

JOÃO MIGUEL DE BARROS ABRAHÃO

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA
DEXAMETASONA E DO DIAZEPAM,
ASSOCIADOS À BUPIVACAÍNA A 0,5%
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E
FREQUÊNCIA CARDÍACA.**

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

t. 1219
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

PIRACICABA - SP

1994

JOÃO MIGUEL DE BARROS ABRAHÃO



1150022340



T/UNICAMP Ab82e

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA
DEXAMETASONA E DO DIAZEPAM,
ASSOCIADOS À BUPIVACAÍNA A 0,5%
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E
FREQUÊNCIA CARDÍACA.**

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

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

PIRACICABA - SP

1994



À DEUS

Mesmo diante de veementes terremotos que abalaram o meu ser, senti sua presença na atmosfera renovada do espírito e nas forças cósmicas que sacudiram o meu íntimo e mostraram que meu, intimamente meu, é somente aquilo que a feroz tempestade provou e não me roubou.

Com amor.

Aos meus queridos pais JOÃO e NIZETTE, que moldaram o meu ser e lapidaram o meu caráter.

À minha esposa VÂNIA, e aos meus filhos FERNANDA, FABIANA e RAFAEL.

A causa de eu ter uma vida feliz, realizada, segura, livre, cheia de amor, paz, esperança é porque vocês são uma das razões de minha vida, seu centro.

A vocês entreguei e entrego toda ela e descanso em vossos braços porque além do conforto que me dão aqui na terra, tenho a esperança, de encontrar-me com vocês nos céus.

Aos meus irmãos, pelo incentivo que me deram nesta nova investida na carreira universitária.

Aos alunos da Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, que sempre souberam me valorizar, e foram a chama que alimentou o meu desejo de evoluir cada vez mais na carreira do magistério superior.

À memória do meu irmão JORGE ANTÔNIO.

À todos os voluntários que participaram deste estudo, pois sem vocês, não seria possível sua realização.

Minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, não só orientador, mas amigo de todas as horas, dedicado, humilde e exemplo de atividade docente.

Deus é o seu pensamento, o seu caminho, a sua afirmação de fé e a ele confie todos os seus atos, em cada instante dos seus dias.

Não tenha medo do mal, não tenha medo da derrota, não tenha medo das enfermidades que somente podem atingir e envolver os espíritos fracos e decrescentes. Não tenha medo de nenhum obstáculo que possa surgir em seu caminho, acima dele, estão as vibrações positivas que, sem demora, emanam do Todo Poderoso e você é uma partícula do Todo, porque Deus te modelou à sua imagem e semelhança, centelha de luz dentro do infinito, regida pelas vibrações positivas do cosmo e pelas energias insuperáveis dos astros. Nada te deterá, nada te atingirá, nada te desanimará se a beleza da vida, se a pureza do amor, se a harmonia do mundo e se as forças consoladoras do bem estão em ti.

MUITO OBRIGADO.

Dedico-lhe este trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao amigo e companheiro FRANCISCO CARLOS GROPPPO, o meu muito obrigado por tido o privilégio de conhecê-lo. Amigo é coisa para se guardar do lado esquerdo do peito, dentro do coração... Que a nossa amizade permaneça infinita e inabalável.

Ao Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, pelo apoio, carinho, por tudo que pode me ensinar para saciar o meu saber e pelas palavras amigas e incentivadoras nos momentos mais difíceis da minha vida no transcorrer do curso.

Ao Prof. Dr. JOSÉ RANALI, amigo e incentivador também nas horas difíceis, que muito contribuiu para minha formação, através de seus ensinamentos.

Ao Prof. Dr. PEDRO LUIZ ROSALEN, pela amizade e carinho a mim dedicados, por todo o aprendizado que me permitiu, pela confiança e credibilidade, fazendo com que me capacitasse cada vez mais. Sua contribuição para minha formação foi inestimável.

À Profa. MARIA CRISTINA VOLPATO, muito obrigado por compartilhar comigo toda sua experiência docente.

Ao Prof. PAULO SEVERINO DA SILVA, Diretor da Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pelo incessante estímulo à minha carreira e pela amizade e carinho durante os anos de nossa convivência.

Aos Professores LUIZ PAULO DOS SANTOS SALGADO, HÉLIO RODRIGUES SAMPAIO FILHO e PAULO PADILHA SÉRGIO - a vida não é feita de sonhos, mas sim dos sonhos que conseguimos realizar. Minha eterna gratidão por terem contribuído nesta conquista.

À acadêmica SILVIA HELENA CUNHA, pela preciosa colaboração durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. RONALDO CÉLIO MARIANO.

Pessoa dedicada, exemplo de professor, humilde, carinhoso, atencioso e de uma capacidade profissional inquestionável na área de Cirurgia. Saiba que este trabalho só pode ser realizado com sua efetiva participação.

Desejo que você continue a dar este exemplo magnífico de profissionalidade a todos que o cercam.

À você, minha cordial e fraterna admiração, e que DEUS o ilumine infinitamente e o preserve sempre assim.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. HÉSIO CORDEIRO, Magnífico Reitor da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, por tudo que tem feito em prol de nossa Universidade.

Ao Prof. ROBERTO JOSÉ A. C. BEZERRA, Sub-Reitor de Pós-Graduação e Pesquisa, por seu trabalho de incentivo para que o corpo-docente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro se qualifique cada vez mais.

Ao Prof. Dr. CARLOS ALBERTO VOGT, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, pelo que tem feito em prol desta Universidade.

Ao Prof. Dr. JOSÉ DIAS SOBRINHO, Pró-Reitor de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, pelos serviços prestados a esta Universidade.

Ao Prof. Dr. RENATO ROBERTO BIRAL, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pela responsabilidade com que conduz a direção desta Escola.

Ao Prof. Dr. MATHIAS VITTI, Coordenador Geral de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pela atenção que me foi dedicada.

À Profa. Dra. MARIA DE LOURDES GARBOGGINI DA GAMA, Coordenadora do Curso de Farmacologia pelo empenho e dedicação na direção do Curso.

À COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DO PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), pela bolsa de estudos concedida para a realização do Curso.

Aos Professores ROBERVAL DE ALMEIDA CRUZ, KÁTIA REGINA HOSTILHO CERVANTES DIAS, TEREZA CRISTINA ÁVILA BERLINK, HILTON SOUCHOIS DE ALBUQUERQUE MELLO e URUBATAN VIEIRA DE MEDEIROS pela amizade e incentivo no decurso da vida do magistério superior.

Ao Prof. Dr. LUIZ AUGUSTO PASSERI, pela amizade, exemplo de atividade docente e colaboração na realização deste trabalho.

À Profa. Dra. SÔNIA VIEIRA, Titular da Disciplina de Bioestatística da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pela orientação e correção da análise estatística.

Ao Prof. Dr. ENNES MACARI DE ABREU, Titular da Disciplina de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pela autorização na utilização da clínica para que as cirurgias fossem realizadas.

Aos Professores CARLOS AUGUSTO D'AVILA PACCA, ANA MARIA DE ANDRADE, ELIZABETH SCHUTZ, MARILIA SANTOS, MARILIA CANTISANO e MARIA ELIZA BARBOSA, pela compreensão durante o período no qual estava realizando o curso.

Aos Professores LUIZ FERNANDO BERALDO e ANTONIO CARLOS PEREIRA, pela nossa grande amizade, que permaneça duradoura.

Aos Professores GUILHERME E. P. HENRIQUES, LOURENÇO CORRER SOBRINHO, MARCELO FERRAZ MESQUITA, MAURO ANTONIO DE ARRUDA NÓBILO e WILKENS A. BUARQUE E SILVA, pela amizade e pelos bons momentos vividos.

À Sra. MARIA COSSA DE ARRUDA OLIVEIRA, Secretária da CPG, pelos serviços prestados e pela atenção dedicada.

À Sra. SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI, pela correção e revisão das referências bibliográficas.

À Srta. MARIA ELISA DOS SANTOS, pela amizade, carinho e compreensão durante todo o curso.

Aos Técnicos do Laboratório de Farmacologia JOSÉ CARLOS GREGÓRIO e ADEMIR MARIANO, pela amizade e atenção dispensadas a minha pessoa.

À todos os professores que ministraram aulas, seminários e conferências no curso de Pós-Graduação em Farmacologia minha gratidão pelos conhecimentos adquiridos.

Aos colegas do curso, ANDRÉA COSTA SELBER, FERNANDO DE SÁ DEL FIOL, IONE CÔRREA e VIVIANE FUSCO pelos bons momentos na luta diária.

À colega CINTHIA PEREIRA MACHADO pela colaboração na tradução da literatura em língua inglesa.

À CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda e Hoeschst do Brasil Química e Farmacêutica, pelo fornecimento gratuito, da NEOCAÍNA® e do DIAZEPAN® e NOVALGINA®, respectivamente.

À todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	PÁGINA
1 - INTRODUÇÃO	02
2 - REVISÃO DA LITERATURA	05
2.1 - PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA	05
2.2 - DIAZEPAM	07
2.3 - DEXAMETASONA	11
2.4 - BUPIVACAÍNA	16
3 - PROPOSIÇÃO	19
4 - MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 - SELEÇÃO DE PACIENTES	21
4.2 - MATERIAL	21
4.3 - MEDICAMENTOS EMPREGADOS	21
4.4 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	21
4.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
5 - RESULTADOS	25
6 - DISCUSSÃO	31
7 - CONCLUSÃO	37
RESUMO	39
SUMMARY	41
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXO 1	53
ANEXO 2	58

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos é considerada como uma situação real de estresse ao paciente (GOLDSTEIN e cols., 1982). De fato, a expectativa deste com relação ao trauma cirúrgico e o subsequente desconforto pode gerar sinais prévios de ansiedade, apreensão e até mesmo fobia ao tratamento.

Além disso, já se encontra bem estabelecido que o curso pós-operatório deste tipo de intervenção cirúrgica é caracterizado pela dor, edema, trismo e eventual perda de função. Este quadro varia de intensidade de acordo com o grau de traumatismo tecidual e a resposta individual dos pacientes, entre outros fatores.

O agente farmacológico ideal indicado nestas situações, seria aquele que propiciasse, ao mesmo tempo, o controle da ansiedade e dos fenômenos inflamatórios acima citados, bem como fosse desprovido de efeitos colaterais indesejáveis. Este medicamento, até o presente momento, não está disponível no mercado farmacêutico.

No que se refere ao controle da ansiedade, sem dúvida os benzodiazepínicos têm sido as drogas mais utilizadas para tal finalidade, em Odontologia (BACKER e cols., 1984; HALLONSTEN, 1987) e, dentre estes, destaca-se o diazepam (ROBIN & VINARDI, 1989).

Já com relação à prevenção e controle da dor inflamatória, vários medicamentos têm sido testados em estudos duplo-cego com placebo, empregando como modelo de estudo a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos. Dentre estes, pode-se destacar os ensaios com a aspirina (HEPSO e cols., 1976; SEYMOUR & RAWLINS, 1982), paracetamol (SKJELBRED & LOKKEN, 1982), codeína (COOPER & BEAVER, 1976) e diflunisal (PETERSEN, 1979).

Outro grupo de drogas empregadas com a mesma finalidade, constituí-se nos antiinflamatórios esteróides (corticosteróides) e não-esteróides (AINES). Com relação a estes últimos, pode-se citar os experimentos clínicos com o ácido mefenâmico (ROWE e cols., 1981), ibuprofeno (HILL e cols., 1987) e diclofenaco potássico (BAILEY e cols., 1993), entre outros.

Da mesma forma, os corticosteróides de maior potência antiinflamatória e de longa duração de ação (ex. dexametasona e betametasona), já foram exaustivamente estudados, mostrando sua grande eficácia antiálgica e

antiedematosa, desde os trabalhos pioneiros como o de HOOLEY & FRANCIS (1969) até os mais recentes como os de BEIRNE & HOLLANDER (1986), HOLLAND (1987), ALMEIDA & ANDRADE (1992) e GERSEMA & BAKER (1992).

O "Mc Gill Pain Questionnaire" (MELZACK, 1975), tem sido empregado para avaliar a natureza e a intensidade da dor pós-operatória, decorrente da exodontia de terceiros molares inclusos. Estudos similares reforçam o conceito de que a dor mais severa geralmente ocorre nas primeiras 12 horas pós-operatórias (COOPER & BEAVER, 1976 ; CHAPNICK e cols., 1980 ; SEYMOUR e cols., 1983) e atinge sua intensidade máxima 6 a 8 horas após a intervenção (SZMYD e cols., 1965).

Em função disto, tem-se preconizado o uso de anestésicos locais de longa duração de ação, sob o argumento de que tais agentes contribuiriam para a redução do período de dor após o retorno da sensibilidade, como também pudessem propiciar um menor consumo de analgésicos (TRIEGER & GILLEN, 1979). Os agentes anestésicos mais comumente empregados para tal fim incluem a etidocaína e a bupivacaína, associados à adrenalina como vasoconstritor (DIONNE e cols., 1984; CHAPMAN & MacLEOD, 1985).

Com base nestes e em outros experimentos, a Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, passou a preconizar um protocolo medicamentoso, indicado nas intervenções cirúrgicas odontológicas que envolvem traumatismos de maior intensidade, dentre elas a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos.

O protocolo consiste da medicação pré-anestésica com 5 mg de diazepam, associados a 4 mg de dexametasona ou betametasona, em dose única, por via oral, administrados 1 hora antes da anestesia local, sendo para este ato empregada uma solução anestésica de bupivacaína a 0,5 %, com adrenalina a 1:200.000. Este esquema terapêutico tem sido empregado há aproximadamente 4 anos, com ótimos resultados clínicos, ou seja, um controle adequado da ansiedade como também a atenuação da dor e edema pós-operatórios, com uma mínima incidência de efeitos colaterais indesejáveis (ANDRADE e cols., no prelo).

Com o objetivo de proporcionar uma segurança ainda maior no emprego deste protocolo, pretendeu-se investigar os efeitos desta tríade de fármacos sobre os valores de pressão arterial sanguínea e frequência cardíaca, em pacientes adultos jovens, de ambos os sexos, normotensos, com indicação para a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. PRESSÃO ARTERIAL (PA) E FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Segundo DOUGLAS (1988), pode-se definir pressão arterial como a força produzida por uma coluna de sangue e exercida sobre as paredes arteriais, expressa em mmHg.

Na espécie humana, a pressão arterial apresenta valores diferentes segundo a idade. Em geral é menor na infância, eleva-se na vida adulta, mantendo-se sem variações durante vários anos, para novamente começar a elevar-se após os 50 anos de idade (BURTON, 1977). Tem valores ligeiramente menores no sexo feminino, porém, no final da vida, a pressão arterial da mulher torna-se levemente superior à do homem (BURKE, 1976).

No adulto, na faixa dos 30-40 anos de idade a pressão sistólica (máxima) gira em torno de 140 mmHg e a diastólica (mínima) em 80mmHg; já no indivíduo de 70 anos, a sistólica é de 160 mmHg e diastólica 90 mmHg. Quando o indivíduo tem 20 anos de idade, sua pressão sistólica é 110-120 mmHg e a diastólica 60 mmHg enquanto que, em uma criança de 6 anos, a sistólica é somente 90-95 mmHg e a diastólica 50-55 mmHg (DOUGLAS, 1988). Segundo este mesmo autor, esses dados são importantes para se avaliar as modificações da pressão arterial sistêmica. Acrescenta ainda que além da idade e do sexo, a pressão arterial varia de acordo com fatores raciais, sendo menor nas raças orientais em relação às europeias, especialmente após os 50 anos de idade.

DOUGLAS, (1988) também argumenta que é fundamental medir-se a pressão arterial em condições de repouso, em decúbito dorsal, e também em condições de repouso psíquico. Em um indivíduo normal, ela pode variar muito em período de minutos ou horas, em resposta a vários mecanismos fisiológicos, sendo que os fatores triviais que podem conduzir à elevações mínimas ou moderadas da pressão arterial são o exercício, o estresse físico ou mental e a dor.

Para fins de padronização, a pressão sanguínea é medida sobre a artéria umeral no terço superior do braço do paciente, representando a pressão do nível do coração. Durante a ejeção do sangue do coração por meio da contração ventricular, a pressão arterial eleva-se rapidamente até o seu pico (valor sistólico), enquanto que durante o relaxamento e enchimento dos ventrículos, ela cai a seu nível mais baixo (valor diastólico) (BURTON, 1977).

Outro fato adicional constatado por GLICK & BRAUNWALD (1965), é que nos indivíduos normais há uma queda momentânea, seguida por um aumento consistente na pressão arterial quando eles mudam da posição reclinada para a postura ereta, sendo causada por um mecanismo reflexo do sistema simpático que supercompensa em parte a queda de pressão causada pela gravidade. Como o reflexo leva cerca de 30 segundos para efetivar-se, muitos indivíduos sofrem ligeira lipotímia ao se por de pé subitamente.

Outro parâmetro de grande importância na fisiologia cardiovascular, é a frequência cardíaca (FC). Por definição, entende-se por frequência cardíaca o número de sístoles (e diástoles) que ocorrem na unidade de tempo. Para um indivíduo adulto, em repouso, a FC está em torno de 70 sístoles/minuto, que corresponde justamente ao ritmo sinusal que gera os impulsos elétricos (DOUGLAS, 1988).

Entretanto, sofre grande variações individuais, o que permitiu às Associações e Conselhos Internacionais de Saúde adotarem como normais os valores situados dentro de amplos limites. A "American Heart Association", por exemplo, considera como normais as FC situadas entre 50 e 100 bpm (batimentos por minuto), (PINI, 1983).

Ainda segundo PINI (1983), a FC na criança em repouso alcança cerca de 130 bpm, diminuindo gradativamente até a idade adulta, para depois aumentar novamente na velhice, sem, entretanto, alcançar os elevados índices apresentados nos primeiros anos de vida. Ainda de acordo com este autor, além da idade, a FC sofre influência de outros fatores, representados pela posição do corpo, trabalho de digestão, hora do dia, temperatura corpórea, pelas emoções e pela atividade física.

Num mesmo indivíduo, normalmente a FC é mais baixa na posição deitada, em relação à sentada, e desta em relação a ereta. A mudança de posição deitada para a ereta provoca aumentos consideráveis desse índice funcional, que pode ocasionar mal estar (lipotímia), mais evidentes nos indivíduos emotivos, caracterizando a síndrome de desajustamento circulatório postural (Mac ARDLE e cols, 1985). Estes autores também observaram que a FC é menor no período da manhã, como também antes das principais refeições, pois o processo digestivo aumenta a FC durante o período de duas a três horas após as mesmas.

2.2. DIAZEPAM

Os benzodiazepínicos provavelmente se constituem num dos grupos de drogas mais utilizados na história da Medicina, inclusive no Brasil. As razões principais para tal popularidade residem na sua eficácia e segurança clínica, principalmente se comparados a outros medicamentos empregados no tratamento da ansiedade.

A era dos benzodiazepínicos teve seu início em 1961, com a síntese do clordiazepóxido por Steimbach e descoberta de suas ações por Randall (GOODMAN & GILMAN, 1991), enquanto que o diazepam (VALIUM®) foi aprovado para a comercialização, em 1963, se constituindo na droga mais prescrita nos E.U.A. durante a década de 70.

O termo benzodiazepínico refere-se a parte da estrutura composta de um anel benzeno fundido a um anel diazepínico de sete átomos. Contudo, como todos os benzodiazepínicos importantes contém um substituinte 5-arílico e um anel 1,4-diazepínico, o termo tornou-se sinônimo de 1,4-benzodiazepínicos 5-arílicos. Quimicamente, o diazepam é o 7-cloro-1,3,diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (GOODMAN & GILMAN, 1991).

Quanto ao seu principal mecanismo de ação, parecem potencializar os efeitos do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) nos sítios pré e pós-sinápticos. Interagem com receptores específicos no SNC, levando ao aumento na transmissão GABA-érgica (GORENSTEIN e cols., 1989).

NEIDLE & YAGIELA (1991) apresentaram uma ampla revisão dos mecanismos de ação dos benzodiazepínicos. Segundo os autores, estas drogas também interagem com vários outros supostos sistemas de neurotransmissores, como por exemplo, com os receptores da glicina, que acompanha sua potência ansiolítica. As aminas biogênicas também foram implicadas no mecanismo de ação dos benzodiazepínicos, porque alteram a função noradrenérgica ou a densidade dos receptores. Foi demonstrado que a serotonina diminui, enquanto que a noradrenalina aumenta os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos. Além disso o diazepam também altera as concentrações do peptídeo opióide sugerindo, portanto, a possibilidade de envolvimento de opióides endógenos em seus efeitos no SNC.

Tomando-se por base o relato destes autores, talvez o avanço mais importante na compreensão da ansiedade e do mecanismo de ação dos

benzodiazepínicos seja a descoberta de locais de ligação específicos no cérebro de várias espécies, incluindo o homem. Os locais de ligação com alta afinidade pelos benzodiazepínicos parecem estar intimamente associados aos receptores do GABA, como evidenciado por estudos auto-radiográficos e investigações farmacológicas que demonstraram ligações anatômicas e funcionais diretas entre os dois sistemas.

Sabe-se também que os benzodiazepínicos alteram a cinética dos canais do íon cloro ativados pelo GABA na membrana nervosa, de forma que há aumento da frequência de sua abertura. O mecanismo pelo qual esta ação ocorre é desconhecido. Os estudos mostraram que a inibição pré-sináptica e pós-sináptica mediada pelo GABA é potencializada pelos benzodiazepínicos. Estes, entretanto, não parecem possuir efeitos GABA-miméticos diretos.

Para complexar ainda mais a questão, agora está evidente que existem no mínimo dois tipos de receptores dos benzodiazepínicos no SNC. Enquanto o significado desse achado não está claro, surge a possibilidade de que múltiplos tipos de receptores, cada um com uma diferente função fisiológica, poderiam servir às propriedades ansiolítica, sedativa, anticonvulsivante e relaxante muscular dos benzodiazepínicos.

Com relação à farmacocinética do diazepam, segundo GOODMAN & GILMAN (1991), este é completamente absorvido após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30-90 minutos. O diazepam e seus metabólitos possuem uma alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam=98%), sendo metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o nordiazepam, hidroxidiazepam e oxazepam.

A curva/tempo de concentração plasmática do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial é rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de 20-50 horas). O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%) sob a forma livre ou predominantemente conjugada.

No que diz respeito à eficácia clínica do diazepam como ansiolítico, em Odontologia, por via oral, a bibliografia é extensa. Dentre os ensaios clínicos mais recentes pode-se destacar o de BACKER e cols. (1984) que o utilizaram em 2 doses de 5 mg sendo a primeira na noite anterior e a segunda 1 hora antes do procedimento odontológico, constatando uma redução significativa da ansiedade, em 23 pacientes.

Já ROBIN & VINARD (1989), através da administração de 10 mg de diazepam 1 hora antes da intervenção a 10 voluntários, demonstraram além do controle efetivo da ansiedade, um aumento da tolerância à dor.

HALLONSTEN (1987), argumenta que o diazepam se constitui na droga de escolha para o controle da ansiedade frente aos procedimentos odontológicos, preconizando a via oral e doses que variam de 0,1 a 0,8 mg/Kg de peso corporal, de acordo com a idade do paciente, sendo maiores em crianças e menores em idosos.

De fato, ROBIN & VALLS (1988), através de uma enquete sobre a pré-medicação ansiolítica em Odontologia, realizada com 116 Cirurgiões-Dentistas franceses, demonstraram que o VALIUM® é a especialidade farmacêutica mais comumente utilizada por estes profissionais.

Uma das características dos benzodiazepínicos reside em seu baixo grau de efeitos colaterais e toxicidade, particularmente se empregado por curto espaço de tempo (ORELAND, 1987). Prova disso é que na pesquisa já citada de ROBIN e VALLS (1988), de acordo com o relato dos profissionais inquiridos, 58% dos pacientes medicados com o VALIUM® não apresentaram nenhum efeito colateral. Quando isto ocorreu, destacaram a sonolência (21%), reações alérgicas (5%) e distúrbios motores (2%).

Com relação aos efeitos farmacológicos do diazepam sobre o sistema cardiovascular, quando empregado em doses terapêuticas, parece ainda não existir um consenso sobre o assunto, segundo GORENSTEIN e cols. (1989).

DIONE e cols. (1981) compararam os efeitos cardiovasculares do diazepam intravenoso, quando associado ao metohexital ou ao fentanil + metohexital. Concluíram que ambas as associações de drogas não alteraram os valores médios de pressão arterial, quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, ambos os protocolos medicamentosos causaram taquicardia significativa após sua administração em procedimentos cirúrgicos odontológicos.

GOLDSTEIN e cols (1982), estudaram as respostas cardiovasculares de pacientes não sedados submetidos à exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, empregando uma solução anestésica local com adrenalina. Observaram um aumento significativo da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica, sem alterações na pressão sanguínea diastólica. Além disso, constataram um aumento de 60% dos níveis plasmáticos de norepinefrina, durante a intervenção.

A sedação com diazepam suprimiu a resposta da norepinefrina endógena à cirurgia, sem afetar significativamente a frequência cardíaca ou pressão sistólica.

WOOD & SHEIKH (1986), empregando o diazepam como medicação ansiolítica em cirurgia oral menor, pela via intravenosa, demonstraram uma vez mais as propriedades sedativas deste medicamento, bem como não relataram nenhuma alteração significativa no sistema cardiovascular.

SANTOS & GREGORI (1987), através de um estudo duplo-cego dos efeitos do diazepam sobre a pressão arterial em humanos, demonstraram que o ansiolítico produziu uma menor interferência nos valores das pressões sistólica e diastólica se comparados a um placebo. Os pesquisadores empregaram uma dose única de 5 mg, via oral.

Segundo GORENSTEIN e cols. (1989), alguns estudos sugerem que os benzodiazepínicos atenuam o aumento da pressão arterial em indivíduos normais sob estresse emocional ou diminuem a pressão diastólica em hipertensos, fato este não confirmado por outros pesquisadores. De acordo com estes mesmos autores, são também contraditórios os estudos sobre os efeitos dos benzodiazepínicos na frequência cardíaca.

VAN DER BIJL e cols. (1991), empregando o diazepam, via intravenosa, durante cirurgias orais, demonstraram uma diminuição significativa dos valores médios de pressão arterial e frequência cardíaca.

2.3. DEXAMETASONA

O uso da terapia esteróide no controle da inflamação, se constitui num assunto contraditório desde sua introdução no início da década de 1950. Esta controvérsia é resultado da avaliação imprecisa da relação risco/benefício quando do emprego dos corticosteróides para tal finalidade.

A eficácia dos corticosteróides como agentes antiinflamatórios, foi relatada pela primeira vez por HENCH e cols. em 1949, que utilizaram a cortisona no tratamento da artrite reumatóide. Em decorrência disto, foram agraciados com o Prêmio Nobel de Medicina em 1950. À partir desta descoberta, estes medicamentos vêm sendo empregados em mais de 50 condições clínicas com manifestações inflamatórias e alérgicas (ROSS & WHITE, 1958).

Os primeiros trabalhos clínicos sobre o uso de corticosteróides em Odontologia são de autoria de SPIES e cols. (1952) e STREAM & HORTON (1953). Como resultado deste e de outros estudos, aliado ao desenvolvimento de corticosteróides sintéticos mais potentes, tem ocorrido um aumento crescente da utilização destes agentes em cirurgia oral. Nos últimos 40 anos, vários pesquisadores têm empregado clinicamente estes medicamentos, testando doses, vias de administração e posologias distintas.

Dentre estes ensaios, tendo como modelo de estudo a remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, pode-se destacar aqueles onde foi empregada a prednisolona (CACI & GLUCK, 1976), metilprednisolona (BYSTEDT & NORDENRAN, 1985; BEIRNE & HOLLANDER, 1986; HOLLAND, 1987) e a betametasona (VAN DER ZWAN e cols., 1982; SKJELBRED & LOKKEN, 1982; ALMEIDA e ANDRADE, 1992).

No que diz respeito a dexametasona, que interessa sobremaneira à presente pesquisa, são inúmeros os trabalhos que demonstraram a eficácia deste corticosteróide de longa duração, na redução do edema, trismo e dor, decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos.

Em 1975, MESSER & KELLER relataram o uso de 4 mg de dexametasona, injetada no músculo masseter ao término da extração de terceiros molares inclusos. A experiência destes autores inclui uma amostra de 5000 pacientes, onde observaram uma redução efetiva do edema, trismo e dor quando comparado a pacientes que não receberam terapia com o corticóide.

Resultados semelhantes foram obtidos por GREENFIELD & CARUSO (1976), que através de estudo duplo-cego com o emprego de placebo, demonstraram a eficácia da dexametasona no controle das complicações inflamatórias citadas no parágrafo anterior, assim como uma redução na incidência de alveolite. Para tanto, utilizaram-se da dose de 4 mg, via intramuscular (M. deltóide).

PEDERSEN (1985), também em estudo duplo-cego com 30 pacientes com indicação para exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, empregaram a dexametasona (4mg), injetada diretamente no músculo masseter antes do início da intervenção, observando uma redução de 50% do edema e trismo e de 30% da dor pós-operatória.

Acredita-se que a tendência da utilização dos corticosteróides no período pré-operatório, como preconizado por PEDERSEN (1985), foi fundamentada nos conceitos mais atuais sobre os mecanismos de ação deste grupo de medicamentos.

Os corticosteróides, uma vez absorvidos, se ligam em 90% a uma alfa-globulina específica, a transcortina, constituindo-se num complexo de reserva. A porção restante livre (10%) é responsável pela atividade farmacológica da droga (OLIVEIRA, 1983). Após a absorção e transporte, os corticosteróides irão exercer seus efeitos nas células alvo. No citoplasma destas, irão combinar-se com um receptor, formando um complexo. Este complexo corticóide-receptor penetra no núcleo destas células, combinando-se reversivelmente com sítios específicos da cromatina. Em seguida, ocorre a transcrição de um RNA mensageiro, que promoverá a síntese de proteínas efetoras da ação corticosteróide (JOHNSON e cols., 1982; MAILLARD, 1984; DI ROSA e cols., 1985).

Estas proteínas são genericamente denominadas por lipocortinas, que inibem seletivamente a atividade da enzima fosfolipase A_2 , responsável pela geração dos metabólitos do ácido araquidônico, como as prostaglandinas e leucotrienos, no foco inflamado (VANE & BOTTING, 1990).

Em função destes conceitos, parece ser de consenso a necessidade de um intervalo de tempo entre a administração dos corticosteróides e a observação da plenitude de sua ação antiinflamatória, especialmente quando se emprega a via oral (ALMEIDA e ANDRADE, 1992).

Em relação aos efeitos colaterais indesejáveis dos corticosteróides, estes já foram exaustivamente estudados e muitos deles quase que plenamente

estabelecidos. Neste sentido, tais efeitos muitas vezes limitam ou até mesmo contraindicam a utilização clínica destas drogas.

Estudos amplos de revisão, como os de BAHN (1982) e CLAMAN (1983), são coerentes em descrever os principais efeitos colaterais dos corticóides, como também unânimes em ressaltar que a incidência e a gravidade dos mesmos, dependem da droga e da dose empregada, da posologia e principalmente do tempo de duração do tratamento.

Um dos efeitos colaterais de maior importância para o clínico, refere-se à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), induzido pelos corticosteróides exógenos.

De acordo com BAHN (1982), o cortisol (corticosteróide natural), é produzido no córtex da supra-renal, na quantidade de 15 a 30 mg/dia, num ritmo freqüente e de forma pulsátil (ritmo circadiano). Os níveis plasmáticos alcançam um pico de aproximadamente 20 µg/ml no início da manhã, ao redor de 8 horas. Este nível decresce gradualmente durante o dia, atingindo uma concentração mais baixa por volta das 24 horas, quando começa novamente a aumentar. A taxa de secreção do cortisol é controlada através do eixo HHA com inibição por retroalimentação ("feed-back").

Segundo este mesmo autor, a causa mais comum de hipofunção relativa corticosteróide, é a supressão do eixo HHA pela suplementação esteróide exógena, que curto-circuita o mecanismo de retroalimentação, resultando em atrofia adrenal, geralmente reversível. Desta forma, BAHN (1982), CLAMAN (1983), como também outros autores acreditam que doses únicas, mesmo maciças, administradas no início do período da manhã por 4 dias ou menos, são relativamente inócuas, considerando-se uma supressão efetiva do eixo HHA.

De fato, WILLIANSON e cols. (1980), já haviam relatado uma depressão reversível no eixo HHA, após uma única dose de 4 mg de dexametasona, empregada em cirurgia oral, sem nenhuma consequência clínica significativa.

Os efeitos de uma dose única de corticosteróide de longa duração de ação, sobre outros fenômenos biológicos, também tem sido estudados. Como exemplo, pode-se citar experimentos onde se avaliou a influência da betametasona sobre o processo de reparo alveolar dental (VOLPATO & ANDRADE, 1992), glicemia em ratos normais e diabéticos (SOUZA, 1992) e valores de hemostasia, em ratos (JUNQUEIRA, 1992) e em humanos (BARRETO, 1993).

De modo geral, os autores citados demonstraram que a utilização destes medicamentos, quando empregados em dose única, não provocaram alterações biológicas ou clinicamente significativas dos fenômenos estudados.

Os efeitos dos corticosteróides sobre o sistema cardiovascular não se encontram ainda totalmente esclarecidos. Apesar disso, alguns autores têm afirmado que os efeitos mais pronunciados da terapêutica corticosteróide sobre o sistema cardiovascular são aqueles ligados à regulação da excreção renal de sódio, que poderiam promover um quadro de hipertensão (JONES & THOMAS, 1979; CORBETT, 1982; HAYNES, Jr, 1991), muito embora, segundo SPINOLA (1989) já ter relatado de que a hipertensão é mais comum na síndrome de Cushing do que na corticoterapia.

Entretanto, os mecanismos pelos quais o uso crônico de corticosteróides sintéticos possam induzir a um aumento da pressão arterial, não se encontram perfeitamente elucidados (HAYNES, Jr, 1991).

KOERNER (1983), relata um caso de uma crise de hipertensão arterial, ocorrida imediatamente após uma injeção intramuscular de dexametasona, empregada imediatamente após a exodontia de terceiros molares. A paciente, do sexo feminino, com 21 anos de idade, apresentava um ótimo estado de saúde, de acordo com dados obtidos na anamnese. A intervenção cirúrgica constou da remoção dos 4 terceiros molares, sendo os superiores já erupcionados e os inferiores parcialmente inclusos. Como medicação sedativa pré-anestésica, foram empregados 15 mg de diazepam (VALIUM®) e 75 mg de meperidina (DEMEROL®), pela via intravenosa. Para a anestesia local, foram utilizados 5 tubetes (9 ml) de lidocaína (XYLOCAINA®) com adrenalina a 1:100.000. Ao final dos procedimentos cirúrgicos (45 minutos de duração), 8 mg (2 ml) de dexametasona (DECADRON®) foram injetados intramuscularmente, sendo 1 ml em cada massa do músculo masseter, de acordo com a técnica de MESSER & KELLER (1975).

Quase que imediatamente após a administração parenteral do corticosteróide, a frequência cardíaca da paciente aumentou de 72 para 110 bpm e a pressão sanguínea arterial alterou-se de 120/82 para 160/100 mmHg. Em função do ocorrido, a paciente apresentou um mal-estar, sendo mantida em repouso, com uma constante monitorização de seus sinais vitais e recebendo oxigênio a 100%. Uma hora após o episódio, o estado da paciente se normalizou, com a frequência cardíaca apresentando valores de 80 bpm e a PA 122/86 mmHg. Permaneceu ainda 1 hora sob observação, sendo dispensada com acompanhante após este período.

Ainda segundo KOERNER (1983), três outros relatos de crise hipertensiva arterial com este medicamento, de acordo o fabricante do produto, incluíram condições muito mais severas que as citadas pelo autor. Um paciente, que vinha sendo tratado de dores agudas da coluna vertebral com injeções de dexametasona (DECADRON®) e metilprednisolona (DEPO-MEDROL®), administrados pela via epidural, apresentou convulsões moderadas, dispnéia e, eventualmente, apnéia. A pressão sanguínea arterial chegou aos níveis de 260/140 mmHg. O paciente foi tratado com diuréticos, diazóxido (hipotensor arterial) e entubação endotraqueal com ventilação. Após 3 horas houve recuperação do paciente, sendo dispensado e no dia seguinte apresentava-se em boas condições.

Em outro caso, de acordo com relato médico, um paciente do sexo masculino recebeu um volume de 0,5 cc de dexametasona (DECADRON®), injetado intramuscularmente. Ele retornou após meia hora apresentando náuseas, vômito, fraqueza e cefálea. Tomada a pressão arterial os valores observados foram de 240/140 mmHg. O paciente recuperou-se sem terapia específica. Era de conhecimento que o mesmo era alérgico às penicilinas. Nenhum dado adicional foi acrescentado.

O último exemplo conhecido pelo fabricante do produto (DECADRON®), consiste no relato de um paciente com dor no peito, cólicas abdominais, cefaléia e convulsões acompanhados de hipertensão arterial após uma injeção intramuscular de difenidramina (BENADRIL®) e dexametasona (DECADRON®).

2.4. BUPIVACAÍNA

O cloridrato de bupivacaína é um anestésico local do grupo amida (cloridrato de 1-n-butil 2-piperidino-2-6-xilidida), sintetizado por EKENSTAN e cols., em 1957. É quimicamente análogo à mepivacaína, diferindo deste sal anestésico pela substituição do grupo metil por um butil.

Em 1966, FELDMANN & NORDENRAM publicaram os resultados do primeiro estudo clínico da bupivacaína em cirurgia oral. Num estudo duplo cego, compararam os efeitos de uma solução de bupivacaína a 0,25 e 0,5%, com uma solução de mepivacaína a 2%, ambas com 1:100.000 de adrenalina em 252 pacientes submetidos a remoção de terceiros molares inclusos. Foram empregados 2 tubetes de 1,8 ml, parte para o bloqueio nervoso pterigo mandibular e parte para a anestesia infiltrativa da área cirúrgica. Como resultado, demonstraram a eficácia de ambas as soluções anestésicas e, por outro lado, nenhuma incidência de efeitos colaterais significativos.

Em avaliações realizadas pela FDA (Food and Drug Administration), nos E.U.A., concluiu-se que o cloridrato de bupivacaína tem uma potência maior que a lidocaína. A potência intrínseca de um anestésico local tem como determinante a lipossolubilidade do agente, ou seja, quanto maior seu coeficiente de partição óleo/água, maior sua potência. Desta forma, a bupivacaína, cujo coeficiente de partição é 27,5, é cerca de 4 vezes mais potente que a lidocaína.

Além disso, em concentrações equivalentes, sua duração de ação foi considerada 2 a 3 vezes maior que a lidocaína (LASKIN e cols., 1977). De maneira análoga, o grau de ligação proteica apresentado pelo sal anestésico determina o tempo de duração da anestesia (MILAN & GIOVANITTI, 1984). A bupivacaína apresenta um grau de ligação proteica de 96%, enquanto que o da lidocaína é de 64%.

Outros ensaios clínicos demonstraram que a bupivacaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000, constitui-se num recurso valioso nas intervenções cirúrgicas odontológicas, onde há expectativa de maior traumatismo (NESPECA, 1976; LASKIN e cols., 1977; PRICCO & WIS, 1977; DUNSKY & MOORE, 1984; CHAPMAN & Mac LEOD, 1985 e STOLF & RANALI, 1990).

Especificamente com relação aos efeitos indesejáveis, LASKIN e cols. (1977), procederam a um estudo clínico comparativo em 25 pacientes, submetidos a anestesia local com a bupivacaína, lidocaína e mepivacaína, para a remoção

cirúrgica de terceiros molares inclusos, demonstrando uma baixa incidência de efeitos colaterais dos agentes locais empregados.

SOUZA & VIEIRA (1984), empregando o mesmo modelo de estudo (remoção de terceiros molares inclusos), avaliaram a eficácia da bupivacaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000, em 10 pacientes. Segundo palavras dos autores "ao exame procedido 48 horas após ao procedimento anestésico, não foi observado nenhum efeito colateral relacionado com a anestesia local praticada".

Segundo MALAMED (1986), os estudos sobre a toxicidade da bupivacaína mostraram que as reações indesejáveis ocorrem geralmente por superdosagem ou pela injeção acidental do anestésico no interior dos vasos sanguíneos, e que tais reações não diferem daquelas que ocorrem com os demais anestésicos locais.

SOUZA e cols. (1988), avaliaram experimentalmente a cardiotoxicidade dos anestésicos locais. Sugeriram que a possibilidade de alterações cardíacas devidas a bupivacaína, somente ocorrem com doses elevadas.

STOLF & RANALI (1990), não observaram variações significativas na pressão arterial e frequência cardíaca em 15 pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, anestesiados com bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000.

3 - PROPOSIÇÃO

3 - PROPOSIÇÃO

Em função da eficácia do protocolo medicamentoso citado na introdução deste trabalho, indicado no controle da ansiedade e das complicações decorrentes da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, propôs-se neste trabalho:

- Avaliar os efeitos do diazepam e da dexametasona, como medicação pré-anestésica, e da bupivacaína associada a adrenalina como solução anestésica local de longa duração, nos valores de pressão arterial sanguínea e frequência cardíaca, em pacientes submetidos a esta intervenção cirúrgica odontológica.

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 - SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados 17 pacientes, através do Setor de Triagem da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, com indicação para a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos. Todos os pacientes eram leucodermas, na faixa de 17 a 23 anos de idade, sendo 10 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, normotensos, não apresentando nenhuma condição de ordem local ou sistêmica que contraindicasse o uso dos medicamentos em estudo, ou que pudesse interferir na avaliação dos parâmetros cardiovasculares propostos.

4.2 - MATERIAL

Para as medidas da pressão sanguínea arterial e frequência cardíaca, foi utilizado o Digital Blood Pressure Meter - TAKEDA MEDICAL UA 701 (A8D Engineering Inc. California).

Para a remoção dos terceiros molares mandibulares inclusos, foi empregado o instrumental e material cirúrgico necessário para a execução da técnica preconizada pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

4.3 - MEDICAMENTOS EMPREGADOS

- diazepam (DIAZEPAN® - 5mg (comp.) - Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda).
- dexametasona (DECADRON® - 4mg (comp.) - Prodrome - Química e Farmacêutica LTDA).
- bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000 (NEOCAÍNA® - Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda).
- dipirona (NOVALGINA® - 500 mg (comp.) - Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S.A.).

4.4 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Todos os pacientes foram agendados para uma consulta inicial, na semana anterior à data da cirurgia, no mesmo período em que ela seria realizada (início da manhã).

Neste primeiro contato, o paciente era informado sobre os objetivos do trabalho, autorizando sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que iria se submeter, seus riscos e benefícios, obedecendo as normas de pesquisa em saúde regulamentadas pela resolução 01/88 do Ministério da Saúde (Vide protocolo no Apêndice deste trabalho).

Após o consentimento, foi realizada a primeira tomada dos valores de pressão arterial sanguínea e frequência cardíaca com o paciente em repouso, caracterizando a **1ª AVALIAÇÃO**.

No dia da intervenção cirúrgica os procedimentos foram rigorosamente realizados de acordo com os seguintes passos:

- 1 - Chegada do paciente às 8 horas.
- 2 - Encaminhamento a uma sala anexa ao Centro Cirúrgico, com ambiente tranquilo, para repouso por 5 minutos.
- 3 - Após este tempo, tomada da pressão arterial sanguínea e frequência cardíaca (**2ª AVALIAÇÃO**).
- 4 - Administração da medicação pré-anestésica (5 mg de diazepam e 4 mg de dexametasona - via oral).
- 5 - Após 60 minutos da administração destes medicamentos e imediatamente antes da anestesia local, foi feita nova medida da PA e FC (**3ª AVALIAÇÃO**).
- 6 - Em seguida procedeu-se a antissepsia intra e extra-oral e realizou-se a técnica anestésica local de bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual, preconizada por ARRUDA e cols. (1985), complementando-se pelo lado vestibular o nervo bucal. Empregou-se para tal fim 3,6 ml da solução anestésica de bupivacaína a 0,5% com 1:200.000 de adrenalina, sempre com aspiração prévia e injeção lenta (3 minutos).
- 7 - Após 10 minutos da anestesia local foi realizada a quarta tomada dos valores da PA e FC (**4ª AVALIAÇÃO**).
- 8 - Ao final dos procedimentos cirúrgicos, o paciente foi conduzido ao mesmo ambiente no qual foi realizada a primeira avaliação da PA e FC, mantendo-o em repouso por 5 minutos. Após este período realizou-se a última tomada dos valores de PA e FC (**5ª AVALIAÇÃO**).

Após estes procedimentos os pacientes receberam orientação sobre os cuidados pós-operatórios. Recomendou-se também que em caso de dor, fizesse uso da dipirona (1 comprimido a cada 4 horas), respeitando o máximo de 3 doses, medicação esta fornecida pelo examinador.

Observações:

- 1 - Os dentes inclusos apresentavam uma disposição anatômica similar oferecendo, desta forma, o mesmo grau de dificuldade cirúrgica ao operador.
- 2 - Todas as intervenções foram realizadas pelo mesmo operador e auxiliar.
- 3 - Nas avaliações da PA e FC (com o aparelho colocado sobre a artéria umeral do braço direito dos pacientes), foram realizadas 3 tomadas, respeitando-se um intervalo de 2 minutos entre elas, sendo o valor final o resultado da média aritmética destas. Da mesma forma, esta avaliação foram de responsabilidade de um mesmo examinador.

4.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos receberam um tratamento estatístico, através de uma análise de variância e posteriormente submetidos ao teste de Tukey, ao nível de significância de 5%.

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

Os valores da pressão arterial (sistólica e diastólica) e da frequência cardíaca, por paciente, suas respectivas médias e valores máximos e mínimos, nos diferentes tempos de avaliação, encontram-se expressos nas TABELAS 1,3 e 5.

A análise de variância dos dados observados, encontram-se nas TABELAS 2, 4 e 6. Da mesma forma, as FIGURAS 1 e 2 procuram apresentar a comparação das médias.

TABELA 1 - Pressão arterial sistólica (mmHg), suas respectivas médias e valores máximos e mínimos, nos diferentes tempos de avaliação.

PACIENTE	AVALIAÇÃO				
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª
1	114	114	107	118	110
2	124	136	133	133	144
3	107	102	97	106	116
4	92	97	97	115	107
5	113	126	123	134	120
6	116	113	120	139	129
7	95	96	103	116	107
8	113	118	110	121	121
9	94	97	91	96	102
10	122	109	101	129	130
11	109	114	112	135	115
12	113	110	109	110	117
13	102	101	98	106	113
14	100	104	94	105	110
15	112	112	118	115	106
16	101	98	84	102	100
17	126	117	119	135	116
\bar{x}	109	109,64	106,82	118,52	115,47
MÁX.	126	136	133	139	144
MIN.	92	96	84	96	100

Estes dados foram então submetidos à análise de variância.

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

CAUSAS DA VARIACÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	16	8966,85		
TEMPOS	4	1631,22	407,81	11,43
RESÍDUO	64	2283,98	35,69	
TOTAL	84	12882,05		

O valor de F, apresentado na TABELA 2, é significativo ao nível de 5%. Para comparar as médias da pressão arterial sistólica, nos diferentes tempos de avaliação, foi aplicado o teste de Tukey. O valor da diferença mínima significativa (d.m.s.), ao nível de 5% de significância, é de 5,7.

Com base nesse resultado, pode-se afirmar que, em média, os valores da pressão arterial sistólica obtidos nas 4ª e 5ª avaliações (10 minutos após a anestesia local e 5 minutos após a intervenção, respectivamente), são maiores que aqueles observados nas demais tomadas.

TABELA 3 - Pressão arterial diastólica (mmHg), suas respectivas médias e valores máximos e mínimos, nos diferentes tempos de avaliação.

PACIENTE	AVALIAÇÃO				
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª
1	66	61	63	56	62
2	62	64	62	62	74
3	64	61	54	61	67
4	57	62	59	69	63
5	70	62	64	74	71
6	67	72	75	77	75
7	65	55	60	67	70
8	65	59	58	60	60
9	58	55	54	60	64
10	67	60	62	70	71
11	61	56	60	64	68
12	55	55	54	61	66
13	65	57	61	68	72
14	69	57	56	61	64
15	56	56	72	68	67
16	61	54	50	54	65
17	74	69	67	71	64
\bar{x}	63,65	59,71	60,65	64,88	67,35
MÁX.	74	72	75	77	75
MIN.	55	54	50	54	60

Estes dados foram igualmente submetidos à análise de variância.

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

CAUSAS DA VARIÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	16	1412,21		
TRATAMENTOS	4	662,87	165,72	10,25
RESÍDUO	64	1034,73	16,17	
TOTAL	84	3109,81		

O valor de F, apresentado na TABELA 4, é significativo ao nível de 5%. Aplicado o Teste de Tukey, obteve-se o valor de 3,84 como diferença mínima significativa (d.m.s.).

Com base nesse resultado, pode-se afirmar que, em média, os valores da pressão arterial diastólica obtidos nas 4ª e 5ª avaliações, são maiores que aqueles observados nas 2ª e 3ª medidas (no dia da intervenção, com o paciente em repouso, e 1 hora após a medicação pré-anestésica, respectivamente). Pode-se afirmar também que, em média, os valores tomados no 2º tempo de estudo são menores que aqueles encontrados no 1º tempo de observação (paciente em repouso, na semana antes do dia da cirurgia).

Para melhor visualizar a comparação das médias da pressão arterial sistólica e diastólica, nos diferentes tempos de avaliação, observar a FIGURA 1.

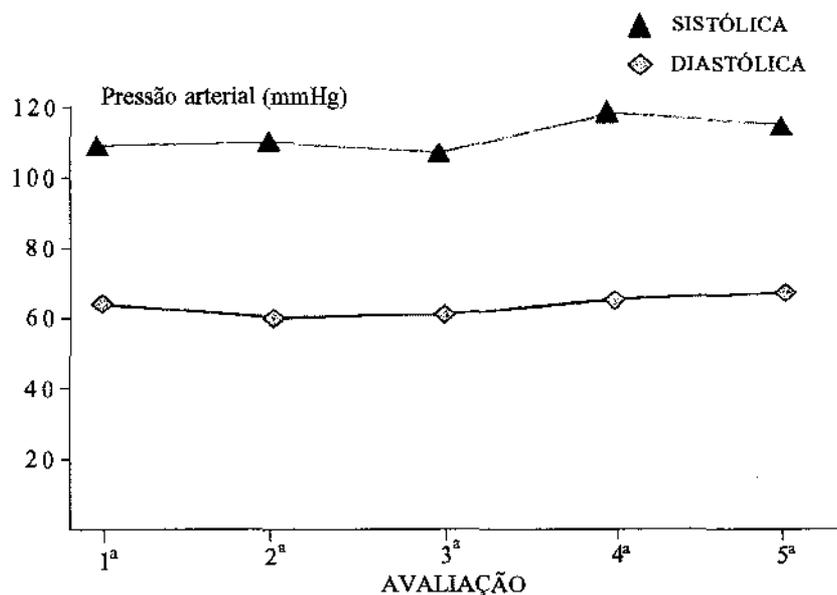


FIGURA 1 - Valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica, nos diferentes tempos de avaliação.

TABELA 5 - Frequência cardíaca (bpm), suas respectivas médias e valores máximos e mínimos, nos diferentes tempos de avaliação.

PACIENTE	AVALIAÇÃO				
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª
1	75	86	65	75	71
2	67	78	86	74	64
3	61	69	71	72	75
4	59	88	85	84	77
5	68	63	59	55	56
6	68	73	80	71	65
7	85	86	77	81	82
8	60	76	72	69	61
9	81	79	85	76	75
10	64	69	70	60	59
11	66	56	53	52	60
12	72	77	75	71	70
13	66	68	60	58	55
14	70	79	77	65	69
15	72	70	54	62	60
16	69	89	65	54	58
17	80	79	73	86	78
\bar{x}	69,59	75,59	71	68,53	66,76
MÁX.	85	89	86	86	82
MIN.	59	56	53	52	55

Da mesma forma que para os valores de pressão arterial, esses dados foram submetidos à análise de variância.

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

CAUSAS DA VARIÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
PACIENTES	16	4276,85		
TRATAMENTOS	4	758,12	189,53	4,73
RESÍDUO	64	2564,68	40,07	
TOTAL	84	7599,65		

O valor de F, apresentado na TABELA 5, é significativo ao nível de 5%. Para comparar as médias da frequência cardíaca, nos diferentes tempos de estudo, aplicou-se o teste de Tukey. O valor da diferença mínima significativa (d.m.s.), ao nível de 5% de significância, é de 6,05.

Com base nesse resultado, pode-se afirmar que, em média, os valores da frequência cardíaca obtidos no 2º tempo de avaliação são maiores que aqueles observados nos 4º e 5º tempos de estudo.

Para melhor ilustração da variação das médias de frequência cardíaca, nos diferentes tempos de observação, observar a FIGURA 2.

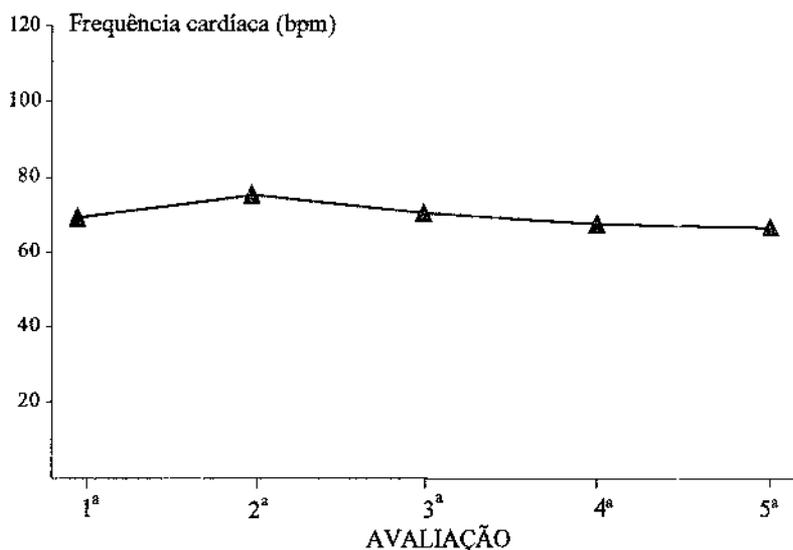


FIGURA 2 - Valores médios da frequência cardíaca, nos diferentes tempos de avaliação.

Finalmente, cumpre registrar que não houve interesse em se comparar as médias de pacientes. Embora a amostra tenha sido bastante homogênea, houve uma pequena variação dos dados, de acordo com os valores máximos e mínimos expressos nas TABELAS 1, 3 e 5.

6 - DISCUSSÃO

6 - DISCUSSÃO

É de pleno conhecimento dos pesquisadores na área de ciências biológicas, que no planejamento de um experimento clínico - envolvendo portanto seres humanos, a amostra deve ser homogênea. Em função disto, foram selecionados para essa pesquisa 17 pacientes na faixa etária de 17 a 23 anos, leucodermas, normotensos, com indicação para a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, em posição méso-angular.

Como o trabalho envolvia a avaliação da pressão arterial sanguínea (PA) e da frequência cardíaca (FC), em diferentes momentos e situações clínicas, outros cuidados também foram tomados, na tentativa de se evitar certos fatores que pudessem interferir nos resultados da pesquisa. Como exemplo, a recomendação aos pacientes de não tomar qualquer tipo de medicamento na semana anterior à intervenção cirúrgica, ou ainda, às pacientes do sexo feminino, a certeza de que não estivessem no período menstrual ou pré-menstrual imediato. Para minimizar estas e outras possíveis variáveis, também foram seguidas as orientações de EPSTEIN & OSTER (1985), que incluem uma adequada preparação pré-operatória, como as devidas precauções na técnica de tomada da pressão arterial e da frequência cardíaca.

No que diz respeito à eficácia clínica do protocolo medicamentoso empregado, apesar de não ter sido objeto de estudo da presente pesquisa, pode-se dizer que, de acordo com o relato verbal dos pacientes da amostra, sem exceção, nenhuma complicação significativa ocorreu no curso trans e pós-operatório das intervenções cirúrgicas. Diante disso, estas observações puderam mais uma vez confirmar a eficácia do diazepam como ansiolítico, como já demonstrado por BACKER e cols., 1984 e ROBIN & VINARD, 1989, da dexametasona como antiinflamatório (MESSER & KELLER, 1975; GREENFIELD & CARUSO, 1976) e da bupivacaína como anestésico local de longa duração (DUNSKY & MOORE, 1984; CHAPMAN & Mac LEOD, 1985; STOLF & RANALI, 1990), quando utilizados em cirurgias de terceiros molares inclusos.

Numa primeira análise dos resultados deste trabalho, pode-se observar que os valores médios obtidos para a PA sanguínea (sistólica e diastólica) e frequência cardíaca, nos 5 tempos de avaliação propostos, se situaram dentro da faixa de normalidade biológica, de acordo com os parâmetros citados por EPSTEIN

& OSTER (1985) para a PA em adultos jovens, como pela American Heart Association para a frequência cardíaca (PINI, 1983).

Entretanto, uma análise mais cuidadosa dos dados mostrou algumas variações dos valores médios da PA e da FC, quando comparados nos distintos momentos de avaliação, sendo que algumas dessas diferenças foram estatisticamente significativas.

Se comparados os valores médios da frequência cardíaca, obtidos com os pacientes em repouso na semana anterior e no dia da intervenção cirúrgica, percebe-se um aumento de 69,59 para 75,59 batimentos por minuto, em média. Isto talvez possa ser explicado pelo fato de que maioria dos pacientes apresentou um grau maior de ansiedade e apreensão, em torno de 1 hora antes da cirurgia ser realmente efetivada. Isto aceito, seria de se esperar também um aumento da pressão arterial sistólica dos pacientes. Entretanto, de acordo com DOUGLAS (1988), o débito cardíaco ou volume minuto (quantidade de sangue lançada na circulação por minuto), depende do produto de dois fatores principais - a frequência cardíaca (FC) e o volume sistólico (VS), dado pela fórmula : Débito Cardíaco = FC X VS, sendo a FC o parâmetro mais importante, desde que é regulado pelo SNA simpático, enquanto o VS é determinado mais por fatores mecânicos.

Seguindo este raciocínio, acredita-se que o diazepam, através de sua ação farmacológica no Sistema Nervoso Central, tenha sido o principal responsável pelo controle da ansiedade dos pacientes, 1 hora após a administração da medicação pré-anestésica, expresso pela discreta diminuição dos valores da frequência cardíaca (de 75,79 para 71 batimentos por minuto) e da pressão arterial sistólica (de 109,64 para 106,82 mmHg), em média. Estes achados podem encontrar suporte, pelo menos em parte, no experimento de SANTOS & GREGORI (1987), que avaliaram somente a pressão arterial, bem como no trabalho de VAN DER BIJL e cols. (1991), que avaliaram ambos os parâmetros, mas empregaram o diazepam pela via intravenosa.

Analisando-se estes mesmos números, sob outro ângulo, pode-se deduzir que uma dose única de 4 mg de dexametasona, administrada ao mesmo tempo que o diazepam, pela via oral, não aumentou a pressão arterial como a frequência cardíaca dos 17 pacientes da amostra. Em vista deste achado, torna-se difícil a compreensão do caso clínico relatado por KOERNER (1983), que identificou uma crise hipertensiva acompanhada de taquicardia numa paciente normotensa, submetida a exodontia dos 4 terceiros molares, imediatamente após a injeção

intraoral de 8 mg de dexametasona, sendo 4 mg em cada massa do músculo masseter.

Di ROSA e cols.(1985), baseados em experimentos laboratoriais de sua equipe e de outros grupos de pesquisadores, propõem que os corticosteróides exercem sua ação antiinflamatória de forma indireta, através da síntese de proteínas efetoras. Dentre estas, pode-se destacar as vasocortinas e a cininase II (enzima conversora de angiotensina), que aumentam o tônus adrenérgico e poderiam, portanto, serem as responsáveis diretas pelo aumento da PA e da FC observadas no caso clínico referido. Entretanto, segundo estes e outros inúmeros autores, a indução da síntese destas proteínas pelas células-alvo (que possuem receptores para os corticosteróides), demanda um certo período de tempo. Em outras palavras, acredita-se ser muito pouco provável que os efeitos da dexametasona na vasculatura sanguínea tenham se manifestado imediatamente após sua administração.

Outra possível explicação para o quadro descrito por KOERNER (1983), seria a hipótese de no momento da injeção intramuscular de dexametasona, a paciente ter acusado dor no local da aplicação, obrigando o operador a complementar a anestesia local. Neste ato, pode ter ocorrido acidentalmente uma injeção intravascular da solução anestésica local (com adrenalina a 1:100.000 como vasoconstritor), precipitando as alterações cardiovasculares em questão.

Dando sequência à comparação dos dados desta pesquisa, pode-se observar que os valores médios da pressão arterial, obtidos imediatamente após a anestesia local (4ª avaliação), são maiores que aqueles observados no tempo de estudo anterior (1 hora após a medicação pré-anestésica), ou seja, a pressão sistólica aumentou de 106,82 para 118,52 mm Hg e a diastólica de 60,65 para 64,88 mm Hg, em média. Estes achados poderiam ser explicados pelo aumento do volume sistólico (VS), objetivando a manutenção de uma perfusão sanguínea tecidual adequada, obedecendo novamente à equação Débito Cardíaco = FC x VS, desde que no mesmo período a frequência cardíaca diminuiu um pouco mais (de 71 para 68,53 bpm, em média), como uma provável consequência ainda da ação farmacológica do diazepam.

Poderia se pensar em atribuir os efeitos da discreta elevação de pressão arterial observada, ao agente vasoconstritor (adrenalina a 1:200.000) contido na solução anestésica empregada nesta pesquisa. Entretanto, todas as injeções do anestésico local foram precedidas de aspiração prévia e realizadas

lentamente, procurando-se eliminar na prática as duas possíveis variáveis (injeção intravascular e superdosagem relativa). Aceito isso, os dados desta pesquisa parecem confirmar os achados de SOUZA e cols. (1988), como também os de STOLF & RANALI (1990), que não observaram alterações cardiovasculares clinicamente significativas, em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inclusos, quando se empregou a bupivacaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000.

Finalmente, quando comparados os valores médios da pressão arterial obtidos no 5º tempo de avaliação (após o término da intervenção, com o paciente em repouso), com os da 4ª avaliação (imediatamente após a anestesia local), pode-se perceber que a PA sistólica apresentou uma moderada diminuição (de 118,52 para 115,47 mmHg, em média), sendo entretanto ainda superiores aos valores médios basais, tomados antes da cirurgia. Isto sugere que talvez esteja prevalecendo ainda o mecanismo de compensação da frequência cardíaca, desde que os valores desta (66,76 bpm, em média), decaíram um pouco mais na 5ª avaliação.

Por outro lado, a PA diastólica neste mesmo momento, aumentou em média de 64,88 para 67,35 mm Hg, fato este que pode ser atribuído ao aumento da resistência capilar, em resposta à perda de volume sanguíneo dos pacientes, durante a intervenção cirúrgica.

Como pode se perceber, a dificuldade na discussão dos resultados deste trabalho pode ser atribuída aos distintos e complexos mecanismos homeostáticos de regulação da pressão arterial e frequência cardíaca, que incluem componentes de cunho emocional como puramente mecânicos.

De fato, de acordo com DOUGLAS (1988), os indivíduos têm padrões cardiovasculares diversos diante de uma situação de estresse, como esta proporcionada pela exodontia de terceiros molares inclusos. Alguns apresentam elevação do débito cardíaco (DC), com manutenção ou queda da resistência vascular periférica (RVP); outros, têm elevação da RVP com manutenção ou queda do DC, porquanto outros apresentam aumento da RVP e do DC.

Para dificultar ainda mais, vale a pena lembrar que o protocolo medicamentoso empregado nesta pesquisa incluiu a administração, quase que ao mesmo tempo, de três fármacos com ações e efeitos farmacológicos distintos. Desde que as drogas não podem ser testadas isoladamente neste modelo de

estudo, por questões clínicas e éticas, torna-se praticamente impossível atribuir as pequenas variações da PA e FC observadas a este ou aquele medicamento.

Outro aspecto que também merece um comentário, diz respeito à constatação, de acordo com os valores individuais apresentados nas TABELAS 1, 3 e 5, que nenhum dos pacientes da amostra apresentou um quadro de hipertensão arterial ou taquicardia quando tratados com os fármacos utilizados neste estudo.

Em resumo, espera-se que este trabalho tenha trazido alguma contribuição quanto à segurança clínica (relação risco/benefício) do protocolo medicamentoso empregado. Entretanto, futuros trabalhos, laboratoriais ou clínicos, poderão esclarecer algumas dúvidas aqui discutidas.

7 - CONCLUSÃO

7 - CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste trabalho, nas condições em que o mesmo foi realizado, pode-se concluir que :

- Os valores médios da pressão arterial e frequência cardíaca de pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, tratados com o protocolo medicamentoso proposto (5mg de diazepam e 4mg de dexametasona, em dose única, via oral, como medicação pré-anestésica , associada à bupivacaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000 como anestésico local), mantiveram-se dentro da faixa de normalidade biológica, durante todo o período experimental.

RESUMO

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos de uma tríade medicamentosa sobre os valores de pressão arterial sanguínea (PA) e frequência cardíaca (FC) em pacientes com indicação da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos. Para tanto foram selecionados 17 pacientes, de ambos os sexos, na faixa etária de 17 a 23 anos e normotensos, que foram tratados com o diazepam e a dexametasona, nas doses de 5 mg e 4 mg, respectivamente, 1 hora antes do procedimento cirúrgico, associadas à um anestésico local de longa duração (bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000). As avaliações de PA e FC foram realizadas em 5 tempos distintos, ou seja, na semana anterior e no dia da cirurgia, com o paciente em repouso 60 minutos após a administração do diazepam e da dexametasona, 10 minutos após a injeção do anestésico local e após o término da intervenção cirúrgica. Os resultados mostraram que os valores médios da pressão arterial sanguínea (sistólica e diastólica), bem como da frequência cardíaca, situaram-se dentro da faixa de normalidade biológica, durante todo o período experimental.

SUMMARY

SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the effects of three drugs over blood pressure and heart rate in subjects submitted to impacted third molar removal. For this purpose, 17 patients, both sex, aged between 17 and 23 years, normotensive, were selected and treated with diazepam and dexametasone by single dose of 5mg and 4mg, respectively, one hour before the surgical procedure, associated a long-lasting local anaesthetic (bupivacaine 0.5% with epinephrine 1:200,000). The blood pressure and heart rate was measured in 5 different times, a week before, on the surgery day, with patient in rest position, 60 minutes after diazepam and dexametasone administration, 10 minutes after local anaesthetic injection, and at the end of the surgery.

The results showed that the mean blood pressure (systolic and diastolic), heart rate within physiological values during the experimental phase.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, F.M. & ANDRADE, E.D. Estudo clínico comparativo de duas preparações de betametasona, sobre o edema, trismo e dor, decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. Revta paul. Odont., 14(2): 26-311, 1992.
- ANDRADE, E.D.; RANALI, J. MATTOS FILHO, T.R. Medicação pré-anestésica associada a um anestésico local de longa duração, em cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos. [no prelo].
- ARRUDA, J.V.; RANALI, J.; ANDRADE, E.D. Anestesia intra-oral dos nervos alveolar inferior e lingual. Técnica própria. Revta paul. Odont., 7(5): 40-9, 1985.
- BACKER, J.P. e cols. Use of orally administered diazepam in the reduction of dental anxiety. J. Am. dent. Ass., 108(5): 778-80, 1984.
- BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. J. Am. dent. Ass., 105: 476-81, 1982.
- BAILEY, B.M.W. e cols. A double-blind comparative study of soluble aspirin and diclofenac dispersible in the control of postextraction pain after removal of impacted third molars. Int. J. oral maxillofac. Surg., 22(4): 238-44, 1993.
- BARRETO, R.C. Estudo clínico dos efeitos da dexametasona, na hemostasia de pacientes submetidos à cirurgia do complexo buco-maxilo-facial. Piracicaba, 1993. 53 p. [Tese (doutorado) - FOP - UNICAMP].
- BEIRNE, O.R. & HOLLANDER, B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. Oral Surg., 61(2): 134-8, 1986.
- BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n.01/88, de 13/06/1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial, Brasília, 14 jun. 1988. p.10713-8.

- BURKE, S.R. The composition and function of body fluids. 2. ed. Saint Louis, Mosby, 1976. p.2.
- BURTON, A.C. Fisiologia e biofísica da circulação. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p. 142-58, 211-23.
- BYSTEDT, H. & NORDENRAN, A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. Swed. dent. J., 9: 65-9, 1985.
- CACI, F. & GLUCK, G.M. Double-blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. J. Am. dent. Ass., 93(2): 325-7, 1976.
- CHAPMAN, P.J. & Mac LEOD, A.W.G. A clinical study of bupivacaine for mandibular anesthesia in oral surgery. Anesth. Prog., 32(2): 69-72, 1985.
- CHAPNICK, P.; BAKER, G.; MUMROE, C.O. Bupivacaine anaesthesia in oral surgery. J. Can. dent. Ass., 7: 441-3, 1980.
- CLAMAN, H.N. Glucocorticosteroids I: anti-inflammatory mechanism. Hosp. Pract., 18(7): 123-6; 131-4, 1983.
- COOPER, S.A. & BEAVER, W.T. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery. Clin. Pharmac. Ther., 20: 241-50, 1976.
- CORBETT, C.E. Farmacodinâmica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. p.785.
- DIONNE, R.A.; GOLDSTEIN, D.S.; WIRDZEK, P.R. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. Anesth. Analg. curr. Res., 63: 640-6, 1984.

- DIONNE, R.A. e cols. Cardiovascular and respiratory response to intravenous diazepam, fentanyl and methohexital in dental outpatients. J. oral Surg., 39(5): 343-9, 1981.
- Di ROSA, M. e cols. Multiple control of inflammatory by glucocorticoids. Agents Actions, 17: 284-9, 1985.
- DOUGLAS, C.R. Fisiologia aplicada à prática odontológica. São Paulo, Pancast, 1982. v.1, p.501-24.
- DUNSKY, J.L. & MOORE, P.A. Long-acting local anaesthetics: a comparison of bupivacaine and etidocaine in endodontics. J. Endodont., 10(9): 457-60, 1984.
- EKENSTAN, B.; ENGER, B.; PETTERSON, G. N-alkyl prolidine and N-alkyl piperidine carboxylic amides. Acta chem. Scand., 11: 183-95, 1957.
- EPSTEIN, M. & OSTER, J.R. Hipertensão: uma abordagem clínica. Rio de Janeiro, Interamericana, 1985. p.4-5.
- FELDMAN, G. & NORDENRAN, A. Marcaine®, a new local anaesthetic: a comparative clinical trial with Carbocaine® in oral surgery. Svenska Tandläk. Tidskr., 59(12): 745, 1966.
- GERSEMA, L. & BAKER, K. Use of corticosteroids in oral surgery. J. oral maxillofac. Surg., 50: 270-7, 1992.
- GLICK, G. & BRAUNWALD, E. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of the heart. Circulation Res., 16: 363, 1965.
- GOLDSTEIN, D.S. e cols. Circulatory, plasma catecholamine, cortisol, lipid, and psychological responses to a real-life stress (third molar extractions): effects of diazepam sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. Psychosom. Med., 44(3): 259-72, 1982.

- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 8. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991. p.228-35, 278-82.
- GORENSTEIN, C.; BERNIK, M.A.; GENTIL FILHO, V. Hipnóticos e etanol. In: ZANINI, A.C. & OGA, S. Farmacologia aplicada. 4. ed. São Paulo, Atheneu, 1989. cap. 20, p.280-3.
- GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Systemic use of steroids following office oral surgery. N.Y. St. dent. J., 42: 482-5, 1976.
- HALLONSTEN, A.L. The use of oral sedatives in dental care. Acta Anaesth. Scand. 32: 27-30, 1987.
- HAYNES JUNIOR, R.S. Hormônio adrenocorticotrófico; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios córtico-supra-renais. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 8.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991. p.957-8.
- HENCH, P.S. e cols. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. Staff Meet Mayo Clin., 24: 181, 1949.
- HEPSO, H.V. e cols. A double-blind crossover study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and post-operative course after bilateral oral surgery. Eur. J. clin. Pharmac., 10: 217-25. 1976.
- HILL, C.M. e cols. Ibuprofen given pre and postoperatively for the relief of pain. Int. J. oral maxillofac. surg., 16: 420-4, 1987.
- HOLLAND, C.C. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. Br. J. oral maxillofac., 25: 293-9, 1987.
- HOOLEY, J.R. & FRANCIS, F.H. Betamethasone in traumatic oral surgery. J. oral Surg., 27: 398-403, 1969.

- JOHNSON, L.K. e cols. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. Br. J. Derm., 107 (suppl. 23): 6-23, 1982.
- JONES, E.J. & THOMAS, J.A. Farmacologia dos adrenocorticóides. In: BEVAN, J.A. Fundamentos de farmacologia. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1979. cap. 45, p.323.
- JUNQUEIRA, S.M.D.R. Influência da betametasona empregada na forma de preparações farmacêuticas distintas, sobre alguns valores de auto-hemostasia, em ratos. Piracicaba, 1992. 64p. [Tese(Doutorado - FOP - UNICAMP)].
- KOERNER, K.R. Problems with steroids. J. Am. dent. Ass., 107(22): 907-8, 1983.
- LASKIN, J.L.; WALLAGE, W.R.; DE LEO, B. Use of bupivacaine hydrochloride in oral surgery: a clinical study. J. oral Surg., 35(1): 25-9, 1977.
- Mac ARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do exercício. Rio de Janeiro, Interamericana, 1985. p. 183- 219.
- MAILLARD, P. Intérêt de la connaissance des prostaglandines, pour l'odontostomatologie, leur rôle dans l'hémostase primaire et dans l'inflammation. Acta odont. Stomat., 145,: 95-120, 1984.
- MALAMED, S.F. Handbook of local anesthesia. 2. ed. Saint Louis, Mosby, 1986.
- MELZACK, R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. Pain, 1: 277-99, 1975.
- MESSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. Oral Surg., 40(5): 594-8, 1975.
- MILAN, S.B. & GIOVANITTI, J.A. Local anesthetics in dental practice. Dent. Clin. N. Am., 28: 493-508, 1984.

- NEIDLE, E.A. & YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991. p.143-7; 149-51.
- NESPECA, J.A. Clinical trials with bupivacaine in oral surgery. Oral Surg., 42(2): 301-7, 1976.
- OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides: farmacologia e uso clínico. Folha méd., 86(3): 129-38, 1983.
- ORELAND, L. The benzodiazepines: a pharmacological overview. Acta Anaesth. Scand., 32(suppl. 88): 27-30, 1987.
- PEDERSEN, A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. Int. J. oral Surg., 14: 235-40, 1985.
- PETERSEN, J.K. Diflunisal, a new analgesic, in the treatment of post-operative pain following removal of impacted mandibular third molars. Int. J. oral Surg., 8: 102-13, 1979.
- PINI, M.C. Fisiologia esportiva. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p.82-105.
- PRICCO, D.F. & WIS, M. An evaluation of bupivacaine for regional nerve block in oral surgery. J. oral Surg., 35: 126-9, 1977.
- ROBIN, O. & VALLS, C. Enquête sur la prémédication anxiolytique en odontologie. Actual. odontostomat., 163: 579-88, 1988.
- _____. & VINARDI, H. Intérêt du diazepam (Valium) en prémédication. Revue D'odonto Stomat., Paris, 18(6): 525-31, 1989.
- ROSS, R. & WHITE, C. Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery: a preliminary report. J. oral Surg., 16: 220, 1958.

- ROWE, N.M.; CUDMORE, C.L.; TURNER, J.L. Control of pain by mefenamic acid following removal of impacted molars. Oral Surg., 51: 575-80, 1981.
- SANTOS, W. & GREGORI, C. O uso de diazepínico em cirurgias odontológicas. Revta Ass. paul. Cirurg. dent., 41(3): 162-74, 1987.
- SEYMOUR, R.A. & RAWLINS, M.D. The efficacy and pharmacokinetics of aspirin in post-operative dental pain. Br. J. clin. Pharmac., 13: 807-10, 1982.
- _____.; BLAIR, G.S.; WYATT, F.A.R. Postoperative dental pain and analgesic efficacy - Part I. Br. J. oral Surg., 21: 290-7, 1983.
- SKJELBRED, P. & LOKKEN, P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. Eur. J. clin. Pharmac., 23: 141-6, 1982.
- SOUZA, J.A. & VIEIRA, H.S. Anestesia condutiva de longa duração em cirurgia buco-maxilo. Revta bras. Odont., 41(5): 5-9, 1984.
- _____. e cols. Avaliação experimental da cardiotoxicidade anestésica. Revta Ass. paul. Cirurg. dent., 42(4): 253-5, 1988.
- SOUZA, P.M. Efeitos da betametasona sobre a glicemia de ratos normais e diabéticos-aloxânicos. Piracicaba, 1992. 54p. [Tese (mestrado) - FOP - UNICAMP].
- SPIES, T.D.; DREIZEN, S.; STONE, R. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. Oral Surg., 5: 25, 1952.
- SPINOLA, P.G. Corticosteróides. In: SILVA, P. Farmacologia. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1989. cap.88, p.768.
- STOLF, N. & RANALI, J. Avaliação comparativa da bupivacaína e lidocaína em pacientes submetidos à cirurgias de 3^{os} molares inferiores inclusos. Revta Ass. paul. Cirurg. dent., 44(3): 145-8, 1990.

- STREAM, P.S. & HORTON, C.P. Hydrocortisone in dental practice. Dent. Dig., 59: 8, 1953.
- SZMYD, L.; SHANNON, I.L.; MOHNAC, A. Control of post-operative sequelae in impacted third molar surgery. J. oral Ther. Pharmac., 1: 491-6, 1965.
- TRIEGER, N. & GILLEN, G.H. Bupivacaine anesthesia and post-operative analgesia in oral surgery. Anesth. Prog., 26(1): 20-3, 1979.
- VAN DER BIJL, P. e cols. Comparison of various physiologic and psychomotor parameters in patients sedated with intravenous lorazepam, diazepam, or midazolam during oral surgery. J. oral maxillofac. Surg., 49(7): 672-9, 1991.
- VAN DER ZWAN, J. e cols. The lower third molar and antiphogistics. Int. J. oral Surg., 11: 340-50, 1982.
- VANE, J.R. & BOTTING, R.M. The mode of actions of antiinflammatory drugs. Post-grad. med. J., 66(suppl. 4): 52-517, 1990.
- VOLPATO, M.C. & ANDRADE, E.D. Efeitos de duas formas farmacêuticas de beta-metasona sobre o processo de reparação alveolar dental. Estudo histológico em ratos. Folha med., 105(4): 205-9, 1992.
- WILLIAMSON, L.W.; LORSON, E.L.; OSBON, D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenal supression after short-term dexametasona therapy for oral surgical procedures. J. oral Surg., 38: 20- 8, 1980.
- WOOD, N. & SHEIKH, A. Midazolam and diazepam for minor oral surgery. Br. dent. J., 160(1): 9-12, 1986.

f. 1219

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

ANEXOS

ANEXO 1

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA - UNICAMP
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - ÁREA DE FARMACOLOGIA

INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PESQUISA CLÍNICA

VOLUNTÁRIO: _____

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo professor JOÃO MIGUEL DE BARROS ABRAHÃO e professor EDUARDO DIAS DE ANDRADE, objetivando formar acordo por escrito mediante o qual o indivíduo, objeto de pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

I - TÍTULO DO TRABALHO EXPERIMENTAL

"Estudo dos efeitos de uma medicação pré-anestésica, associada a um anestésico local de longa duração sobre a pressão arterial e frequência cardíaca em pacientes submetidos a cirurgia de terceiros molares mandibulares inclusos".

II - OBJETIVO

Avaliar os efeitos do Diazepam (5mg) e da Dexametasona (4mg) - via oral, em associação com a Bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000, sobre a pressão arterial em pacientes normotensos que são submetidos a cirurgia de terceiros molares mandibulares inclusos.

III - JUSTIFICATIVA

A eficácia do Diazepam e da Dexametasona, como medicação pré-anestésica, objetivando controlar a ansiedade e as manifestações inflamatórias decorrentes da cirurgia de terceiros molares mandibulares inclusos, se encontra bem documentada na literatura. Da mesma forma, ensaios clínicos com a Bupivacaína (anestésico local de longa duração) tem apresentado excelente

resultado quanto a seus efeitos específicos e à sua tolerância. Procurar-se-a confirmar a hipótese de que estes medicamentos em associação, não alteram significativamente os valores de pressão arterial e frequência cardíaca de pacientes clinicamente saudáveis.

IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Serão selecionados pacientes com indicação para remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, que não apresentem nenhuma condição de ordem local ou sistêmica que contraindique o uso dos medicamentos em estudos, ou interfira na avaliação dos parâmetros propostos.

A pressão arterial e frequência cardíaca serão tomadas em 5 momentos distintos, fazendo-se 3 aferições e posterior média aritmética que será a medida padrão.

- 1) No dia da entrevista, após 5 minutos de repouso;
- 2) Na chegada do paciente, respeitando-se o repouso de 5 minutos;
- 3) Um hora após a medicação com Diazepam e Dexametasona, ainda no pré-operatório;
- 4) Dez minutos após a aplicação do anestésico local;
- 5) Cinco minutos após o término da intervenção cirúrgica.

V - DESCONFORTO OU RISCOS ESPERADOS

Ao contrário, espera-se que o paciente tenha um maior conforto no trans e no pós-operatório, devido às propriedades ansiolíticas e antiinflamatórias dos medicamentos empregados.

Possibilidade remota de efeitos colaterais indesejáveis.

VI - BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

Desde que este esquema terapêutico tem sido empregado com muito sucesso nas intervenções cirúrgicas odontológicas (exodontia terceiros molares inclusos), espera-se que este trabalho proporcione uma segurança ainda maior ao cirurgião-dentista quando optar pelo uso clínico destes fármacos.

VII - IINFORMAÇÕES

O voluntário tem a garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida à cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Também os pesquisadores supra-citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

VIII - RETIRADA DO CONSENTIMENTO

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

IX - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu _____,
certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido(a) de todos os itens pelos professores JOÃO MIGUEL DE BARROS ABRAHÃO e EDUARDO DIAS DE ANDRADE, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, eu autorizo a execução do trabalho de pesquisa, exposto acima, em mim.

Piracicaba, _____ de _____ de 199__.

Nome : (legível) _____ R.G.: _____

ASSINATURA : _____

ANEXO 2

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA - UNICAMP
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - ÁREA DE FARMACOLOGIA
PROTOCOLO DE PESQUISA

NOME _____
SEXO _____ IDADE _____ COR _____ ESTADO CIVIL _____
END. RES. _____ BAIRRO _____ TEL. _____
END. COM. _____ BAIRRO _____ TEL. _____
PROFISSÃO _____ OCUPAÇÃO _____
NACIONALIDADE _____ NATURALIDADE _____

CIRURGIA REALIZADA EM ___/___/___ ELEMENTO DENTÁRIO 38 48

OPERADOR _____

INÍCIO _____ h TÉRMINO _____ h DURAÇÃO _____

OBS. _____

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA

PRESSÃO ARTERIAL (mmHG)

FREQUÊNCIA CARDÍACA (bat/min)

	SIS	DIAS	
1 ^a	a _____	_____	1 ^a _____
	b _____	_____	2 ^a _____
	c _____	_____	3 ^a _____
\bar{x}	_____	_____	\bar{x} _____
2 ^a	a _____	_____	1 ^a _____
	b _____	_____	2 ^a _____
	c _____	_____	3 ^a _____
\bar{x}	_____	_____	\bar{x} _____
3 ^a	a _____	_____	1 ^a _____
	b _____	_____	2 ^a _____
	c _____	_____	3 ^a _____
\bar{x}	_____	_____	\bar{x} _____
4 ^a	a _____	_____	1 ^a _____
	b _____	_____	2 ^a _____
	c _____	_____	3 ^a _____
\bar{x}	_____	_____	\bar{x} _____
5 ^a	a _____	_____	1 ^a _____
	b _____	_____	2 ^a _____
	c _____	_____	3 ^a _____
\bar{x}	_____	_____	\bar{x} _____

OBS. _____

ANAMNESE

HISTÓRIA DENTAL

1. EXPERIÊNCIA COM ANESTÉSICOS LOCAIS _____
2. EXPERIÊNCIAS EM CIRURGIAS BUCAIS _____
3. HÁBITOS HIGIÊNICOS BUCAIS _____

HISTÓRIA MÉDICA: *PARA MULHERES: GRAVIDEZ? ___ QUANTOS MESES? ___
ÚLTIMO DIA DO CICLO MENSTRUAL ___ CICLO ___ DIAS

1. TRATAMENTO ATUAL. QUAL? _____
QUANTO TEMPO _____
2. ESTÁ TOMANDO MEDICAMENTO? (ANTIBIÓTICO, ANALGÉSICO, ANTICONCEPCIONAL, ETC.), OU OUTROS? _____
3. TEM HISTÓRIA DE ALERGIA OU DOENÇA DE FUNDO ALÉRGICO?

4. DOENÇA DE INFÂNCIA: _____
5. DOENÇAS GRAVES: (CARDIOPATIA, HEPATITE, DIABETES, EPILEPSIA, ANEMIA, GASTRITE, ÚLCERAS GASTRINTESTINAIS, NEFRITE, TUBERCULOSE, SÍFILIS, DOENÇA DE CHAGAS, FEBRE REUMÁTICA, HIPERTENSÃO ARTERIAL) OUTRAS? _____
6. SOFREU ALGUMA CIRURGIA? _____ QUANDO? _____ QUAL? _____
7. RECEBEU SANGUE ATRAVÉS DE TRANSFUÇÃO? _____ QUANDO? _____
8. HÁBITOS NOCIVOS (FUMO, PSICOTRÓPICOS) _____
9. ANTECEDENTES FAMILIARES _____