (1). De acordo com os autores, mesmo em altas dosagens (até 10 mg/dia), poucos efeitos adversos foram observados. O efeito adverso mais comum foi a sedação, que desapareceu com a redução da dose e com a passagem do tempo. Os autores evidenciam na discussão a ocorrência de poucas e inesperadas reações em 3,8 % dos pacientes dentre os que receberam alprazolam, salientando-se que foram administradas doses médias de 5,7 mg/dia por 56 dias.

PECKNOLD *et al.* (1988) participaram desse mesmo estudo com o objetivo de observar os pacientes por duas semanas após a interrupção do tratamento. Apesar da ocorrência de síndrome de abstinência em 35% dos pacientes tratados com alprazolam, não foram observados sintomas mais sérios após a descontinuação da droga.

JONAS & COHON (1993) revisaram 84 estudos que compararam a eficácia e a segurança do alprazolam a de outras drogas (benzodiazepínicos e antidepressivos) no tratamento de ansiedade, pânico e depressão. Nestes estudos, 3574 pacientes foram tratados com alprazolam, 3666 tratados com outras drogas e 1638 tratados com placebo. A revisão mostrou que o alprazolam foi eficaz no tratamento de ansiedade e pânico, sendo superior ao placebo e, no mínimo, apresentando os mesmos resultados das drogas com as quais foi comparado. Baseados, então, em extensa revisão, os autores atestaram a eficácia do alprazolam no tratamento das várias desordens indicadas e sua boa tolerabilidade, superior ao de outros agentes investigados. De acordo com os autores do trabalho, intercorrências como comportamento suicida, agressividade e depressão foram muito raras com o alprazolam, enfatizando que a manifestação desses eventos inesperados não é maior do que o que se verifica com outros benzodiazepínicos, além do fato de que tais eventos se manifestam especialmente em pacientes com algum tipo de distúrbio psiquiátrico.

MARKS *et al.* (1993) conduziram um ensaio multicêntrico controlado (uso de placebo e/ou técnicas de condicionamento) em que se utilizou alprazolam (isoladamente ou em combinacão com técnicas de condicionamento) no

tratamento de pacientes com desordens crônicas de pânico. Os pacientes efetivamente tratados com o alprazolam receberam doses médias de 5 mg/dia durante 8 semanas, sendo que alguns chegaram a receber 10 mg/dia.

VERMEEREN *et al.* (1995) idealizaram um estudo que teve o propósito de confirmar a hipótese de efeitos dose-dependentes de alprazolam sobre a memória. Participaram do estudo 20 voluntários saudáveis com idades entre 18 e 35 anos, aos quais foram administrados, de forma duplo-cega e cruzada, 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg de alprazolam, placebo e 2 mg de lorazepam. Os autores concluíram que o alprazolam apresenta efeitos claramente dose-dependentes sobre a memória: 0,25 mg não afetam qualquer parâmetro mensurado; 0,5 mg prejudicam a recordação seqüencial de palavras de uma lista previamente apresentada, a memória espacial e a performance psicomotora. Já 1 mg, além de afetar sensivelmente os parâmetros citados, prejudica a capacidade sintática (ordem correta de sentenças) e semântica (indicação correta de asserções falsas e verdadeiras). Os autores também compilaram dados relacionados aos efeitos colaterais do alprazolam. Observou-se que a freqüência e a severidade dos efeitos são dose-dependentes. Fadiga foi uma queixa especialmente relatada pelos voluntários que receberam 0.5 mg. Já os que foram tratados com 1 mg relataram fadiga intensa, incoordenação, fraqueza, vertigem, dificuldade de concentração e sonolência.

COLDWELL *et al.* (1997) realizaram um ensaio duplo-cego com o propósito de estabelecer a dose de alprazolam, em cirurgia para remoção de molares, capaz de reduzir a ansiedade sem, contudo, provocar prejuízos à memória e à cognição. Os participantes do ensaio, aleatoriamente divididos em dois grupos, foram submetidos a testes preliminares de memória. O grupo 1 foi medicado com doses de 0,25 mg ou 0,75 de alprazolam, ou placebo. Já o grupo 2 foi medicado com 0,25 mg, 0,50 mg ou 0,75 mg de alprazolam, ou placebo. Ressalte-se que somente os pacientes do grupo 2 foram submetidos à cirurgia para remoção de molares. Todos realizaram um segundo teste de memória. Ambos os testes baseavam-se na recordação de textos (histórias) e de palavras. Adicionalmente, os participantes responderam a um questionário de ansiedade, antes e depois do

procedimento cirúrgico (no caso do grupo 2). Os autores observaram que doses de 0,75 mg e 0,50 mg de alprazolam prejudicaram a recordação de palavras, o que não se verificou com doses de 0,25 mg. A dose de 0,75 mg também afetou a cognição e a capacidade de fornecer informações sobre a história que havia sido previamente apresentada. Também foi observada uma redução no grau de ansiedade, efeito este proporcional à dose empregada. A principal conclusão dos autores foi a de que a dosagem necessária para produzir um efeito ansiolítico clinicamente significativo produz, irremediavelmente, efeitos amnésicos.

2.3. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA INFECÇÃO

2.3.1. PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

Os danos aos tecidos e aos sistemas de defesa produzidos por procedimentos cirúrgicos expõem o organismo a patógenos potenciais (KAISER, 1986).

Procedimentos invasivos levam à ocorrência de bacteriemias (UIP & ZEIGLER, 2000). Assim, tratamentos odontológicos, cirúrgicos ou não, e outros procedimentos envolvendo membranas mucosas ou tecidos bucais contaminados, causam bacteriemias. A incidência e a magnitude das bacteriemias de origem bucal são diretamente proporcionais ao grau de inflamação e/ou infecção preexistente. Pacientes edêntulos, por exemplo, podem desenvolver bacteriemias a partir de discretas úlceras causadas por próteses mal ajustadas (DAJANI *et al.*, 1997).

De acordo com TITSAS & FERGUSON (2001), certos procedimentos odontológicos produzem bacteriemias significativas que podem, subseqüentemente, causar infecções, inclusive endocardite infecciosa. A maioria dos procedimentos odontológicos produz uma bacteriemia transitória que perdura por 30 minutos após o término do procedimento. Procedimentos que induzem bacteriemias de maior magnitude têm maior potencial de causar infecções.

Os antibióticos são inquestionavelmente eficazes na prevenção de infecções pós-operatórias. Conforme demonstrado por vários pesquisadores, a profilaxia antibiótica é capaz de "esterilizar" os tecidos, desde que seja aplicada ao tempo em que ocorre a contaminação e a colonização (KAISER, 1986).

Segundo STONE *et al.* (1979), a administração profilática de antibióticos representa um reforço instantâneo à resistência do organismo.

Vários estudos sugerem que há efeitos benéficos em muitas categorias cirúrgicas quando a profilaxia antibiótica é usada como rotina. A antibioticoterapia pré-operatória é indicada em vários procedimentos limpos ou limpo-contaminados

e em todos os procedimentos contaminados e infeccionados (KAISER, 1986; PETTERSON, 1996).

A profilaxia antibiótica pode ser definida com o uso de um agente antimicrobiano antes que qualquer infecção possa ocorrer, com o propósito de prevenir infecções subseqüentes. Para tal, deve proporcionar níveis séricos adequados de um agente antimicrobiano que seja eficaz, durante a vigência da bacteriemia e nas fases iniciais de aderência e colonização bacteriana (TITSAS & FERGUSON, 2001).

A profilaxia antibiótica constitui a modalidade mais comum de uso de antimicrobianos em cirurgia e é instituída com o objetivo de reduzir a incidência de infecções pós-operatórias. Ela pode diminuir a morbidade pós-operatória, encurtar eventuais hospitalizações e abolir os gastos que seriam inerentes ao tratamento de uma infecção. É, assim, um recurso coadjuvante em cirurgia, que não dispensa as rotinas de controle de infecção, a preparação apropriada do paciente e do ambiente cirúrgico, e a precisão das técnicas cirúrgicas (PAGE *et al.*, 1993).

A profilaxia antibiótica é mais eficaz quando aplicada no momento do procedimento operatório. As doses devem ser suficientes para assegurar níveis séricos adequados durante e imediatamente após a cirurgia. Para reduzir a probabilidade de resistência bacteriana, a profilaxia antibiótica deve ser iniciada imediatamente antes do procedimento e não deve ser estendida além de 6 a 8 horas. No caso de problemas de cicatrização ou em procedimentos envolvendo tecidos infectados, pode ser necessária a administração de doses adicionais para o tratamento da infecção instalada (DAJANI *et al.*, 1997).

De acordo com FLEMING & NEWMAN (1990), na administração de antibióticos visando a prevenção de infecções, é imperativo administrar a primeira dose antes do procedimento. Esses autores enfatizam que prolongar o uso de antibióticos além do terceiro dia pós-operatório não proporciona proteção adicional.

A profilaxia antibiótica instituída para reduzir a incidência de infecções pós-operatórias é indicada nas seguintes situações: (1) paciente debilitado; (2)

expectativa de contaminação bacteriana maciça em tecidos sadios; (3) procedimentos longos; e (4) corpo estranho que ameaça ou limita a capacidade de defesa do hospedeiro.

Entre mais de 150 estudos que compararam profilaxia antibiótica com placebo ou outro controle, em 80% deles ficou demonstrado que a profilaxia antibiótica proporcionou um benefício significativo (KAISER, 1986).

Segundo PAGE *et al.* (1993), são dois os princípios básicos da profilaxia antibiótica: (1) obtenção de níveis eficazes de antibiótico num dado momento considerado crítico e (2) curso de cobertura antibiótica limitado ao período transoperatório.

Segundo DAJANI *et al.* (1997), a profilaxia antimicrobiana administrada no prazo de 2 horas do início de um procedimento propicia uma prevenção efetiva. No entanto, não há benefícios preventivos quando o antibiótico é administrado 4 horas após o procedimento.

Para que exerça máxima eficácia, o antibiótico deve estar presente em concentrações adequadas no sítio operatório e assim manter-se enquanto durar o procedimento. A profilaxia deve ser iniciada no período pré-operatório, em doses suficientes para garantir concentrações séricas adequadas durante e após o procedimento, e deve ser mantida por um período de no máximo 6 a 8 horas, sendo que para muitos procedimentos recomenda-se apenas uma dose de antibiótico, pouco antes da sua realização (PAGE *et al.*, 1993; UIP & ZEIGLER, 2000).

A profilaxia antibiótica deve ser instituída com doses altas a fim de maximizar a difusão para o tecidos contaminados ou sob risco de contaminação. Tem-se sugerido doses equivalentes a 2 ou 3 vezes a dose terapêutica recomendada em esquemas convencionais. Para um efeito ótimo, os níveis terapêuticos do antibiótico nos tecidos já devem ter sido atingidos na iminência do ato operatório (DENT *et al.*, 1997).

Em situações em que a profilaxia antibiótica é recomendada, há um aumento do risco de infecção se o antibiótico for administrado após o início do

procedimento. Esse aumento é progressivamente maior à medida da passagem do tempo (CLASSEN *et al.*, 1992).

Se há benefícios reais quando o antibiótico é administrado previamente à colonização bacteriana, sua administração além da terceira hora após ter ocorrido a contaminação bacteriana falha em controlar a infecção (STONE *et al.*, 1979). A susceptibilidade dos patógenos começa a se alterar a partir do quarto dia de uso do antibiótico, havendo franca possibilidade de seleção de microrganismos resistentes (KAISER, 1986).

De acordo com PAGE *et al.* (1993), os erros mais comuns na profilaxia antibiótica são os seguintes: escolha incorreta do antimicrobiano, administração prematura da dose inicial e prolongamento da terapia além do que seria necessário. O erro mais sensível, segundo os autores, seria usar um agente inadequado, com largo espectro de ação e por períodos prolongados. Essa prática, além de aumentar os custos, expõe o paciente a efeitos colaterais e contribui para a seleção de microrganismos resistentes ao antimicrobiano.

O emprego de qualquer antibiótico implica no aumento dos custos, oferece riscos de efeitos colaterais, incluindo anafilaxia, e pode favorecer o aparecimento de colônias de microorganismos resistentes. Conseqüentemente, a decisão de aplicar a profilaxia antibiótica deve ser feita após cuidadosa avaliação de riscos e benefícios (DENT *et al.*, 1997). Mudanças na microbiota e o desenvolvimento de microorganismos resistentes são possíveis conseqüências da profilaxia antibiótica (PAGE *et al.*, 1993).

De acordo com KAISER (1986), não é apropriado avaliar a viabilidade da profilaxia antibiótica considerando apenas os custos envolvidos.

O emprego de profilaxia antibiótica em cirurgias limpas-contaminadas tem mostrado ser bastante benéfico. A extensão da profilaxia antibiótica para outras categorias de cirurgias limpas deve ser reservada para pacientes que apresentem fatores de risco (PAGE *et al.*,1993).

Em relação à possibilidade de contaminação e de acordo com o risco inerente de infecção, as feridas cirúrgicas são distribuídas em 4 classes. A classe I

agrupa as feridas decorrentes das chamadas cirurgias limpas, ou seja, cirurgias que não expõem o trato respiratório, gastrintestinal e gênito-urinário; inclui ainda as situações onde a cadeia asséptica não é quebrada. As feridas decorrentes de cirurgias invasivas do trato respiratório, gastrintestinal e gênito-urinário, envolvidos com contaminações bacterianas mínimas, integram a classe II. A classe III, por sua vez, engloba as feridas arroladas à cirurgias contaminadas onde ocorre exsudação franca a partir do trato gastrintestinal ou quando invade-se áreas contaminadas dos trato gênito-urinário e biliar. Feridas traumáticas recentes também são incluídas nesta classe. Finalmente, a classe IV engloba feridas de cirurgias potencialmente contaminadas, quando a infecção já existe ou quando a ferida traumática já conta mais de 8 horas. As feridas da classe I tem uma taxa de infecção esperada de cerca de 2%. As taxas das classes II, III e IV são de, respectivamente, 10 a 15%, 20 a 30% e 50%. Uma boa técnica cirúrgica reduzirá a taxa da classe I para 1%. Em relação às classes II e III, valendo-se de uma técnica cirúrgica excelente e da profilaxia antibiótica, a taxa de infecção pode ser reduzida para 1% e 10%, respectivamente (DENT *et al.*, 1997).

Antimicrobianos para profilaxia são selecionados com base no seu espectro de atividade contra patógenos presuntivamente associados às infecções que ocorrem no local a ser manipulado. A escolha de um agente para profilaxia antibiótica é multifatorial; depende do procedimento que será realizado, dos organismos possivelmente envolvidos e da farmacocinética e toxicidade do antibiótico (KAISER, 1986; PAGE *et al.*, 1993).

A escolha do antibiótico para profilaxia deve considerar inicialmente sua eficácia contra os microorganismos que estão mais intimamente relacionados à etiologia da infecção. Em cirurgias implantodônticas, cocos gram-positivos anaeróbios e bacilos gram-negativos anaeróbios são os patógenos mais importantes, sendo que a maioria das infecções é causada por estreptoccos aeróbios. O antibiótico a ser selecionado para a profilaxia deve ser bactericida e o menos tóxico possível. A penicilina é eficaz contra o espectro bacteriano presumido; é bactericida e praticamente atóxica. Nos indivíduos com história de alergia à penicilina, a clindamicina é uma alternativa razoável (DENT *et al.*, 1997).

Pacientes que estejam usando um determinado antibiótico no momento do procedimento devem receber profilaxia com um outro de classe diferente, pois podem estar colonizados por organismos com algum grau de resistência ao antibiótico utilizado. Uma outra alternativa seria o adiamento do procedimento por 9 a 14 dias após o término do tratamento, o que permitiria o reestabelecimento da microbiota normal (DAJANI *et al.*,1997; UIP & ZEIGLER, 2000).

Segundo TITSAS & FERGUSON (2001), organismos resistentes podem predominar por muitos dias após a administração do antimicrobiano. Doses subseqüentes do mesmo agente podem favorecer o desenvolvimento de uma bacteriemia potencialmente mais patogênica. Essa situação pode ser evitada realizando-se o procedimento em uma única sessão ou, quando isso não for possível, não utilizar antibióticos da mesma classe por um período de 9 a 14 dias.

Ocasionalmente, um paciente pode estar usando um antibiótico quando comparece para um procedimento odontológico ao qual se indicará a profilaxia antibiótica. No caso de o paciente estar usando amoxicilina, é desejável selecionar um antimicrobiano de outra classe, ao invés de aumentar a dose do antibiótico em uso (DAJANI *et al.*, 1997).

De acorco com KAISER (1986), aspectos de natureza ética têm dissuadido cirurgiões e pesquisadores a desenvolverem estudos clínicos controlados envolvendo profilaxia antibiótica, haja vista que a ocorrência de uma infecção pode ser desastrosa. Mas ensaios clínicos controlados e randomizados mostraram que a profilaxia antibiótica é eficaz na prevenção de infecções pós-operatórias.

CLASSEN *et al.* (1992) realizaram um estudo que monitorou o tempo de duração de profilaxia antibiótica e a incidência de infecções pós-operatórias em 2.847 pacientes submetidos a procedimentos médicos cirúrgicos eletivos, classificados como limpo ou limpo-contaminados. A profilaxia antibiótica aplicada entre 2 e 24 horas antes da cirurgia foi chamada pelos autores de precoce; até 2 horas antes, de pré-operatória. Já a profilaxia antibiótica aplicada durante as 3 primeiras horas a partir do início da cirurgia foi denominada de peri-operatória. Finalmente, a profilaxia aplicada entre 3 e 24 horas após o início da cirurgia foi

chamada de pós-operatória. De acordo com a revisão, infecções ocorreram nas seguintes proporções: profilaxia pré-operatória - 0,6%; profilaxia peri-operatória – 1,4%; profilaxia pós-operatória – 3,3%; e profilaxia precoce – 3,8%. O tratamento estatístico dos dados obtidos confirmou que a administração de antibiótico no período pré-operatório esteve associada com um menor risco de infecções pós-operatórias. Os autores concluem que a instituição de profilaxia antibiótica até 2 horas antes do procedimento cirúrgico minimiza o risco de infecções pós-operatórias.

FOUAD *et al.* (1996), partindo da premissa de que antibióticos são prescritos de forma indiscriminada nas urgências endodônticas, idealizaram um estudo com o objetivo de avaliar a influência da penicilina sobre a remissão dos sintomas e sobre o curso de recuperação pós-tratamento de abcessos apicais agudos. Pacientes com necrose pulpar, dor periapical e/ou edema localizado atendidos em serviços de urgência foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de estudo. O primeiro recebeu penicilina, o segundo placebo e o terceiro não recebeu medicação. Os resultados foram obtidos a partir do relato de cada paciente sobre experiência de dor e da observação de edema num período de 72 horas pós-tratamento endodôntico. Prescreveu-se a todos os pacientes 600 mg de ibuprofeno imediatamente antes do procedimento, mantendo-se a mesma medicação nas primeiras 24 horas pós-operatórias (600 mg a cada 6 h). Os autores concluíram que a administração de penicilina não proporcionou melhora clínica significativa no curso de recuperação dos pacientes, num período de três dias pós-operatório. Com relação à tolerabilidade, somente um paciente do grupo tratado com penicilina relatou fadiga como possível efeito colateral. Deve ser ressaltado que os autores se propuseram a testar eficácia antibiótica em urgências endodônticas avaliando sintomas de dor inflamatória aguda. Ademais, buscaram avaliar melhora do quadro sintomático como evento atribuível à penicilina administrando ibuprofeno no pré e nos pós-operatório.

2.3.2. AMOXICILINA

A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética, a alfa-aminobenzilpenicilina, formada pela adição de um grupo amino à estrtura básica da penicilina. Ela está disponível para uso clínico há mais de 20 anos, sendo destinada ao tratamento de infecções bacterianas (LOPES *et al.*, 1999).

O mecanismo de ação da amoxicilina se baseia na inibição da síntese da parede celular bacteriana. Tal como outros antibióticos do seu grupo, ela liga-se a proteínas específicas das bactérias, interferindo nos sistemas enzimáticos responsáveis pela síntese da parede.

A amoxicilina é um aperfeiçoamento farmocinético da ampicilina, desta diferindo apenas por conter uma hidroxila a mais. As modificações resultaram em biodisponibilidade tal que tornou-se possível administrá-la em intervalos de 8 horas, ou mesmo de 12 horas, em doses maiores. Para a ampicilina, esse intervalo é de 6 horas. Ademais, observou-se redução significativa de efeitos adversos, particularmente dos episódios de diarréia. Por todas essas vantagens, e pela comodidade do uso por via oral, a amoxicilina substituiu quase que integralmente a ampicilina (REED, 1996).

Picos de concentração sérica de amoxicilina são observados dentro de 1 a 2 horas após a administração. Os valores obtidos são de 2 a 2,5 vezes maiores do que aqueles que são observados com a ampicilina. Ela também apresenta uma maior capacidade de penetração nas camadas lipídicas, particularmente nos organismos gram-negativos. Ela é estável na presença de suco gástrico e é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, independentemente da forma farmacêutica – suspensão, cápsula ou comprimido (REED, 1996; LOPES *et al.*, 1999). De acordo com TITSAS & FERGUSON (2001), a suspensão é mais rapidamente absorvida e proporciona níveis séricos elevados em prazos mais curtos em comparação à cápsula. Ambas, contudo, proporcionam níveis séricos terapeuticamente eficazes por um período de 6 horas. A administração por via oral é menos dispendiosa e reduz os riscos de reações anafiláticas.

TITSAS & FERGUSON (2001) aludem que, embora a penicilina V seja mais eficaz contra estreptocos, a amoxicilina é recomendada como droga de escolha em profilaxia antibiótica em função da sua alta absorção e níveis séricos prolongados.

O pico de concentração plasmática é atingido duas horas após a administração da amoxicilina. Mas uma hora após, os níveis séricos são muitas vezes superiores à concentração inibitória mínima a 90% (CIM 90) dos organismos susceptíveis. Um dose oral simples de 2 g, proporciona níveis plasmáticos adequados e prolongados, acima da concentração inibitória mínima à maioria do estreptococos orais. Por isso, a segunda dose, administrada 6 h após a dose inicial, foi eliminada, segundo orientações da *Americam Heart Association* e da *Australian Dental Association*. Esse esquema em dose única também diminui a incidência de efeitos gastrintestinais (TITSAS & FERGUSON, 2001).

A maior parte da amoxicilina absorvida é excretada inalterada nos rins por secreção tubular. O t ½ de eliminação da amoxicilina é de aproximadamente 1 hora (REED, 1996).

A amoxicilina é considerada um antibiótico de espectro estendido, apresentando atividade bactericida contra microrganismos anaeróbios, aeróbios e facultativos gram-positivos, e cocos e bacilos anaeróbios gram-negativos. Assim, o espectro antibacteriano da amoxicilina engloba a maioria dos patógenos comumente envolvidos em infecções de pele, tecidos moles, trato urinário e vias respiratórias. É eficaz em regimes de profilaxia contra endocardite infecciosa. É recomendada, também, no tratamento de infecções orais, pois é eficaz contra a maioria dos microrganismos isolados de abcessos bucais.

De acordo com PAGE *et al.* (1993), em termos de prevalência, as penicilinas, incluindo a amoxicilina, apresentam os seguintes níveis de toxicidade: (1) comum – reações alérgicas, *rash*, anafilaxia e diarréia; (2) ocasional – anemia hemolítica e febre medicamentosa; (3) raro – nefrite intersticial; desbalanço eletrolítico, aplasia de medula e colite pseudomembranosa. Segundo estes

autores, a reação anafilática pode ser evitada por meio da obtenção de cuidadosa história clínica.

O uso de amoxicilina pode resultar em distúrbios gastrintestinais, reações cruzadas com outros fármacos, surgimento de microrganismos resistentes, hipersensibilidade e óbito. Reações graves de hipersensibilidade com penicilâmicos ocorrem na proporção de 1 para cada 10.000 doses, sendo que cerca de 10% delas são fatais (1 em 100.000 doses). Mais ou menos 96% das reações fatais ocorrem dentro dos primeiros 60 minutos após a administração, geralmente por via parenteral (TITSAS & FERGUSON, 2001).

WECKX *et al.* (1999) fizeram uma revisão sobre diagnóstico e tratamento de infecções das vias aéreas superiores (otites, sinusites, amigdalites e faringites). Uma vez estabelecida a etiologia bacteriana, a amoxicilina é recomendada como o agente de eleição em todas essas modalidades de infecção Nos casos mais graves ou nas complicações os autores sugerem o emprego de amoxicilina associada ao ácido clavulânico.

LOPES *et al.* (1999) conduziram um estudo multicêntrico com o objetivo de comparar a eficácia da amoxicilina no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior. Os 413 pacientes envolvidos no estudo foram divididos em dois grupos. O primeiro (n = 253) recebeu por via oral 1 g de amoxicilina, a cada 12 h, por 6 dias. O segundo grupo (n = 260) recebeu por via oral 500 mg de amoxicilina, a cada 8 horas, por 7 dias. A eficácia do tratamento, avaliada pela constatação de cura clínica, foi de 95,9% no primeiro grupo e de 88,1% no segundo grupo. Efeitos colaterais foram relatados por 13,8% e 11,5% dos pacientes dos grupos A e B, respectivamente. A tolerabilidade ao tratamento foi considerada boa ou ótima em 88,5% e 88,1% dos pacientes dos grupos A e B, respectivamente. Os autores concluíram que a prescrição de amoxicilina em doses (1 g) e intervalos (12 horas) maiores mostrou índices de eficácia superiores à posologia usual de 500 mg a cada 8 horas. Efeitos adversos foram relatados por pequeno percentual de pacientes: epigastralgia, diarréia, flatulência, náusea, cólica, dor abdominal, sonolência, cefaléia e vertigem. Houve um único caso de prurido e eritema.

WERNER & SAAD (1999) compilaram uma revisão versando sobre profilaxia antibiótica para prevenção de endocardite infecciosa previamente a tratamento odontológico, em pacientes com doença renal crônica submetendo-se a hemodiálise de rotina. A partir da revisão, elaboraram diretrizes para a profilaxia antibiótica à luz das recomendações da *American Heart Association.* Os autores concluem que a endocardite infecciosa, embora rara, é uma complicação potencialmente séria em pacientes sob hemodiálise, como decorrência de procedimentos odontológicos. Assim, recomendam a profilaxia antibiótica segundo os critérios da *American Heart Association* publicadas em 1997, ratificando a amoxicilina como a droga de escolha para doentes renais crônicos. O esquema profilático padrão para esses procedimentos é baseado na administração de amoxicilina em dose única. Embora a fenoximetilpenicilina e a ampicilina também tenham a mesma eficácia *in vitro,* em comparação à amoxicilina, contra os estreptococos, esta é recomendada como primeira escolha devido à sua melhor absorção e por proporcionar níveis séricos mais elevados e mais sustentáveis, em doses equivalentes (DAJANI *et al.,* 1997).

Outrora, empregavam-se 3 gramas de amoxicilina uma hora antes de procedimentos operatório. Um estudo recente comparou concentrações bactericidas atingidas por doses de 2 e 3 g de amoxicilina. Concluiu-se que a dose de 2 g propicia níveis séricos adequados, que perduram por várias horas, com muito menos efeitos adversos e compatíveis com a concentração inibitória mínima para a maioria dos estreptococos orais (TITSAS & FERGUSON, 2001).

Estudos demonstraram que a amoxicilina pode ser eficaz na prevenção e no tratamento de infecções bacterianas responsáveis por falhas em implantes dentais. Pesquisadores americanos e italianos identificaram três espécies de bactérias especialmente arroladas ao fracasso de implantes: *Porphyromonas gingivallis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum.* Eles sustentam que a penicilina G e a amoxicilina são mais úteis contra estas bactérias do que a tetraciclina e a eritromicina (ANTIBIOTICS... 1994).

2.3.3. USO PROFILÁTICO DE ANTIBIÓTICOS EM IMPLANTODONTIA

A necessidade de profilaxia antibiótica em procedimentos cirúrgicos orais em pacientes imunossuprimidos e naqueles sob risco de desenvolver endocardite infecciosa é bem estabelecida em Odontologia (PETERSON, 1996; DAJANI *et al.*, 1997). Contudo, a indicação de profilaxia antibiótica antes da colocação de implantes não está bem estabelecida.

O risco de infecção após a cirurgia é influenciado por fatores individuais, pela técnica operatória e pela habilidade (experiência) do cirurgião, aí incluída a observância dos princípios básicos de cirurgia e anti-sepsia. Alguns tipos de cirurgia têm altas taxas de infecção e podem produzir morbidade significativa. Os pacientes com defesa orgânica comprometida são obviamente mais suscetíveis às infecções após os procedimentos. Redução máxima da possibilidade de infecções e de suas complicações pode ser viabilizada com a administração de doses pré-operatórias adequadas de antibióticos (DENT *et al.*, 1997).

Segundo o Colégio Americano de Cirurgiões, as cirurgias do complexo bucal, incluindo a instalação de implantes, constituem-se num tipo clássico de procedimento que pode requerer profilaxia antibiótica. Não obstante, DENT *et al.* (1997) aludem que o uso rotineiro de antibiótico no campo da implantodontia continua controverso. Partindo desse pressuposto, e considerando a existência de poucos dados baseados em estudos clínicos acerca do uso profilático de antibióticos em cirurgia em implantodontia, estes autores investigaram dados que correlacionavam uso pré e pós-operatório de antibióticos — incluindo tipo e duração do tratamento — e falhas na osseointegração, em ambos os estágios cirúrgicos. Os resultados da investigação mostraram que falhas foram significativamente menores quando os antibióticos foram empregados como medicação pré-operatória.

Há estudos mostrando que a profilaxia antibiótica previamente à instalação de implantes diminui significativamente a incidência de fracassos de implantes; outros trabalhos, entretanto, não relataram diferenças nos índices de insucesso em pacientes submetidos ou não à profilaxia antibiótica (ESPOSITO *et al.*, 1999).

De acordo com ESPOSITO *et al.* (1998), a administração pré-operatória de antibióticos, em dosagens apropriadas, diminui em 2 a 3 vezes a ocorrências de fracassos prematuros de implantes.

ESPOSITO *et al.* (1999) afirmam que bochechos com clorexidina comprovadamente diminuem a ocorrência de complicações após a instalação de implantes. Quando a profilaxia antibiótica é empregada, o índice de complicações de etiologia infecciosa é rigorosamente a mesma, usando-se ou não agentes anti-sépticos. De acordo com LAMBERT *et al.* (1997), o uso peri-operatório de clorexidina reduz significativamente a freqüência de complicações de natureza infecciosa após cirurgias de reabertura.

De acordo com LASKIN *et al.* (2000), embora os benefícios da profilaxia antibiótica em Odontologia sejam bem conhecidos, seu uso rotineiro na instalação de implantes ainda é controverso. Uma das desvantagens do uso rotineiro de profilaxia antibiótica é o risco de complicações relacionadas à droga, que poderá ser maior do que o risco de infecções pós-operatórias. Estes autores apontam o risco de alergias e reações anafiláticas, mas enfatizam que há pequena chance de seleção de cepas de microrganismos resistentes com a administração pré-operatória de antibióticos.

De acordo com LASKIN *et al.* (2000), há muito poucos estudos sobre a influência do uso de antibióticos na logevidade de implantes dentais.

De acordo com FLEMING & NEWMAN (1990), os protocolos implantodônticos da Europa e América do Norte recomendam a antibioticoterapia como conduta de rotina.

Segundo CLASSEN *et al.,* (1992), embora a profilaxia antibiótica seja especificamente recomendada para cirurgias limpo-contaminadas ou contaminadas, ela deve ser instituída em cirurgias limpas que envolvam a implantação de componentes protéticos.

De acordo com PAGE *et al.* (1993), a segunda indicação da profilaxia antibiótica corresponde a uma cirurgia limpa em que há implantação de artefatos

protéticos. Este tipo de procedimento apresenta baixo risco de infecção, mas de alta morbidade, caso venha a ocorrer.

De acordo com PETERSON (1996), a despeito de não se conhecer a real incidência de infecções pós-cirúrgicas em implantodontia, muitos cirurgiões defendem o uso de antibióticos por uma semana para a instalação de implantes. Segundo este autor, os princípios da profilaxia antibiótica usualmente aceitos determinam que esta é necessária somente no período peri-operatório.

De acordo com DENT *et al.* (1997), as cirurgias implantodônticas são procedimentos classe II, envolvendo a colocação de materiais com risco relativamente pequeno de infecção. Contudo, admitem que não há consenso a respeito do uso de antibióticos nesse tipo de cirurgia. Admite-se que a implantação de corpos estranhos, como os implantes, aumenta as possibilidades de infecção.

De acordo com a *American Heart Association*, a instalação de implantes é um procedimento de risco para endocardite infecciosa em pacientes susceptíveis (TITSAS & FERGUSON, 2001).

Em cirurgia de cabeça e pescoço, a profilaxia antibiótica visa essencialmente cocos aeróbios e anaeróbios, em especial estreptococos. Nesse caso específico, tanto a penicilina quanto a cefalosporina são eficazes. Com a instituição de profilaxia antibiótica, há uma redução de 50% na incidência de infecções (PAGE *et al.*, 1993).

De acordo com GYNTHER *et al.* (1998), a profilaxia antibiótica baseada em regimes de curta duração (12 a 16 horas) é eficaz para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, incluindo as cirurgias de cabeça, de pescoço e maxilo-faciais. Tratamentos prolongados não proporcionam proteção adicional e podem aumentar a freqüência de complicações, além de favorecerem a emergência de microorganismos resistentes. Em geral, o uso da profilaxia antibiótica em cirurgia é indicada somente para pacientes de risco para o desenvolvimento de endocardite infecciosa e para pacientes que se enquadram nas seguintes situações:

- a cirurgia é realizada em áreas infectadas;

- cirurgias extensas (além de 2 horas) envolvendo membranas mucosas; e

- quando corpos estranhos são implantados.

WALTON & CHIAPPINELLI (1993) conduziram um estudo duplo-cego para avaliar a eficácia da penicilina na prevenção de *flare-ups* e de outras seqüelas decorrentes do tratamento endodôntico em casos de necrose pulpar ou periodontite apical crônica. Os 80 pacientes do estudo foram divididos em três grupos. O primeiro recebeu profilaxia antibiótica, segundo o protocolo da *American Heart Association* (AHA) — 2 g de penicilina 1 hora antes do procedimento e 1 g decorridos 6 horas da primeira administração. O segundo grupo recebeu placebo, nos mesmos horários do grupo anterior. O terceiro grupo não recebeu qualquer medicação. Avaliou-se a manifestação de sintomatologia pós-tratamento compatível com *flare-up*, além da incidência e intensidade de dor e de edema, e manifestação de efeitos colaterais. Em relação à dor, os autores não encontraram diferenças nos grupos tratados com penicilina e placebo. Independentemente do grupo, a dor se manifestou em 70% dos pacientes. Em relação aos efeitos colaterais, somente um paciente tratado com o antibiótico relatou a ocorrência de náusea. Os autores concluíram que a profilaxia antibiótica não é recomendada para redução de *flare-up*, dor e edema pós-tratamento endodôntico.

PETERSON (1996) realizou um estudo envolvendo 270 pacientes sob tratamento implantodôntico. Preliminarmente sedados, os pacientes de um grupo receberam 1.000.000 de UI de penicilina G, 600 mg de clindamicina ou 1 g de cefazolina, administrados por via endovenosa no pré-operatório. Pacientes que não haviam sido sedados receberam 2 g de penicilina V ou 150 mg de clindamicina, por via oral, 1 hora antes do procedimento. Três pacientes (1,1%) desenvolveram infecção pós-operatória, solucionada satisfatoriamente com tratamento local e antibioticoterapia. Entre 1.020 implantes instalados, houve falha de osseointegração em 6 deles (0,6%). À luz desses resultados, o autor concluiu que a profilaxia antibiótica é eficaz nas cirurgias para instalação de implantes.

DENT *et al.* (1997) avaliaram a eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção de fracassos de implantes, incluindo procedimentos de reabertura para

adaptação do *abutment*. Foram planejadas diversas estratégias que permitiram avaliar a influência de antibióticos no sucesso do tratamento: (1) protocolo padronizado para administração do antibiótico; (2) modelo randomizado de prescrição; e (3) delegação de competência ao cirurgião para decidir pela oportunidade do emprego de antibióticos. Como decorrência dos dilemas envolvendo o uso ou não de antibióticos em implantodontia, delineou-se que o cirurgião-pesquisador teria a opção de avaliar as necessidades de cada paciente e decidir-se pelo tipo, posologia e duração do tratamento. Foram registrados os dados relativos ao uso pré e/ou pós-operatório. Considerando as variações no estabelecimento de esquemas posológicos do antibiótico, os pesquisadores analisaram três esquemas com o intuito de demonstrar se (e como) diferentes dosagens influenciam a sobrevivência de implantes. Assim, foram feitas três comparações. Uma comparou o uso ou não de antibióticos no pré-operatório, independentemente da dose. A segunda confrontou o uso de uma concentração considerada adequada de antibiótico no pré-operatório (duas vezes ou mais o nível terapêutico estabelecido por Petterson) contra o uso de dosagens inadequadas (segundo Petterson) ou o não-uso. A terceira comparação valeu-se da confrontação do uso de doses consideradas adequadas contra o uso de doses consideradas insuficientes, tomando-se como referência as diretrizes da *American Heart Association* para a profilaxia da endocardite infecciosa. Os pesquisadores também avaliaram os tipos de falhas ocorridas no primeiro e segundo estágios cirúrgicos e durante o período de reparação (4 a 6 meses). Considerando-se todos os grupos, a antibioticoterapia pré-operatória foi utilizada em 54,8% dos casos, enquanto o uso pós-operatório ocorreu em 96% dos casos. As penicilinas foram empregadas em 75% dos casos. Os pesquisadores apuraram 69 falhas (2,6%) em 2.641 implantes, em ambos os estágios cirúrgicos. Na primeira comparação, a taxa de falha foi de 4% e 1,5%, respectivamente. Na segunda comparação essa taxa foi de 3,6% e 1,2%. Na terceira, foi de 3,3% e 1,4%. Em conclusão, ficou demonstrado que a administração pré-operatória de antibióticos, em doses adequadas, melhoram os índices de sucesso do tratamento com implantes.

O trabalho de DENT *et al.* (1997) também mostrou que 27,5% das falhas ocorreram no primeiro estágio cirúrgico, de modo que 72,5% das falhas ocorreram no segundo estágio. O não-uso da profilaxia antibiótica foi associado a uma elevada proporção de falha no primeiro estágio (17 de 19). Baseando-se em todos esses dados, os autores concluíram que o uso pré-operatório de antibiótico, independentemente da dosagem, influencia positivamente o sucesso do tratamento com implantes. Diferentemente do que foi observado no primeiro estágio, verificou-se que a sobrevivência dos implantes no segundo estágio foi significativamente maior quando foram utilizadas doses adequadas de antibióticos.

Ficou demonstrado que a profilaxia antibiótica é um fator que contribui para a sobrevivência dos implantes. Estabeleceu-se as seguintes proporções de risco de fracasso de implantes:

- 2:1, quando a profilaxia antibiótica não é utilizada;
- 2,5:3, quando a dose de antibiótico é inadequada.

GYNTHER *et al.* (1998) delinearam um ensaio clínico com o objetivo de comparar os resultados da utilização ou não de esquemas antibióticos pré e pós-operatórios em cirurgias para instalação de implantes. Nesse estudo retrospectivo, 147 pacientes (790 implantes) foram tratados com 1 g de fenoximetilpenicilina 1 hora antes do procedimento e mais 1 g a cada 8 horas por 10 dias. Um segundo grupo, composto por 132 pacientes (664 implantes), não recebeu qualquer medicação pré ou pós-operatória. Os autores não encontraram diferenças em relação a ocorrência de infecções pós-operatórias precoces ou tardias, tampouco diferenças nas características de "viabilidade" (sobrevivência) dos implantes nos dois grupos. Tal achado os levou a concluir que a profilaxia antibiótica para cirurgias de rotina para instalação de implantes não oferece vantagens para o paciente.

MATTOUT & MATTOUT (2000) conduziram um ensaio ao longo de 8 anos, onde foram instalados 376 implantes em 135 pacientes com o objetivo de avaliar as condições de sucesso de cada uma das técnicas empregadas usando como parâmetros a densidade do tecido tecido regenerado e o aumento do volume

ósseo. Os autores não empregaram medicação pré-operatória. No pós-operatório, os pacientes foram medicados com amoxicilina (500 mg), 4 vezes ao dia, por 10 dias, e ibuprofeno (600 mg), 3 vezes ao dia, por 5 dias, além de bochechos com clorexidina a 0,1%.

LASKIN *et al.*, (2000) realizaram um estudo envolvendo 32 centros de pesquisa com o objetivo de avaliar a sobrevivência de 2.900 implantes instalados há pelo menos 3 anos, em função do uso ou não de profilaxia antibiótica. A decisão de empregar cobertura antibiótica foi das próprias equipes envolvidas. A profilaxia antibiótica foi aplicada em 387 pacientes (1.743 implantes). Outros 315 pacientes (1.287 implantes) não a receberam. Segundo os autores, o antibiótico propicia um ambiente mais asséptico durante a instalação do implante e no período pós-operatório imediato, resultando em melhor cicatrização e osseointegração.

2.4. CONTROLE FARMACOLÓGICO DA HIPERALGESIA

2.4.1. DOR INFLAMATÓRIA AGUDA

Os procedimentos odontológicos invasivos geram, em graus variáveis de intensidade, reações teciduais de natureza vascular, celular e exsudativa que, em conjunto, caracterizam o fenômeno conhecido como inflamação.

A resposta inflamatória consubstancia um autêntico mecanismo de defesa do organismo. Tal fenômeno, descrito desde os tempos de Hipócrates, é fundamental para a manutenção da vida. Na sua ausência, qualquer lesão simples não seria reparada, tornando-se uma ferida aberta, indefinidamente. A inflamação era entendida simplesmente como um aquecimento da área afetada. No século I AC, Celsus descreveu os sinais cardeais da inflamação: dor, calor, rubor e tumor. Três séculos mais tarde, Galeno acrescentaria o quinto sinal, a lesão funcional, reconhecendo que a área envolvida apresentava limitações funcionais.

Os sinais clínicos da inflamação tornam-se evidentes pela interação de vários fenômenos que ocorrem num local traumatizado: síntese e liberação de mediadores químicos, vasodilatação, hiperemia, hemoconcentração, aumento do consumo de oxigênio, aumento da permeabilidade capilar, exsudação plasmática, quimiotaxia e leucodiapedese, entre outros (ARAÚJO & ARAÜJO, 1979).

A inflamação é desencadeada quando há lesão tecidual. Uma variedade de estímulos inflamatórios de natureza química, física ou biológica, leva à liberação do ácido araquidônico, que é um constituinte normal dos fosfolipídios da membrana das células. Quando ocorre lesão tecidual, há ativação da enzima fosfolipase A_2, precursora da liberação de ácido araquidônico livre no citosol. Esta molécula pode ser metabolizada por dois caminhos distintos. Um caminho requer a enzima cicloxigenase (COX) e leva à síntese de potentes agentes antiinflamatórios: prostaglandinas (PG_s), prostaciclinas e tromboxanas, dependendo do tipo celular envolvido no processo (FERREIRA & VANE, 1979). O outro caminho requer a enzima lipoxigenase e leva à formação de leucotrienos

(LT_s), entre os quais o LTB_4, um potente agente quimiotático para neutrófilos (FORD-HUTCHINSON *et al.*, 1980; FILEP, 1989; VANE & BOTTING, 1990).

Além das alterações vasculares, a liberação de mediadores químicos como as prostaglandinas e os leucotrienos é responsável por grande parte da sensibilidade dolorosa (LIESINGER *et al.*, 1993).

Em algumas circunstâncias, a inflamação pode perder seu caráter defensivo, assumindo, paradoxalmente, um caráter agressivo. A propósito, a resposta inflamatória decorrente de intervenções na cavidade oral é bem evidente quando se realizam procedimentos invasivos, como o são as cirurgias. A dor de caráter inflamatório decorrente de procedimentos desta natureza resulta da ação excitatória de mediadores químicos liberados por tecidos lesados ou inflamados. Várias substâncias químicas participam desse fenômeno, formando um "coquetel" de mediadores. As prostaglandinas e os leucotrienos são os mediadores mais diretamente ligados ao processo de hiperalgesia, ou seja, de sensibilização das terminações nervosas livres (ou nociceptores), responsável, portanto, pela deflagração da dor inflamatória aguda (FERREIRA, 1990).

Os nociceptores são sensíveis a diferentes tipos de estímulos — daí serem chamados polimodais — e possuem um alto limiar de excitabilidade, o que vale dizer que um estímulo qualquer não é capaz de ativá-los caso se encontrem no seu estado normal. Entretanto, após a sensibilização, qualquer estímulo, seja químico, térmico ou mecânico, resultará em dor inflamatória aguda (FERREIRA & LORENZETTI, 1981; FERREIRA, 1990).

Em síntese, pode-se afirmar que a injúria tecidual leva ao desencadeamento da resposta inflamatória. Os mediadores químicos liberados no sítio da injúria induzem alterações vasculares, resultando num aumento da permeabilidade vascular, com conseqüente exsudação. O acúmulo de exsudato no espaço intersticial comprime as terminações nervosas. Além disso, os próprios mediadores químicos são responsáveis diretamente pelo fenômeno de hiperalgesia.

2.4.2. CORTICOSTERÓIDES

Em 1949, Hench e colaboradores estabeleceram um marco na história da terapêutica antiinflamatória ao obterem espantoso sucesso no tratamento de quadros avançados de artrite reumatóide empregando cortisona. O feito lhes valeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1950. Desde então, os corticosteróides passaram a ser empregadas em incontáveis situações clínicas, médicas ou odontológicas, particularmente naquelas caracterizadas por manifestações alérgicas ou inflamatórias.

O cortisol, ou hidrocortisona, é o principal corticosteróide natural, considerado, assim, a droga padrão do grupo. É produzido pelo córtex das glândulas supra-renais por ação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) liberado pela adenohipófise a partir de estímulos oriundos do hipotálamo.

A liberação do cortisol segue um padrão circadiano, ou seja, em função do dia, sendo secretados de 15 a 30 mg/dia. O pico de secreção, em torno de 20 μg/100 mL, ocorre no início da manhã, entre 6:00 h e 8:00 h, com declínio progressivo até o final do dia, de modo que às 24:00 h a concentração é próxima de zero. Os baixos níveis de cortisol resultam em novo estímulo hipotalâmico sobre o eixo hipofisário-adrenal, e assim sucessivamente (BAHN, 1982; LUYK *et al.*, 1985).

Em situações de estresse decorrentes de infecções, traumas, doenças ou cirurgias, os níveis plasmáticos de cortisol podem chegar a 400 μg/100 mL, equivalentes a uma secreção total de cerca de 300 mg/dia (BAHN, 1982; KOERNER, 1987).

Uma vez no sangue, 90% do cortisol ligam-se a dois tipos de proteínas plasmáticas: à alfa-globulina transportadora de corticosteróide ou transcortina (80%), sintetizada no fígado, e à albumina (10%). Os 10% restantes não se ligam às proteínas plasmáticas, permanecendo na forma livre, determinando sua atividade biológica. As frações ligadas, por sua vez, funcionam como reservatórios do hormônio. Quando a concentração de cortisol aumenta, a ligação às proteínas

plasmáticas fica saturada e o percentual de cortisol livre pode chegar a 25% do total (OLIVEIRA, 1983; MONTGOMERY *et al.*,1990).

Os corticosteróides adrenais exercem diferentes ações sobre quase todos os tecidos corporais. Tais ações incluem efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, efeitos sobre o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, efeitos sobre o metabolismo de eletrólitos e água, e outros efeitos sobre a pressão arterial, SNC, tecido ósseo e integração hormonal (LUYK *et al.*, 1985).

Os análogos sintéticos do cortisol se ligam menos eficientemente às proteínas plasmáticas, o que explica a propriedade destas drogas em produzir efeitos antiinflamatórios mais potentes em doses comparativamente menores (GUSTAVSON & BENET, 1985).

Estudos sobre a farmacocinética dos corticosteróides mostram que eles são rapidamente absorvidos por quase todas as vias de administração. Pela via intramuscular, a absorção varia em função da droga e da solubilidade dos sais empregados nas preparações injetáveis. Os corticosteróides atravessam as membranas celulares por um mecanismo de difusão. Combinam-se com proteínas receptoras no citoplasma das células-alvo, formando um complexo córtico-receptor. Este complexo sofre uma transformação estrutural e adquire a capacidade de penetrar no núcleo da célula. Uma vez no núcleo, o complexo liga-se reversivelmente a locais específicos da cromatina, induzindo uma modificação na transcrição do RNA_m e decorrente síntese de novas proteínas. Estas proteínas néo-formadas, genericamente denominadas lipocortinas, explicam as diferentes ações dos corticosteróides (JOHNSON *et al.*, 1982; CLAMAN, 1983; Di ROSA *et al.*, 1985, MONTGOMERY *et al.*, 1990)

O potencial dos corticosteróides em prevenir a dor, direta ou indiretamente, é evidenciado pela sua capacidade de suprimir a formação das moléculas precursoras dos mediadores químicos da inflamação (HAYNES JR., 1991). Neste sentido, reduzem o infiltrado inflamatório e produtos celulares, exercem efeitos sobre a produção de anticorpos e produzem vasoconstrição na área inflamada, diminuindo a saída de líquidos para os tecidos. Também são capazes de

estabilizar as membranas dos lisossomos, inibindo a saída de enzimas hidrolíticas e substâncias vasoativas envolvidas com o processo inflamatório (CLAMAN, 1983; OLIVEIRA, 1983).

Os corticosteróides suprimem fenômenos agudos da inflamação, como edema, deposição de fibrina, vasodilatação, quimiotaxia e atividade fagocitária, e também algumas manifestações inflamatórias crônicas, como neovascularização, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. Além da síntese e/ou liberação dos metabólitos do ácido araquidônico, eles também inibem o fator de ativação plaquetária (PAF), o fator de necrose tecidual (TNF) e a interleucina 1(IL-1) (HAYNES JR, 1991; NOBUHARA *et al.*, 1993).

Assim, é possível explicar em poucas palavras o mecanismo principal de ação antiinflamatória dos corticosteróides. Como se sabe, o ácido araquidônico é um constituinte normal dos fosfolipídios da membrana das células. Quando há uma lesão tecidual, ocorre a ativação da enzima fosfolipase A_2, precursora da liberação de ácido araquidônico no citosol. Este ácido pode ser metabolizado por duas vias distintas: a da cicloxigenase, que pode gerar diferentes produtos finais, como as prostaglandinas pró-inflamatórias, a prostaciclina e as tromboxanas (FERREIRA & VANE, 1979). Pela outra via de metabolização, a da lipoxigenase, são gerados os leucotrienos (FORD-HUTCHINSON *et al.*, 1980; FILEP, 1989). As lipocortinas, cuja síntese é induzida pelos corticosteróides, inibem de forma seletiva a enzima fosfolipase A_2 e, conseqüentemente, a geração de substâncias pró-inflamatórias, produtos do metabolismo do ácido araquidônico (CLAMAN, 1983; CROSSLEY *et al.*, 1983; VANE & BOTTING, 1990).

As PG_s, os LT_s e a IL-1, esta última formada a partir da ativação de macrófagos, são os mediadores químicos mais diretamente ligados ao processo de hiperalgesia, ou seja, de sensibilização dos nociceptores responsáveis pela deflagração da dor inflamatória aguda. Portanto, os corticosteróides também podem ser classificados como antiálgicos ou antialgésicos de ação periférica, pela propriedade de que são dotados em inibir estes autacóides (FERREIRA, 1990).

Todo o processo de inibição da síntese deste conjunto de mediadores químicos demanda tempo, razão pela qual se verifica uma relativa inércia na ação terapêutica plena dos corticosteróides. Embora a ligação nuclear e a produção do RNA possam ser detectadas dentro de minutos, a maioria das alterações metabólicas somente é evidenciada depois de 2 horas, aproximadamente (HAYNES JR., 1991).

Como já enfatizado, os corticosteróides exercem uma grande variedade de efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos (aumento dos níveis de glicose) e lipídios (lipólise), e sobre o catabolismo de proteínas e ácidos nucléicos. Uma vez que várias funções orgânicas são afetadas pelos corticosteróides, os efeitos colaterais são numerosos. Estes, talvez com exceção das reações alérgicas, são proporcionais à dosagem e à duração do tratamento (MONTGOMERY *et al.*, 1990).

As principais complicações advindas do uso de corticosteróides podem ser divididas em duas categorias: (1) complicações resultantes de tratamentos prolongados; (2) supressão adrenal decorrente da retirada do corticosteróide depois de tratamento prolongado (LUYK *et al.*, 1985).

Existem contra-indicações absolutas para o uso de corticosteróides, como é o caso de pacientes portadores de tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento, viroses específicas, infecções fúngicas sistêmicas, psicose aguda, glaucoma e úlcera péptica. Em outros quadros, fisiológicos ou patológicos, recomenda-se que os corticosteróides sejam empregados com precaução, como no caso de colite ulcerativa, infecções bacterianas, diverticulite, síndrome de Cushing, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose, *miastenia gravis*, gravidez (primeiro trimestre), diabetes mellitus e herpes simples ocular (SPILKA, 1962; NATHANSON & SEIFERT, 1964; BAHN, 1982; VAN DER ZWAN *et al.*, 1982; MARSHALL & WALTON, 1984; KRASNER & JACKSON, 1986; MONTGOMERY *et al.*, 1990).

De acordo com KOERNER (1987), o emprego de corticosteróides deve ser evitado em pacientes que estão fazendo uso de anticoagulantes cumarínicos, nos indivíduos em processo de vacinação e naqueles que apresentam pericoronarite.

Segundo KEHRL & FAUCI (1983), a corticoterapia prolongada é um fator de risco para a disseminação de infecções ocultas produzidas por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Estima-se que 10% dos pacientes que usam corticosteróides de forma contínua desenvolvem candidíase oro-faríngea. Relatam que a perfuração intestinal é uma das principais complicações da terapia corticóide e que a mortalidade subseqüente à perfuração intestinal atinge 80% a 100% dos pacientes. Afirmam também que a administração de corticosteróide resulta em neutrofilia, monocitopenia, linfopenia e eosinopenia.

A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) provocada pelo uso de corticosteróides também tem sido bastante estudada e tem gerado alguma controvérsia. A suplementação exógena, particularmente ao final do dia ou à noite, afeta a função normal do eixo HHA. Doses sucessivas podem causar supressão total do eixo — por interferência no mecanismo de retroalimentação — e atrofia adrenal, geralmente reversível (WILLIAMSON *et al.,* 1980; BAHN, 1982). Esta interferência persiste após a retirada da medicação (KEHRL & FAUCI, 1983). Durante esse período, a capacidade de resposta ao estresse é reduzida, podendo exigir suplementação numa situação de emergência (HEDNER *et al.,* 1984).

Contudo, parece haver um consenso atual de que a incidência e a gravidade de todos estes efeitos relacionados dependem da droga, da dose empregada, da posologia e, principalmente, do tempo de duração do tratamento (BAHN, 1982; CLAMAN, 1983).

ERIKSEN (1979), comparando os efeitos da aplicação tópica diária de clobetasol e betametasona em pacientes hospitalizados, portadores de afecções dermatológicas, demonstrou uma restauração completa da função adrenal entre uma e duas semanas após o término do tratamento.

WILLIAMSON *et al.* (1980) demonstraram a reversibilidade da supressão adrenal depois de uma dose de 8 mg de dexametasona administrada após

procedimentos odontológicos. O padrão normal de secreção do cortisol endógeno foi restaurado num prazo de 7 dias.

Segundo LUYK *et al.* (1985), doses únicas diárias de até 40 mg de prednisolona ou seus equivalentes, administradas pela manhã, coincidem com o pico de secreção do cortisol endógeno e normalmente não resultam numa supressão hipofisária-adrenal apreciável.

MONTGOMERY *et al.* (1990) admitem que doses moderadas, equivalentes a 6 mg de dexametasona, administradas por um prazo inferior a 5 ou 7 dias, resultam numa supressão insignificante do eixo HHA.

2.4.3. BETAMETASONA

Embora os corticosteróides naturais possam ser obtidos diretamente de glândulas de animais, eles normalmente são sintetizados a partir do ácido cólico de gado ou de sapogeninas ou diosgeninas extraídas de plantas da família das liliáceas e dioscoreáceas (SPÍNOLA, 1989; KATZUNG, 1995).

Em 1953, descobriu-se casualmente que a halogenação da hidrocortisona potencializava sua atividade. Dois anos mais tarde, verificou-se que desidrogenações, hidroxilações e metilações em determinadas posições da molécula realçavam algumas de suas propriedades farmacodinâmicas. Com tais manobras, conseguiu-se potencializar a atividade antiflogística dos corticosteróides, sem aumentar seus efeitos indesejáveis. Surgiram assim, a prednisolona, prednisona, fluorprednisolona, flurandrenolona, triamcinolona, metilprednisolona, dexametasona, parametasona, beclometasona e betametasona.

A betametasona foi um destes novos corticosteróides que começaram a ser investigados com relação às suas possíveis indicações terapêuticas.

A betametasona (9α-fluoro, 16β-metil prednisolona), é obtida pela halogenação do carbono 9 (posição α) e pela metilação do carbono 16 (posição β) da molécula de prednisolona. A existência prévia de uma dupla ligação aumenta a potência reguladora glicocorticóide e torna sua metabolização mais lenta. O flúor acentua ainda mais a atividade glicocorticóide e o radical metil elimina o efeito de retenção de sódio (NATHANSON & SEIFERT, 1964). Devido a todas estas características, seu metabolismo é acentuadamente reduzido e seu t ½ plasmática é correspondentemente aumentado, sendo prolongado por mais de 50% (KALANT & ROSCHLAU, 1991; KATZUNG, 1995).

A betametasona é uma droga que pode ser destacada entre os glicocorticóides sintéticos atuais, pois apresenta uma atividade antiinflamatória 25 a 40 vezes maior do que o hormônio cortisol e nenhuma atividade mineralocorticóide (KATZUNG, 1995). Os efeitos antiinflamatórios de 0,6 mg de betametasona são equivalentes aos observados com 0,75 de dexametasona, 4

mg de triamcinolona ou metilprednisolona, 5 mg de prednisolona e 20 mg de hidrocortisona (HOOLEY & FRANCIS, 1969).

A betametasona é uma substância que possui pequena afinidade pelas proteínas plasmáticas em comparação à hidrocortisona, daí sua maior potência antiinflamatória em baixas doses, com um percentual de ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 64% e uma meia-vida plasmática de 5,6 horas. Assim, em doses equivalentes a de outros corticosteróides, a betametasona apresenta uma maior atividade terapêutica e maior tempo de duração de ação (GUSTAVSON & BENET, 1985).

A betametasona difere da dexametasona somente pela orientação espacial do grupo metil do carbono 16, que está na posição "β" (acima do plano do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno). Clinicamente, os efeitos antiinflamatórios e toxicidade de ambas são similares (HOOLEY & FRANCIS, 1969).

A betametasona é bem absorvida e eficaz por quase todas as vias de administração. Pela via IM, a absorção é variável em função da solubilidade dos sais empregados nas preparações injetáveis. Esta droga tem sido usada, na forma de álcool livre (*free alchool*) ou em uma de suas formas esterificadas, no tratamento de todas as condições em que a terapia corticosteróide está indicada, exceto nos estados de deficiência adrenal, por não apresentar atividade mineralocorticóide (MARTINDALE, 1993).

Para a administração de betametasona por via oral são empregadas doses diárias de 0,5 a 5 mg. Por via parenteral, ela pode ser administrada por injeção/infusão intravenosa, injeção intramuscular (de 4 mg a 20 mg) ou infiltração local (de 4 a 8 mg) (MARTINDALE, 1993).

Os primeiros relatos acerca do uso de corticosteróides em odontologia remontam dos anos de 1952 e 1953 (MONTGOMERY *et al.*, 1990).

A betametasona vem sendo utilizada há mais de 30 anos na área de cirurgia buco-maxilo-facial. Desde quando foi instituída em 1961, até 1969, ela foi administrada a mais de 2.000 pacientes submetidos à cirurgia para remoção de

terceiros molares mandibulares, sem que tenham sido relatadas reações adversas (HOOLEY & FRANCIS, 1969).

NATHANSON & SEIFERT (1964) realizaram um dos primeiros ensaios clínicos com betametasona, comparando seus efeitos aos de um placebo sobre a manifestação de sinais e sintomas após a remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, em 20 pacientes. Foi demonstrado que 2,4 mg diários de betametasona, divididos em 4 doses, administrados durante 4 dias (dose total de 9,6 mg), reduziram significativamente o edema e a dor no período pós-operatório. Os autores relataram que nenhum dos pacientes do estudo apresentou sinais clinicamente evidentes de efeitos colaterais.

HOOLEY & FRANCIS (1969), num estudo duplo-cego controlado, administraram 4 doses diárias de 1,2 mg de betametasona durante 4 dias a pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, verificando uma redução do edema (80%), trismo (55%) e consumo de analgésicos (50%) durante o período pós-operatório.

VAN DER ZWAN *et al.* (1982) demonstraram que um protocolo farmacológico empregando betametasona, quando comparado a um placebo, foi significativamente mais eficaz na redução da dor (80%), edema (65%) e trismo (40%) decorrentes da remoção de terceiros molares inclusos mandibulares.

SKEJELBRED & LOKKEN (1982) demonstraram uma redução significativa na intensidade da dor pós-operatória decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, bem como uma redução de 58% no consumo de analgésicos depois da administração de 9 mg de betametasona, por via IM, 3 horas após a realização da cirurgia.

ALMEIDA & ANDRADE (1992) demonstraram que tanto a administração oral de 4 mg de betametasona quanto a injeção IM de uma solução de depósito de 6 mg do mesmo fármaco foram eficazes no controle do edema e da dor pós-remoção de terceiros molares inclusos. Os autores concluíram que o medicamento administrado por via oral mostrou uma maior eficácia, resultado atribuído a maior biodisponibilidade da preparação administrada oralmente.

VOLPATO & ANDRADE (1992), avaliando os efeitos de duas preparações injetáveis de betametasona sobre a reparação alveolar dental em ratos, demonstraram que uma preparação de rápida absorção, empregada em dose única, não interferiu no processo reprativo. Por outro ladoo, quando o mesmo fármaco foi empregado na forma de uma preparação de depósito, de ação prolongada, houve prejuízo nos processos de cicatrização e neoformação óssea.

QUINTANA-GOMES JR & ANDRADE (1999) realizaram um estudo duplo-cego com o objetivo de avaliar a eficácia da betametasona no controle da dor inflamatória pós-instrumentação endodôntica em dentes com vitalidade. Os voluntários do ensaio, divididos em dois grupos, foram medicados com placebo ou com 4 mg de betametasona, por via oral, trinta minutos antes do tratamento endodôntico. A eficácia da medicação foi avaliada a partir do relato de incidência (ausência x presença) e intensidade (leve, moderada e severa) de dor nos períodos de 4, 8 e 24 horas pós-operatórias. A betametasona preveniu a dor em 88% dos pacientes. Entre os 12% que acusaram dor, esta foi classificada como de intensidade leve à luz das marcações inseridas em escalas analógicas visuais. No grupo que recebeu placebo, 57% dos pacientes relataram dor pós-operatória.

2.4.4. USO DE CORTICOSTERÓIDES EM IMPLANTODONTIA

ALEXANDER & THRONDSON (2000) fizeram uma cuidadosa revisão sobre o uso peri-operatório de corticosteróides em cirurgias dento-alveolares, empregados com o objetivo de reduzir o edema pós-operatório. Embora seja uma ampla revisão da literatura dos últimos 30 anos, não há referências sobre o emprego de corticosteróides em procedimentos cirúrgicos implantodônticos. Assim, pode-se dizer que praticamente não há registros na literatura vinculando corticosteróides à implantodontia.

No que tange aos efeitos antiinflamatórios desse grupo de drogas em procedimentos implantodônticos, supõe-se que os resultados da terapia são os mesmos verificados em outros tipos de procedimentos cirúrgicos bucais, ou seja, os corticosteróides são eficazes na prevenção da hiperalgesia e controle do edema pós-operatório, resultando em maior conforto para o paciente.

Segundo ESPOSITO *et al.* (1998), quando um material estranho é implantado no osso, várias reações podem ocorrer, desde rejeição total a uma resposta inflamatória mínima que subsiste por alguns dias. Cerca de três dias após a implantação, a interface implante-osso é caracterizada por necrose, reabsorção óssea, hemorragia e migração de macrófagos e células mesenquimais oriundas da medula óssea, atraídos por fatores quimiotáticos liberados durante a cascata de eventos próprios da reação inflamatória. Nesse contexto, os corticosteróides minimizariam as reações e a sintomatologia inflamatória associada.

Há que se considerar, por outro lado, que os corticosteróides podem prejudicar ou favorecer a cicatrização e reparação ósseas, influenciando irremediavelmente a osseointegração e os resultados do tratamento com implantes. Aparentemente, há poucas referências na literatura versando sobre efeitos de corticosteróides em implantodontia.

De acordo com WERNER *et al.* (1996), não há informações suficientes sobre os efeitos de corticosteróides de alta potência sobre o processo de reparação que ocorre após fraturas ósseas, avulsão dental ou instalação de

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

implantes dentais ou ortopédicos. Estes autores, partindo do pressuposto de que os corticosteróides podem estimular a formação óssea em processos reparativos e, assim, serem de grande utilidade para a osseointegração, desenvolveram um estudo controlado com o objetivo de determinar os efeitos da dexametasona sobre a osseointegração. O estudo consistiu na instalação de implantes laminares na tíbia de ratos. Os animais foram tratados com 120 μg/kg/dia de dexametasona, por 14 dias antes e por 14 dias depois da implantação. No décimo-quarto dia pós-implantação os animais foram sacrificados. As tíbias foram radiografadas e observadas microscopicamente. Os resultados mostraram que a reparação foi satisfatória e a osteogênese peri-implantar foi mais significativa nos animais que receberam a dexametasona em comparação aos animais do grupo controle, não tendo sido observados macrófagos ou outras células inflamatórias na interface osso-implante. Discutindo os resultados desse modelo experimental, os autores argumentam que concentrações fisiológicas de corticosteróides estimulam a formação de osso e que, em presença de dexametasona, os osteoblastos são maiores e observa-se um aumento da atividade da fosfatase alcalina e da produção de AMP_c. Também aludem que corticosteróides são necessários à mineralização da matriz óssea. Nesse sentido, admitem que corticosteróides em baixas doses estimulam a formação óssea e inibem os osteoclastos.

Segundo FUJIMOTO *et al.* (1998), há relatos de que o uso de corticosteróides prejudica a osseointegração. Tal condição seria inclusive uma contra-indicação (relativa ou absoluta), ao tratamento com implantes. Estes autores realizaram um estudo controlado em animais, com o objetivo de avaliar a influência de corticosteróides sobre a osseointegração de implantes de titânio. Os animais foram divididos em dois grupos. O grupo experimental foi tratado com prednisolona (10 mg/kg/dia), por 4 dias, antes da implantação, 1 mês e 2 meses depois da instalação. O grupo controle apenas recebeu os implantes. Os implantes foram instalados na mandíbula (2) e na tíbia (2). Os animais foram sacrificados 3 meses após a cirurgia de instalação. Apesar das doses elevadas de prednisolona, os pesquisadores não encontraram diferenças na densidade óssea e na força necessária à remoção dos implantes da mandíbula dos animais do

grupo tratado e do grupo controle. Eles concluíram que a administração de corticosteróides (mesmo de forma crônica), não afeta a osseointegração de implantes na mandíbula, embora haja discreta interferência desse processo nos ossos dos membros inferiores.

3. PROPOSIÇÃO

Avaliar a eficácia e segurança de um protocolo farmacológico que inclui o uso de um ansiolítico (*alprazolam*), um antimicrobiano (*amoxicilina*) e de um analgésico de ação periférica inibidor da fosfolipase A_2 (*betametasona*), em cirurgias de instalação de implantes e de reabertura para colocação de *abutments*.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Participaram deste estudo 40 pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade variando entre 18 e 60 anos, selecionados entre aqueles que se apresentaram ao serviço de triagem da Clínica de Implantodontia do Curso de Pós-graduação em Implantodontia da Universidade Camilo Castelo Branco – Unicastelo, campus de Campinas-SP.

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp, sob protocolo Nr 101/2000 (Anexo 8).

Para serem incluídos na amostra, os pacientes deveriam apresentar condições normais de saúde, com indicação para tratamento implantodôntico, especificamente cirurgias para instalação de implantes e para colocação de *abutments*. Além disso, deveriam concordar em participar do estudo, atestando tal concorde num termo de consentimento.

Os critérios de exclusão consideraram: (I) história de alergia a qualquer uma das drogas em estudo; (II) gravidez; (III) idade (nenhum paciente abaixo de 18 ou acima de 60 anos); (IV) uso de qualquer medicamento que pudesse afetar a avaliação dos efeitos das drogas em estudo; e (V) ingestão de bebidas alcoólicas nas últimas 24 horas antecedentes ao tratamento.

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1. ANAMNESE DIRIGIDA E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Cumpridas as etapas da anamnese, exame clínico de rotina da especialidade, exames radiográficos, exames complementares e cirurgias de preparação, e uma vez descrito o planejamento cirúrgico à luz do plano de tratamento estabelecido para o paciente, este foi abordado pelo pesquisador para a realização do exame clínico e de uma anamnese dirigida, pressupondo-se a administração dos medicamentos previstos no protocolo em estudo. Como premissa para ser consultado sobre seu consentimento para participar do ensaio, o paciente deveria estar isento de todas as condições indicadas nos critérios de exclusão anteriormente descritos. Satisfeitos tais critérios, o paciente era informado dos objetivos do estudo, sendo-lhe apresentado o plano de pesquisa respectivo. Desde que declarasse sua intenção de participar da pesquisa, era solicitado a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

4.2.2. MEDICAÇÃO

Considerando-se a hora prevista para o início da cirurgia como o **tempo X**, estabeleceu-se o horário de medicação (**tempo Y**) como Y = X – 60 minutos. Nesse horário, portanto, os voluntários receberam a seguinte medicação: (I) 2 g de amoxicilina (AMOXIL BD® suspensão oral 400 mg/5mL – *Smithkline Beecham do Brasil Ltda.*); (II) 0,5 mg de alprazolam (FRONTAL® comprimidos 0,5 mg - *Pharmacia & Upjohn Farmacêutica Ltda*); e (III) 4 mg de betametasona (CELESTONE® comprimidos 2 mg – *Schering-Plough S/A Indústria Química e Farmacêutica*). Os comprimidos (alprazolam e betametasona) foram administrados, juntos, com meio copo com água, imediatamente após a administração da suspensão de amoxicilina. O horário da medicação foi anotado no protocolo de pesquisa do paciente.

4.2.3. PREPARAÇÃO DO PACIENTE

Após a medicação, tendo respondido a um questionário de saúde para avaliação do grau de ansiedade, conforme será explicado adiante, os voluntários foram conduzidos à sala de preparação, anexa ao centro cirúrgico, para paramentação. Uma vez paramentado, o pesquisador avaliava o comportamento dos voluntários e aferia uma vez mais a pressão arterial e freqüência de pulso, de forma a autorizar o início dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos.

4.2.4. ANTI-SEPSIA

Previamente ao ato anestésico, os voluntários foram orientados a fazer um bochecho vigoroso, durante 1 minuto, com uma solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,2% (manipulado em farmácia). Para a anti-sepsia extra-oral foi empregada uma solução aquosa de digluconato de clorexidina a 2% (manipulado em farmácia).

4.2.5. ANESTESIA LOCAL

Para a anestesia local, foram empregadas as soluções de articaína 4% com adrenalina 1:100.000 (SEPTANEST® - *Septodont Especialités*) e de bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 (MARCAINE® - *Eastman Kodak Co.*). A opção pelo uso de uma ou outra, ou da associação de ambas, decorreu da análise conjunta dos seguintes fatores: (I) tipo de procedimento (cirurgia de instalação de implantes / cirurgia de reabertura), (II) área a ser operada, e (III) número de implantes envolvidos. A quantidade de solução anestésica empregada foi anotada no protocolo de pesquisa do paciente.

4.2.6. CIRURGIAS IMPLANTODÔNTICAS

O protocolo medicamentoso em estudo foi empregado exclusivamente em cirurgias para instalação de implantes e em cirurgias de reabertura, para colocação do *abutment*. Em todos os casos da amostra, o ato operatório foi executado por equipes regulares de alunos do Curso de Pós-graduação em Implantodontia da Universidade Camilo Castelo Branco – Unicastelo, Campinas-SP. Os sistemas de implantes (fabricante, desenho, superfície, etc.) empregados foram os recomendados pela referida instituição de ensino, não se constituindo em objeto de estudo no presente ensaio. O pesquisador integrou as equipes como circulante, dedicando-se à avaliação da responsividade do paciente e dos resultados da medicação ansiolítica, ao controle da quantidade de solução anestésica injetada e da pressão arterial, estando em condições de empregar recursos eventualmente necessários ao manejo de situações de emergência. Findos os procedimentos, o pesquisador acompanhou cada paciente durante o tempo de recuperação, fazendo-lhes as recomendações pós-operatórias, a prescrição de medicação antiálgica de escape (também fornecida pelo pesquisador), as orientações sobre preenchimento dos questionários de saúde e agendamento do retorno para o controle pós-operatório.

O controle pós-operatório imediato foi realizado no dia subseqüente ao da cirurgia, entre 18 e 24 horas pós-operatórias, avaliando-se condições gerais, condições da ferida cirúrgica e da sutura, presença de sintomatologia dolorosa, exposição de tecido ósseo, efeitos adversos da medicação, substituição ou reforço de bandagem. Além dos cuidados pós-operatórios de rotina e agendamento do retorno, os pacientes foram orientados a bochechar solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (fornecida pelo pesquisador), duas vezes ao dia, com intervalos de 12 horas, durante 15 dias, iniciando-se este procedimento depois das primeiras 24 horas pós-operatórias.

Os voluntários compareceram para novo controle pós-operatório, entre 5 e 7 dias, tendo sido avaliada, além dos parâmetros acima mencionados, a ocorrência de infecção local. Os critérios de tal avaliação estão detalhados adiante.

4.3. AVALIAÇÃO DO GRAU DE ANSIEDADE

A avaliação do grau de ansiedade foi delineada de modo a valer-se de duas estratégias distintas. Na primeira, sob juízo do pesquisador, a avaliação foi realizada em duas situações: (A) logo após a anamnese dirigida e (B) durante o ato cirúrgico. Na segunda estratégia, a avaliação, baseada em auto-relatos dos voluntários, também foi realizada em duas situações: (C) logo após a administração dos medicamentos e (D) no período pós-operatório, no dia subseqüente ao do procedimento.

Situação A

Segundo este modelo, após a conclusão da anamnese e assinatura do consentimento, o pesquisador, baseado nas respostas e reações do voluntário acerca de questões gerais pertinentes ao tratamento odontológico e situações afins, escolhia um descritor entre cinco possíveis, qualificando o grau de ansiedade mostrado pelo paciente. Assim, no protocolo de pesquisa de cada voluntário, à conclusão da anamnese dirigida, respondia-se à seguinte proposição:

O comportamento do paciente pode ser avaliado como

(1) tranqüilo(a) e relaxado(a).
(2) um pouco desconfortável.
(3) tenso(a).
(4) ansioso(a) ou com medo.
(5) tão ansioso(a) ou com medo que foi necessário cancelar a cirurgia.

Situação B

Durante o ato operatório o pesquisador, usando essa mesma proposição, indicava novamente o descritor que qualificava o comportamento do paciente, dele inferindo seu grau de ansiedade — nessa situação, já sob efeito da medicação ansiolítica. Para esta indicação o pesquisador buscava opiniões dos profissionais presentes no centro cirúrgico. Assim, respondia-se uma vez mais à seguinte proposição:

O comportamento do paciente pode ser avaliado como

(1) tranqüilo(a) e relaxado(a).

(2) um pouco desconfortável.

(3) tenso(a).

(4) ansioso(a) ou com medo.

(5) tão ansioso(a) ou com medo que foi necessário interromper a cirurgia.

Situação C

Uma vez medicado, o paciente recebia um primeiro questionário de saúde, por meio do qual realizou-se a avaliação do grau de ansiedade. Tal avaliação valeu-se da bem conhecida escala de ansiedade de Corah (*Dental Anxiety Scale*; CORAH *et al.*, 1978), adaptada pelos pesquisadores para o presente estudo. Por meio dessa escala, buscou-se avaliar as percepções do paciente relacionadas às diferentes etapas que antecedem uma sessão de tratamento odontológico, incluindo a ida ao consultório / clínica, o tempo de espera, os momentos que antecedem o início do procedimento e o procedimento propriamente dito. Cada uma das proposições pertinentes a cada pergunta do questionário tiveram um escore a si vinculado, permitindo uma quantificação do grau de ansiedade, referido pelo próprio indivíduo, nas preliminares do procedimento odontológico. Assim, o voluntário foi solicitado a responder às seguintes indagações:

I. Se você tivesse que se submeter à uma cirurgia bucal amanhã, como se sentiria?

a. ( ) tudo bem, não me importaria - [1]

b. ( ) ficaria ligeiramente preocupado(a) - [2]

c. ( ) sentiria um maior desconforto - [3]

d. ( ) estaria com medo do que pudesse acontecer - [4]

e. ( ) ficaria apreensivo(a) e não iria nem dormir direito - [5]

II. Quando você se encontra na sala de espera do consultório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?

a. ( ) tranqüilo(a) e relaxado(a) - [1]
b. ( ) um pouco desconfortável - [2]
c. ( ) tenso(a) - [3]
d. ( ) ansioso(a) ou com medo - [4]
e. ( ) tão ansioso(a) ou com medo que começo a suar e me sentir mal - [5]

III. Quando você já se encontra na cadeira do dentista aguardando que ele comece a fazer a anestesia, como se sente?

a. ( ) tranqüilo(a) e relaxado(a) - [1]
b. ( ) um pouco desconfortável - [2]
c. ( ) tenso(a) - [3]
d. ( ) ansioso(a) ou com medo - [4]
e. ( ) tão ansioso(a) ou com medo que começo a suar e me sentir mal - [5]

IV. Imagine que você já esteja anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar uma cirurgia gengival, como se sente?

a. ( ) tranqüilo(a) e relaxado(a) - [1]
b. ( ) um pouco desconfortável - [2]
c. ( ) tenso(a) – [3]
d. ( ) ansioso(a) ou com medo – [4]
e. ( ) tão ansioso(a) ou com medo que começo a suar e me sentir mal – [5]

Ressalte-se que os números (escores) presentes ao final de cada possível resposta foram omitidos do questionário destinado ao paciente, de forma a não induzí-lo, condicioná-lo ou confundí-lo.

Para cada voluntário, os escores correspondentes às opções assinaladas foram somados, resultando numa classificação do grau de ansiedade à luz da seguinte tabela de interpretação:

– 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

Situação D

Ainda como estratégia de avaliação, findo o ato operatório e após o período de observação, quando era dispensado, o paciente recebia um outro questionário de saúde, a ser respondido no dia subseqüente ao da cirurgia, contendo a seguinte pergunta:

Quando começou a cirurgia, como você estava se sentindo?

a. ( ) Tranqüilo(a) e relaxado(a).
b. ( ) Um pouco desconfortável.
c. ( ) Tenso(a).
d. ( ) Ansioso(a) ou com medo.
e. ( ) Tão ansioso(a) ou com medo que comecei a suar e a passar mal.

A resposta a esta formulação foi comparada àquelas atribuídas pelo pesquisador após a conclusão da anamnese dirigida (A) e durante o ato operatório (B), com o propósito de avaliar os efeitos da medicação ansiolítica empregada.

4.4. AVALIAÇÃO DO GRAU DE AMNÉSIA ANTERÓGRADA

No presente estudo, a administração de alprazolam esteve vinculada ao objetivo precípuo de avaliar seu efeito como agente ansiolítico. Não obstante, buscou-se avaliar também seu efeito sobre a memória e cognição, ou seja, seu potencial de causar amnésia anterógrada. Para tal, no questionário de saúde fornecido ao voluntário – quando da sua liberação após o período de observação pós-cirúrgica – constava a seguinte pergunta:

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

a. ( ) de tudo.
b. ( ) da maioria dos acontecimentos.
c. ( ) de algum fato ou acontecimento específico.
d. ( ) de quase nada.
e. ( ) de absolutamente nada.

4.5. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E DA INTENSIDADE DE DOR PÓS-OPERATÓRIA

Para avaliação da incidência e intensidade de dor após o procedimento cirúrgico, o voluntário recebeu uma ficha de avaliação de dor, sob a forma de um questionário de saúde, tendo sido orientado a indicar a intensidade de dor numa escala verbal de seis descritores. Tal indicação deveria ser feita em dois momentos: (I) entre 8 e 12 horas pós-operatórias e (II) 24 horas pós-operatórias.

A escala verbal empregada continha a seguinte formulação:

*Na(o) [dia da cirurgia] , às [entre 8 e 12 horas **ou** 24 horas pós-operatórias] horas, marque a alternativa que representa a intensidade da dor que porventura você esteja sentindo:*

( ) *Não estou sentindo nenhuma dor.*
( ) *Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.*
( ) *Dor presente, leve, que eu posso facilmente ignorá-la.*
( ) *Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.*
( ) *Dor presente, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa.*
( ) *Dor presente, insuportável, que pior não poderia ser.*

Independentemente dos benefícios terapêuticos presumidos, decorrentes da administração de betametasona, onde esperava-se prevenir a hiperalgesia, os voluntários foram orientados, por meio de receita odontológica, a ingerirem um comprimido de *paracetamol 750 mg* (TYLENOL® comprimidos 750 mg – *Jansen Cilag Farmacêutica Ltda*), a cada 6 horas, até um máximo de três comprimidos (fornecidos pelo pesquisador), no caso de persistência da sintomatologia dolorosa. Por razões óbvias, de natureza ética, os pacientes não poderiam ser privados do uso de medicação antiálgica adicional, antevendo-se a possibilidade de

manifestação de dor pós-operatória residual ou decorrente de complicações. Na verdade, a prescrição da medicação de escape foi utilizada como método complementar de avaliação de dor, já que o paciente foi orientado a anotar, em local específico da ficha de avaliação de dor, o número de comprimidos consumido. Tal parâmetro foi avaliado por meio da seguinte formulação:

"Quantos comprimidos de analgésico você precisou tomar depois da cirurgia?

( ) Nenhum comprimido.
( ) 1 (um) comprimido.
( ) 2 (dois) comprimidos.
( ) 3 (três) comprimidos.

4.6. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Com objetivo de avaliar a eficácia da profilaxia antibiótica instituída, a ocorrência de infecção pós-operatória foi investigada por meio de exame físico, durante as consultas de controle pós-operatório, realizadas no dia subseqüente e entre 5 e 7 dias após o procedimento cirúrgico.

A ocorrência de infecção pós-operatória estaria caracterizada pela manifestação dos seguintes sinais/sintomas:

I – Drenagem purulenta (espontânea ou provocada); e/ou

II – Fístula na região operada, em conjunto com dor ou inchaço localizado, vermelhidão e febre (> 38^0 C).

4.7. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS DA MEDICAÇÃO

O questionário de saúde distribuído ao voluntário quando da sua liberação, após o período de observação pós-cirúrgica, continha, além das perquirições vinculadas à avaliação de dor, ansiedade e amnésia, uma formulação destinada ao registro de eventuais efeitos colaterais que poderiam se manifestar em decorrência da ingestão dos medicamentos do protocolo em estudo. Os voluntários foram orientados a assinalar uma ou mais das opções apresentados ou a indicar outro sintoma qualquer, não previsto. Assim, essa modalidade de avaliação valeu-se da seguinte proposição:

Nas primeiras 24 horas depois da cirurgia, você sentiu ou notou alguma das seguintes reações:

( ) naúsea e/ou vômito
( ) dor de estômago
( ) diarréia
( ) fraqueza muscular
( ) coceira
( ) tontura
( ) sonolência
( ) agitação
( ) outros _____.

5. RESULTADOS

5.1. DADOS GERAIS

Onze pacientes que haviam autorizado a participação no estudo foram excluídos pelas razões que se seguem: uso de medicamentos, não relatado na anamnese dirigida, que poderiam interferir na avaliação dos resultados (n = 2); uso de medicamentos não previstos no período pós-operatório (n = 2), necessidade de adiamento do início do procedimento cirúrgico por mais de 30 minutos além do horário previsto (n = 3); realização de procedimento diferente do que fôra inicialmente planejado (n = 2); e não-devolução dos questionários de saúde, imprescindíveis para a análise dos resultados (n = 2).

A Tabela 1 discrimina as cirurgias para instalação de implantes e as cirurgias de reabertura, relacionando-se a região operada, o número de implantes envolvidos, a quantidade de solução anestésica empregada e o tempo de duração do procedimento.

Em 23 casos foram realizados procedimentos para instalação de implantes; em outros 6, foram realizados procedimentos de reabertura para colocação de *abtuments*, sendo 12 procedimentos na maxila e 17 na mandíbula.

Tabela 1. Tipificação da cirurgia, região operada, número de implantes envolvidos, quantidade de solução anestésica empregada e duração do procedimento cirúrgico, por caso clínico.

Caso	Tipo de cirurgia	Número de implantes envolvidos	Região operada	Quantidade de solução anestésica empregada (em tubetes de 1,8 mL)	Duração do procedimento (em minutos)
1	Instalação	1	Maxila	2,5	120
2	Instalação	3	Mandíbula	4	75
3	Instalação	2	Mandíbula	4,5	205
4	Instalação	2	Mandíbula	3,5	130
5	Reabertura	6	Maxila	5	120
6	Instalação	2	Mandíbula	4	115
7	Instalação	3	Mandíbula	4,5	145
8	Instalação	2	Mandíbula	8	205
9	Reabertura	1	Mandíbula	1	35
10	Instalação	2	Mandíbula	3	150
11	Instalação	2	Maxila	3,5	155
12	Instalação	1	Mandíbula	2,5	90
13	Instalação	1	Maxila	2,5	65
14	Instalação	4	Maxila	6	180
15	Instalação	5	Mandíbula	7	160
16	Instalação	2	Mandíbula	2,5	115
17	Instalação	3	Maxila	4,5	175
18	Reabertura	3	Mandíbula	3	80
19	Reabertura	2	Mandíbula	1	60
20	Reabertura	3	Mandíbula	1	55
21	Instalação	2	Mandíbula	3	190
22	Instalação	3	Maxila	5,5	195
23	Instalação	3	Maxila	3,5	185
24	Instalação	8	Maxila	10,5	150
25	Instalação	1	Mandíbula	4	70
26	Reabertura	3	Maxila	1,5	90
27	Instalação	8	Maxila	10	190
28	Instalação	1	Maxila	2	70
29	Instalação	1	Mandíbula	2,5	100

5.2. GRAU DE ANSIEDADE E EFICÁCIA DA MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA

Segundo o delineamento experimental estabelecido, buscou-se inicialmente avaliar o grau de ansiedade do paciente ao tratamento odontológico no momento da conclusão da anamnese dirigida (situação A) e durante o ato operatório (situação B). Tais avaliações valeram-se de descritores de comportamento, conforme descrito anteriormente. Os resultados dessa avaliação são mostrados na Tabela 2. As respostas indicadas, nas duas situações, em cada um dos 29 casos da amostra, estão discriminados no Anexo 2.

Tabela 2 . Avaliação do grau de ansiedade, realizada após a anamnese (A) e durante o ato cirúrgico (B).

Descritores	A		B	
	n	%	*n*	%
Tranqüilo(a) e relaxado(a)	3	10,3	21	72,4
Um pouco desconfortável	6	20,7	8	27,6
Tenso (a)	13	44,8	–	–
Ansioso ou com medo	7	24,1	–	–
Tão ansioso(a) ou com medo que foi necessário cancelar a cirurgia	–	–	–	–

De acordo com esses dados, constata-se que em 68,9% dos casos os pacientes mostravam-se *tensos* ou *ansiosos ou com medo*, no momento da conclusão da anamnese, cerca de 60 minutos antes do início do procedimento. Em outros 20,7%, os pacientes sentiam-se um pouco desconfortáveis. Já durante o ato cirúrgico, sob efeito da medicação ansiolítica, a equipe cirúrgica indicou, por consenso, que os voluntários, em sua maioria (72,4%), apresentavam-se tranqüilos e relaxados. Nos casos restantes (27,6%), considerou-se que os

voluntários mostravam-se *um pouco desconfortáveis*. Não houve, nesta etapa da avaliação, indicação de pacientes *tensos* ou *ansiosos ou com medo*.

Os dados envolvendo a avaliação do grau de ansiedade nas situações "A" e "B", ao serem comparados, permitem uma forma complementar de interpretação (Tabela 3). Pode-se pensar na evolução do quadro de ansiedade de uma situação (pré-operatória, sem ansiolítico) para outra (transoperatória, sob efeito do ansiolítico).

Tabela 3. Evolução do grau de ansiedade do período pré-operatório para o período transoperatório.

Evolução do grau de ansiedade entre o pré e o transoperatório		Número de Casos	
		n	%
Tranqüilo e relaxado para	Tranqüilo e relaxado	3	10,3
	Um pouco desconfortável	–	–
	Tenso	–	–
	Ansioso ou com medo	–	–
Um pouco desconfortável para	Tranqüilo e relaxado	6	20,6
	Um pouco desconfortável	–	–
	Tenso	–	–
	Ansioso ou com medo	–	–
Tenso para	Tranqüilo e relaxado	8	27,6
	Um pouco desconfortável	5	17,2
	Tenso	–	–
	Ansioso ou com medo	–	–
Ansioso ou com medo para	Tranqüilo e relaxado	4	13,8
	Um pouco desconfortável	3	10,3
	Tenso	–	–
	Ansioso ou com medo	–	–

Ainda de acordo com o método experimental proposto, buscou-se avaliar o grau de ansiedade do paciente por meio de duas avaliações. Na primeira, logo após terem sido medicados (situação C), os voluntários foram solicitados a responder um questionário (escala de ansiedade). Os resultados gerais dessa avaliação são mostrados na Tabela 4. Os Anexos 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 discriminam as respostas individuais obtidas nos 29 casos da amostra.

Tabela 4. Avaliação do grau de ansiedade, realizada após a medicação (situação C).

Pergunta	Proposições	Escore	Número de Respostas	Total de Escores	Soma
Se você tivesse que se submeter a uma cirurgia bucal amanhã, como se sentiria?	*Tudo bem, não me importaria*	1	12	12	57
	Ficaria ligeiramente preocupado	2	12	24	
	Sentiria um maior desconforto	3	–	–	
	Estaria com medo do que pudesse acontecer	4	4	16	
	Ficaria apreensivo e não iria dormir direito	5	1	5	
Quando você se encontra na sala de espera do consultório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?	*Tranqüilo e relaxado.*	1	16	16	53
	Um pouco desconfortável	2	6	12	
	Tenso	3	3	9	
	Ansioso ou com medo	4	4	16	
	Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal	5	–	–	
Quando você já se encontra na cadeira do dentista aguardando que ele comece a fazer a anestesia, como se se sente?	*Tranqüilo e relaxado.*	1	7	7	63
	Um pouco desconfortável	2	14	28	
	Tenso	3	4	12	
	Ansioso ou com medo	4	4	16	
	Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal	5	–	–	
Imagine que você já esteja anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar uma cirurgia gengival, como se sente?	*Tranqüilo e relaxado.*	1	18	18	52
	Um pouco desconfortável	2	4	8	
	Tenso	3	2	6	
	Ansioso ou com medo	4	5	20	
	Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal	5	–	–	

Esses dados indicam que o paciente odontológico experimenta um certo grau de desconforto, traduzido em apreensão, medo, angústia e/ou ansiedade, em diversos e diferentes momentos. Mas pode-se observar que os pacientes relataram que essas sensaçõessão mais pronunciadas no momento da anestesia. De acordo com a Tabela 4, em praticamente metade da amostra (n = 14; escore 28), houve relato de desconforto ante a iminência do procedimento anestésico.

A Tabela 5 apresenta o somatório de escores atribuídos a cada um dos casos em estudo, consideradas as respostas às quatro perguntas formuladas. O valor obtido foi utilizado para classificar o grau de ansiedade do paciente.

Tabela 5. Total de escores atribuídos por caso clínico, segundo as respostas dos voluntários ao questionário de avaliação do grau de ansiedade.

Caso	Total de Escores
1	6
2	8
3	4
4	4
5	5
6	4
7	16
8	10
9	5
10	5
11	16
12	7
13	13
14	14
15	6
16	9
17	8
18	6
19	6
20	6
21	14
22	6
23	4
24	14
25	4
26	7
27	6
28	5
29	7
Média	7,76

Indexando-se os escores à tabela de interpretação do grau de ansiedade proposta, chegou-se aos resultados mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Tabela de interpretação do grau de ansiedade

Número de pontos	Interpretação correspondente	Freqüência	
		n	%
Até 5	Muito pouco ansioso	9	31
De 6 a 10 pontos	Levemente ansioso	14	48,3
De 11 a 15 pontos	Moderadamente ansioso	4	13,8
De 16 a 20 pontos	Extremamente ansioso	2	6,9

Esses resultados evidenciam que cerca de 70% dos pacientes relatam um certo grau de ansiedade ao tratamento odontológico, variando entre mínimo, moderado ou extremo.

Conforme a metodologia delineada, no que tange à avaliação do grau de ansiedade, os pacientes foram solicitados, no dia subseqüente ao da cirurgia, a responder nova pergunta, formulada com o objetivo de avaliar os efeitos da medicação ansiolítica por meio da comparação com informações preliminarmente obtidas. Ressalte-se que as respostas à tal pergunta tinham a mesma formulação da avaliação realizada após a anamnese (situação "A") e durante o ato operatório (situação "B'). Os dados constam da Tabela 7. As respostas oferecidas pelos voluntários, em todos os casos da amostra, estão discriminadas no Anexo 4.

Os dados da Tabela 7, isoladamente, mostram que mais ou menos a metade dos voluntários achava-se tranqüila e relaxada, supondo-se, então, um resultado satisfatório proporcionado pela medicação empregada. Não obstante, em pouco mais da metade dos casos, os voluntários relataram sensações de desconforto, tensão ou ansiedade por ocasião do início do procedimento cirúrgico, mesmo estando sob efeito da medicação ansiolítica.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Tabela 7 . Avaliação do grau de ansiedade, realizada no dia subseqüente ao da cirurgia, em alusão ao início do procedimento.

Pergunta	Respostas	Incidência	
		n	%
Quando começou a cirurgia, como você estava se sentindo?	*Tranqüilo e relaxado.*	14	48,3
	Um pouco desconfortável.	5	17,2
	Tenso.	4	13,8
	Ansioso ou com medo.	6	20,7
	Tão ansioso ou com medo que comecei a suar e a passar mal.	–	–

5.3. EFEITO AMNÉSICO DO ALPRAZOLAM

Considerando-se o efeito amnésico dos benzodiazepínicos, buscou-se também avaliar a ocorrência de amnésia do tipo anterógrada. A Tabela 8 mostra os resultados obtidos a partir da respostas oferecidas pelo voluntários acerca de lembranças sobre os acontecimentos transoperatórios, depois de decorridos 24 horas do término do procedimento. O Anexo 5 discrimina as respostas obtidas em todos os casos em estudo.

Tabela 8. Avaliação do grau de amnésia anterógrada.

Formulação	Respostas	Freqüência	
		n	%
Com relação à cirurgia propriamente dita, do que você se lembra?	*De tudo.*	25	86,21
	Da maioria dos acontecimentos	4	13,79
	De algum fato ou acontecimento específico.	–	–
	De quase nada.	–	–
	De absolutamente nada.	–	–

Quase 87% dos pacientes indicaram que recordavam de praticamente tudo que transcorrera durante o ato cirúrgico. Os dados, portanto, mostram que o alprazolam, na dosagem empregada no presente estudo, não produziu efeitos amnésicos aprioristicamente previstos.

5.4. INCIDÊNCIA E INTENSIDADE DE DOR PÓS-OPERATÓRIA E EFICÁCIA DA MEDICAÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA

A ficha de avaliação de dor utilizada no estudo permitiu avaliar não só a incidência, como a intensidade da dor pós-operatória. A escolha, pelo voluntário, do primeiro (*Não estou sentindo nenhuma dor*) e segundo descritores (*Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto*) foi considerada como ausência de dor. Assim, no que se refere à manifestação de dor, independentemente do tempo em que se manifestou, em 38% dos casos os pacientes acusaram dor pós-operatória. Por conseguinte, não houve relato de dor em 62% dos casos (Tabela 9). Os relatos da incidência de dor relativos a cada um dos casos da amostra estão discriminados no Anexo 6.

Tabela 9. Incidência de dor pós-operatória.

Ausência de dor		Presença de dor	
n	%	n	%
18	62,07	11	37,93

Quanto à intensidade de dor pós-operatória, as tabelas adiante discriminam a freqüência de opção aos descritores constantes da escala verbal aplicada aos voluntários, traduzindo dor real. A Tabela 10 refere-se à avaliação realizada no período entre 8 e 12 horas pós-operatórias, enquanto que a Tabela 11 refere-se à avaliação realizada 24 horas após o término da cirurgia.

Dos 11 casos onde houve relato de dor nas primeiras 8 a 12 horas pós-operatórias, o sintoma foi referido com leve por 6 pacientes, e moderada, por 5 pacientes. Não houve relato de dor de intensidade severa no período.

Tabela 10. Intensidade da dor pós-operatória relatada após 8 a 12 horas.

Período	Descritores	Freqüência de Respostas	
		n	%
No(a) [dia da cirurgia] às [horário entre 8 e 12 horas pós-operatórias, de acordo com o horário de encerramento da cirurgia], marque a alternativa que representa intensidade da dor que porventura você esteja sentido	*Dor presente, leve, que eu posso facilmente ignorá-la.*	6	20,69
	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	5	17,24
	Dor presente, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa.	–	–
	Dor presente, insuportável, que pior não poderia ser.	–	–

Tabela 11. Intensidade da dor pós-operatória relatada após 24 horas.

Período	Descritores	Freqüência de Respostas	
		n	%
No(a) [dia da cirurgia] às [24 horas após o encerramento da cirurgia], marque a alternativa que representa intensidade da dor que porventura você esteja sentido	*Dor presente, leve, que eu posso facilmente ignorá-la.*	1	3,4%
	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	–	–
	Dor presente, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa.	–	–
	Dor presente, insuportável, que pior não poderia ser.	–	–

Apenas um paciente relatou dor de intensidade leve 24 horas após o procedimento. No seu conjunto, esses resultados mostram que, apesar da expectativa de dor de intensidade moderada a severa em decorrência de procedimentos invasivos, foram poucos os casos em que houve persistência da dor após 12 horas pós-operatórias, demonstrando-se a eficácia da betametasona na prevenção da hiperalgesia de natureza inflamatória aguda.

Os voluntários indicaram, quando foi o caso, o número de comprimidos de paracetamol (medicação de escape) consumido. A Tabela 12 discrimina, por caso clínico em estudo, o período de manifestação de dor (8 a 12 ou 24 horas pós-operatórias), o descritor de ausência / presença / intensidade de dor e o número de comprimidos consumido.

Os dados da Tabela 12 mostram que 17 pacientes tomaram 23 comprimidos, com uma média de 1,3 comprimidos por paciente. Doze pacientes não tomaram nenhum comprimido de analgésico.

Somente em um paciente tomou os três comprimidos prescritos. Tal paciente apresentava nas primeiras 8/12 horas dor que julgou ser moderada. Depois de 24 horas, ele ainda relatou sensibilidade dolorosa. Em outros 4quatrocasos, os pacientes tomaram dois comprimidos. Em dois desses casos relatou-se dor de intensidade leve.

Constata-se que muitos pacientes, mesmo tendo relatado ausência de dor ou ausência de sensibilidade / desconforto, fizeram uso da medicação, tomando ao menos um comprimido de paracetamol.

Conforme pode ser observado na Tabela 13, dois pacientes não usaram a medicação de escape mesmo tendo relatado dor pós-operatória.

Tabela 12. Casos em que a medicação de escape foi utilizada, com indicação do número de comprimidos consumido e do descritor de ausência / presença / intensidade de dor pós-operatória (nos dois períodos avaliados).

Caso	Descritor		Número de comprimidos consumido
	8/12 horas pós-operatórias	24 horas pós-operatórias	
2	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Não estou sentindo nenhuma dor.	2
5	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
6	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
7	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	2
8	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	3
11	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	1
12	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	1
13	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	1
14	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
15	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	1
17	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	2
18	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	2
21	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
24	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.	1
27	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
28	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1
29	Não estou sentindo nenhuma dor.	Não estou sentindo nenhuma dor.	1

Tabela 13. Casos em que houve relato de dor, mas os voluntários não fizeram uso da medicação antiálgica prescrita.

Caso	Descritor	
	8/12 horas pós-operatórias	24 horas pós-operatórias
4	Dor presente, leve que eu posso facilmente ignorá-la.	Não estou sentindo nenhuma dor.
10	Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas.	Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto.

5.5. INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PÓS-OPERATÓRIA E EFICÁCIA DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

Por ocasião das consultas de controle pós-operatório buscou-se avaliar a incidência de infecção pós-operatória. Os dados apresentados na Tabela 14 mostram que não houve um único caso de infecção pós-operatória, considerando-se os parâmetros investigados. Em quatro casos, houve manifestação isolada de inchaço e sensibilidade, atribuíveis ao fenômeno da resposta inflamatória aguda, não se constituindo, portanto, em indício de infecção.

Diante desses achados, supõe-se que o esquema profilático com a amoxicilina (2 g em dose única) aplicado neste ensaio logrou o êxito de controlar as bacteriemias irremediavelmente emergentes por exposição do leito vascular e manipulação dos tecido buco-dentais, tal como se verifica, também, nas cirurgias implantodônticas.

Tabela 14. Sintomatologia indicativa de infecção pós-operatória precoce.

Sinais / Sintomas	Incidência	
	n	%
Drenagem purulenta (espontânea ou provocada)	0	–
Fístula	0	–
Dor / Inchaço / Hiperemia	4	13,8
Febre	0	–

5.6. INCIDÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS DA MEDICAÇÃO

A administração concomitante de 2 g de amoxicilina, 4 mg de betametasona e 0,5 mg, somada à administração, em alguns casos, de 750 mg, 1500 mg ou 2250 mg de paracetamol, respectivamente, 4, 10 ou 16 horas depois, pode eventualmente desencadear efeitos adversos, principalmente envolvendo o sistema gastrintestinal. O Anexo 7 discrimina a indicação, quando foi o caso, de sinais e/ou sintoma de intolerância à medicação. Os voluntários foram orientados a indicá-los como reações sentidas ou notadas nas primeiras 24 horas pós-operatórias.

Pelos dados coletados nessa avaliação (Tabela 15), considerando a sintomatologia sugerida ao paciente no questionário de saúde, observa-se que houve relato de sonolência em 41% (n = 12) dos casos. Em dois desses casos, além de sonolência, os pacientes indicaram outros sintomas: um relatou tontura e o outro, fraqueza muscular. Não houve queixa de reações – estabelecidas *a priori* como provavelmente decorrentes da medicação – em 59% (n = 17) dos casos estudados.

Tabela 15. Sintomatologia indicativa de reações à medicação.

Sinais / Sintomas	Incidência	
	n	%
Fraqueza muscular	1	3,4
Tontura	1	3,4
Sonolência	12	41,37
Cefaléia	3	10,34
Distúrbio hepático	1	3,4

O questionário de saúde, no tocante a avaliação de reações à medicação, facultou ao paciente relatar outros sinais/sintomas. Em três casos, houve indicação de cefaléia, ressaltando que em um deles o paciente também acusara sonolência. Em um outro caso, o voluntário fez alusão a ocorrência de distúrbio hepático. Duas outras indicações foram desconsideradas, haja vista que os pacientes utilizaram o questionário para relatar dor labial decorrente do uso de afastadores e desconforto provocado por fio de sutura.

Assim, constata-se a significativa tolerabilidade à medicação em estudo. Não houve um único caso de queixa de distúrbios gastrintestinais ou de reações alérgicas. Em relação ao expressivo relato de sonolência, há que se considerar o desgaste advindo da cirurgia propriamente dita e do longo período de tempo alocado para deslocamentos, espera, ato operatório, recuperação e recomendações. Independentemente dessas variáveis, admite-se também que a sonolência seja conseqüência das soluções anestésicas e um efeito colateral, não necessariamente indesejável, do alprazolam.

6. DISCUSSÃO

O tratamento com implantes osseointegrados é inequivocamente uma estratégia de melhoria da qualidade de vida da população. Autores diversos aludem índices de sucesso ao redor de 90% desse recurso terapêutico, resolvendo problemas de edentulismo que permaneceram sem solução satisfatória ao longo dos tempos (ALBREKTSSON *et al.*, 1986).

Assim como se verifica em outras especialidades da Odontologia, a Implantodontia vale-se hoje de protocolos e procedimentos assentados em bases científicas sólidas, não admitindo improvisações ou outras condutas de caráter empírico. Sua consolidação como especialidade de resultados consistentes, previsíveis e reproduzíveis, passou a exigir rigor não só dos seus protocolos e procedimentos típicos, mas também das estratégias terapêuticas que lhe estão agregadas. Esse é o caso, por exemplo, da terapêutica medicamentosa.

Em bases modernas, tem-se difundido a idéia de que a terapêutica medicamentosa ocupa uma posição de coadjuvante no manejo de afecções ou outras necessidades que justificam a intervenção odontológica. Nesse contexto, os procedimentos clínicos são considerados soberanos.

É oportuno e óbvio considerar que qualquer procedimento invasivo não pode prescindir do emprego de soluções anestésicas locais. Nesse caso, pode-se dizer que os fármacos anestésicos são mais que coadjuvantes na execução de um plano de tratamento odontológico.

Culturalmente, os anestésicos locais não são encarados como fármacos. Esse equívoco tem sido responsável por agravos decorrentes de sobredosagens, indicações incorretas ou interações medicamentosas adversas. Admitindo-se essa realidade, a gravidade é ainda mais transcendente se considerarmos que o cirurgião-dentista é um especialista em anestesia local, procedimento que ele executa diariamente, repetidas vezes, ao longo de toda a sua carreira profissional.

O cirurgião-dentista tem no mínimo os mesmos problemas quando se depara com a necessidade de administrar ou prescrever ansiolíticos, analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos. Muitas vezes deixa de prescrever por desconhecimento ou mesmo por insegurança. Outras vezes prescreve de maneira inadequada, desencadeando complicações e até mesmo situações de emergência, por vezes ameaçadoras da vida. Este panorama tem sido atribuído a formação deficiente do cirurgião-dentista brasileiro.

Nessa linha de raciocínio, uma vez estabelecido o caráter de fidedignidade científica que deve permear os procedimentos peculiares da Implantodontia, sinalizamos que as estratégias coadjuvantes também necessitam ser precisas, como aporte de garantia do sucesso do tratamento. Ou seja, procedimentos cirúrgicos implantodônticos, além de técnicas e sistemas precisos, devem estar respaldados em exames complementares, em suportes farmacológicos, entre outros subsídios, no mínimo alinhados aos mesmos critérios de excelência estabelecidos para os procedimentos típicos da especialidade.

Assim, emerge a idéia-força de que a Implantodontia deve agregar esforços, ou seja, valer-se de participação multiprofissional e interdisciplinar. Nessa direção, a Farmacologia pode ser mobilizada para instituir protocolos compatíveis às demandas e necessidades da técnica implantodôntica, sem perder de vista riscos inerentes ao tratamento e o conforto do paciente.

No presente estudo, propusemo-nos a empregar um esquema farmacológico, em condições padronizadas, antevendo circunstâncias típicas de uma cirurgia bucal: o paciente pode ter um grau aumentado de ansiedade, pois vai se submeter a um procedimento invasivo; a manipulação de tecidos buco-maxilo-faciais gera traumas que levam à reação inflamatória, o suficiente para desencadear o fenômeno de hiperalgesia; finalmente, as inexoráveis bacteriemias resultantes da manipulação tecidual podem carrear infecções pós-operatórias, sabidamente desastrosas para um tratamento que agrega enormes investimentos.

Está bem estabelecido que o indivíduo candidato a receber implantes osseointegráveis está incluído num universo de riscos: riscos de falhas, complicações ou insucessos, advindos de vários fatores predispondentes. Além disso, ele situa-se, via de regra, numa faixa etária mais avançada. É óbvio, pois, que este tipo de indivíduo tende a apresentar um histórico de enfermidades e decorrentes tratamentos em curso.

Pode-se referir como situação de rotina no Brasil a cirurgia odontológica assim descrita: o paciente, com histórico de doença sistêmica geralmente controlada, fazendo uso de um ou mais medicamentos, é acomodado na cadeira odontológica – não necessariamente situada num centro cirúrgico; sobre ele são colocados campos cirúrgicos, incluindo o do tipo fenestrado que é posicionado na região da cabeça e pescoço, determinando uma visualização restrita da face do paciente. Tal condição inviabiliza a percepção de alterações que eventualmente venham a ocorrer com o paciente, como sono, inconsciência ou mesmo sinais e sintomas de uma situação de emergência. Com relação a essa última possibilidade, pode-se prever que raramente o profissional dispõe de um esfigmomânometro para prontas aferições de controle da pressão arterial no decorrer do ato operatório. Mais raro ainda seria encontrar um oxímetro de pulso monitorando o grau de saturação de gases respiratórios. Nessa mesma linha de raciocínio, é quase uma premissa estabelecer que um consultório, uma clínica ou mesmo um centro cirúrgico odontológico dificilmente possui um aparato mínimo — equipamento de oxigênio a 100%, bolsa de ambu, drogas, material para injeção, etc. — para o manejo de situações de emergência.

O propósito desse pretexto é estabelecer uma relação entre cirurgias odontológicas e o emprego de medicamentos ansiolíticos, um dos itens do protocolo em estudo. A maioria das intercorrências intra-operatórias ou pós-operatórias imediatas que redundam numa situação de emergência médica tem como causas de fundo fatores de natureza psicogênica. Os ansiolíticos da classe do benzodiazepínicos produzem uma tríade de efeitos básicos sobre o sistema nervoso: ansiólise, sedação e amnésia. A interferência transitória sobre a percepção da realidade objetiva, a amnésia anterógrada, o alheamento, o

relaxamento e a redução do metabolismo concorrem para minimizar a possibilidade do recrudescimento de distúrbios metabólicos e/ou degenerativos preexistentes. Abrangendo um universo ainda mais amplo que inclui pessoas sadias, tal ferramenta farmacológica deixaria o paciente mais tranqüilo e o tornaria mais cooperativo. Ademais, está bem estabelecido que o ansiolítico reduz o reflexo do vômito, diminui a salivação e diminui a quantidade de solução anestésica necessária ao procedimento, com claros benefícios para o profissional (ANDRADE, 1999) Também está demonstrado que o ansiolítico diminui a incidência de arritmias cardíacas trans-operatórias (MANANI, 1995), além de reduzir a incidência de complicações pós-operatórias (ANXIETY...1993)

Isto posto, considera-se aqui a pertinência do emprego de ansiolíticos em qualquer procedimento implantodôntico, invasivo e traumático por natureza, para qualquer tipo de paciente: cooperativo ou pouco cooperativo, manifestando apreensão ou não, portador de enfermidade sistêmica ou saudável, e assim por diante.

Não há geralmente critérios aceitos para definir quais drogas do grupo dos benzodiazepínicos constituem-se agentes ideais para medicação pré-operatória. Comparações diretas dos efeitos ansiolíticos, sedativos e amnésicos destes fármacos são complexas, pois diferentes drogas são usadas por diferentes pesquisadores que usam diferentes métodos, além da própria natureza subjetiva dos relatos que servem de parâmetro para avaliações e das diferenças individuais na resposta às drogas.

Também, é quase um consenso que não há uma dose padrão de benzodiazepínico a partir da qual obtém-se um adequado efeito ansiolítico. No caso do alprazolam, que foi a droga escolhida para o presente estudo, alguns autores recomendam que a dose inicial seja de 0,25 mg. Considerando outros dados alusivos ao efeito ansiolítico pouco significativo da dose de 0,25 mg e o efeito pronunciado sobre a memória e a cognição de doses a partir de 0,75 mg (COLDWELL *et al.*, 1997), decidimos testar a dose de 0,5 mg.

Em nosso estudo utilizamos 0,5 mg de alprazolam, que é equivalente a 5 mg de diazepam, mas sem as desvantagens deste. O diazepam apresenta um tempo de meia-vida (T ½) de eliminação muito longo, prolongando efeitos psicomotores indesejáveis (LOEFFLER, 1992). Seu principal metabólito é farmacologicamente ativo, o que determina um segundo pico de ação. Essa propriedade tem sido implicada como causa de morte inesperada em circunstâncias especiais. Há relatos de que o diazepam pode, também, fomentar tendências suicidas, aumentar a hostilidade, provocar tremores, apreensão e insônia em pacientes com distúrbios de ansiedade ou outros distúrbios psiquiátricos (ADEN, 1983).

Assim como o diazepam, outros benzodiazepínicos comumente utilizados como medicação pré-operatória apresentam desvantagens peculiares. O midazolam, embora tenha um rápido início de ação e seja rapidamente metabolizado, apresenta um grande potencial para causar amnésia persistente, depressão respiratória e acidentes vasculares cerebrais. O lorazepam produz um grau razoável de sedação mas não causa ansiólise. O flurazepam, além de um tempo de eliminação extremamente alto, não tem propriedades ansiolíticas; apenas é indutor de sono (LOEFFLER, 1992).

Os metabólitos de certos benzodiazepínicos são farmacologicamente mais ativos do que a droga original e são responsáveis pelo prolongamento dos efeitos, principalmente em pacientes idosos, crianças jovens e indivíduos com insuficiência hepática. Um paciente idoso – que figura no universo de pacientes candidatos ao tratamento com implantes – pode requerer menos do que a metade da dose necessária para produzir efeitos clínicos similares a de um adulto jovem. O alprazolam não tem metabólitos farmacologicamente ativos e a dosagem de 0,5 mg de alprazolam é segura para pacientes idosos. Estes foram outros subsídios que justificaram a opção por tal ansiolítico.

Tem sido ratificada a idéia de que a ansiedade do paciente não pode ser negligenciada. O profissional deve avaliá-la e manejá-la em todas as sessões de atendimento, especialmente quando se realizam procedimentos invasivos. Em

Implantodontia, a ansiedade pode ser devida à expectativa criada em torno dos resultados do tratamento, mas decorre principalmente da apreensão gerada pela iminência de um procedimento anestésico e cirúrgico.

Estima-se que 50% da população mundial tem medo real ao tratamento odontológico, sendo que em 20% esse medo é significativo (GATCHEL *et al.*, 1983; MILGROM, 1988). Assim, o medo é um dos principais fatores geradores de estresse e ansiedade. Essa perspectiva justificou nosso propósito de avaliar o grau de ansiedade por ocasião da anamnese dirigida.

Constatamos, então, que aproximadamente 70% dos pacientes mostravam-se tensos ou ansiosos ante a iminência da cirurgia. Outros 20% mostravam-se um pouco desconfortáveis (Tabelas 2 e 6).

Tal avaliação do grau de ansiedade foi realizada com base em percepções sobre comentários, dúvidas e anseios do paciente. Admitimos que tais percepções podem estar impregnadas de subjetividade. Segundo COLDWELL *et al.* (1997), a avaliação de ansiedade não pode prescindir de avaliações psicológicas e auto-relatos, e mesmo assim, continuará sendo uma avaliação pouco sensível.

Diante disto, previu-se que o paciente fizesse um auto-relato do seu grau de ansiedade. Os dados obtidos, quantificados por escores, reforçam a evidência de que os pacientes odontológicos verdadeiramente experimentam um certo grau de ansiedade, traduzido em desconforto, apreensão, medo e/ou angústia, em diversos e diferentes momentos. Constatamos, de maneira especial, que aproximadamente 50% dos pacientes relataram que essas sensações são mais pronunciadas no momento da anestesia.

Quando os resultados dessa avaliação foram transferidos para uma tabela de interpretação do grau de ansiedade, chegou-se à constatação, pelos critérios adotados, que cerca de 70% dos pacientes relataram um certo grau de ansiedade ao tratamento odontológico, variando entre mínimo, moderado ou extremo, ou seja, um percentual praticamente idêntico ao da avaliação inicial feita pelo pesquisador. É válido ressaltar que o questionário, os escores e os critérios de

classificação utilizados são consentâneos à clássica escala de ansiedade de Corah (CORAH *et al.*, 1978).

Contando com a opinião da equipe cirúrgica, novamente realizamos uma avaliação do grau de ansiedade no transoperatório (Tabela 2). Agitação, cooperação, movimentação, responsividade a comandos verbais, pressão arterial, ânsia e queixas, foram parâmetros considerados para a escolha do descritor de ansiedade num momento em que o paciente estava sob efeito da medicação ansiolítica. Os resultados da nova avaliação do grau de ansiedade evidenciaram dois grupos de pacientes: um de pacientes tranqüilos e relaxados (cerca de 72%) e outro de pacientes exibindo um pouco de desconforto (cerca de 28%).

Haveria chances, é claro, de que alguns dos pacientes tranqüilos e relaxados sob efeito de alprazolam pudessem exibir a mesma condição sem a medicação, por conta de um perfil psicológico diferenciado, de maior auto-controle, resignação, de confiança na equipe e características afins. Por outro lado, pode-se considerar que o desconforto evidenciado por certos pacientes estivesse sendo causado, por exemplo, por vontade de urinar, pelo incômodo causado pelo uso de afastadores, pelo acúmulo de secreções na cavidade bucal, por frio, calor ou sede, etc. Ou seja, é possível admitir que a ansiedade, no tocante a medo, apreensão ou angústia como decorrência do procedimento cirúrgico em si, estivesse satisfatoriamente controlada.

Ainda em relação à avaliação do grau de ansiedade, o paciente foi solicitado a relatar, depois de 24 horas do final do procedimento, suas sensações quando do início da anestesia local e da cirurgia propriamente dita (Tabela 7). Os dados, obtidos mostram que 48% dos pacientes estavam tranqüilos e relaxados, supondo-se, então, um resultado satisfatório proporcionado pela medicação nessa parcela da amostra. Não obstante, os outros 52% relataram sensações de desconforto (17%), tensão (14%) ou ansiedade (21%) por ocasião do início do procedimento cirúrgico, mesmo estando sob efeito da medicação ansiolítica. A revelia do desconforto poder estar atrelado a situações já relatadas (necessidades

fisiológicas, afastadores, secreções, etc.), pressupõe-se uma eficácia limitada da medicação ansiolítica, na dose de 0,5 mg, em parte dos pacientes.

Essa percepção está alinhada de certa forma aos comentários de COLDWELL *et al.* (1997), que argumentam que doses de 0,25 a 0,5 mg de alprazolam, embora sejam capazes de aliviar a ansiedade, não proporcionam resultados significativos. Segundo esses pesquisadores, somente uma dose de 0,75 mg reduz significativamente a ansiedade, embora prejudique de forma considerável a capacidade de memorizar palavras e de recordar histórias. Ou seja, a dose de 0,75 mg de alprazolam implicaria em ansiólise satisfatória, mas produziria efeitos amnésicos mais consistentes.

A este propósito, cabe comentar que os efeitos dos benzodiazepínicos sobre a memória são bem conhecidos. De fato, eles são usados para produzir amnésia anterógrada por ocasião de procedimentos cirúrgicos (NOYES JR *et al.*, 1988). Os benzodiazepínico, quando administrados por via oral – tal como se fez no presente estudo, também causa amnésia.

Apesar da amnésia ao evento cirúrgico ser um efeito colateral desejável, a amnésia prolongada é referida como indesejável. Nesse sentido, há controvérsias no que tange à consideração de que a amnésia anterógrada seja mais um benefício do que um efeito colateral indesejável. Alude-se, comumente, que ela é bastante desejável em crianças; mas contra-argumenta-se que interfere na capacidade de assimilar orientações e recomendações durante os procedimentos e no período pós-operatório.

Segundo LOEFLER (1992), a amnésia consistente induzida, por exemplo, pelo midazolam é tida como desvantajosa, haja vista que dificulta sobremaneira a assimilação de recomendações pós-operatórias. COLDWELL *et al.* (1997) observaram que uma dose de 0,5 mg de alprazolam não prejudica a recordação de fatos relacionados a uma estória curta previamente apresentada, diferentemente do que ocorreu com a dose de 0,75 mg. Contudo, tanto a dose de 0,5 mg como a de 0,75 mg prejudicaram razoavelmente a capacidade das pessoas em relembrar palavras de uma lista previamente apresentada.

Sobre esta questão, argumentamos que, sob efeito de benzodiazepínicos administrados por via oral, o paciente de qualquer idade conserva, no transoperatório, sua capacidade de compreender pequenas explanações, normalmente dirigidas para melhorar a abertura da boca, para adução ou abdução do pescoço e outras demandas afins. Já no pós-operatório, tal limitação pode ser compensada pela recomendação prévia de comparecer à consulta com acompanhante, que receberá as orientações mais prementes. Deve ser ressaltado, ainda, que o prejuízo à cognição, se ocorrer, é efêmero. Ademais, é rotina impetrar ao paciente submetido à cirurgias implantodônticas a ordem de retornar em 24 horas para o controle pós-operatório imediato e para importantes orientações de seguimento e proservação, situação em ele já estará isento dos efeitos do ansiolítico.

No presente estudo, quase 87% dos pacientes indicaram que recordavam de praticamente tudo que transcorrera durante o ato cirúrgico (Tabela 8). Com base nesses dados ficou caracterizado que o alprazolam, na dosagem empregada, não produziu os efeitos amnésicos que se previam.

Portanto, nossos resultados, valendo-se dos dados da avaliação do grau de ansiedade, além da constatação de que o efeito amnésico foi inexpressivo, aquém do que seria desejável, podem encorajar o uso de doses de 0,75 mg de alprazolam, particularmente nos indivíduos menos cooperativos ou que referem ou demonstram maior grau de desconforto e ansiedade ante a iminência de um procedimento cirúrgico. Ressalte-se ainda que, independentemente da idade, respeitando obviamente as contra-indicações formais, a dose empregada (0,5 mg) ou a dose sugerida (0,75 mg) são seguras e estão muito aquém da dosagem considerada tóxica. Os sinais e sintomas relacionados com a descontinuação do alprazolam são inverossímeis a um esquema de dose única ou de, no máximo, duas doses.

Em relação a efeitos colaterais do esquema em estudo é oportuno destacar a sonolência, relatada por cerca de 40% dos voluntários. Embora esse sintoma também seja citado como efeito colateral de corticosteróides, é mais plausível

atribuí-lo ao alprazolam. A sonolência pode ser considerado um efeito colateral desejável, visto que arremete o paciente para um repouso terapeuticamente valioso no que se refere à recuperação pós-operatória imediata.

Finalizando essa temática é importante destacar que os efeitos de uma droga utilizada como medicação pré-operatória devem ser apreciados sob dois focos distintos: como são experimentados pelo paciente e como são interpretados pelo profissional, na condição de observador. Nesse sentido, uma droga que proporciona um bom alívio da ansiedade, mesmo sem evidência de depressão motora e cognitiva, deverá ser relatada como eficaz pelo paciente, mas não pelo profissional. Contrariamente, uma droga que deixa o paciente sedado, com maior grau de depressão motora, é vista como altamente desejável pelo profissional, mas poderá ser desagradável ou insatisfatória segundo a ótica do paciente. Ele pode estar com diminuição de reflexos e comprometimento motor, mas não há ansiólise propriamente dita, persistindo um quadro de apreensão, angústia e/ou medo. O alprazolam é a droga de escolha em quadros de fobia e distúrbios generalizados de ansiedade. Pressupõe-se, então, que tem o perfil característico de droga que produz ansiólise, independentemente do seu efeito sedativo.

Esse comentário final intencionalmente precede outro referente à avaliação do grau de ansiedade nos períodos pré e transoperatório. No capítulo de **Resultados**, os dados obtidos na avaliação de ansiedade foram rearranjados de modo a visualizar-se uma evolução do estado de ansiedade de um período (pré) para outro (trans). A tabulação dos dados (Tabela 3) mostrou que o comportamento do paciente se manteve o mesmo (cerca de 10%) ou evoluiu para uma situação considerada mais desejável (cerca de 90%). Adversamente, a avaliação mostrou um resultado diferente. Ao serem questionados sobre suas sensações quando do início da cirurgia, mais ou menos metade dos pacientes relataram tranquilidade e relaxamento. A outra metade sentia desconforto, tensão medo ou ansiedade. Há evidências, então, de que, em certos casos, os profissionais podem ter vislumbrado sedação e não ansiólise quando avaliaram o comportamento do paciente. Equivale a dizer que alguns pacientes, à revelia de estarem cooperativos sobre a ótica do cirurgião, mantinham-se ansiosos e

apreensivos. Também é relevante considerar a possibilidade de que o alprazolam, por conta da baixa dosagem empregada, não foi suficiente para produzir um efeito ansiolítico desejável em alguns pacientes da amostra.

•

As cirurgias para colocação de implantes ou de reabertura implicam numa abordagem invasiva dos tecidos moles, do tecido ósseo e, inevitavelmente, do periósteo. Este, ricamente vascularizado, constitui a base física da resposta inflamatória desencadeada na região submetida a traumas.

O mecanismo de geração da dor inflamatória aguda foi enfocado na revisão de literatura. Em linhas gerais, a lesão celular, inerente à diérese ou exérese cirúrgicas, ativa um sistema enzimático que desencadeia a degradação de componentes lipídicos das próprias membranas celulares lesadas. Esse processo resulta na formação de mediadores químicos indutores de fenômenos vasculares, celulares e exsudativos que caracterizam a inflamação: dor, rubor, calor, tumor e limitação funcional. Em termos mais específicos, esses mediadores ativam mecanismos quimiotáticos e alteram a permeabilidade das terminações nervosas, que ficam sensibilizadas. Nessa condições, impulsos nociceptivos serão gerados ao menor estímulo, levando à instalação da hiperalgesia e, por via de conseqüência, à manifestação da chamada dor inflamatória aguda.

Em outras palavras, a dor e o inchaço decorrentes de procedimentos traumáticos são respostas previsíveis de um macro-processo de reparação tecidual. Embora absolutamente necessários, esses processos podem implicar em grande desconforto ao paciente.

Normalmente, em Odontologia, busca-se controlar a sintomatologia inflamatória por meio de fármacos que têm a propriedade de restringir a formação dos mediadores químicos da inflamação. Mas exatamente por conta desse mecanismo de ação, seria mais plausível se estes fármacos fossem empregados antes das cirurgias, como ferramenta de prevenção.

Além do uso no período pós-operatório, quando o processo já foi deflagrado, há uma tendência dos cirurgiões-dentistas optarem pela classe dos antiinflamatórios não esteroidais. Está sobejamente demonstrado que as drogas desse grupo produzem efeitos colaterais importantes (CASHMAN & McANULTY, 1995), além de exigirem esquemas de múltiplas administrações.

Estes óbices podem justificar a opção de emprego dos corticosteróides. No Brasil, especialmente na área de Odontologia, sustentam-se falsas premissas de que os corticosteróides são drogas potencialmente perigosas, na medida em que são responsáveis pela disseminação de infecções, pelo retardamento de cicatrização, entre outros danos. Na verdade, a falta do hábito da prescrição e o desconhecimento induzem a generalizações desse tipo. Na clínica odontológica, os corticosteróides são utilizados em dose única ou em esquemas de curtíssima duração, valendo-se de preparações de rápida absorção e efeitos imediatos, não residuais. Por conta disto, são praticamente desprovidos de efeitos colaterais, desde que respeitadas as contra-indicações formais.

É possível estabelecer comparações entre os Aines e corticosteróides em termos de vantagens e desvantagens. Como já enfatizado, os Aines geralmente não exibem resultados satisfatórios em dose única, sendo necessária a tomada de mais doses diárias. Eles são implicados a vários efeitos colaterais indesejáveis, mesmo em tratamentos de curta duração: dispepsia, dor epigástrica, sangramentos, gastrites, hepatoxicidade, nefrotoxicidade, reações alérgicas moderadas e severas, entre outros. Além disso, são medicamentos de custo elevado.

Por seu turno, os corticosteróides, em esquemas de dose única ou de curta duração, interferem minimamente no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e na secreção do cortisol endógeno. Por atuarem via síntese de proteínas, não interferem na agregação plaquetária, não predispondo sangramentos. É muito rara a ocorrência de reações de hipersensibilidade aos corticosteróides, mesmo porque são drogas empregadas no tratamento de urgência de certas reações alérgicas.

No presente estudo, considerando o caráter traumático dos procedimentos cirúrgicos peculiares e o conseqüente desencadeamento dos fenômenos acima descritos, propusemo-nos a empregar um corticosteróide de alta potência como ferramenta de prevenção da sintomatologia inflamatória: a betametasona.

A escolha da betametasona foi motivada por vários aspectos. Do ponto de vista farmacocinético, este corticosteróide apresenta menor taxa de ligação às proteínas séricas e maior tempo de meia vida plasmática em comparação à outros fármacos do seu grupo, apresentando, assim, maior fração livre e, teoricamente, maior atividade antiinflamatória em doses equivalentes.

O uso de 4 mg de betametasona aplicada neste ensaio se valeu da experiência prévia de ALMEIDA & ANDRADE (1992), de QUINTANA-GOMES JR & ANDRADE (1998) e de BARCELOS (2002), que empregaram a mesma dose no controle da dor pós-operatória decorrente da remoção de terceiros molares inclusos, de instrumentação endodôntica e de cirurgias periodontais, respectivamente, com resultados plenamente satisfatórios. Ademais, a dose de 4 mg equivale a pouco mais da metade da dose máxima diária de betametasona (7,2 mg) recomendada pelo fabricante (KOERNER, 1987).

Antevendo um início de ação mais rápido, alguns profissionais administram corticosteróides por meio de injeção submucosa, subperióstica ou intraligamentar. A infiltração de fármacos por via intrabucal é uma técnica familiar ao cirurgião-dentista, admitindo-se que é um procedimento análogo às anestesias odontológicas (NOBUHARA *et al.*, 1993). Contudo, esta opinião não é compartilhada pela maioria dos profissionais, que entendem que as injeções são tecnicamente complexas e exigem equipamentos adicionais, além de aumentarem o desconforto do paciente. Assim, embora o cirurgião-dentista tenha domínio sobre técnicas de anestesia local, geralmente ele se mostra inseguro na aplicação de soluções injetáveis não-anestésicas. Essa constatação influenciou a escolha de uma preparação de betametasona para uso oral, sob a forma de comprimidos, aproveitando as conhecidas vantagens desta via de administração.

É oportuno ressaltar também que alguns pesquisadores preconizam o uso de preparações farmacêuticas de corticosteróides de longa duração (soluções de depósito) no controle da dor e edema pós-operatórios. Alude-se que, uma vez que a cavidade bucal é altamente vascularizada, ocorre depleção de fármacos de ação curta mais rapidamente do que a própria duração do processo inflamatório (KAUFMAN *et al.*,1994). Mesmo reconhecendo a coerência de tal argumento, há outros aspectos, talvez de maior relevância, que devem ser priorizados. VOLPATO & ANDRADE (1992) avaliaram os efeitos de duas preparações injetáveis de betametasona sobre o processo de reparação alveolar em ratos. Ficou demonstrado que a administração em dose única de uma preparação de absorção rápida não interferiu na reparação alveolar. Entretanto, quando o mesmo fármaco foi empregado na forma de uma preparação de depósito, constatou-se prejuízos nos processo de cicatrização e neoformação óssea. Obviamente, esses prejuízos seriam desastrosos para um procedimento que antevê, como critério de sucesso, a integração de um corpo aloplástico ao tecido ósseo regenerado e cicatrizado.

Optou-se, assim, pelo fosfato dissódico de betametasona, uma preparação de rápida absorção, de efeitos imediatos e de curta duração, minimizando as possibilidades de prejuízos ao processo de cicatrização.

No que tange ao horário da medicação, a administração dos comprimidos em torno de uma hora antes do início do procedimento é bem razoável, haja vista que o início da ação da betametasona ocorre cerca de 20 minutos após a ingestão do comprimido. Poucos minutos após a distribuição da droga, já se detectam as lipocortinas, proteínas responsáveis pela inibição da enzima fosfolipase (HAYNES JR, 1991).

No tocante ao método de avaliação de dor pós-operatória é preciso considerar a natureza subjetiva do relato deste sintoma. Uma sugestão ou um comentário qualquer pode levar o paciente a relatar menor incidência de dor daquela que efetivamente seria relatada. Essa sugestão pode ocorrer, por exemplo, quando o paciente é solicitado a responder um questionário contendo

formulações direcionadas a avaliar efeitos do medicamento antiinflamatório utilizado. Caso ele adote uma postura de cooperação à causa do pesquisador, pode minimizar seus relatos. Numa situação oposta, em função de frustrações com o tratamento, ele pode fazer relatos exagerados. Situações de estresse, não necessariamente relacionadas ao tratamento, podem reduzir a tolerância do indivíduo ao desconforto e resultar num relato de intensidade de dor maior do que realmente é. Expectativas sobre o resultado do tratamento, dúvidas sobre procedimentos realizados, seqüelas de tratamentos anteriores, estado geral de saúde, tudo pode afetar o relato de percepções dolorosas.

Enfim, outro propósito do presente estudo foi o de avaliar a eficácia da betametasona na prevenção da hiperalgesia, por meio da verificação da manifestação e da intensidade de dor nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Esse é o tempo que circunscreve o pico de dor de natureza inflamatória e o tempo em que a eficácia dos corticosteróides parece ser maior (MARSHALL & WALTON, 1984; LIESINGER *et al.*, 1993). Para a avaliação da dor, optou-se por uma escala verbal contendo descritores de dor, dissimulada num questionário de saúde, onde os pacientes registraram o desconforto experimentado em dois momentos: 8/12 horas e 24 horas pós-operatórias. Outros modelos experimentais de avaliação de dor valem-se de escalas visuais analógicas. Se por um lado oferecem maior sensibilidade na aferição de intensidade de dor, essas escalas são de mais difícil compreensão, podendo gerar resultados contestáveis. Por isso utilizamos uma escala verbal, com descritores claros e concisos.

Em nosso estudo, a avaliação foi realizada buscando-se, inicialmente, dicotomizar os casos segundo duas categorais: ausência de dor e presença de dor. O descritor da escala verbal que fazia alusão a "sensibilidade ou desconforto" foi considerado como ausência de dor. Isso porque a resposta inflamatória leva ao fenômeno de sensibilização das terminações nervosas livres (hiperalgesia), de modo que o menor estímulo (alimentos, instrumentos de higiene, movimentos de fala e mastigação, etc.) realça a sensibilidade e implica em desconforto, o que é diferente de dor instalada. Os resultados apresentados na Tabela 9 mostram que 62% dos pacientes não relataram dor pós-operatória, aquiescendo a expectativa

de resultados desejáveis da medicação. Os outros 38% da amostra relataram presença de dor. É interessante que na quase totalidade desses casos, a dor se manifestou nas primeiras 8 a 12 horas. Um pouco mais da metade desse percentual (21%) referiu a dor como de leve intensidade; o restante (17%) a considerou moderada (Tabela 10). Já no tempo de 24 horas, apenas um paciente acusou dor de intensidade leve (Tabela 11).

Deve ser ressaltado que dois descritores da escala verbal de avaliação da dor faziam referência à "*dor presente, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa*" e "*dor presente, insuportável, que pior não poderia seria ser*". Nenhum paciente indicou estes descritores em nenhum dos períodos de avaliação. Desse modo, considerando a expectativa de dor de intensidade moderada a severa factível a procedimentos invasivos, como o são as cirurgias implantodônticas, pode-se pressupor que a betametasona foi eficaz na prevenção da dor inflamatória aguda.

O uso de uma medicação analgésica de escape, que não pode deixar de ser prescrita por razões óbvias, influencia a sensação dolorosa a ser relatada num tempo de avaliação subseqüente. Por exemplo, um paciente com dor entre 18 e 20 horas depois da cirurgia, ao fazer uso de um analgésico, certamente relatará no período de 24 horas pós-operatórias uma dor cuja intensidade provavelmente esteja aquém daquela que relataria caso não tivesse usado o medicamento.

Sobre este mérito é preciso considerar que um paciente que tenha recebido uma receita odontológica para controle de dor pós-operatória acaba usando o medicamento simplesmente pela influência psíquica exercida pelo ato da prescrição, especialmente quando a medicação lhe é fornecida. Os dados obtidos mostraram essa tendência. Pacientes sem relato prévio de dor usaram a medicação. Alguns justificaram o consumo logo após terem sido dispensados em função de temerem que a dor se manifestasse; outros, mesmo tendo relatado sensibilidade ou dor leve, não a usaram.

Sob outro aspecto, consideramos que a medicação de escape deve fazer parte de um protocolo de controle da dor inflamatória aguda. O paracetamol, além

de outros fármacos, deve ser rotineiramente prescrito para tratar a sintomatologia residual, em função de respostas individuais à medicação principal e de intercorrências intra-operatórias (duração, complicações, etc) e pós-operatórias (falta de repouso, mastigação, etc).

À luz dos resultados deste estudo, pode-se afirmar que a administração oral de 4 mg de betametasona minimizou a sintomatologia inflamatória aguda pós-operatória. A dose empregada, de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso, é 40 vezes menor do que a de 2 mg/kg (de 100 a 196 mg) de dexametasona (de potência equivalente à da betametasona) utilizada por CZERWINSKY *et al.* (1972), sem que tivessem sido relatados efeitos colaterais significativos.

Os voluntários foram inquiridos à respeito da manifestação de efeitos colaterais indesejáveis eventualmente provocados pela medicação. A exceção de sonolência, nenhum paciente indicou sintomas normalmente citados em pesquisas clínicas que empregam drogas antiinflamatórias por via oral — náusea, vertigem, constipação, diarréia, zumbido etc (KUSNER *et al.*, 1984).

Há um último aspecto a ser salientado em relação ao eventual emprego rotineiro de betametasona ou de dexametasona (que tem praticamente as mesmas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da betametasona) na prática odontológica. A aceitação deste protocolo terapêutico deve considerar que se faz necessária a administração de no mínimo 4 mg de um destes fármacos. HARGREAVES *et al.* (1987) mostraram que a administração de 1 mg de dexametasona em procedimentos cirúrgicos bucais não resultou em qualquer diferença na incidência ou na intensidade de dor em comparação a um placebo, atribuindo este achado à supressão das β-endorfinas envolvidas com a modulação do limiar de dor. LIESINGER *et al.* (1993) mostraram que doses de 0,07 a 0,09 mg/kg (4,5 a 6 mg para um indivíduo de 70 kg) são consideradas ótimas para os procedimentos odontológicos. Em contra-partida, constataram que doses de 0,02 a 0,03 mg/kg de dexametasona (equivalentes a 1,5 a 2 mg) não produziram efeitos antiinflamatórios suficientes para sobrepujar a supressão das β-endorfinas.

Significa dizer que o uso de até 2 mg poderia implicar até em maior desconforto do que sua não-utilização.

Portanto, desde que se faça uma seleção cuidadosa do paciente que pode receber um corticosteróide, considerando-se as condições para as quais o fármaco é contra-indicado, seu emprego clínico na dose proposta neste trabalho, que é 1,8 vezes menor do que a dose máxima recomendada, mostrou-se segura e eficaz no controle da dor inflamatória aguda decorrente de procedimentos cirúrgicos implantodônticos.

•

As inúmeras variáveis associadas ao tratamento com implantes explicam as complicações que podem ocorrer durante o ato cirúrgico ou no período pós-operatório recente, bem como nas semanas, meses ou anos subseqüentes. No transoperatório podem ocorrer sangramentos anormais e injúrias às estruturas anatômicas. O pós-operatório pode apresentar complicações como infecções e deiscência da ferida. Posteriormente, na fase de manutenção, várias condições poderão comprometer o tecido peri-implantar: gengivites, hiperplasia gengival, formação de fístulas, sobrecargas funcionais, reabsorção óssea e fraturas. Qualquer uma das condições mencionadas pode determinar a perda do implante. Nesse contexto, reconhece-se que a infecção dos tecidos peri-implantares é uma das complicações mais consistentes.

Os procedimentos cirúrgicos buco-maxilo-faciais, tanto quanto as cirurgias implantodônticas implicam em intensa manipulação do osso e tecidos moles. Para as cirurgias de rotina, particularmente as eletivas, entende-se que a ocorrência de infecções pós-operatórias é uma possibilidade remota. Por uma questão de bom senso, a profilaxia antibiótica seria desnecessária. No caso das cirurgias implantodônticas, parece não haver consenso sobre o valor ou benefício do uso de antibióticos com o objetivo de se prevenir as infecções na região operada. É oportuno, então, recuperar alguns referenciais sobre essa temática.

Está bem evidenciado que os procedimentos odontológicos, cirúrgicos ou não, ou outras intervenções que envolvem membranas mucosas ou tecidos

contaminados, causam bacteriemias transitórias (DAJANI *et al.*, 1997; UIP & ZIEGLER, 2000; TITSAS & FERGUSON, 2001). Esse fato é conhecido desde 1930. A incidência de bacteriemias nas exodontias e em cirurgias periodontais é de 86%, em média (PALLASCH & SLOTS, 1996). Considerando que as cirurgias implantodônticas manipulam os mesmos tecidos, pode-se atribuir, por analogia, uma incidência de bacteriemia tão alta quanto a exemplificada.

Conceitualmente, a profilaxia antibiótica é instituída para reduzir a incidência de infecções pós-operatórias. É, em geral, indicada nas seguintes situações: (1) pacientes debilitados; (2) quando há expectativa de contaminação bacteriana maciça de tecidos sadios; (3) nos procedimentos de longa duração; e (4) quando há envolvimento de corpo estranho, que limita a capacidade de defesa do hospedeiro. Constata-se, numa primeira análise, que no mínimo duas destas situações coexistem nos procedimentos implantodônticos.

Alguns pesquisadores consideram, de modo especial, que a probabilidade de incidência de infecções pós-operatórias aumenta nas cirurgias que perduram por mais de duas horas (FLEMING & NEWMAN, 1990) e essa seria uma circunstância que justificaria o emprego profilático de antibióticos. Em média, as cirurgias implantodônticas perduram por mais de duas horas.

A pertinência do uso de antibióticos em Implantodontia não pode prescindir de uma análise que considere os diferentes estágios do plano de tratamento instituído. No primeiro estágio, o da instalação, o implante é imediatamente exposto ao ambiente bucal, iniciando-se a colonização bacteriana numa fase bastante crítica, qual seja, a da estabilização primária e do início do processo de cicatrização. Há outras possibilidades, como a indicada por CRANIN (1999), que afirma que durante a inserção de implantes na maxila pode ocorrer sinusite aguda pela simples elevação do seio maxilar.

O segundo estágio cirúrgico, relacionado à aplicação do *abutment*, embora envolva principalmente tecidos moles, também implica em bacteriemia e possível colonização de uma região muito sensível como é a do colo do implante. FLEMING & NEWMAN (1990) aludem que a profilaxia antibiótica nesse estágio

seria necessária somente em pacientes com determinados afecções de ordem sistêmica.

DAJANI *et al.* (1997) admitem que pacientes edêntulos, por exemplo, podem desenvolver bacteriemias a partir de discretas úlceras causadas por próteses mal ajustadas. É possível que no intervalo entre os dois estágios cirúrgicos, e após a reabertura, os pacientes estejam utilizando próteses mal ajustadas, fonte de micro-lesões e, por via de conseqüência, de bacteriemias.

Em Odontologia, as infecções agudas da ferida cirúrgica manifestam-se normalmente no terceiro ou quarto dia após o procedimento. Nesses casos, como conduta, apregoa-se que a drenagem deve ser estabelecida imediatamente. Recomenda-se, também, cultura e antibiograma, ao mesmo tempo em que se institui (ou se mantém, caso já tenha sido iniciada) terapia antibiótica presuntiva. Tradicionalmente, predomina o critério de usar o antibiótico por mais três dias além daquele em que há evidência de cura clínica, o que ocorre normalmente no terceiro ou quarto dia. Portanto, o esquema perdura por mais ou menos sete dias. Intercorrências são relativamente comuns nesses quadros. Se dentro dos dois primeiros dias não ocorrer melhora clínica, recomenda-se a substituição do antibiótico, de acordo com o resultado do antibiograma. Ainda assim, se não houver melhora com terapia antimicrobiana específica, ou quando as infecções são mais severas ou disseminadas, o paciente pode necessitar de internação hospitalar para receber tratamento adequado.

A situação descrita pode ocorrer em qualquer dos estágios das cirurgias implantodônticas, pois a infecção é inerente ao ato operatório. Os processos infecciosos são decorrentes essencialmente de uma bacteriemia emergente pós-manipulação cirúrgica, sobretudo numa área potencialmente contaminada como é a cavidade bucal. Em caso de infecção, na maioria das vezes, os antibióticos terão que ser empregados como complemento da intervenção clínica. Em função do tempo de tratamento e das drogas empregadas, coexistirão riscos de alergia e superinfecções, distúrbios gastrintestinais, maiores custos, etc. Ainda assim correr-se-á o risco de perda dos implantes.

Acredita-se que todas as eventuais desvantagens do uso de antibióticos previamente às cirurgias para instalação de implantes e de reabertura são pouco significativas diante das possibilidades de infecção pós-operatória e todas as suas conseqüências. Parece ser bem racional prevenir uma infecção administrando-se dose única de antibiótico no pré-operatório a ter que tratá-la com esquemas de várias doses administradas por vários dias, sem garantia de "sobrevivência" do implante.

Um antimicrobiano a ser empregado na prevenção de infecções deveria idealmente satisfazer as seguintes premissas: (1) as infecções geralmente apresentam etiologia diversificada, o que exigiria o emprego de um antibiótico de amplo espectro; (2) a decisão de empregar a profilaxia antibiótica no período pré-operatório imediato, por critério de funcionalidade, pode requerer o uso do antibiótico por via oral; (3) o aumento progressivo do número de pacientes que se submete a cirurgias implantodônticas justifica o emprego de um antibiótico de baixa toxicidade e boa tolerabilidade; (4) o custo do tratamento profilático com antibióticos é relativamente baixo, sobretudo com o advento dos medicamentos genéricos; (5) o esquema em dose única do antibiótico parece ser eficaz quando a concentração inibitória mínima é rapidamente atingida e se mantém por várias horas, apresentando mínimos efeitos adversos.

A amoxicilina é um antibiótico cujas características farmacocinéticas e farmacológicas atendem a todos esses quesitos. Isso faz desta penicilina semi-sintética um dos antibióticos mais utilizados na profilaxia de infecções em Odontologia, sendo a droga de eleição na prevenção de endocardite infecciosa em pacientes susceptíveis.

Pesquisas realizadas em diversos países mostram que três espécies de bactérias estão especialmente envolvidas nas infecções que levam ao insucesso do tratamento com implantes: *Porphyromonas gingivallis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*. A penicilina G e amoxicilina foram consideradas os antibióticos mais eficazes contra estas bactérias (ANTIBIOTICS..., 1994).

WALTON & CHIAPPINELLI (1993) propuseram-se a avaliar os efeitos da penicilina na prevenção de *flare-ups* e de outras seqüelas indesejáveis,

particularmente dor e edema, após a instrumentação endodôntica. Os autores não encontraram diferenças entre o grupo tratado com penicilina e o grupo não tratado, levando-os a sugerir que a profilaxia antibiótica não está indicada para tal propósito. Deve-se destacar que os autores se preocuparam muito mais em avaliar a eficácia da profilaxia antibiótica na incidência e intensidade de dor ou edema e não na ocorrência de infecção.

FOUAD *et al.* (1996) concluíram que a administração de penicilina por via oral não promove melhora da sintomatologia dolorosa no período de recuperação de pacientes com abscesso agudo. Uma vez mais os autores se propuseram a testar a validade da profilaxia antibiótica com base em sintomas de dor inflamatória.

O trabalho de GYNTHER *et al.* (1998), onde não foram observadas diferenças em relação à incidência de infecção e perda de implantes em pacientes tratados ou não com antibióticos, pode ter demonstrado que a profilaxia antibiótica não oferece vantagens para o paciente. Não obstante, os autores admitem que a as condições rígidas de assepsia e anti-sepsia, bem como a técnica cirúrgica apurada, são fatores importantíssimos na proteção do paciente no que se refere à infecção pós-operatória. Sabe-se que em certas situações, critérios ou normas são desrespeitadas. Pode-se pensar, por exemplo, numa situação em que a ansiedade do paciente não foi controlada, tornando-o pouco cooperativo, desconcentrando o cirurgião, obrigando este a interrupções e até mesmo certas manobras intempestivas. Da mesma forma, é o caso de cirurgias realizadas em consultórios cujo ambiente, por si só, pode facilmente transgredir as barreiras de assepsia pertinentes às cirurgias implantodônticas.

Ao contrário dos achados e conjecturas dos autores anteriormente citados, DENT *et al.* (1997) constataram um número significativamente menor de falhas em cirurgias de implantes quando os antibióticos foram empregados como medicação pré-operatória.

GYNTHER *et al.* (1998) ainda fazem alusão ao risco de reações alérgicas. Eles valem-se da projeção de que, a cada 1.110.000 pacientes tratados com amoxicilina, via oral, um deverá ter reação alérgica grave. Projetando-se que mais

ou menos 2,5 milhões de seres humanos em todo o mundo já devem ter sido submetidos a cirurgias para colocação de implantes, talvez dois deles tenham tido reações consideradas graves. Outros 1.000 indivíduos devem ter tido reações moderadas.

Propôs-se neste trabalho avaliar a incidência de infecção pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgias de instalação de implantes e de reabertura que haviam recebido 2 g de amoxicilina, em dose única, uma hora antes da cirurgia, como profilaxia antibiótica. Como descrito na metodologia, os paciente foram examinados 24 horas após a intervenção e até uma semana depois, tendo sido investigada a presença de sinais e sintomas indicativos de infecção. Não houve diagnóstico de infecção instalada em nenhum dos casos em estudo. Em quatro casos, a sintomatologia inflamatória (dor e/ou edema) foi um pouco mais persistente, mas em nenhum deles constatou-se indícios de drenagem purulenta, espontânea ou provocada, febre, linfadenite, mal estar geral, restrição de abertura da boca, inapetência ou qualquer outro sinal de infecção (Tabela 14).

Admite-se ser possível que as mesmas condições de normalidade fossem observadas sem que os pacientes tivessem sido tratados com o antibiótico. Mas é igualmente sugestivo afirmar que a amoxicilina talvez possa ter prevenido a incidência de infecções pós-operatórias.

Enfim, os dados previamente coligidos de que a administração pré-operatória de antimicrobianos reduz em duas ou três vezes a chance de infecções pós-operatórias precoces (DENT *et al.*, 1997) e, portanto, a ocorrência de fracassos prematuros de implantes (ESPOSITO *et al.*, 1999), e os resultados do presente estudo, indicam a plausibilidade da profilaxia antibiótica em cirurgias implantodônticas, desde que respeitados certos princípios:

- o antibiótico deve ser administrado antes que ocorra a bacteriemia e a formação do biofilme na superfície dos implantes;

- a dose do antibiótico deve permitir concentrações plasmáticas e teciduais adequadas.

Concluindo essa temática ressaltamos que em muitas cirurgias implantodônticas – cirurgias de curta duração, conduzidas por cirurgiões experientes, realizadas em ambientes preparados e adequados – o simples emprego da clorexidina na forma de bochechos talvez seja suficiente para se prevenir infecções na região operada, sem necessidade da administração sistêmica de antimicrobianos.

7. CONCLUSÃO

Nas condições em que esse estudo foi realizado pode-se concluir que, em cirurgias de instalação de implantes ou colocação de *abutments*, com base na relação risco/benefício e respeitadas as precauções do uso do alprazolam, da betametasona e da amoxicilina, o protocolo de administração concomitante destes fármacos é bem tolerado pelos pacientes e, portanto, está indicado para o controle da ansiedade e prevenção da hiperalgesia e de infecções pós-operatórias em pacientes submetidos a essas intervenções odontológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ADELL, R. Clinical results of osseointegrated implants supporting fixed prostheses in edentulous jaws. *J Prosthet Dent,* Saint Louis, v.50, n.2, p.251-254, Aug. 1983.

2. _____., LEKHOLM, B., ROCKLER, B., BRANEMARK, I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg,* Copenhagen, v.10, p.387-416, 1981.

3. ADEN, G. C. Alprazolam in Clinically Anxious Patientes with Depressed Mood. *J Clin Psychiatry*, Memphis, v.44, n.1, p.22-24, Jan. 1983.

4. _____., THEIN, S. G. Alprazolam Compared to Diazepam and Placebo in the Treatment of Anxiety. *J Clin Psychiatry,* Memphis, v.41, n.7, p.245-248, July 1980.

5. AKPINAR, I., DEMIREL, F., PARNAS, L., et al. S. A comparison of stress and strain distribution characteristics of two different rigid implant designs for distal-extension fixed prostheses. *Quintessence Int,* Berlin, v.27, n.1, p.11-17, 1996.

6. ALBREKTSSON, T., JACOBSSON, M. D. Bone-metal interface in osseointegration. *J Prosthet Dent*, Saint Louis, v.57, n.5, p.597-607, May 1987.

---

* De acordo com a NBR 6023, de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ANBT). Abreviatura dos periódicos em conformidade com o *Medline*.

7. _____., ZARB, G., WORTHINGTON, P., et al. The Long-Term Efficacy of Currently Used Dental Implants: a Review and Proposed Criteria of Success. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Lombard, v.1, p.11-25, 1986.

8. ALEXANDER, P. E., ALEXANDER, D. D. Alprazolam Treatment for Panic Disorders. *J Clin Psychiatry,* Memphis, v.47, n.6. p.301-304, June 1986.

9. ALEXANDER, R., THRONDSON, R. R. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Loius, v.90, n.4, Oct. 2000.

10. ALMEIDA, F. & ANDRADE, E. D. Estudo clínico comparativo de duas preparações de betametasona sobre o edema, trismo e dor decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. *Rev Paul Odont*, São Paulo, v.14, n.2, p.26-31, 1992.

11. ANDRADE, E. D. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia*. 1ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999.

12. _____., MATTOS FILHO, T. R., RANALI, J., et al. Medicação Pré-anestésica e Pó-operatória em Implantodontia: Sugestão de um protocolo. *Rev Bras Implantod*, Rio de Janeiro, v.2, n.3, p. 27-34, Jul.-Set. 1995.

13. ANTIBIOTICS can prevent implant failure. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v.125, p. 508, May 1994.

14. ANXIETY Can Increase Post-Surgical Complications. *J Am Dent Assoc,* Chicago, v.124, p. 18, May 1993.

15. ARAÚJO, N. S. & ARAÚJO, V. C. Dinâmica da Inflamação. In: BARROS, J. J. *Princípios de Cirurgia Odontológica e Buco-maxilo-facial.* São Paulo: Artes Médicas, 1979.

16. ARLIN, M. Dental Implants: Periodontal Considerations. *J Can Dent Assoc*, Ottawa, v.8, p.615-617, 1987.

17. BALLENGER, J. C., BURROWS, G. D., DuPONT, R. L. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*, v.45, p.413-422, May 1988.

18. BAHN, S. L. Glucocorticosteroids in dentistry. *J Am Dent Ass*, Chicago, v.105, n.3, p.476-481, 1982.

19. BARCELOS, K. C. Estudo Comparativo de dois protocolos farmacológicos para cirurgia periodontal. Piracicaba, 2002, 86 p. [Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp].

20. BECKER, W., HUJOEL, P. P., BECKER, B. E. et al. Osteoporosis and Implant Failure: An Exploratory Case-Control Study. *J Periodontol,* Chicago, v.71, n.4, p.625-321, Apr. 2000.

21. BINON, P. Evaluation of Machining Accuracy and Consistency of Selected Implants, Standart Abutments, and Laboratory Analogs. *Int J Prosthodont*, Lombard, v.8, n.2, p.162-178, 1995.

22. _____. Implants and Components: Entering the New Millenium. *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.15, n.1, p.76-94, 2000.

23. BREIER, A., CHARNEY, D. S. & NELSON, J. C. Seizures Induced by Abrupt Discontinuation of Alprazolam. *Am J Psychiatry,* Memphis, v.141, n.12, p.1606-1607, Dec, 1984.

24. BRYANT, S. R. The Effects of Age, Jaw Site, and Bone Condition on Oral Implant Outcomes. *Int J Prosthodont,* Lombard, v.11, n.5, p.470-490, Sep.-Oct. 1998.

25. CARLSSON, G., LINDQUIST, L. W., JEMT, T. Long-Term Marginal Periimplant Bone Loss in Edentulous Patients. *Int J Prosthodont*, Lombard, v.3, n.4, p.295-302, 2000.

26. CASHMAN, J. & McANULTY, G. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Perisurgical Pain Management: Mechanisms of Action and Rationale for Optimum Use. *Drugs*, Auckland, v.49, n.1, p.51-70, 1995.

27. CESAR, J., de MORAES, A. B. A., MILGROM, P., et al. Cross validation of a Brazilian version on the Dental Fear Survey. *Community Dent Oral Epidemiol*, Copenhagen, v.21, p.48-150, 1993.

28. CHOUINARD, G., ANNABLE, L., FONTAINE, R. et al. Alprazolam in the Treatment of Generalized Anxiety and Panic Disorders: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Psychopharmacology,* Berlin, v.77, p.229-233, 1982.

29. CLAMAN, H. N. Glucorticosteroids I: anti-inflammatory mechanisms. *Hosp Pract*, New York, v.18, n.7, p.123;126; 131-134, 1983.

30. CLASSEN, D. C., EVANS, R. S., PESTOTNIK, S. L. et al. The Timing of Prophylatic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-wound Infection. *N Engl J Med*, Boston, v.326, n.5, p.281-286, Jan. 1992.

31. COHN, J. B. Multicenter Double-Blind Efficacy and Safety Study Comparing Alprazolam, Diazepam and Placebo in Clinically Anxious Patients. *J Clin Psychiatry,* Memphis, v.42, n.9, p.347-351, Sep. 1981.

32. COLDWELL, S. E., MILGROM, P., GETZ, T. et al. Amnestic and Anxyolitic Effects of Alprazolam in Oral Surgery Patients. *J Oral Maxillofac Surg,* Philadelphia, v.55, p.1061-1070, 1997.

33. CORAH, N., GALE, E. L., ILLIG, S. J. Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc,* Chicago, v.97, p.816-819, Nov. 1978.

34. CRANIN, A. N. *Atlas of Oral Implantology.* 2ª ed. St. Louis: Mosby, 1999.

35. CROSSLEY, H. L., WYNN, R. L., BERGMAN, S. A. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in relieving dental pain: a review. *J Am Dent Assoc,* Chicago, v.106, p.61-64, 1983.

36. CZERWINSKY, A. W. et al. Effects of a single, large intravenous injection of dexamethasone. *Clin Pharmac Ther,* Saint Louis, v.13, p.638-642, 1972.

37. DAJANI, A. S., TAUBERT, K. A., WILSON, W., et al. Prevention of Bacterial Endocarditis: Recomendations by the American Heart Association. *JAMA,* v. 277, n.22, p.1794-1801, June 1997.

38. DAO, T. T. T., ANDERSON, J. D., ZARB, G. A. Is Osteoporosis a Risk Factor for Osseointegration of Dental Implants? *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.8, n.2, p.137-144, 1993.

39. DENT, C. D., OLSON, J. W., FARISH, S. E., et al. The Influence of Preoperative Antibiotics on Success of Endosseous Implants up to and Including Stage II Surgery: A Study of 2,641 Implants. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, v.55(Suppl 5), p.19-24, 1997.

40. Di ROSA, M., CALIGNANO, A., CARNUCCIO, R., et al. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents Actions,* Basel, v.17, n.3-4, p.284-289, 1985.

41. DUNDEE, J. W. Advantages and Problems with Benzodiazepine Sedation. *Anesth Prog*, Lawrence, v.39, n.4, p.132-137, 1992.

42. EHRIC, D. G., LUNDGREN, J. P., DIONNE, R. et al. Comparison of Triazolam, Diazepam, and Placebo as Outpatient Oral Premedication for Endodontic Patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v.23, n.3, p.181-184, 1997.

43. ERIKSEN, K. Comparison of clobetasol propionate and betamethasone 17,21- propionate with reference to adrenal supression. *Acta Derm Venereol*, Oslo, v.59, p.372-374, 1979.

44. ESPOSITO, M., HIRSCH, J. M., LEKHOLM, U., et al. Biological factors contributing to failures of osseintegrated oral implans. (I) Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci,* Copenhagen, v.106, n.1, p.527-551, Feb.1998.

45. _____., HIRSCH, J. M., LEKHOLM, U., et al. Biological factors contributing to failures of osseintegrated oral implans. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci,* Copenhagen, v.106, n.3, p. 721-764, June 1998.

46. _____., HIRSCH, J., LEKHOLM, U. et al. Differencial Diagnosis and Treatment Strategies for Biologic Complications and Failing Oral Implants: A Review of the Literature. *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.14, n.4, p. 473-490, July/Aug. 1999.

47. _____., THOMSEN, P., ERICSON, L. E. et al. Histopathologic Observations on Early Oral Implant Failures. *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.14, n.6, p.798-810, Nov./Dec. 1999.

48. FERREIRA, S.H. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. In: SANDLER, M & COLLINS, G. M. *Migraine: spectrum of ideas.* Oxford, University Press, 1990, p.59-72

49. _____., LORENZETTI, B.B. Prostaglandin hyperalgesia: a metabolic process. *Prostaglandins,* London, v.23, p.789-792, 1981.

50. _____., VANE, J. R. Mode of action of anti-inflammatory agents which are prostaglandin synthetase inhibitors In: VANE, J.R. & FERREIRA, S.H. *Antiinflammatory drugs.* Berlin, Spriinger-Verlag, 1979, p. 348-398.

51. FILEP, J. Leukotrienes and prostanoids in health and disease. *Drugs Today,* v.25, n.2, p.139-142, 1989.

52. FLAITZ, C. M., NOWAK, A. J., HICKS, M. J. Evaluation of the anterograde amnesic effect of rectally administered diazepam in the sedated pedodontic patient. ASDC *J Dent Child*, v.53, p.17-20,Jan-Feb. 1986.

53. FLEMING, T. F., NEWMAN, M. G. Antimicrobials in Implant Dentistry. In: NEWMANN, M. G. & KORNMAN, K. S., editors. *Antibiotic/antimicrobial use in dental practice*. Chicago: Quintessence, 1990, Chapter 16, p. 187-200.

54. FORD-HUTCHINSON, A.W., BRAY, M. A., DOIG, M.V. et al. Leukotriene B_4, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature*, London, v.286, p.264-265, 1980.

55. FOUAD, A. F., RIVERA, E. M. & WALTON, R. E. Penicilin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v.81, n.5, p.590-595, May 1996.

56. FRANCE, R. D. & KRISHNAN, K. R. R. Alprazolam-induced Manic Reaction. *Am J Psychiatry,* Memphis, v.141, n.9, p.1127-1128, Sep. 1984.

57. FUJIMOTO, T., NIIMI, A., SAWAI, T. et al. Effects of Steroid-Induced Osteoporosis on Osseointegration of Titanium Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Lombard, v.13, n.2, p.183-189, Mar.-Apr. 1998.

58. GATCHEL, R. J. et al. The prevalence of dental fear and avoidance: The recent survey study. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v.107, p.609-610, 1983.

59. GYNTHER, G. W., KONDELL, P. A., MOBERG,L. E. et al. Dental Implant Installation without antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v. 85, n.5, p.509-511, May 1998.

60. GUSTAVSON, L. E., BENET, L. Z. Pharmacokinetics of natural and synthetic glucocorticoids. In: *Butterworth's Internacional Medical Reviews of Endocrinology*. V.4, *The Adrenal Cortex*. London: Butterworth & Co., 1985.

61. HARGREAVES, K. M. et al. Dexamethasone alters plasma levels of beta-endorphin and postoperative pain. *Clin Pharmac Ther.* Saint Louis, v.42, p.601-607, 1987.

62. HAYNES JR., R. C. Hormônio Adrenocorticotrópico; Esteróides Córtico-Supra-Renais e seus Análogos Sintéticos; Inibidores da Síntese e Ações dos Hormônios Córtico-Supra-Renais. In: GILMAN, A.G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 8 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 951-972.

63. HEDNER, P. KULLBERG, G., BOSTEDT, I. Recovery of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis after short term high dose corticosteroid treatment in neurosurgical practice. *Acta Neurochir*, Wien, v.73, p.157-163, 1984.

64. HOOLEY, J. R., FRANCIS, F. H. Betamethasone in traumatic oral surgery. *J. Oral Surg*, Chicago, v.27, n.6, p.398-403, 1969.

65. HUTTON, J. E., HEATH, R., CHAI, J. Y. et al. Factors Related to Success and Failure Rates at 3-Year Follow-up in a Multicenter Study of Overdentures Supported by Branemark Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.10, n.1, p.33-42, Jan.-Feb., 1995.

66. JANSEN, V. K., CONRADS, G., RICTHER, E. J. Microbial Leakage and Marginal Fit of the Implant-Abutment Interface. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Lombard, v.12, n.4, p.527-540, 1997.

67. JEMT, T. Implant Tretament in Elderly Patients. *Int J Prosthodont,* Lombard, v.6, n.5, p.456-461, Sep.-Oct. 1993.

68. JENSEN, B. & SCHRODER, U. Acceptance of dental care following early under rectal sedation with diazepam in preschool children. *Acta Odontol Scand*, Oslo, v.56, p.229-232, 1998.

69. JENSEN. M. P., KAROLY, P., BRAVER, S. The Measurement of Clinical Pain Intensity: a Comparison of Six Methods. *Pain*, Amsterdan, v.27, p.117-126, 1986.

70. JOHNSON, L. K. et al. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. *Br J Dermatol,* Oxford, v.107 (Supplement 23), p.6-23, 1982.

71. JONAS, J. M., COHON, M. S. 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*, Memphis, v.54, n.10(Suppl.), p.25-45, Oct. 1993.

72. JONG, K. J. & ABRAHAM-INPIJN, L. A. A risk-related patient-administered medical questionnaire for dental practice. *Int Den J*, London, v.44, n.5, p.471-479, Oct. 1994.

73. KAISER, A. B. Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *N Engl J Med*, Boston, v.315, n.18, p.1129-1138, 1986.

74. KALANT, H., ROSCHLAU, W. H. F. *Princípios de Farmacologia Médica*, 5 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 393-394.

75. KATZUNG, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*, 6 ed., Lange Medical Book, 1995, p. 595-597.

76. KAUFMAN, E. et al. Intraligamentary injection of slow-release methylprednisolone for the prevention of pain after endodontic treatment. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v.77, n.6, p.651-654, 1994.

77. KEHRL, J. H., FAUCI, A. S. The clinical use of glucocorticoids. *Annals of Allergy*, Palatine, v.50, n.1, p.2-8, 1983.

78. KOERNER, K. R. Steroids in third molar surgery: a review. *Gen Dent,* Chicago, v.35, n.6, p.459-463, 1987.

79. KRASNER, P. & JACKSON, E. Management of posttreatment endodontic pain with oral dexamethasone: a double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v.62, n.2, p.187-190, 1986.

80. KUSNER, G. et al. A study comparing the effectiveness of ibuprofenm (Motrim), Empirin with Codeine #3, and Synalgos-DC for the relief of postendodontics pain. *J Endo*, Baltimore, v.10, n.5, p.210-214, 1984.

81. LAMBERT, P. M., MORRIS, H. F., OCHI, S. The Influence of 0,12% Chlorhexedine Digluconate Rinses on the Incidence of Infections Complications and Implant Success. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, v.55(suppl. 5), p.25-30, 1997.

82. LASKIN, D., DENT, C. D., MORRIS, H. F. et al. Influence of Preoperative Antibiotics on Success of Endosseous Implants at 36 Months. *Ann Peridontol*, v.5, n.1, p.166-174, Dec. 2000.

83. LIESINGER, A., MARSHALL, F. J., MARSHALL, J. G. Effect of variable doses of dexamethasone on posttreatment endodontic pain. *J Endod*, Baltimore, v.19, n.1, p.35-39, 1993.

84. LINDQUIST, L. W., CARLSSON, G. E., JEMT, T. Association between Marginal Bone Loss around Oseeointegrated Mandibular Implants and Smoking Habits: A 10-year Follow-up Study. *J Dent Res*, Washington, v.76, n.10, p.1667-1674, Oct. 1997.

85. LOEFFLER, P. M. Oral Benzodiazepines and Conscious Sedation: A Review. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, v.50, p.989-997, 1992.

86. LOPES, H. V., CHEN, S. R. & OLIANI, C. Estudo multicêntrico comparativo com o uso de amoxicilina (1 g 12/12 h) X amoxicilina (0,5 g 8/8 h) no tratamento de infecções comunitárias do trato respiratório superior e inferior, em adultos. *Rev Bras Med*, São Paulo, v.56, n.11, p.1173-1176, Nov. 1999.

87. LOPES, J. C. A., LOPES, R. R., SILVA, A. V. B. Composição Microbiológica da Placa Bacteriana ao Redor dos Implantes Osseointegrados. *An Fac Odontol da Univ* Recife, Recife, v.10, n.2, p.172-178, 2000.

88. LUYK, N. H., ANDERSON, J., WARD-BOOTH, R. P. Corticosteroid therapy and the dental patient. *Br Dent J*, London, v.159, n.1, p.12-17, 1985.

89. LYDIARD, R. B., LARAIA, M. T., BALLENGER, J. C. et al. Emergence of Depressive Symptons in Patients Receiving Alprazolam for Panic Disorders. *Am J Psychiatry,* Memphis, v.144, n.5, p.664-665, 1987.

90. MACARTHY, F. M., MALAMED, S.F. Physical evaluation system to determine medical risk and indicated dental therapy modifications. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v.99, n.2, p.181-184, Aug. 1979.

91. MANANI, G., BALDINELLI, L., CORDIOLI, G. et al. Premedication with Chlordemethyldiazepam and Anxiolytic Effect of Diazepam in Implantology. *Anesth Prog*, Lawrence, v.42, p.107-112, 1995.

92. MARGELOS, J. T., VERDELIS, K. G. Irreversible Pulpal Damage of Teeth Adjacent to Recently Placed Osseointegrated Implants. *J Endod*, Baltimore, v.21, n.9, p.479-482, 1995.

93. MARKS, I. M., SWINSON, R. P., BASOGLU, M. et al. Alprazolam and Exposure Alone and Combined in Panic Disorders with Agoraphobia. A Controlled Study In London And Toronto. *Br J Psychiatry*, London, v.162, p.776-787, 1993.

94. MARSHALL, J. G., WALTON, R. E. The effect of intramuscular injection of steroid on posttreatment endodontic pain. *J Endod*, Baltimore, v.10, n.12, p.584-588, 1984.

95. MARTINDALE. *The Extra Pharmacopeia*. 30 ed., London: Pharmaceutical Press, 1993, p. 872-885.

96. MATTOUT, P., MATTOUT, C. Conditions for Success in Guided Bone Regeneration: Retrospective Study on 376 Implants Sites. *J. Periodontology*, Chicago, v.71, n.12, 1904-1909, 2000.

97. MEFFERT, R.M. What is Peri-Implantiti and How Do We Prevent and Treat It? *J Mich Dent Assoc*, Lansing, v.74, n.4, p.32-40, 1992.

98. MEIJER, H. J. A., KUIPER, J. H., STARMANS, F. J. M. et al. Stress distribution around dental implants: Influence of superstructure, lenght of implants, and heigth of mandible. *J Prosthet Dent*, Saint Louis, v.68, n.1, p.96-102, July 1992.

99. MILGROM, P., FISET, L., MELNICK, S. et al. The prevalence and practice management consequences of dental fear in a major US city. *J Amer Dent Assoc*, Chicago, v.116, p.641-647, 1988.

100. _____., QUARNSTROM, F. C., LONGLEY, A. et al. The Efficacy and Memory Effects of Oral Triazolam Premedication in Highly Anxious Dental Patients. *Anesth Prog*, Lawrence, v.41, p.70-76, 1994.

101. _____., WEINSTEIN, P., FISET, L. et al. The Anxiolytic Effects of Intravenous Sedation Using Midazolam Alone or in Multiple Drug Techniques. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, 52:219-224, 1994.

102. MINDUS, P. Anxiety, pain and sedation: some psychiatric aspects. *Acta Anaesthesiol Scand*, Copenhagen, v.32(Suppl. 88), p.7-12, 1987.

103. MOMBELLI, A., LANG, N. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v.17, p.63-76, June, 1998.

104. MONTGOMERY, M. T., HOGG, J. P., ROBERTS, D. L. et al. The Use of Glucocorticosteroids to Lessen the Inflammatory Sequelae Following Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, Philadelphia, v.48, n.2, p.179-187, 1990.

105. NATHANSON, N. R., SEIFERT, D. M. Betamethasone in dentistry. *Oral Surg*, Saint Louis, v.18, n.6, p.715-724, 1964.

106. NELSON, C. L., GREEN, T. G., PORTER, R. A. et al. One Day *versus* Seven Days of Preventive Antibiotic Therapy in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop*, Philadelphia, n.176, p. 258-263, June 1983.

107. NEWMAN, M. G., FLEMING, T. F. Periodontal Considerations of Implants and Implant Associated Microbiota. *J Dent Educ*, Washington, v.52, n.12, p.737-744, 1988.

108. NOBUHARA, W. K., CARNES, D .L., GILLES, J.A.. Anti-inflammatory effects of dexamethasone on periapical tissues following endodontic overinstrumentation. *J Endod*, Baltimore, v.19, n.10, p.501-507, 1993.

109. NOYES JR, R., DuPONT, R. L., PECKNOLD, J. C., et al. Alprazolam in Panic Disorder and Agoraphobia: Results From a Multicenter Trial: II. Patient Acceptance, Side Effects, and Safety. *Arch Gen Psychiatry,* v.45, p.423-428, May 1988.

110. OLIVEIRA, I. R. Corticosteróides: farmacologia e uso clínico. *Folha Med*, Rio de Janeiro, v.86, n.3, p.129-138, 1983.

111. ORELAND, L. The Benzodiazepines: A pharmacological overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, Copenhagen, v.32(Suppl. 88), p.13-16, 1987.

112. PAGE, C. P., BOHNEN, J. M. A., FLETCHER, J. R. et al. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. *Arch Surg*, Chicago, v.128, p.79-88, Jan. 1993.

113. PALLASCH, T. J., SLOTS, J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v.10, p.107-138, 1996.

114. PAPAVASILIOU, G., KAMPOSIORA, P., BAYNE, S. C. et al. Three-dimensional finite element analysis of stress-distribution around single tooth implants as a function of bony support, prosthesis type, and loading during function. *J Prosthet Dent,* Saint Louis, v.76, n.6, p.633-640, 1996.

115. PARAMETER on Placement and Management of the Dental Implant. *J Periodontology*, v. 71, n.5 (Supplement), 870-872, May 2000.

116. PECKNOLD, J. C., SWINSON, R. P., KUCH, K. et al. Alprazolam in Panic Disorder and Agoraphobia: Results from a Multicenter Trial: III. Discontinuation Effects. *Arch Gen Psychiatry,* v.45, p.429-436, May 1988.

117. PETERSON, L. J. Long Term Antibiotic Prophylaxis Is Not Necessary for Placement of Dental Implants. *J Oral Maxiloffac Surg*, Philadelphia, v.54(Suppl 3), p.76, 1996.

118. QUINTANA-GOMES JR, V., ANDRADE, E. D. Estudo Clínico dos Efeitos da Betametasona sobre a Incidência da Dor após a Instrumentação Endodôntica. *J Bras Odonto Clin*, Curitiba, v.2, n.12, p.73-77, Nov.-Dez. 1998.

119. QUIRYNEN, M., NAERT, I., VAN STEENBERGHE, D. et al. A study of 589 consecutive implants supporting complete fixed prostheses. Part I: Periodontal aspects. *J Prosthet Dent,* Saint Louis, v.68, n.4, p.655-663, Oct. 1992.

120. REED, M. D. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr Infect Dis J*, Baltimore, v.15, n.10, p.949-954,1996.

121. ROCHA BARROS, V. M., ITO, I. Y., AZEVEDO, R. V. et al. Bacteriemia após exodontia unitária, empregando dois métodos de anti-sepsia intrabucal. *Pes Odontol Bras,* São Paulo, v.14, n.1, p.19-24, Jan.-Mar., 2000.

122. ROSEMBAUN, J. F., WOODS, S. W., GROVES, J. E. et al. Emergence of Hostility During Alprazolam Treatment. *Am J Psychiatry,* Memphis, v.141, n.6, p.792-793, June 1984.

123. ROY-BYRNE, P., VITTONE, B. J., UHDE, T. W. Alprazolam-Related Hepatotoxicity. *Lancet*, London, v.1, p.786-787, Oct. 1983.

124. SALAZAR, A. Anestesia General y Sedación en Odontología. *Acta Odontol Venez*, Caracas, v.37, n.2, p. 67-74, Mayo-Ago. 1999.

125. SENNERBY, L., ROOS, J. Surgical Determinants of Clinicals Sucssess of Osseointegrated Oral Implants: A Review of the Literature. *Int J Prosthodont,* Lombard, v.11, n.5, p.408-420, Sep.-Oct. 1998.

126. SHEHI, M., PATTERSON, W. M. Treatment of Panic Attacks With Alprazolam and Propranolol. *Am J Psychiatry,* Memphis, v.141, n.7, p.900-901, July 1984.

127. SHERNOFF, A. F., COLDWELL, J. A., BINGHAM, S. F. et al. Implants for Type II Diabetic Patients: Interim Report. *Implant Dent*, Baltimore, v.3, n.3, p.183-185,1994.

128. SHIROTA, T., KOHSUKE, O., KANAKO, S. et al. The Effect of Aging on the Healing of Hydroxylapatite Implants. *J Oral Maxillofac Surg,* Philadelphia, v.51 n.1, p.51-56, Jan. 1993.

129. SIQUEIRA, J. T. T. et al. Cirurgia de Implantes Osteointegrados: A Importância do diagnóstico diferencial no controle da dor pós-operatória: Consideração sobre 2 casos clínicos. *Rev Bras Implantod*, Rio de Janeiro, p.11-14, Maio-Jun. 1996.

130. SKEJELBRED, P., LOKKEN, P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, Berlin, v.23, n.2, p.141-146, 1982.

131. SPILKA, C. J. The place of corticosteroids and histamines in oral surgery. *Oral Surg,* Saint Louis, v.14, n.9, p.1034-1042, 1962.

132. SPÍNOLA, P. G. Coricosteróides. In: SILVA, P. *Farmacologia*, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989, p. 762-775.

133. STONE, H. H., HANEY, B. B., KOLB, L. D. et al. Prophylatic and Preventive Antibiotic Therapy: Timing, Duration and Economics. *Ann Surg*, Philadelphia, v.189, n.6, p.691-699, June 1979.

134. SYKARAS, N., IACOPINO, A. M., MARKER, V. A. et al. Implant Materials, Designs, and Surface Topographics: Their Effect on Osseointegration. A Literature Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Lombard, v.15, n.5, p.675-690, 2000.

135. TITSAS, A., FERGUSON, M. M. Concepts for the prophylaxis of infective endocarditis in dentistry. *Aust Dent J*, St Leonards, v.46, n.3, p.220-225, 2001.

136. TONETI, M.S. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol 2000,* Copenhagen, v.17, p.55-62, June 1998.

137. UIP, D. E., ZEIGLER, R. Endocardite Bacteriana. *Rev Bras Med*, São Paulo, v.57, n.1-2, p.43-51, Jan.-Fev. 2000.

138. UMINO, M., NAGANO, M. Systemic diseases in elderly patients. *Int Dent J,* London, 43(3):213-218, June 1993.

139. VANE, J. R., BOTTING, R. M. The mode of action of antiinflammatory drugs. *Postgrad Med J,* London, 66(Suppl 4), p.S2-S17, 1990.

140. VAN DER ZWAN, J., BOERING, G., WESSWLING, H. et al. The lower third molar and antiphlogistics. *Int J Oral Surg,* Copenhagen, v.11, n.6, p.340-350, 1982.

141. VAN STEENBERGHE, D., KLINGE, B., LINDEN, U. et al. Periodontal Indices Around Natural and Titanium Abutments: A Longitudinal Multicenter Study. *J Periodontol,* Chicago, v.64, n.6, p.538-541, June 1993.

142. VERMEEREN, A., JACKSON, J. L., MUNTJEWERFF, N. D. et al. 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 telephone tests. *Psychopharmacology*, Berlin, v.118, p.1-9, 1995.

143. VOLPATO, M. C., ANDRADE, E. D. Efeitos de duas formas farmacêuticas de betametasona sobre o processo de reparação alveoloar dental. Estudo histológico em ratos. *Folha Med*, Rio de Janeiro, v.105, n.4, p.205-209, 1992.

144. WALTON, R. E., CHIAPPINELLI, J. Prophylatic Penicillin: Effect on Posttreatment Symptons following Root Canal Treatment of Asymptomatic Periapical Pathosis. *J Endod*, Baltimore, v.19, n.9, 466-470, Sep. 1993.

145. WANNMACHER, L., FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica para Dentistas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

146. WECKX, L. L. M, FIGUEIREDO, C.R., SILVA, V. C. et al. Infecções de vias aéreas superiores: Otitis, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Rev Bras Med,* São Paulo, v.56, n.11, p.1091-1104, Nov. 1999.

147. WERNER, C. W., SAAD, T. F. Prophylactic antibiotic therapy prior treatment for patients with end-stage renal disease. *Spec Care in Dentist*, Chicago, v.19, n.3, p.106-111, 1999.

148. WERNER, S. B., TESSLER, J., GUGLIELMONTI, M. B. et al. Effect of Dexamethasone of Osseointegration: A Preliminary Experimental Study. *J Oral Implantol*, New York, 22(3-4 Suppl), p.216-219, 1996.

149. WEYANT, R.J. Characteristics Associated With the Loss and Peri-implant Tissue Health of Endosseous Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants,* Lombard, v.9, n.1, p.95-102, 1994.

150. WILLIAMSON, L. W., LORSON, E., OSBON, D. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures. *J Oral Surg*, Chicago, v.38, n.1, p.20-28, 1980.

151. WOOD, N., SHEIKH, A. Midazolam and diazepam for minor oral surgery. *Br Dent J*, London, v.160, p.9-12, 1986.

152. YAMASHIRO, M. Effectiveness of Conscius Sedation with a Single Benzodiazepine Compared with a Combination of Drugs. *Anesth Prog*, Lawrence, v.42, p.103-106, 1995.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações contidas neste termo foram fornecidas pelo Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade (Orientador do trabalho) e pelo cirurgião-dentista Valdir Quintana Gomes Jr. (Orientando), aluno do Curso de Doutorado em Odontologia – Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp, para firmar acordo de consentimento livre e esclarecido, através do qual você, sujeito da pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre-arbítrio e livre de qualquer coação.

Título do trabalho: "Avaliação de um protocolo medicamentoso para a prevenção de infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia".

1. Objetivos

Este trabalho pretende avaliar a eficácia de um regime medicamentoso que inclui o uso de uma droga ansiolítica (*alprazolam*), uma droga analgésica (*betametasona*) e um antibiótico (*amoxicilina*), com a finalidade de controlar sua ansiedade e apreensão durante o atendimento, como também prevenir a dor decorrente da cirurgia e ainda uma possível infecção no local da intervenção.

2. Justificativa

A intervenção cirúrgica indicada exige uma adequada cooperação de sua parte, pois uma vez iniciada deverá chegar ao seu término. Desta forma, estamos justificando o uso do *alprazolam*, um medicamento com grande margem de segurança clínica e que irá diminuir seu grau de ansiedade e apreensão ao tratamento. Por outro lado, após cessar os efeitos da anestesia local, é bastante provável que se manifeste um certo grau de dor e inchaço da região operada, decorrentes da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico. Em função disso, estaremos empregando a *betametasona*, que possui uma ação antiálgica e antiinflamatória comprovadas, e evitará a dor e o inchaço exagerados. Além destes medicamentos, você estará sendo tratado com uma dose de amoxicilina, um antibiótico do grupo das penicilinas, para prevenir uma infecção pós-cirúrgica.

3. Procedimentos da pesquisa

O experimento será realizado na Clínica Cirúrgica da Universidade Camilo Castelo Branco, *campus* de Campinas-SP, que apresenta toda a infra-estrutura necessária para sua execução.

4. Desconforto e riscos possíveis, e benefícios esperados

É muito pouco provável que os medicamentos que serão empregados nesta pesquisa promovam algum tipo de reação adversa, principalmente pelo fato de serem empregados em dose única pré-operatória.

5. Forma de acompanhamento e assistência

Você terá um acompanhamento direto por parte dos pesquisadores, durante todo o período da pesquisa, com a garantia de receber respostas a qualquer esclarecimento ou dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados ao trabalho. Os pesquisadores também assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade em continuar participando dele.

6. Garantia de sigilo

Comprometem-se os pesquisadores de resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou. **Os resultados obtidos na pesquisa, as informações geradas e os dados coletados serão divulgados em periódico especializado, sem nenhuma restrição, assim que seja concluída a pesquisa, tornando as informações de uso e caráter público.**

7. Formas de ressarcimento de despesas e de indenização

Não estão previstas despesas aos indivíduos nesta pesquisa, porém caso ocorram, em função da pesquisa, ficam responsáveis os pesquisadores em ressarci-las. Da mesma forma ficam responsáveis os autores em indenizar em comum acordo com os voluntários, eventuais danos decorrentes desta pesquisa.

8. Retirada do consentimento

O voluntário tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, retirando seu consentimento, conforme estabelecido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão, o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

9. Consentimento

ATENÇÃO: SUA PARTICIPAÇÃO EM QUALQUER TIPO DE PESQUISA É VOLUNTÁRIA

Eu,_____, certifico ter lido todas as informações acima citadas e estar suficientemente esclarecido de todos os itens pelo Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade e pelo cirurgião-dentista Valdir Quintana Gomes Jr. Estou plenamente de acordo e autorizo a minha participação neste experimento e dispenso o recebimento de qualquer auxílio financeiro.

Campinas, _____ de _____ de ____.
Nome: _____
Assinatura: _____

ANEXO 2. Avaliação do grau de ansiedade no pré e no transoperatório.

Caso	*Após a anamnese dirigida*				*Durante o ato operatório*			
	Tranqüilo e relaxado	Um pouco desconfortável	Tenso	Ansioso ou com medo	Tranqüilo e relaxado	Um pouco desconfortável	Tenso	Ansioso ou com medo
1			X		X			
2			X		X			
3		X			X			
4			X			X		
5		X			X			
6			X		X			
7				X		X		
8			X		X			
9		X			X			
10		X			X			
11				X	X			
12				X		X		
13			X			X		
14				X	X			
15	X				X			
16			X			X		
17				X	X			
18			X		X			
19			X			X		
20			X		X			
21				X	X			
22	X				X			
23		X			X			
24				X		X		
25			X		X			
26		X			X			
27			X			X		
28			X		X			
29	X				X			

ANEXO 3.1. Avaliação do grau de ansiedade (pergunta I)

	Se você tivesse que se submeter a uma cirurgia bucal amanhã, como se sentiria?				
Caso	*Tudo bem, não me importaria (1)*	*Ficaria ligeiramente preocupado (2)*	*Sentiria um maior desconforto (3)*	*Estaria come medo do que pudesse acontecer (4)*	*Ficaria apreensivo e não iria dormir direito (5)*
1		X			
2		X			
3	X				
4	X				
5	X				
6	X				
7				X	
8	X				
9	X				
10	X				
11				X	
12		X			
13				X	
14				X	
15	X				
16		X			
17		X			
18		X			
19	X				
20	X				
21					X
22		X			
23	X				
24		X			
25	X				
26		X			
27		X			
28		X			
29		X			

ANEXO 3.2. Avaliação do grau de ansiedade (pergunta II)

	Quando você se encontra na sala de espera do consultório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?				
Caso	*Tranqüilo e relaxado (1)*	*Um pouco desconfortável (2)*	*Tenso (3)*	*Ansioso ou com medo (4)*	*Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal (5)*
1	X				
2		X			
3	X				
4	X				
5	X				
6	X				
7				X	
8	X				
9	X				
10	X				
11				X	
12	X				
13			X		
14			X		
15	X				
16				X	
17		X			
18	X				
19		X			
20		X			
21			X		
22		X			
23	X				
24				X	
25	X				
26	X				
27	X				
28	X				
29		X			

ANEXO 3.3. Avaliação do grau de ansiedade (pergunta III)

	Quando você já se encontra na cadeira do dentista aguardando que ele comece a fazer a anestesia, como se sente?				
Caso	*Tranqüilo e relaxado (1)*	*Um pouco desconfortável (2)*	*Tenso (3)*	*Ansioso ou com medo (4)*	*Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal (5)*
1		X			
2		X			
3	X				
4	X				
5		X			
6	X				
7				X	
8				X	
9		X			
10		X			
11				X	
12		X			
13			X		
14			X		
15		X			
16		X			
17			X		
18		X			
19		X			
20		X			
21			X		
22	X				
23	X				
24				X	
25	X				
26		X			
27		X			
28	X				
29		X			

ANEXO 3.4. Avaliação do grau de ansiedade (pergunta IV).

	Imagine que você já esteja anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar uma cirurgia gengival, como se sente?				
Caso	*Tranqüilo e relaxado (1)*	*Um pouco desconfortável (2)*	*Tenso (3)*	*Ansioso ou com medo (4)*	*Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal (5)*
1	X				
2		X			
3	X				
4	X				
5	X				
6	X				
7				X	
8				X	
9	X				
10	X				
11				X	
12		X			
13			X		
14				X	
15		X			
16	X				
17	X				
18	X				
19	X				
20	X				
21			X		
22	X				
23	X				
24				X	
25	X				
26		X			
27	X				
28	X				
29	X				

ANEXO 4. Avaliação do grau de ansiedade: comportamento relatado pelo paciente, no dia subseqüente à cirurgia, em relação ao momento do início do procedimento.

	Quando começou a cirurgia, como você estava se sentindo?				
Caso	*Tranqüilo e relaxado.*	*Um pouco desconfortável.*	*Tenso.*	*Ansioso ou com medo.*	*Tão ansioso ou com medo que comecei a suar e a passar mal.*
1	X				
2		X			
3	X				
4	X				
5	X				
6	X				
7				X	
8				X	
9	X				
10		X			
11				X	
12				X	
13				X	
14			X		
15		X			
16				X	
17	X				
18	X				
19	X				
20		X			
21			X		
22	X				
23	X				
24			X		
25	X				
26	X		X		
27					
28	X				
29		X			

ANEXO 5. Avaliação do efeito amnésico do alprazolam.

	Com relação à cirurgia propriamente dita, do que você se lembra?				
Caso	*De tudo.*	*Da maioria dos acontecimentos.*	*De algum fato ou acontecimento específico*	*De quase nada.*	*De absolutamente nada*
1	X				
2	X				
3		X			
4	X				
5	X				
6	X				
7	X				
8	X				
9	X				
10		X			
11	X				
12	X				
13		X			
14	X				
15	X				
16	X				
17	X				
18	X				
19	X				
20	X				
21	X				
22	X				
23	X				
24	X				
25	X				
26		X			
27	X				
28	X				
29	X				

ANEXO 6. Incidência e intensidade de dor pós-operatória nos períodos de 8/12 horas e 24 horas.

	No[a] (dia da cirurgia), às (entre 8 e 12 horas pós-operatórias), marque a alternativa que represente a intensidade da dor que porventura você esteja sentindo						**No[a] (dia da cirurgia), às (24 horas pós-operatórias), marque a alternativa que represente a intensidade da dor que porventura você esteja sentindo**					
Caso	*Não estou sentindo nenhuma dor*	*Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto*	*Dor presente, leve, que eu posso facilmente ignorá-la*	*Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas*	*Dor presente, severa, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa*	*Dor presente, insuportável, que pior não poderia ser*	*Não estou sentindo nenhuma dor*	*Há apenas uma pequena sensibilidade ou desconforto*	*Dor presente, leve, que eu posso facilmente ignorá-la*	*Dor presente, moderada, que não dá para ignorar, mas não atrapalha minhas tarefas*	*Dor presente, severa, que incomoda bastante e não me permite realizar qualquer tarefa*	*Dor presente, insuportável, que pior não poderia ser*
1	X						X					
2			X				X					
3	X						X					
4			X				X					
5	X						X					
6	X						X					
7	X						X					
8				X				X				
9	X						X					
10				X				X				
11		X						X				
12			X					X				
13				X					X			
14			X				X					
15			X					X				
16	X						X					
17		X						X				
18			X					X				
19		X					X					
20		X						X				
21				X			X					
22		X						X				
23	X						X					
24				X				X				
25	X						X					
26	X						X					
27	X						X					
28	X						X					
29	X						X					

ANEXO 7. Relato, por caso clínico, da ocorrência de sinais e/ou sintomas sugestivos de efeitos colaterais da medicação.

	Nas primeiras 24 horas depois da cirurgia, voce sentiu ou notou alguma das seguintes reações								
Caso	*Náusea e/ou vômito*	*Dor de estômago*	*Diarréia*	*Fraqueza muscular*	*Coceira*	*Tontura*	*Sonolência*	*Agitação*	*Outros*
1									
2							X		
3									
4									
5									
6									
7									**Cefaléia**
8									
9							X		
10									
11							X		
12							X		
13						X	X		
14									**Cefaléia**
15									
16							X		
17									**Distúrbio hepático**
18							X		
19									**(1)**
20							X		
21							X		**Cefaléia**
22									
23									
24				X			X		
25									**(2)**
26									
27							X		
28									
29							X		

(1) O voluntário citou incômodo causado pela extremidade do fio de sutura, sendo desconsiderado como efeito da medicação.
(2) O voluntário citou dor no lábio superior decorrente do uso de afastadores, sendo desconsiderado como efeito da medicação.

ANEXO 8. Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade de Odontologia de Piracicaba

UNICAMP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação de um protocolo medicamentoso para a prevenção de infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia", sob o protocolo nº **101/2000**, do Pesquisador ***Valdir Quintana Gomes Jr.,*** sob a responsabilidade do Prof. Dr. **Eduardo Dias de Andrade**, está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/96, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – FOP.

Piracicaba, 25 de outubro de 2000

We certify that the research project with title "A measurement of drug regimen for infection prophylaxis besides anxiety and pain control in implant dentistry", protocol nº **101/2000**, by Researcher ***Valdir Quintana Gomes Jr,*** responsibility by Prof. Dr. **Eduardo Dias de Andrade**, is in agreement with the Resolution 196/96 from National Committee of Health/Health Department (BR) and was approved by the Ethical Committee in Resarch at the Piracicaba Dentistry School/UNICAMP (State University of Campinas).

Piracicaba, SP, Brazil, October 25 2000

Prof. Dr. Pedro Luiz Rosalen
Secretário - CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Antonio Bento Alves de Moraes
Coordenador - CEP/FOP/UNICAMP