

SELEM CHAIN HAKMI

ESTUDO DE UMA ASSOCIAÇÃO ANALGÉSICA/TRANQUILIZANTE
(ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E DIAZEPAM) EM CIRURGIAS
ODONTOLÓGICAS (EXODONTIA SIMPLES E TERCEIROS
MOLARES INCLUSOS)

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do grau de Mestre
em Odontologia - Área de Farmacologia, Anes-
tesiologia e Terapêutica.

*Este exemplar foi devolvido/corrigido conforme resolução
CCP 05/036/83
Piracicaba 20,04,88*

PIRACICABA

- 1988 -

H127e

9493/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles
que se ocupam da maravilhosa arte de adquirir
e transmitir conhecimentos e que, em qualquer
circunstância, exercem-na com humildade,
dignidade e trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a **Maria de Lourdes Garboggini da Gama**

Professora Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, do Departamento de Ciências Fisiológicas da FOP-UNICAMP;

Orientadora deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **Samir Tufic Arbex**

Professor Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, do Departamento de Ciências Fisiológicas da FOP-UNICAMP;

Coordenador Geral dos Cursos de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP.

Ao Prof. Dr. **Ennes Macari de Abreu**

Professor Titular da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, do Departamento de Diagnóstico Oral da FOP-UNICAMP.

Ao Prof. Dr. João Leonel José

Professor Livre Docente da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, do Departamento de Ciências Fisiológicas da FOP-UNICAMP.

Ao Sr. Nelson Nascimento

Assistente Social do Setor Médico da FOP-UNICAMP.

Aos demais Professores e Funcionários da

Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, do Departamento de Ciências Fisiológicas da FOP-UNICAMP.

Ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento da Ciência e Tecnologia (CNPq)

SUMÁRIO

	página
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
3. PROPOSIÇÃO	29
4. MATERIAL E MÉTODO	30
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÃO	49
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. INTRODUÇÃO

A Odontologia, entre as ciências da saúde, é a que mais está associada com ansiedade, medo e dor.

O medo pode ser desenvolvido pela exposição direta à experiência traumática, isto é conhecido como condicionamento aversivo; ou pode ser adquirido pela observação da dor e reações de medo de outras pessoas expostas ao estímulo aversivo, sem experiência própria de trauma.

Quando o aumento do medo atinge um grau elevado e o comportamento do indivíduo é liderado pela situação de medo, fugindo ao seu controle voluntário, dizemos que se instalou uma fobia. Quando uma pessoa adquire uma reação fóbica para um determinado estímulo, desenvolve-se um mecanismo psicológico de defesa contra este estímulo e situações similares.

Um estudo com pessoas ansiosas mostrou que 46% eram medrosas ao tratamento dentário, proporção superada apenas pelo câncer (HALL et al., 1983).

É bem documentado que as visitas ao dentista causam muita ansiedade em uma grande parte da população. Pesquisas mostram que de 6% a 14% entre as pessoas que apresentam medo ao tratamento dental, o medo é tanto que elas evitam completamente ir ao dentista.

Mesmo para aquelas que procuram os cuidados dentários, a ansiedade é considerada a maior razão para desmarcar a consulta ou não comparecer.

Dentre as pessoas que apresentam medo ao tra

tamento dentário, a maioria teve experiência desagradável com este tipo de tratamento, anteriormente.

Outro fator etiológico no medo à dor dental é a diferença individual quanto a tolerância à dor. Também é importante a presença na família de pessoas com experiências desagradáveis com relação ao tratamento dentário.

Os tradicionais procedimentos da psicologia comportamental e a sistemática dessensibilização podem efetivamente reduzir o medo ao tratamento dentário e promover visitas regulares ao dentista.

Muitos pacientes têm se beneficiado de um agente farmacológico para reduzir a ansiedade (BACKER, 1984).

A ansiedade dos pacientes odontológicos era maior do que a daqueles que seriam submetidos a cirurgias maiores.

Nos últimos anos, produtos farmacêuticos foram desenvolvidos para uso no campo médico e têm encontrado uso em odontologia para técnica de controle da dor e da ansiedade.

Estudos prévios nos têm mostrado que a ansiedade pré-operatória é seriamente maior que um estado psicológico normal e que esta ansiedade permanece através do período operatório e além.

A combinação de um analgésico e um sedativo fornece um duplo efeito na dor-ansiedade que se segue aos procedimentos cirúrgicos (WILLIAMS, 1975).

A complicação mais comum de uma pessoa que procura o tratamento dentário é a dor. Consequentemente, a prioridade no tratamento é o alívio da dor; a dor é uma sen

sação desagradável e uma experiência emocional quase sempre com real potencial de danificação de tecido (TEREZHALMY & RYELA, 1984).

Determinados grupos de pesquisadores que estudam a concepção da dor e procuram sua origem e manifestações, sugerem duas visões na observação da dor.

A primeira observação mostra que a percepção da dor na mente de um indivíduo pode sofrer influência e modificações relativas ao seu estado psicológico. Por exemplo, a ansiedade do paciente age intensificando a percepção da dor.

A segunda observação, de forma inversa, mostra que a dor pode causar alterações no estado psicológico do indivíduo, ou seja, na sua psique.

Conseqüentemente, é esperado que a combinação sedação/analgesia seja mais eficaz do que a sedação ou a analgesia sozinhas. A combinação sedação/analgesia seria mais eficaz na redução da percepção da dor do que a analgesia sozinha (UPTON, 1979).

CÔNSCIO-SEDAÇÃO EM ODONTOLOGIA (MONHEIN)

Não há dúvida de que a grande maioria dos casos executados no consultório dentário pode ser manipulada satisfatoriamente, através do uso apenas de analgésico regional. Isto é verdadeiro, quer a intervenção envolva apenas técnicas de restauração de rotina, quer envolva alguma cirurgia. Em alguns casos, entretanto, é obrigatório o em-

prego da anestesia geral para enfrentar e completar o tratamento dentário.

Conquanto muitos casos necessitem do emprego da anestesia geral, o autor acredita que, com raras exceções, qualquer intervenção dentária possível de ser realizada no consultório dentário pode ser controlada sem o uso da mesma, pela adoção de diferentes técnicas de "côncio-sedação".

. OBJETIVOS E FILOSOFIA DA CÔNCIO-SEDAÇÃO

1. O paciente deve estar bem disposto. O principal objetivo das técnicas de côncio-sedação é alterar a disposição do paciente, de tal modo que uma intervenção em odontologia, antes recusada psicologicamente pelo paciente, torne-se prontamente aceita. Com este objetivo em mente, muitos pacientes que deixam de procurar os cuidados dentários devido ao temor ou apreensão ou porque requerem anestesia geral, podem receber tratamento num estado relaxado, confortável e seguro.

Deve-se ter em mente que a técnica sedativa não está sendo empregada para controlar ou eliminar a dor da intervenção. O objetivo da sedação é eliminar o temor e apreensão e, assim, auxiliar no controle da reação à dor. O controle da reação dolorosa será obtido pelo emprego criterioso da analgesia regional.

2. O paciente deve continuar cooperando.

Quando se emprega analgesia regional para o controle da dor da operação, é imprescindível a cooperação

do paciente. Entretanto, quando o paciente temeroso foi acalmado e seu comportamento alterado, como foi relatado, sua cooperação será muito maior.

3. O limiar da dor deve ser elevado.

Mesmo quando o dentista está confiando na analgesia regional para o controle da dor operatória, deve tirar partido da escolha de medicamentos para a sedação, que elevem também o limiar da dor ao nível do sistema nervoso central.

4. Todos os reflexos protetores devem permanecer ativos. No estado de consciência, o paciente manterá suas vias de passagem de ar livres de secreções durante todo o tempo.

A possibilidade de obstrução aérea por tecidos moles, como ocorre quando há perda de consciência, está ausente. Além disso, a presença dos reflexos para o sistema circulatório impedirá que o paciente se torne hipóxico ou hiperbárico.

Reflexos intactos para o sistema circulatório manterão a função deste sistema dentro dos limites normais.

5. Devem ocorrer apenas pequenos desvios nos sinais vitais do paciente. Como todos os reflexos protetores se mantêm ativos, como já foi confirmado antes, a fisiologia do paciente não é alterada na mesma intensidade vista no estado de inconsciência.

Com dose e frequência de administração de medicamentos apropriados, podem ocorrer diminutas alterações nos sinais vitais de uma pessoa (dentro dos limites da nor-

malidade) que estava previamente temerosa ou apreensiva, e é então acalmada. O efeito calmante produzido pode, consequentemente, resultar no abaixamento da frequência do pulso e pressão sanguínea, que estavam elevados devido ao estado de apreensão do paciente.

6. Deve haver um certo grau de amnésia.

Dependendo das doses e drogas empregadas, pode ocorrer a amnésia que, quando desejada, é facilmente obtida. Em nenhum momento deve-se levar o paciente à inconsciência com o objetivo de produzir amnésia.

Mais uma vez deve ser enfatizado que o objetivo da cõnscio-sedação não é o controle da dor operatõria. A dor desta natureza deve ser controlada pela analgesia regional. O estado de cõnscio-sedação serã obtido com a associação de sedativos com o controle adequado da percepção dolorosa. Com frequência, o dentista inexperiente tenta compensar sua deficiência na técnica de analgesia regional, aumentando a dose do sedativo e, assim, está colocando o paciente além do estado de sedação. Esta é uma condição perigosa, especialmente para aqueles sem treinamento, experiência, pessoal e equipamentos suficientes para controlar a situação (Monheim).

O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Na Inglaterra, na metade do século XVII, o reverendo Edmund Stone descreveu ao presidente da Royal Society o sucesso da casca do salgueiro na cura da malária. O princípio ativo era um glicosídeo amargo chamado salicina, cuja hidrólise fornece álcool salicílico e glicose (descoberto por Laroux, 1827).

Piria (1838) preparou ácido salicílico a partir de salicina.

Dreser (1889) introduziu na prática médica o ácido salicílico, cuja síntese foi conseguida pela Bayer, em 1897.

MECANISMO DE AÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS SEMELHANTES À ASPIRINA

Em 1971, VANE e col. e SMITH & WILLIS demonstraram que baixas concentrações de aspirina e indometacina inibiram a produção de prostaglandinas.

O ácido graxo aracdônico é o precursor na síntese da prostaglandina.

A primeira enzima ciclisa e oxigena o ácido aracdônico para formar o endoperóxido instável PGG₂. Etapa catalizada pela enzima ciclo-oxigenase, que é inibida pelas substâncias semelhantes à aspirina.

Nos anos subsequentes os seguintes pontos importantes foram estabelecidos:

- 1) Todos os tipos de células estudadas de ma

míferos (com possível exceção dos eritrócitos) têm enzimas microssomais para a síntese de prostaglandinas.

2) As prostaglandinas são sempre liberadas quando as células são lesadas e estão presentes no exudato inflamatório. Todas as evidências disponíveis indicam que as células não armazenam prostaglandinas e, assim, sua liberação depende de nova síntese.

3) Todas as substâncias semelhantes à aspirina inibem a biossíntese e a liberação de prostaglandinas nas células testadas.

4) De modo geral, outras substâncias não afetam a biossíntese de prostaglandinas.

Derivados do ácido salicílico:

a) ésteres do ácido salicílico: substituição no grupo carbonila;

b) ésteres salicilados de ácidos orgânicos : substituição no OH.

Exemplo: aspirina é um éster do ácido acético.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA ASPIRINA E SEMELHANTES

. ANALGESIA

As substâncias semelhantes à aspirina são analgésicos moderados e eficazes contra dor de pequena ou moderada intensidade. O tipo da dor é importante: em algumas

circunstâncias, como na dor crônica pós-operatória, a aspirina pode ser superior aos analgésicos opiáceos.

BEECHER (1957) observou que as substâncias semelhantes à aspirina são mais eficazes contra dor patológica do que dor experimental.

KARIM (1971) observou que doses de miligramas de prostaglandinas, aplicadas em mulheres por via intramuscular ou subcutânea para induzir aborto, causaram intensa dor local.

As prostaglandinas também podem causar cefaléias e dor vascular quando dadas por via intravenosa, no homem.

Baixas concentrações de prostaglandinas são capazes de provocar um estado de hiperalgia, no homem.

A ação analgésica da morfina é central, enquanto que trabalhos de LIM e cols. (1964) mostraram que a aspirina atua de modo periférico. Assim, por prevenir a síntese e a liberação de prostaglandinas na inflamação, a aspirina pode impedir a sensibilização dos receptores dolorosos à estimulação mecânica e a outros mediadores.

RANDALL-SELITTO (1957), através de um teste, afirmaram que "a aspirina é ineficaz como analgésico em tecido não inflamado".

A maioria dos dados é consistente com o pressuposto de que a aspirina apenas é eficaz como analgésico em condições patológicas ou modelos experimentais nos quais as prostaglandinas sejam sintetizadas no local. Exemplo: dor surda e latejante da inflamação.

Observações:

- a) aspirina não influi na dor ou hiperalgia causada por ação direta das prostaglandinas;
- b) eficaz em dores de baixa intensidade circunscritas ou disseminadas;
- c) eficaz em dores leves e moderadas;
- d) apresenta efeito máximo inferior aos opiáceos;
- e) não leva à tolerância ou ao vício;
- f) efeito tanto periférico quanto no SNC, provavelmente a nível hipotalâmico (não causam distúrbios mentais, hipnose ou alterações em sensações que não a dor).

. ANTITERMIA

A febre pode ser resultado de infecção ou de uma sequela de lesão tissular, inflamação, rejeição de enxerto, malignidade, ou de outros estados.

Uma enfermidade de microrganismos pode causar febre. Existem evidências de que endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos provenientes da parede celular) agem estimulando a biossíntese e a liberação de neutrófilos e outras células de um pirogênio endógeno, uma proteína com PM entre 10.000 a 20.000 daltons. Uma vez liberado para dentro da circulação geral, o pirogênio endógeno aparentemente passa para o SNC e estimula a liberação de prostaglandinas provenientes de locais distintos situados no cérebro, que provavelmente incluem a área pré-óptica hipotalâmica.

É esse último estágio que é sensível a substâncias semelhantes à aspirina.

A maioria das prostaglandinas é pirogênica.

A temperatura corporal é mantida pelo equilíbrio entre produção e perda de calor, regulação feita pelo hipotálamo. A produção de calor não é inibida, mas a perda é maior pelo aumento do fluxo sanguíneo e da sudorese.

O efeito antipirético dos salicilatos é habitualmente rápido e eficaz; também aumentam o consumo de oxigênio e a taxa metabólica. Em doses tóxicas, têm efeito pirético que resulta em sudorese aumentando a desidratação.

. AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA

Segundo ROBBINS (1986), as prostaglandinas são liberadas por uma multidão de agressões mecânicas, térmicas, químicas, bacterianas e outras e contribuem de modo importante para a gênese de sinais e sintomas do processo inflamatório.

Conforme FLOWER et al. (1983), em caso de injúria da membrana celular ocorre ativação de enzimas como a fosfolipase A₂, uma diesterase que libera o ácido aracídico, o qual serve de substrato de enzimas sintetizadoras de prostaglandinas.

Algumas das ações exercidas pelas prostaglandinas sobre os fenômenos da inflamação são: vasodilatação, causando eritema; aumento da permeabilidade capilar; potencializa a ação da histamina e bradicinina e outras.

A aspirina e semelhantes, pela inibição da biossíntese e liberação das prostaglandinas, têm razoável ação antiinflamatória.

. AÇÃO SOBRE A RESPIRAÇÃO

Os salicilatos estimulam a respiração direta e indiretamente.

Doses terapêuticas aumentam o consumo de O_2 e a produção de CO_2 ; este efeito ocorre primariamente no músculo esquelético e ocorre pelo não acoplamento da fosforilação oxidativa, induzido pelos salicilatos. A produção de CO_2 estimula a respiração.

. EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Doses terapêuticas: fase inicial - alcalose respiratória; eliminação de bicarbonato de sódio e potássio pelos rins. O pH volta ao normal (alcalose respiratória compensada).

Doses tóxicas: combinação de acidose metabólica e respiratória. A depressão respiratória faz com que a produção aumentada de CO_2 sobrepuje sua excreção alveolar. Aumenta o PCO_2 e diminui o pH sanguíneo. Como a concentração de bicarbonato de sódio está baixa-acidose.

A depressão vasomotora prejudica a função renal, causando um aumento de ácidos fortes de origem metabólica.

. EFEITOS GASTROINTESTINAIS DOS SALICILATOS

O uso de salicilatos pode resultar em:

- . desconforto epigástrico, náuseas e vômitos;
- . úlcera péptica;
- . hemorragia intestinal.

a) Os salicilatos destroem a barreira normal da mucosa gástrica contra uma difusão retrógrada de H e outros íons, causando lesão dos capilares submucosos, com necrose e sangramento.

b) Redução na formação de PGI_2 , que inibe a secreção do ácido do estômago e regula o fluxo sanguíneo.

. EFEITOS SOBRE O SANGUE

Ingestão de aspirina causa um nítido prolongamento do tempo de sangramento.

Dose única de 0,65g duplica o tempo de sangramento médio de pessoas normais de 4 a 2 dias.

Os salicilatos agem na ação normal das plaquetas, impedindo sua agregação normal, pois previnem a formação de tromboxânico A_2 (TXA_2) - potente agente agregador.

Cientistas da "FDA - Food and Drug Administration" - acabam de concluir, após a observação de sete estudos multicêntricos, envolvendo mais de onze mil pacientes, que a aspirina apresenta efeito útil na prevenção de deterioração da cardiopatia isquêmica por trombose intracoronária, pois inibe a agregação plaquetária, fator importante na

precipitação do infarto agudo do miocárdio, da angina ins_utável e da morte súbita (Rev. Bras. Clin. Terap., Seção Pí_lulas, Vol. XV, CT nº 3, p. 40, março/86) (Sem autor).

. FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO (REVISÃO FEITA POR DAVISON, 1971)

Absorção:

Os salicilatos ingeridos por via oral são absorvidos rapidamente, parte pelo estômago, mas principalmente pela parte inicial do intestino delgado.

Se o pH está elevado o salicilato é mais ionizado; isto tende a diminuir a velocidade de absorção; entretanto, também aumenta a solubilidade do salicilato, aumentando sua absorção.

Concentrações apreciáveis são encontradas no plasma após 30 minutos, após dose única; o valor mais alto é atingido em cerca de duas horas.

Distribuição:

Os salicilatos são distribuídos através da maior parte dos tecidos corporais e líquidos transcelulares, principalmente por processos passivos dependentes do pH. Por exemplo, ele pode ser detectado nos fluidos: sinovial, espi_nhal e peritoneal, e na saliva e no leite.

Atravessam a barreira hemato-encefálica de modo lento, pois grande fração da substância está sob a forma ionizada. Atravessam a barreira placentária prontamente.

Apenas traços estão presentes no suor, bilis e fezes.

. BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO

A biotransformação tem lugar em muitos tecidos, mas particularmente no retículo endoplasmático e mitocôndrias hepáticas.

Os salicilatos são excretados principalmente pelos rins. A alcalinização da urina provoca maior ionização, facilitando sua eliminação.

A meia vida plasmática da aspirina é cerca de 15 minutos; do salicilato é de duas a três horas em doses baixas e 15 a 30 horas para doses elevadas.

. RESUMO DOS EFEITOS TÓXICOS DOS SALICILATOS

- . Hipersensibilidade;
- . Erupção dermatológica acneiforme;
- . Sintomas gastrointestinais;
- . Fenômenos hemorrágicos;
- . Encefalopatias.

BENZODIAZEPÍNICOS

São classificados por Otto Muller como tranquilizantes menores ou ataráxicos.

Sua principal função é diminuir tensões e acalmar o indivíduo.

Conforme HARVEY (1983), os compostos deste tipo foram inicialmente sintetizados na década de 30. O primeiro benzodiazepínico bem sucedido foi o clordiazepóxido (Laboratórios Roche, no final da década de 50).

Em sua ordem de introdução, eles são o clordiazepóxido, o diazepam, o oxazepam, o clorazepato, o lorazepam e o prazepam.

. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O clordiazepóxido e o diazepam podem ser considerados medicamentos protótipos para sua classe. Eles alcançaram amplo uso como agentes ansiolíticos.

. AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Todos os efeitos resultam da ação no SNC, afetam a atividade em todos os níveis; algumas estruturas são afetadas de forma mais extensa do que outras, como a formação reticular do mesencéfalo.

Não deprimem o SNC de forma difusa como os barbituratos, etanol e anestésicos gerais.

Todos os benzodiazepínicos apresentam o mesmo perfil farmacológico, com exceção do efeito anticonvulsivante e analgésico de alguns.

O diazepam é o único seletivamente analgésico em camundongos. No homem provoca analgesia transitória após aplicação endovenosa; foram observadas interações com os efeitos de diversos analgésicos, o mecanismo é desconhecido.

Os benzodiazepínicos aumentam as horas de sono, promovem sono profundo e restaurador.

Em procedimentos de conflito por punição, os benzodiazepínicos reduzem muito os efeitos supressores da punição.

. LOCAIS E MECANISMOS DE AÇÃO SOBRE O SNC

Os benzodiazepínicos agem seletivamente sobre as vias neuronais polissinápticas e não monossinápticas do SNC.

A ação consiste basicamente na inibição pré-sináptica, embora em alguns locais possa ocorrer inibição pós-sináptica. A inibição pré e pós-sináptica se assemelha a do ácido gama-aminobutírico (GABA).

O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos está ligado ao metabolismo do GABA, pois apresenta inibição nos mesmos locais e suas ações são bloqueadas pela biculina e picrotoxina, que são antagonistas do GABA.

. AÇÃO NOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO

O diazepam, em uma dose intravenosa de 5 a 10 mg, causa uma ligeira diminuição na respiração, na pressão arterial e volume de sístole ventricular esquerda. Os efeitos são mínimos; em doses terapêuticas é improvável qualquer problema.

"Doses pré-anestésicas de diazepam e flurazepam deprimem ligeiramente a ventilação alveolar e causam acidose respiratória" (RAO et al., 1973).

. TRATO GASTROINTESTINAL

Não há evidências de ação direta.

. ABSORÇÃO, DESTINO E EXCREÇÃO

Por via oral, o diazepam é um dos benzodiazepínicos mais rapidamente absorvido, alcançando concentrações de pico em cerca de 1 hora em adultos e de 15 a 30 minutos em crianças.

A maioria dos benzodiazepínicos se liga a proteínas plasmáticas (85 a 95%).

O pico secundário na concentração plasmática do diazepam é de seis a doze horas, devido à recirculação hepática-entérica.

A meia vida distributiva (alfa) do diazepam é de cerca de 2,5 horas, enquanto a meia vida de eliminação

(beta) é de cerca de 1,5 dias.

A maioria dos benzodiazepínicos usados no tratamento da ansiedade é convertida a metabólitos ativos. A maioria destes é produto da atividade enzimática microsossomal hepática que leva a produtos N-desalquilados ou oxidados de outra maneira.

Os recém-nascidos prematuros e os idosos podem ter meias vidas para o diazepam, que são três a quatro vezes mais longas do que aquelas para adultos jovens (20-90 horas).

A maioria dos benzodiazepínicos tem sua meia vida aumentada em pacientes com cirrose e hepatite virótica.

A maioria dos benzodiazepínicos é excretada quase inteiramente na urina e na forma de metabólitos oxidados e conjugados ao glicuronídeo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo procuraremos sintetizar, especificamente, as referências bibliográficas que conseguimos encontrar a respeito do assunto e interesse do nosso trabalho.

WILLIAMS (1975) realizou um estudo para verificar a eficácia do diazepam na redução da ansiedade pré-operatória em mulheres jovens que seriam submetidas a cirurgias. Dose: 10 mg EV à tarde e 10 mg EV na manhã da cirurgia.

As pacientes receberam, pelo método duplo-cego, diazepam ou placebo no pré-operatório. A ansiedade pré-operatória foi medida por um teste de condutância de ansiedade na pele (SCAT).

Esta técnica, o SCAT, consiste em ir administrando ao paciente, por via endovenosa, pequenas doses de tiopental sódico a 2,5%, e com eletrodos fazer uma medida nos pontos onde a pele se torna espontaneamente galvanizada. A quantidade de tiopental calculada em mg/cm administrada para a indução dos pacientes foi mostrada ser significativamente correlacionada ao nível de ansiedade dos pacientes.

Os escores do questionário de escala de ansiedade permitiram que os grupos de pacientes que receberam diazepam ou placebo fossem subdivididos em subgrupos de alta e baixa ansiedade.

A análise do SCAT para os dois subgrupos mostrou que o diazepam não só reduziu a ansiedade do subgrupo de alta ansiedade para o nível do subgrupo de baixa ansieda

de, mas também eliminou a excessiva quantidade de tiopental necessária para a indução de pacientes altamente ansiosos.

SCHWEDA (1978), do Departamento de Pesquisas Clínicas F. Hoffman-La Roche, Basiléia, Suíça, em ensaio multicêntrico envolvendo 14 centros de estudos clínicos em 7 países, estudou o efeito analgésico de comprimidos que encerravam 600 mg de ácido acetilsalicílico e 2 mg de diazepam.

Trataram-se ao todo, em regime ambulatorial e hospitalar, 310 pacientes acometidos de dores de diversas origens e localizações. A dose diária esteve compreendida entre os limites de 1 a 9 comprimidos e a duração do tratamento entre 1 e 170 dias. A maioria do tratamento durou de 1 a 3 semanas, na dose de 2 a 4 comprimidos por dia.

O medicamento produziu bom resultado em 211 casos (68,1%) e resultado regular em 63 casos (20,3%), tendo sido insatisfatório em 36 casos (11,6%). Excetuando-se os casos de dores muito intensas, os bons resultados chegam a 91% (75% de grande alívio e 16% de alívio moderado). Destacam-se os bons resultados em reumatismo de partes moles, dores de cabeça e dores de dente. A tolerabilidade foi excelente em 219 casos, nos quais não ocorreu efeito secundário algum. Dos 23 casos de tolerabilidade considerada insatisfatória só foi preciso interromper o tratamento em 7 casos (2,2%). Os efeitos indesejáveis consistiram em sonolência, vertigem, náusea, vômito e indisposição gástrica.

Não se observaram variações significativas nas constantes fisiológicas do sangue, urina e função hepática.

LORETAN (1978), do Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Maria Visp., Suíça, relatou em dois estudos abertos e um duplo-cego, em que utilizou as associações RO-5-0033/601/602 (600 mg de ácido acetilsalicílico + 5 mg de diazepam e 2 mg de diazepam, respectivamente) em 86 pacientes. Doze pacientes receberam o preparado RO-5-0033/601 e 44 o preparado RO-5-0033/602. A pesquisa duplo-cego reuniu os 30 pacientes restantes.

Pesquisou-se a eficácia do preparado, principalmente em relação ao alívio e supressão da dor em pacientes com doenças predominantemente vertebrais. A tolerância e as condições de uso foram estudadas em um grupo heterogêneo de pacientes.

O ensaio clínico da associação revelou que no tratamento de estados dolorosos vertebrais ou outros estados dolorosos pós-operatórios o preparado é eficaz.

Como efeitos secundários, pode-se esperar, por vezes, a ocorrência de sedação acentuada ou de ligeiras manifestações de reação gastrointestinal. Da mesma forma, pode-se considerar a possibilidade de surgirem os conhecidos efeitos secundários de cada um dos componentes separadamente, embora tais efeitos não tenham sido observados nessa série de casos.

Os efeitos secundários observados com o emprego de RO-5-0033/601 puderam ser evitados pela redução da dose de 5 mg para 2 mg de diazepam por comprimido, sem perda da eficácia contra a dor.

Resta ainda esclarecer se *in vivo* existe uma ação potencializadora, já que *in vitro* as pesquisas permi-

tem admitir o acerto dessa hipótese, embora ainda não tenha podido ser confirmada até o presente.

UPTON (1979) realizou um estudo para avaliar a eficácia da combinação sedação/analgesia em comparação com a analgesia e a sedação separadamente. A combinação usada foi Synalgos: contém APC (194,4 mg de aspirina, 162 mg de fenacetina e 30 mg de cafeína) mais 6,25 mg de promethazine hydrochloride (Phenergin) por cápsula.

Os objetivos do estudo eram:

1) Determinar se a combinação APC - Phenergin em doses de duas cápsulas é mais eficaz do que o Phenergin sozinho e mais eficaz do que o placebo na suavização do nervosismo ou inquietação pós-operatório.

2) Comparar a eficácia da combinação APC-Phe nergin em doses de duas cápsulas com APC sozinho, Phenergin sozinho e placebo na redução da dor pós-operatória de cirur gias orais (dentária).

Foram escolhidos 149 pacientes que foram sub metidos à remoção similar bilateral de dentes terceiros mo lares, na clínica da Universidade de Michigan.

O estudo utilizou o método duplo-cego, utili zando um tipo de cápsula para o primeiro lado e o segundo tipo de cápsula para o segundo lado.

Os resultados mostraram que para todos os pa râmetros de "dor", a combinação APC-Promethazine foi signi ficantemente mais eficaz do que o Phenergin sozinho ou o placebo.

Não havia diferença entre APC-Promethazine e

o APC sozinho. Em relação à redução da ansiedade, a combinação APC-Promethazine foi significativamente melhor do que o Promethazine sozinho e o placebo. Não houve diferença significativa entre a combinação APC-Promethazine e APC sozinho.

O fato de que o APC sozinho foi tão eficaz como a combinação APC-Promethazine na redução da dor não era esperado, e a explicação talvez seja que uma dose clínica inadequada de Promethazine foi usada, e também foi insignificante a diferença entre APC-Promethazine e APC sozinho na redução da ansiedade.

Na conclusão o autor prossegue: a combinação de um analgésico e um sedativo fornece um duplo efeito na dor-ansiedade que se segue aos procedimentos cirúrgicos. Por ser eficaz a combinação deve conter quantidades clinicamente ativas de cada agente.

SEYMOUR e RAWLINS (1982) realizaram um estudo duplo-cego para verificar a eficácia e farmacocinética da aspirina na dor do pós-operatório de terceiros molares inferiores impactados.

Utilizaram 12 pacientes adultos com evidência clínica e radiográfica de simetria bilateral de terceiros molares inferiores impactados, com necessidade de remoção cirúrgica. Cada cirurgia foi feita num intervalo de uma semana.

Cada paciente recebeu aspirina solúvel (600 mg ou 1200 mg) em uma solução (200 ml) sabor morango ou um idêntico placebo, sendo que seis pacientes receberam 600 mg de aspirina e os outros seis 1200 mg de aspirina. Cada paci

ente recebeu ou aspirina ou placebo ao acaso e, então, fizeram seu próprio controle.

Também foi medida a concentração plasmática da aspirina em cada caso.

Como resultado os autores salientam: analgesia significativa com 600 mg de aspirina ocorreu apenas por 45 minutos após a administração. Após uma dose de 1200 mg de aspirina, uma analgesia significativa ocorreu de 45 a 240 minutos.

A concentração plasmática do ácido acetilsalicílico atingiu o pico aos 15 minutos depois da administração e depois deste tempo pouca variação houve entre as doses de 600 mg e 1200 mg de aspirina.

O pico da concentração de salicilatos no plasma foi observado de 60 a 90 minutos depois de ambas as doses, mas com o tempo essa concentração declinou.

Em conclusão, este estudo demonstrou que 1200 mg de aspirina (não 600 mg) é um eficaz analgésico de dor dentária pós-operatória, mas que a correlação entre a concentração plasmática pode ser fortuita.

Em nenhum momento o escore de significado de dor foi muito diferente em ambos os grupos e no próprio placebo.

A dose de 1200 mg produz maior analgesia que 600 mg e é recomendada na clínica prática.

HALL et al. (1983), seguindo as investigações de Healy et al. sobre o uso de diazepam EV no controle de pacientes com fobia ao tratamento dental, realizaram um tra

balho clínico com 70 pacientes e um grupo controle, usando uma técnica de cõnscio-sedação com diazepam EV.

Como resultado salientam que a sedação consciente exige muita cooperação do paciente, mas o diazepam intravenoso é eficaz, provendo um método satisfatório de cõnscio-sedação para a manutenção do controle da fobia em pacientes adultos, no consultório dentário.

BAKER (1984) realizou uma experiência clínica, em duplo-cego, para verificar a eficácia da administração oral de diazepam na redução da ansiedade ligada ao tratamento dentário. Dose: 5 mg.

No experimento foram usados 41 ítems do "Dental Fear Survey and State-Trait Anxiety Inventory" para um grupo que recebeu diazepam e para outro grupo que recebeu placebo.

Como resultado deste trabalho, o autor chegou à conclusão de que o uso de diazepam oral foi eficaz na redução da ansiedade geral do paciente, mas não em relação ao medo do tratamento dentário específico.

O autor realizou também uma revisão da literatura odontológica dos últimos dez anos e encontrou apenas um trabalho que descreve um estudo clínico para testar a eficácia do uso de diazepam oral na redução da ansiedade ligada ao tratamento dentário; esse trabalho foi realizado por Baird e Curson, que utilizaram 100 pacientes num estudo duplo-cego cruzado. Metade dos pacientes recebeu placebo na primeira visita e a outra metade recebeu diazepam.

Os pacientes foram instruídos para tomar uma

cápsula na noite anterior à visita ao dentista; uma cápsula ao levantar-se e uma cápsula duas horas antes da consulta.

A medida de ansiedade foi realizada em ambos os grupos, pelo dentista, que usou uma escala tripla de apontamentos.

Baird e Curson concluíram que o uso de diazepam oral era significativamente eficaz na redução de ansiedade associada com visitas rotineiras ao dentista.

Ainda no trabalho de Hall, há a citação de Kleinknecht e Bernstein, que questionam o uso de classificação observacional com indicador do nível de ansiedade dos pacientes.

JAKOBSEN et al., em 1985, realizaram um estudo duplo-cego entre diazepam e placebo em pacientes ambulatoriais, que seriam submetidos a pequenas cirurgias com anestesia geral. O objetivo principal era verificar a eficácia do diazepam na premedicação anterior à cirurgia.

Dados: A) Critérios de seleção dos pacientes:

- 1) idade entre 15 e 60 anos;
- 2) peso: maior que 40 kg;
- 3) não tomar drogas psicoativas;
- 4) não abusar do álcool; e
- 5) ser saudável, exceto à causa da cirurgia.

B) Dose: diazepam EV, 0,25 mg/kg, ou placebo.

C) Horário: manhã do dia da cirurgia.

Observações antes da cirurgia (no dia da cirurgia): diazepam foi superior ao placebo na diminuição do

medo e ansiedade pré-operatórios.

Não houve diferenças significativas em sintomas como: fadiga, dor de cabeça, vertigem, náuseas e vômito, vistas entre os dois grupos.

Observações depois da cirurgia (no dia da cirurgia): não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

O dia depois da operação: não houve significativas diferenças entre pacientes tratados com diazepam ou placebo.

É interessante observar que 58,2% dos pacientes que tomaram placebo estavam satisfeitos com esta medicação e que o anestesista encontrou 56,1% destes pacientes sem sinais objetivos de apreensão.

Os autores concluem que neste estudo não foram encontradas diferenças significantes entre o diazepam e o placebo nos pacientes tratados. Algumas propriedades e efeitos do diazepam podem ter sido mascarados pela anestesia geral, mas, em conclusão, admitimos que a premedicação é vantajosa, pois diminui a ansiedade pré-operatória.

A premedicação dada de manhã valeu até 6 horas e as queixas do dia seguinte foram consequências da anestesia geral e não da premedicação.

3. PROPOSIÇÃO

Pretende-se verificar por meio de observações clínicas, questionários com escalas determinadas e medidas dos tempos de sangria e coagulação:

1. A eficácia de 2 mg de diazepam associada a 600 mg de ácido acetilsalicílico (ALEVIN^R) na redução da ansiedade do paciente durante o ato operatório.

2. A ação analgésica de 600 mg de ácido acetilsalicílico associada a 2 mg de diazepam (ALEVIN^R) no pós-operatório.

3. A influência de 600 mg de ácido acetilsalicílico associada a 2 mg de diazepam (ALEVIN^R) nos tempos de sangria e coagulação do paciente, por meio de medidas efetuadas antes e duas horas após a administração.

4. MATERIAL E MÉTODO

Para a realização desta pesquisa, utilizamos 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, que se apresentaram à Clínica Integrada da FOP-UNICAMP. Os pacientes foram divididos em dois grupos, na forma que será explicada junto com o procedimento prático para cada grupo.

Os pacientes foram selecionados seguindo os seguintes critérios:

1. Pacientes com indicação de remoção de terceiros molares inclusos bilaterais e similares, superiores ou inferiores, respectivamente.

2. Pacientes com indicação de exodontia bilateral e similar de 1 a 8 dentes por hemiarcada, apenas superior ou apenas inferior, respectivamente.

3. Pacientes que não tiveram contra-indicações para as drogas utilizadas, ficando, portanto, excluídos os portadores de úlcera gástrica, discrasias sanguíneas, hipersensibilidade às drogas, diabéticos, mulheres grávidas e pacientes sob medicação que poderia interferir nos experimentos.

DROGAS UTILIZADAS

. Ácido acetilsalicílico (600 mg) associado ao Diazepam (2 mg) - Alevin^R - (Roche).

. Amoxicilina (500 mg) - Larocin^R - (Roche).

. Paracetamol (500 mg) - Tylenol^R - (Johnson).

. Cloridrato de Lidocaína-Norepinefrina - Xilocaína 2% - (Merrel L.).

. Cloridrato de Prilocaína com Octapressin - Citanest 3% - (Merrel L.).

MATERIAL PARA A MEDIDA DOS TEMPOS DE SANGRIA E COAGULAÇÃO

. Agulha descartável.

. Papel filtro.

. Placa de vidro.

MÉTODO

a) Neste trabalho optamos pelo método duplo-cego, que impede ou diminui a interferência de variáveis que poderiam influenciar os resultados.

b) Realizamos a cirurgia em um hemiarco com todo o procedimento que será descrito para cada grupo. Uma semana após, realizamos a cirurgia no outro hemiarco do paciente com o mesmo procedimento.

c) Procuramos padronizar o máximo possível o ato cirúrgico, de tal modo que cada paciente tivesse as duas cirurgias realizadas pelo mesmo cirurgião e, se possível, pela mesma técnica cirúrgica e pelo mesmo anestésico.

Após a anamnese realizamos o seguinte procedimento:

d) Procedimento prático para cada grupo: Grupos 1 e 2:

Grupo 1 - formado por 20 pacientes, sendo que em 16 pacientes foram feitas exodontias e em 4 pacientes foram feitas extrações de terceiros molares inclusos.

Pré-operatório - medida dos tempos de sangria e coagulação.

- Alevin: 1 comprimido, 1 hora antes da cirurgia.

Pós-operatório - Alevin ou placebo (duplo-cego), 1 comprimido cada 6 horas, por 48 horas.

- Larocin: 1 cápsula a cada 8 horas, por 120 horas.

- Tylenol: 1 comprimido a cada 4 horas se houver dor e de acordo com a necessidade.

- Nova medida dos tempos de sangria e coagulação 2 horas após a ingestão do comprimido do pré-operatório.

Grupo 2 - formado por 10 pacientes, todos com indicação de remoção de terceiros molares inclusos, de acordo com os critérios adotados.

Pré-operatório - Alevin ou placebo (duplo-cego), 1 comprimido 1 hora antes da cirurgia.

Pós-operatório - Alevin ou placebo (continuidade do duplo-cego do pré-operatório), 1 comprimido a cada 6 horas, por 48 horas.

- Larocin: 1 cápsula a cada 8 horas, por 120 horas.

- Tylenol: 1 comprimido a cada 4 horas, de acordo com a necessidade.

Observações - No grupo 1 o duplo-cego é restrito ao pós-operatório; no grupo 2 atinge o pré e o pós-operatórios.

- A medida dos tempos de sangria e coagulação é realizada somente no grupo 1.

e) O cirurgião anotou em uma ficha todos os dados da cirurgia, cooperação do paciente, duração, grau de dificuldade e os respectivos tempos de sangria e coagulação.

f) A cada cirurgia o paciente levou para casa uma ficha contendo uma escala analógica de dor e anotou a hora, o dia e a quantidade de comprimidos opcionais de Tylenol que ingeriu, o que no final serviu de parâmetro de comparação entre o lado da cirurgia que foi medicado pelo placebo e o lado em que foi medicado pelo Alevin, no mesmo paciente.

5. RESULTADOS

Grupo 1:

A randomização (Alevin ou Placebo) e os resultados obtidos, em função do número de comprimidos ingeridos de Paracetamol (Tylenol), que foram usados como opção analgésica em casos de dor, para os dois lados da cirurgia (direito e esquerdo), pelo método duplo-cego, estão na Tabela 1, assim como a opinião do cirurgião sobre o ato cirúrgico na escala de fácil, normal e difícil, e também a anotação da cooperação do paciente durante o ato cirúrgico na escala de nula, regular e boa, de acordo com o grau de ansiedade do paciente, observado pelo mesmo cirurgião.

Na tabela 2 são discriminados o tempo de duração de cada cirurgia, o tipo de cirurgia: exodontia (extração simples) ou cirurgia de inclusos e os dentes que foram extraídos.

O número de pacientes, que tomaram quantidades iguais de comprimidos de Tylenol tanto para o lado medicado pelo Alevin como para o lado medicado pelo Placebo, foi de 7 pacientes, ou seja, 35% do total de pacientes (20); destes pacientes, 4 (20%) não tomaram nenhum comprimido opcional de Tylenol, para alívio da dor após qualquer uma das cirurgias.

O número de pacientes, que apresentaram diferença na quantidade de comprimidos de Tylenol ingeridos, em relação aos lados medicados pelo Alevin ou Placebo, foi de

13 pacientes (65%). A maior diferença encontrada foi de 4 comprimidos em apenas 1 paciente (5%); em segundo lugar ocorreu uma diferença de 3 comprimidos em apenas 2 pacientes (10%) e a grande maioria dos pacientes, 10 (50%), apresentou uma diferença de 1 comprimido - 5 pacientes (25%) e 2 comprimidos - 5 pacientes (25%).

Desses 13 pacientes acima, apenas 2 pacientes (10%) (de números 7 e 14) apresentaram uma diferença desfavorável ao Alevin em relação ao placebo, pelo número de comprimidos de Tylenol ingeridos dos lados respectivos das cirurgias. Esta diferença nos dois casos foi de apenas 1 comprimido.

Do total de 20 pacientes, 16 (80%) foram casos de exodontia (extração simples) como indicação cirúrgica e 4 pacientes (20%) foram casos de cirurgia de incluso. Os pacientes com dentes inclusos seguiram o mesmo padrão de comportamento e não houve diferença no número de comprimidos de Tylenol em relação ao grupo submetido à exodontia.

Em relação à cooperação do paciente durante o ato cirúrgico, todos os pacientes apresentaram um nível de colaboração classificado como bom, tendo o cirurgião observado fatores como: tempo para instalação da anestesia, quantidade de anestésico usada, necessidade ou não de complementação da anestesia, inquietude, ansiedade, etc. Estes fatores apresentaram-se dentro de um padrão uniforme e normal.

Os resultados da medida dos tempos de sangria e coagulação, antes e duas horas após a administração do Alevin, estão na tabela 3.

Em relação ao tempo de sangria não houve diferença ponderável antes e após a administração do Alevin , sendo que 12 pacientes (60%) situaram-se na diferença de 0 a 5 segundos, 3 pacientes (15%) na diferença de 10 a 30 segundos; 1 paciente (5%) com a diferença de 1 minuto, e apenas 1 paciente (5%) com a diferença de 3 minutos. Do total de 20 pacientes, 3 (15%) apresentaram diferença inversa, ou seja, seus tempos de sangria foram maiores antes da administração do Alevin do que duas horas após sua ingestão, diferença não ponderável de 3 a 5 segundos.

A medida dos tempos de coagulação antes e após a administração do Alevin,apresentou na totalidade dos casos uma diferença de 0 a 2 minutos, tendo 16 pacientes (80%) apresentado uma diferença entre 0,5 a 1,5 minutos, 2 pacientes (10%) com a diferença 0 (nula) e 2 pacientes (10%) com a diferença máxima de 2 minutos.

Grupo 2:

A tabela 4 apresenta os dados referentes ao grupo 2, indicando a randomização (Alevin ou Placebo) para cada lado da cirurgia, o número de comprimidos de Tylenol que o paciente tomou para cada lado, o tempo de duração de cada cirurgia, os dentes extraídos e a opinião do cirurgião sobre o ato cirúrgico na escala: F = fácil; N = normal e D= difícil.

Quanto ao comportamento do paciente durante o ato cirúrgico na escala: nula, regular e boa; todos os pacientes do grupo 2 apresentaram a classificação boa, para am

bos os lados da cirurgia, fato este semelhante ao grupo 1.

Como foi dito, o grupo 2 foi constituído de 10 pacientes com indicação de remoção de terceiros molares inclusos.

O número de pacientes, que tomaram a mesma quantidade de comprimidos de Tylenol tanto para o lado medicado pelo Alevin como pelo lado medicado pelo placebo, foi de 2 pacientes (20%); destes, 1 (10%), paciente nº 8, não tomou nenhum comprimido de Tylenol para ambos os lados, em uma cirurgia considerada fácil pelo cirurgião; 1 paciente (10%), paciente nº 4, tomou 5 comprimidos de Tylenol para cada lado da cirurgia, considerada difícil pelo cirurgião.

Os pacientes que apresentaram diferença em relação ao número de comprimidos de Tylenol ingeridos para os dois lados da cirurgia, foram em número de 7 (70%), tendo 3 pacientes (30%) apresentado diferença desfavorável ao Alevin em relação ao placebo; destes, 2 pacientes (20%), pacientes de números 1 e 6, com a diferença desfavorável de 1 comprimido, e 1 paciente (10%), paciente nº 3, com a diferença desfavorável de 2 comprimidos.

Os outros 4 pacientes (40%) apresentaram diferença favorável ao Alevin, diferença essa situada entre 1 e 4 comprimidos, tendo 1 paciente (10%) apresentado a diferença de 1 comprimido; 1 paciente (10%), a diferença de 2 comprimidos; 1 paciente (10%), a diferença de 3 comprimidos e 1 paciente (10%), o de nº 2, a diferença máxima de 4 comprimidos.

Nos dois grupos, apenas 1 paciente, o de número 10, do grupo 2, foi obrigado a abandonar a medicação dada e recorrer a uma medicação mais intensa, sendo que a cirurgia deste paciente foi considerada difícil pelo cirurgião.

Tabela 1 - Randomização (Alevin^R - Placebo) do Grupo 1 (pacientes submetidos à extração simples ou cirurgias de ter-
ceiros molares inclusos e que receberam o tratamento duplo-cego no pós-operatório).

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Lado direito Randomização	P	P	A	P	P	A	P	A	A	A	P	A	A	P	A	A	A	P	P	P
Nº de comp. de Tylenol pós-operatório	0	6	1	3	2	0	0	4	0	1	0	0	1	1	0	2	1	4	0	3
Opinião do Cirurgião	N	N	N	N	F	N	N	F	F	N	N	D	N	D	F	N	N	N	F	N
Lado esquerdo Randomização	A	A	P	A	A	P	A	P	P	P	A	P	P	A	P	P	P	A	A	A
Nº de comp. de Tylenol pós-operatório	0	2	1	2	0	2	1	6	1	3	0	1	4	2	0	2	1	2	0	0
Opinião do Cirurgião	N	N	N	F	N	F	D	F	N	N	F	N	N	N	F	N	N	N	F	N
Cooperação do Paciente ambos os lados	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B

P = Placebo

A = Alevin

Nº de comprimidos de Tylenol para cada lado

Opinião do Cirurgião sobre o ato cirúrgico (F = fácil; N = normal; D = difícil)

Cooperação do paciente durante o ato (N = nula; R = regular; B = boa)

Tabela 2 - Tempo de duração (em minutos), tipo de cirurgia e dentes extraídos dos pacientes do grupo 1.

Paciente	Tempo (minutos)		Tipo de Cirurgia Exodontia = E Incluso = I	Dentes Extraídos	
	Lado D	Lado E		D superior D inferior	E superior E inferior
1	25	25	E	6 4	4 6
2	40	40	E	7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7
3	20	15	E	6	6
4	20	20	E	5 4 3	3 4 5
5	20	30	E	8 7	7 8
6	30	30	E	3 2 1	1 2 3
7	60	90	I	8	8
8	20	34	E	8	8
9	30	60	I	8	8
10	40	40	E	2 1	1 2
11	20	30	E	5	5
12	100	50	E	5 4 3 2 1	1 2 3 4 5
13	60	40	E	6 5 4 3	3 4 5 6
14	90	80	E	4 3 2 1	1 2 3 4
15	20	30	E	7 6	6 7
16	40	60	I	8	8
17	90	40	E	7 6 5	5 6 7
18	60	40	I	8	8
19	30	20	E	8	8
20	20	25	E	7 6	6 7

Tabela 3 - Tempos de sangria (em segundos) e coagulação (em minutos), antes e após a administração de Alevin^R, dos pacientes do grupo 1.

Nº Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Antes do Alevin																				
TS (segundos)	35	30	40	30	45	30	170	120	50	45	30	35	30	45	30	38	45	40	30	50
TC (minutos)	6,5	5,5	7,0	5,5	3,5	4,0	4,5	9,0	5,15	7,5	5,5	5,5	3,40	6,5	4,5	3,5	6,5	6,0	4,0	4,5
Depois do Alevin																				
TS (segundos)	38	35	42	30	40	30	270	120	50	50	35	30	60	50	45	35	50	48	35	60
TC (minutos)	7,5	6,0	8,5	6,0	4,5	5,0	5,5	9,0	5,15	9,0	7,5	7,0	4,0	8,0	5,0	4,7	8,0	7,5	5,5	6,0

Tempo de sangria = TS

Tempo de coagulação = TC

Tabela 4 - Randomização (Alevin^R ou Placebo) do grupo 2 (pacientes submetidos a extrações de terceiros molares inclusos e que receberam o tratamento duplo-cego no pré e pós-operatórios), número de comprimidos de Tylenol ingerido no pós-operatório, tempo de cirurgia (em minutos) e opinião do cirurgião sobre o ato cirúrgico.

Paciente	Lado Direito Randomização	Nº Comp. Tylenol Pós-Op.	Tempo de Cirurgia (min.)	Lado Esquerdo Randomização	Nº Comp. Tylenol Pós-Op.	Tempo de Cirurgia (min.)	Dentes Extraídos	Opinião do Cir. Sobre o Ato	
								D	E
1	Placebo	8	65	Alevin	9	20	$\frac{8}{8}$	N	F
2	Alevin	6	60	Placebo	10	60	$\frac{8}{8}$	N	D
3	Placebo	1	60	Alevin	3	30	$\frac{8}{8}$	N	F
4	Placebo	5	40	Alevin	5	15	$\frac{8}{8}$	D	D
5	Alevin	1	20	Placebo	2	30	$\frac{8}{8}$	N	D
6	Alevin	4	45	Placebo	3	30	$\frac{8}{8}$	D	F
7	Placebo	2	50	Alevin	0	30	$\frac{8}{8}$	N	N
8	Alevin	0	30	Placebo	0	40	$\frac{8}{8}$	F	F
9	Placebo	4	40	Alevin	1	40	$\frac{8}{8}$	N	N
10	Placebo			Alevin				D	D

F = fácil

N = normal

D = difícil

6. DISCUSSÃO

Quanto às referências bibliográficas que pesquisamos, apenas duas dizem respeito ao medicamento usado em nosso experimento (Alevin^R); entretanto, esses estudos não são similares ao nosso.

SCHWEDA (1978) que, em regime hospitalar e ambulatorial, tratou 310 pacientes acometidos de dores de diversas origens e localizações, usou o Alevin na dose diária de 1 a 9 comprimidos, variando a duração do tratamento entre 1 e 170 dias. A maioria dos tratamentos durou de 1 a 3 semanas, na dose de 2 a 4 comprimidos por dia. Excetuando-se casos de dores muito intensas, os bons resultados chegaram a 91% (75% de grande alívio e 16% de alívio moderado); entre estes casos favoráveis são citados os de pacientes com dores de dente. Observaram-se 23 casos de tolerabilidade insatisfatória e em apenas 7 pacientes (2,2%) foi necessário interromper o tratamento.

O nosso experimento utilizou 30 pacientes adultos, com indicação de exodontia ou cirurgias de terceiros molares inclusos bilaterais e similares, sendo as cirurgias realizadas no mesmo paciente com intervalo mínimo de 1 semana. No grupo 1 (20 pacientes com indicação de exodontia ou inclusão), usou-se o método duplo-cego apenas na fase de pós-operatório, ao passo que no grupo 2 (10 pacientes com apenas inclusão) este método foi usado tanto no pré como no pós-operatório.

A analgesia foi medida pela quantidade de com

primidos opcionais de Tylenol ingerido no pós-operatório.

Os resultados de Schweda foram bastante satisfatórios em relação ao Alevin. Nossos resultados mostram uma ligeira vantagem do Alevin em relação ao placebo, salientando-se que a diferença de consumo de analgésico opcional (Tylenol) não foi grande nas cirurgias medicadas pelo Alevin ou pelo placebo.

No grupo 1, 10 pacientes (50%) ficaram situados na diferença de 1 a 2 comprimidos de Tylenol e apenas 1 paciente apresentou a diferença máxima de 4 comprimidos. Interessante é notar que 4 pacientes (20%) não utilizaram nenhum comprimido opcional de Tylenol para ambos os lados das cirurgias.

Vale lembrar que todos os pacientes do grupo 1 receberam Alevin no pré-operatório, fato que pode ter contribuído para o baixo consumo de analgésico opcional.

No grupo 2, o número de pacientes que apresentaram diferença na quantidade ingerida de Tylenol, foi de 7 pacientes (70%), semelhante ao grupo 1, que foi de 13 pacientes (65%), estando esta diferença para ambos os grupos entre 1 e 4 comprimidos. Entretanto, os pacientes do grupo 2 apresentaram uma diferença proporcional mais dilatada em relação ao grupo 1, uma vez que em 10 pacientes (50%) do grupo 1 a diferença se situou entre apenas 1 e 2 comprimidos e no grupo 2, 4 pacientes (40%) apresentaram as diferenças de 1, 2, 3 e 4 comprimidos, respectivamente.

O número de pacientes que apresentaram diferença desfavorável ao Alevin em relação ao placebo, foi aproximado nos dois grupos, 2 pacientes para o grupo 1 (10%)

e 3 pacientes (30%) para o grupo 2.

Ao contrário do que ocorreu no trabalho de Schweda, no nosso experimento não houve casos de intolerância ao medicamento e nenhum efeito colateral foi verificado.

O grupo 2 apresentou o único caso em que houve necessidade de se recorrer à medicação extra, devido à dor intensa.

LORETAN (1978), em dois estudos abertos e um duplo-cego, utilizou as associações RO-5-0033/601/602 (600 mg de AAS + 5 mg de diazepam e 2 mg de diazepam, respectivamente) em 86 pacientes. Doze pacientes receberam o preparado 601 e 44 o preparado 602. Os outros 30 pacientes foram usados na pesquisa duplo-cega.

Pesquisou-se a eficácia do preparado em relação ao alívio e supressão da dor em pacientes com doenças predominantemente vertebrais. A dose foi de 1 a 3 comprimidos/dia, de 1 a 3 meses.

A conclusão foi que em estados dolorosos vertebrais o preparado é eficaz.

Interessante é notar que nos pacientes tratados pelo RO-5-0033/601 (contendo 5 mg de diazepam) foi frequente a ocorrência de cansaço, abatimento, sonolência, dificuldade de concentração e fraqueza muscular. A redução da dose de 5 mg de diazepam para 2 mg fez desaparecer os efeitos secundários (apenas 2 casos apresentaram esses efeitos).

No nosso experimento nenhum desses efeitos colaterais relatados por Loretan foi verificado, provavelmente pelo uso de apenas 2 mg de diazepam contida no Alevin.

Dos trabalhos que encontramos com o ácido a cetilsalicílico e o diazepam separadamente, vale citar:

SEYMOUR & RAWLINS (1982), que dirigiram uma pesquisa comparando 600 mg, 1200 mg de aspirina solúvel e placebo, num estudo duplo-cego, em 12 pacientes com dores pós-operatórias após remoção de terceiros molares inferiores impactados. Quando foram usadas 600 mg de aspirina, o escore de dor foi significativamente menor que o do placebo por 45 minutos, e com 1200 mg tal diminuição ocorreu dentro do prazo de 45 a 240 minutos.

Em nossa pesquisa, realizada apenas com 600 mg de aspirina, o escore de dor com relação ao placebo foi bem menos relevante e o consumo de analgésico opcional foi uniforme nas primeiras 48 horas.

WILLIAMS (1975) realizou um estudo para verificar a eficácia de diazepam na redução de ansiedade pré-operatória em mulheres jovens que seriam submetidas a cirurgias. As pacientes receberam, pelo método duplo-cego, diazepam ou placebo no pré-operatório. A ansiedade foi medida por um teste de condutância de ansiedade na pele (Scat), na dose de 1 injeção EV de 10 mg de diazepam à tarde e outra na manhã anterior à cirurgia.

A análise de Scat para os dois subgrupos mostrou que o diazepam não só reduziu a ansiedade do subgrupo de alta ansiedade para o nível do subgrupo de baixa ansiedade, mas também eliminou a excessiva quantidade de tiopental necessária para a indução de pacientes altamente ansiosos.

BAKER (1984), em uma experiência clínica, pelo método duplo-cego, testou o diazepam oral (5 mg) em relação ao placebo na redução da ansiedade ligada ao tratamento dentário. O autor usou questionários especializados para medir a ansiedade. Sua conclusão foi que o diazepam foi efetivo na redução da ansiedade geral, mas não no medo em relação ao tratamento dental específico.

Tanto Williams como Baker concluíram pela eficácia do uso do diazepam na redução da ansiedade ligada a procedimentos cirúrgicos.

O nosso experimento utilizou uma dosagem de diazepam (2 mg) menor do que as usadas por esses pesquisadores, provável razão de nossas conclusões terem sido mais modestas em relação à eficácia do diazepam.

A observação do grau de ansiedade ficou por conta do cirurgião que observou o comportamento e a cooperação do paciente durante o ato cirúrgico numa escala de nula, regular e boa. Todos os pacientes do grupo 1 apresentaram comportamento normal e uma boa cooperação durante o ato cirúrgico. Entretanto, pacientes que apresentavam um grau mais elevado de ansiedade, permaneceram ainda com certa inquietude durante o ato cirúrgico; pertencendo estes pacientes aos casos de exodontia.

Contudo, cumpre observar aqui que a diferença dos critérios para avaliação da ansiedade nos trabalhos citados e na nossa pesquisa, não permite enfatizar demais as diferenças de comportamento encontradas. Os pacientes do grupo 2 tiveram o método duplo-cego aplicado desde o pré-operatório. Era de se esperar que o lado da cirurgia em que

o paciente tomou placebo, que o grau de ansiedade fosse maior em relação ao lado em que foi dado o Alevin; isto não ocorreu, eles apresentaram ótima cooperação e um grau de ansiedade aparentemente baixo para ambas as cirurgias.

Outra observação que parece interessante é que o grupo 2 e o subgrupo do grupo 1, com indicação de remoção de terceiros molares inclusos, eram constituídos de pacientes com nível sócio-econômico e cultural mais elevado do que os pacientes do subgrupo de exodontia do grupo 1.

Como todos os pacientes com indicação de remoção de terceiros molares inclusos, de uma maneira geral, apresentaram uma melhor cooperação e um grau de ansiedade aparentemente mais baixo, é possível que este fator, o nível sócio-econômico e cultural, seja importante no que se refere ao grau de ansiedade.

Aliás, vale aqui citar a observação de HALL et al. (1983), que diz que o diazepam EV é eficaz, mas que a sedação consciente exige muita cooperação do paciente.

SEYMOUR & RAWLINS (1982) citam em seu trabalho, que Hepso et al. acharam uma alta incidência de hemorragia pelos pacientes depois do tratamento com aspirina, 1 grama na noite anterior à cirurgia de terceiros molares inclusos.

No nosso trabalho, medimos os tempos de sangria e coagulação antes e duas horas após a administração de Alevin; uma pequena elevação foi encontrada nos tempos de sangria e coagulação, duas horas após a ingestão do Alevin. Entretanto, não tivemos nenhum caso de hemorragia pós-operatória ou qualquer complicação com o processo de hemostasia.

7. CONCLUSÃO

Nosso trabalho foi realizado com 30 pacientes adultos com indicação de exodontia (extração simples) ou cirurgia de terceiros molares inclusos, bilaterais e similares, e sendo as duas cirurgias realizadas no mesmo paciente pelo mesmo cirurgião e com um intervalo mínimo de 1 semana. Os pacientes foram divididos em : grupo 1, formado por 20 pacientes com indicação de exodontias, bilaterais e similares, de 1 a 8 dentes por hemiarco, ou cirurgias de terceiros molares inclusos, bilaterais e similares; grupo 2, formado por 10 pacientes com indicação de cirurgias de terceiros molares inclusos, bilaterais e similares.

O nosso estudo utilizou o método duplo-cego, comparando o medicamento Alevin^R (600 mg de ácido acetilsalicílico e 2 mg de diazepam) com o placebo. O grupo 1 teve o método duplo-cego aplicado somente no pós-operatório; o grupo 2 teve o método duplo-cego aplicado desde o pré-operatório.

Os resultados daí obtidos permitem estabelecer as seguintes conclusões:

1. O diazepam, na dose de 2 mg (Alevin^R), causou pequena redução da ansiedade do paciente durante o ato cirúrgico, apresentando, entretanto, pouca influência no comportamento do paciente durante a cirurgia.

2. O ácido acetilsalicílico, na dose de 600 mg (Alevin^R), mostrou ser mais eficaz que o placebo no con-

trole da dor pós-operatória; entretanto, a diferença na quantidade consumida de analgésico opcional (Tylenol) foi pequena entre os lados medicados pelo Alevin e pelo placebo.

3. Encontramos uma pequena elevação dos tempos de sangria e coagulação duas horas após a administração do Alevin; entretanto, nenhuma complicação com o processo de hemostasia foi verificada.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, P. et alii. Use of orally administered diazepam in the reduction of dental anxiety. J. am. dent. Ass., 108 (5): 778-80, 1984.
- BEECHER, H.K. The measurement of pain. Prototype for the quantitative study of subjective responses. Pharmac. Rev., 9: 59-209, 1957. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.
- BROWN, P. & STRATTON, G.B., ed. World list of scientific periodicals; published in the years 1900-1960. 4.ed. London, Butterworths, 1963. 3v.
- DAVISON, C. Salicylate metabolism in man. Ann. N.Y. Acad. Sci., 179: 249-68, 1971. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.
- FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R. Agentes analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios; medicamentos usados no tratamento da gota. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A., eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 1983. v.1, sec. 5, cap. 29, p. 596-610.
- HALL, N. et alii. The aetiology and psychology of dental fear. Br. dental. J., 154(8): 247-52, 1983.

- HARVEY, S.C. Hipnóticos e sedativos. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A., eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 1983. v.1, sec. 3, cap. 17, p. 301-12.
- JAKOBSEN, H. et alii. Premedication before day surgery: a double-blind comparison of diazepam and placebo. Br. J. Anaesth., 57(3): 300-5, 1985.
- KARIM, S.M.M. Action of prostaglandin in the pregnant woman. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180: 483-98, 1971. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.
- LIM, R.K.S. et alii. Site of action of narcotic and nonnarcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. Archs int. Pharmacodyn. Ther., 152: 25-58, 1964. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.
- LORETAN, G. Resultados dos ensaios clínicos de Malgon (R05-0033). Folha med., 76(4): 277-80, 1978.
- MONHEIN, L.M. Anestesia local e controle da dor em Odontologia; ed. por C.R.Bennett. 5.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 1977. cap. 9, p. 213-27.
- RANDALL, L.O. & SELITTO, J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Archs int. Pharmacodyn. Ther., 111: 409-19, 1957. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.

- RAO, S. et alii. Cardiopulmonary effects of diazepam. Clin. Pharmac. Ther., 14: 182-9, 1973. Apud HARVEY, S. C.
- ROBBINS, S.L.; ANGELL, M.; KUMAR, V. Inflamação e reparação. In: _____; _____; _____. Patologia básica; trad. Aron Gelman. São Paulo, Atheneu - Ed. U.S.P., 1986. cap. 2, p. 32-68.
- SCHWEDA, E. Associação analgésica de ácido acetilsalicílico e diazepam ensaio clínico multicêntrico. Folha med., 76(2): 139-42, 1978.
- SEYMOUR, R. & RAWLINS. Efficacy and pharmacokinetics of aspirin in post-operative dental pain. Br. J. clin. Pharmac., 13(6): 807-10, 1982.
- SMITH, J.B. & WILLIS, A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature, 231 : 235-7, 1971. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.
- TEREZHALMY, G.T. & RYE, L.A. Clinical notes in therapeutics-analgesic therapy for dental pain: salicylates and paraaminophenols. J. oral Med., 39(4): 257-9, Oct./Dec.1984.
- UPTON, L. et alii. Evaluation of sedative/analgesic combination for postoperative pain. Oral Surg., 47(6). 513-4, 1979.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature, 231 : 232-5, 1971. Apud FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R.

WILLIAMS, J. et alii. The chemical control of preoperative anxiety. Psychophysiology, 12(1): 46-9, 1975.