

**MAURÍCIO JOSÉ TORNELLI**

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS PARA  
A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS SOB  
ANESTESIA LOCAL E PRÉ - MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA**

São Paulo  
2008

**Maurício José Tornelli**

**Alterações cardiovasculares em cirurgias para a colocação  
de implantes dentários sob anestesia local  
e pré - medicação ansiolítica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof.Dr. Rodney Garcia Rocha

São Paulo

2008

Catálogo-na-Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Tornelli, Maurício José

Alterações cardiovasculares em cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica / Maurício José Tornelli; orientador Rodney Garcia Rocha. -- São Paulo, 2008.

106p. : tab., fig., graf.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Clínica Integrada) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Implantes dentários – Anestésicos locais – Efeitos cardiovasculares

CDD 617.91

BLACK D91

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADA AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura:

E-mail:

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Tornelli MJ. Alterações cardiovasculares em cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

São Paulo, \_\_\_/\_\_\_/2008

### Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

2) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

3) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Celeste e José que são os verdadeiros responsáveis por tudo que sou e pelo caminho que ainda deverei seguir.

Agradeço pela batalha diária, pela luta frenética para que um dia eu deslumbrasse esta conquista. Hoje não poderia esconder o orgulho de nossa vitória.

Digo-lhes com muito respeito que esta homenagem é direcionada aos senhores que acreditaram e que, muitas vezes deixaram de lado os próprios sonhos para investir nesta formação. Sem duvida nenhuma este foi seu maior legado, seu grande ensinamento... Saibam que seu sacrifício não foi em vão.

A minha esposa Carla que desde nosso primeiro encontro mostrou seu amor sincero e a importância da evolução na vida, sempre com carinho, paciência e atenção. Obrigado por tudo e pelos nossos amores: **Rodrigo, Gustavo e Fernando.**

"A única coisa de valor que podemos dar às crianças é o que somos, e não o que temos."  
(Leo Buscaglia)

A minha irmã Helena e sobrinhos Raphael, Matheus e Vitória. agradeço pelo suporte e incentivo sempre.

Aos meus sogros Marcos e Mary pelo apoio constante e ajuda permanente na minha ausência.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha, por tudo que me orientou nos passos do mestrado, sempre com disponibilidade, seriedade, competência e paciência.

Um homem digno da verdade e da ética, muito esquecida nos dias de hoje. Um líder que aprendemos a respeitar e nos espelhar.

Muito obrigado pelos seus ensinamentos e sua amizade.

*"Mais importante que adquirir uma grande sabedoria é a humildade na hora de transmiti-la"*

(autor desconhecido)

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Nicolau Tortamano pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. Mario Sergio Soares pelo suporte e confiança a mim depositado.

Ao Prof. Dr. Flávio Eduardo Guillin Perez que primeiro me orientou e me estimulou a continuar.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Adde, Dr<sup>a</sup> Estella e Gabriel pela amizade e carinho sempre.

Ao Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.. Maria Aparecida Borsatti pela amizade e todos os ensinamentos no decorrer do curso.

Aos Professores da Disciplina de Clínica Integrada da FOU SP: Prof. Dr. José Leonardo Simone, Prof. Dr. Waldir Antonio Jorge, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sibeles Sarti Penha, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Inês Buscariolo, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabel Peixoto Tortamano, por todos ensinamentos, opiniões e sugestões que foram muito importantes para o meu crescimento profissional.

À amiga Vilma A. Vieira, por sua disponibilidade em ser amiga, acreditar e incentivar em todos os momentos desta caminhada.

À Vera e Regina, que só fazem ajudar. Obrigada por tudo.

Ao amigo Marcelo, que acreditou e conquistou seu espaço, abrindo assim, uma oportunidade de compartilhar um pouco de sua conquista com um desconhecido sem demonstrar descaso, mas sim, muito entusiasmo em cada etapa conquistada. Obrigada por toda ajuda e amizade.

Aos amigos Renata e Gustavo, no convívio, amizade e ajuda em todo transcorrer do mestrado. Obrigado por me fazer acreditar que era possível.

Aos meus colegas de pós-graduação: Anna Carolina, Alexandre, Andréia, Endrigo, Carina, Estevam, Irineu , Kazue, Leopoldo, Marcelo, Mayara e Pedro César pelo convívio, amizade e companheirismo.

Às Bibliotecárias Telma, Vânia, Lúcia, Suely, Cida e Glauci pela ajuda nas pesquisas e na finalização da dissertação.

Aos funcionários da Universidade de São Paulo

Aos pacientes que confiaram em mim e me ofereceram sua saúde, expectativa e paciência.

A CAPES, pelo fomento à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Mario Cláudio Mautoni.

A todos que estiveram presentes, em algum momento, me ajudando, incentivando e colaborando para a realização deste trabalho.



Se você abre uma porta, você pode ou não entrar em uma nova sala. Você pode não entrar e ficar observando a vida. Mas se você vence a dúvida, o temor, e entra, dá um grande passo: nesta sala vive-se! Mas, também, tem um preço...

São inúmeras outras portas que você descobre.....

O grande segredo é saber quando e qual porta deve ser aberta.

A vida não é rigorosa, ela propicia erros e acertos.

Os erros podem ser transformados em acertos quando com eles se aprende.....

Não existe a segurança do acerto eterno. A cada sala que se vive, descobre-se tantas outras portas..... enriquecendo quem se arrisca a abrir novas portas.

Ela privilegia quem descobre seus segredos e generosamente oferece

afortunadas portas. Mas a vida também pode ser dura e severa

Se você não ultrapassar a porta, terá sempre a mesma porta pela frente.....

(Içami Tiba)

Tornelli MJ. Alterações cardiovasculares em cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

## RESUMO

O Objetivo deste estudo controlado e duplo-cego foi avaliar os efeitos cardiovasculares induzidos pelo bloqueio pterigomandibular com o anestésico local cloridrato de lidocaína 2%, associado à epinefrina, seguido da administração de ansiolítico (midazolam 15mg) ou placebo, para realização de cirurgia de colocação de implantes dentários inferiores bilaterais, em 22 pacientes (13 mulheres – 9 homens). Os parâmetros cardiovasculares Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD), Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) foram monitorados pelos métodos oscilométrico e fotopletismográfico. Os valores médios foram registrados a cada minuto e de forma contínua durante as etapas do experimento da seguinte forma: Fase 0 – Período basal; Fase 1 – Anestesia local; Fase 2 – incisão; Fase 3 – perfuração; Fase 4 – colocação dos implantes; Fase 5 – sutura; Fase 6 – período final. Os indivíduos que receberam midazolam não apresentaram alterações de PAS, PAD, PAM e FC significativas ( $p>0,01$ ) comparada ao placebo. Ocorreram alterações significantes dos valores para o grupo que recebeu placebo e dos valores médios do grupo que receberam midazolam na frequência cardíaca

Palavras-Chave: Anestésicos Locais – Odontologia; Lidocaína; Midazolam; Sistema Cardiovascular

Tornelli MJ. Cardiovascular changes during oral implant surgeries under local anesthesia and sedative premedication [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

## **ABSTRACT**

The purpose of this controlled and double-blind trial was to evaluate cardiovascular effects induced by pterigomandibular block of local anesthetic (LA) 2 % lidocaine hydrochloride with epinephrine, followed administration of benzodiazepine (midazolam 15mg on hour prior) or placebo during the surgical phase of placement of the lower bilateral dental implant in 22 normotensive outpatients (13 female and 9 male). The cardiovascular parameters systolic (SP), diastolic (DP) and mean (MP) pressures and heart rate (HR) were monitored by oscillometric and photoplethysmographic methods in 06 clinical phases during the procedure. The mean values were recorded every minute and in a continuous way during the phases of the experiment following the sequence: phase 0 – basal period; phase 1 - anesthesia local; phase 2 – mucoperiosteal flap; phase 3 – perforation; phase 4 – placement of dental implants; phase 5 – suture; phase 6 – the end period.

The group with received midazolam didn't induce significant SP, DP, MP and HR changes ( $p>0.01$ ) compared to placebo. Significantly higher values in placebo group and mean values in midazolam group in heart-frequency were observed.

Keywords: Local Anesthetics - Dentistry; lidocaine; sedation; Cardiovascular System

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 - Estrutura Química dos benzodiazepínicos .....	41
Figura 2.2 - Principais efeitos farmacológicos do benzodiazepínico .....	42
Figura 4.1 - Frascos codificados com midazolam ou placebo preparado e embalado pela farmacêutica S/A .....	58
Figura 4.2 - Cápsulas de mesma forma e cor administradas a cada paciente .....	58
Figura 4.3 - Monitor Scholar <sup>®</sup> II – NIBP (Criticare Syst. Inc., USA).....	59
Figura 4.4 - Motor elétrico para preparo do leito cirúrgico .....	60
Figura 4.5 - Monitoração dos parâmetros cardiovasculares dos pacientes .....	63
Quadro 4.1 - Composição de 1,0mL de solução anestésica .....	56
Quadro 4.2 - Composição de cada cápsula de midazolam .....	57
Quadro 4.3 - Composição do placebo .....	57
Quadro 4.4 - Fases do experimento .....	67
Gráfico 5.1 - Valores médios da Pressão Arterial Sistólica .....	69
Gráfico 5.2 - Valores médios da Pressão Arterial Diastólica.....	69
Gráfico 5.3 - Valores médios da Pressão Arterial Média .....	70
Gráfico 5.4 - Valores médios da Frequência Cardíaca .....	70

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
®	Marca registrada
°	grau
α	alfa
β	beta
'	minuto

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Dental Association
AL	anestésico local
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA I	paciente saudável e normal, de acordo com o índice da ASA
bpm	batimentos por minuto
Co	company
ECG	eletrocardiograma
FC	freqüência cardíaca
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
h	hora
Hg	mercúrio
Inc.	incorporation
Kg	quilograma
L	litro
LA	local anaesthetic
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio

m <sup>2</sup>	metro quadrado
n	tamanho da amostra
nº	número
PAD	pressão arterial sistólica
PAS	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
qsp	quantidade suficiente para
s	segundos
S/A	Sociedade Anônima
SCV	sistema cardiovascular
SNC	sistema nervoso central
UI	unidade internacional
USA	United States of América
µg	micrograma (10 <sup>-6</sup> gramas)

## SUMÁRIO

	p.
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
<b>3 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>102</b>



# 1 INTRODUÇÃO

A ansiedade e o medo remanescentes ao tratamento odontológico, comuns em todas as culturas, tem sido alvo de vários estudos e a despeito dos avanços em todos os setores da Odontologia persistirão ainda no transcorrer do século XXI.

Envolvem muitos fatores e apresentam complexa etiologia. Induz mudanças somáticas que ocorre por ativação do efeito hipotálamo – pituitária – adrenal e que resulta principalmente no aumento da secreção de cortisol liberada, muitas vezes, 10 vezes acima do que a liberada em níveis basais.

A administração de vasoconstritores adrenérgicos associados a soluções de anestésicos locais tem sido responsabilizada por um aumento das aminas exógenas que, quando somadas às catecolaminas endógenas induzidas pelo aumento da ansiedade devido a procedimentos odontológicos, pode determinar efeitos secundários desagradáveis. O possível papel das catecolaminas das soluções de anestésicos locais e das endógenas da medula adrenal liberada durante a ansiedade e o medo parece estar estabelecido como fator etiológico de reações cardiovasculares

A pressão arterial e a frequência cardíaca são rotineiramente utilizadas como indexadores indiretos do aumento das atividades simpáticas durante a ansiedade e o medo, como também aos aspectos envolvendo respostas cardiovasculares e a administração de anestésicos locais associados ou não a agentes vasoconstritores adrenérgicos.

O aumento na resistência periférica vascular determina o aumento da pressão arterial e a diminuição da frequência cardíaca é facilitada por um mecanismo

baroreflator. Como as situações de ansiedade e medo são tipicamente individuais, em algumas pessoas as reações cardiovasculares podem resultar em um aumento na frequência cardíaca com diminuição na pressão arterial. Quando a resposta cardíaca é mais intensa observa-se uma predominância elevada da concentração de epinefrina, aumentando a frequência cardíaca e a demanda cardíaca pela atividade do receptor  $\beta$  adrenérgico no coração e  $\beta_2$  adrenérgico na via periférica, promovendo respostas hemodinâmicas que se caracterizam por fortes aumentos na frequência cardíaca e um rápido aumento na pressão arterial. Nos indivíduos que demonstram uma resposta vascular mais intensa, ocorre um aumento da concentração de norepinefrina e, devido sua afinidade pelos receptores  $\alpha$  adrenérgicos vasculares, pode determinar um aumento da pressão arterial com aumento da resistência vascular periférica e uma diminuição da frequência cardíaca em consequência da ondulação baroreflexora.

O controle da ansiedade e do medo pode ser realizado por meio da utilização de métodos ou técnicas de modificação de comportamento, de sugestão positiva e de confiança. Entretanto, em alguns casos, essas técnicas não se mostram suficientes e, para tanto, a administração de medicamentos ansiolíticos, via oral, tem sido um método bastante empregado pelos profissionais da Odontologia em países europeus e com maior frequência nos Estados Unidos da América. Os benzodiazepínicos introduzidos na terapêutica no início da década de 1960, representam um avanço considerável no tratamento farmacológico da ansiedade, motivado pela sua baixa toxicidade e pela pouca capacidade de produzir dependência, justificando – se assim a denominação de droga ansiolítica.

Alguns estudos experimentais avaliaram o efeito clínico dos benzodiazepínicos e, mesmo sem considerar avaliações paralelas dos efeitos

ansiolíticos, os resultados evidenciaram efeitos nas variáveis hemodinâmicas, endócrinas e bioquímicas.

Em Odontologia, os níveis de ansiedade associados a diversos procedimentos revelaram que as cirurgias orais e os tratamentos endodônticos atingiram níveis bastante altos. As cirurgias orais são procedimentos que geralmente não ameaçam a vida dos pacientes e, ainda, apresentam períodos de recuperações rápidos, todavia, os efeitos físicos e psicológicos tornam a experiência estressante, determinando assim, barreiras para o atendimento clínico e os cuidados odontológicos.

A literatura odontológica tem apresentado diversos estudos sobre a dor, inchaço e trismo após a remoção de terceiros molares, mas são poucos aqueles que referem à ansiedade, o medo e a dor aos procedimentos de colocação de implantes dentários.

Além da preocupação com o sucesso do tratamento e o seu custo são inúmeros os pacientes que relatam ser suas maiores inquietações a ansiedade e o medo motivado pelo conhecimento de que a colocação de implantes dentários envolvem procedimentos cirúrgicos. Habitualmente, as respostas a estas indagações são meramente especulativas e, ainda, sem suporte científico daí, a importância de estudos para obtenção de informações sobre a ansiedade e a rotina odontológica, onde se incluem as anestésias locais, relacionadas aos implantes dentários.

Neste sentido, pretende-se com este ensaio clínico, como forma de contribuição ao estudo, verificar possíveis alterações nas atividades simpáticas e a relação com as respostas cardiovasculares em cirurgias para colocação de

implantes em pacientes sob anestesia local com o uso ou não de medicação protetora da ansiedade.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Inúmeras evidências relacionam a ansiedade e o medo à Odontologia e revelam que estas manifestações são comuns em todas as culturas. Com origem na infância, persiste por toda a vida dos indivíduos determinando evasão à terapêutica odontológica com valiosos prejuízos à saúde bucal. À despeito dos avanços no controle da dor, na prevenção das doenças bucodentais, na introdução de novos materiais odontológicos com procedimentos menos invasivos a ansiedade e o medo persistirão ainda no transcorrer do século XXI (BERTHOLD, 2007; KLAGES et al., 2006; MALAMED, 2003; WEISENBERG, 1977).

Grande parte da população norte americana – 80% - apresenta alguma ansiedade ao tratamento odontológico e 5 a 14% um elevado grau de ansiedade. Os níveis de ansiedade associado aos diversos procedimentos odontológicos revelaram que os tratamentos endodônticos e as cirurgias orais atingiram níveis altos; as restaurações e os procedimentos para confecções de próteses, níveis moderados e, para as profilaxias e os exames clínicos iniciais, níveis baixos. Fatores como o desconhecimento sobre o tratamento, experiências prévias traumáticas e / ou negativas, mau comportamento profissional, procedimentos que envolvam o uso de anestésicos locais, percepção e expectativa do paciente com relação ao tratamento que será realizado foram evidenciados como as possíveis causas (BARE; DUNDES, 2004; CHADWICK, 2002; JÖHREN et al., 2000; NG; STOUTHARD; LEUNG, 2005).

Cirurgia oral para colocação de implantes dentais é um procedimento comum que geralmente não ameaça a vida do paciente, e que, apresenta um período de recuperação rápido. Todavia os efeitos físicos e psicológicos tornam a experiência

estressante, criando assim, a maior barreira para o atendimento clínico (CANÔNICO, 2001; ELI et al., 2003; ROMANO, 2001).

Poucos trabalhos têm demonstrado ansiedade e medo em pacientes submetidos à colocação de implantes dentais (VASSED, 1993). Miller e Calvo (2001), relatam que pacientes que se apresentam para colocação de implantes dentários apresentam uma série de preocupações incluindo o custo do tratamento e a probabilidade de sucesso, sendo que, o medo à dor é a maior delas, acentuando-se quando o paciente torna ciência de que o procedimento é cirúrgico. Hashem et al (2006) investigaram experiências dolorosas e ansiedade durante a colocação de implantes dentários utilizando-se de questionário e mensuração de cortisol na saliva em dezoito voluntários. Poucos foram os pacientes que apresentaram severa ou persistente dor após colocação de implantes. Sintomas e limitações das atividades por no máximo cinco dias após a cirurgia foram sentidos, com um mínimo de sangramento, inchaço e náuseas. Os autores concluíram que a colocação de implantes pode apresentar-se estressante ao paciente provocando ansiedade e que o manejo da ansiedade pode determinar a redução de suas experiências subjetivas de dor.

No que se relaciona a aquisição de informações com significância clínica em relação ao medo e ansiedade, eventos como cirurgias orais geram no indivíduo situações dolorosas, aversivas e ou extremamente amedrontadoras, que podem servir como ferramentas poderosas na obtenção de informações deste paciente ansioso e entender as variáveis que afetam a dor, já que a extensão do provável tratamento percebido como traumático e a frequência de lembranças de situações dolorosas, foram positivamente relatadas como fator desencadeante a estas respostas emocionais (DE JONGH; AARTMAN; BRAND, 2003; ELI, 1992; HASHEM;

CLAFFEY; O'CONNELL, 2006; KLAGES et al, 2006; MATSUMURA et al, 1998; MALAMED, 2003; TER HORST; DE WIT, 1993; VASSEND, 1993).

A ansiedade e o medo podem ser considerados uma resposta emocional individual para a percepção do perigo. Incluem alterações fisiológicas, comportamentais, motoras ou cognitivas. Fisiologicamente, essas alterações preparam o organismo para um estado de alerta e, como consequência, poderá ocorrer aumento na concentração de cortisol e de catecolaminas no plasma sanguíneo (CHADWICK, 2002; HONDRUM, 1985; MARTIN, 1961; MEYER, 1987).

Alguns métodos são utilizados na busca da resposta cardiovascular frente a situações de estresse emocional e da administração de anestésicos locais com vasoconstritor simpatomiméticos. Eletrocardiografia, pressão arterial e frequência cardíaca ou até mesmo concentração de cortisol na urina ou saliva, revelam evidências na modulação autonômica em resposta ao estresse emocional significantes, induzido pelo tratamento odontológico (BRAND et al., 1995; BLINDER; SHEMESH; TAICHER, 1996).

O cortisol é um hormônio glicocorticóide secretado pelo córtex da adrenal, encontrado em maior abundância na saliva na forma ilimitada ou biologicamente ativa. Sua principal função é regulação dos lipídios, proteínas, carboidratos e metabolismo da água; apresenta também ação de manter a reatividade vascular e de regular o número de células sanguíneas (JERJES et al., 2005).

Este hormônio cadencia o ritmo circadiano, com pico de concentração ao redor das 08h00min da manhã e um menor por volta da meia noite. Todavia, os fatores que controlam o ritmo circadiano não estão completamente definidos (JOWETT; CABOT, 2000; MILLER et al., 1995; NAKAMURA et al., 2001).

Tem sido demonstrado que alterações no nível de cortisol pode diretamente afetar a sensibilidade do sistema nervoso, da resposta inflamatória e o do estresse fisiológico, gerado pelo aumento da secreção adrenocortical do cortisol decorrente de procedimentos odontológicos como exame clínico, profilaxia, restaurações, terapia endodôntica e extrações (JERJES et al., 2005; HASHEM; CLAFFEY; O'CONNELL, 2006).

Miller et al (1995), utilizando cortisol coletado da saliva observou índices elevados após o final dos procedimentos de profilaxia (55%) e na extração dental (148%) comparados com grupo controle. A resposta ao estresse adrenal em exodontias segundo o autor é maior do que outros procedimentos de rotina.

A pressão arterial e a frequência cardíaca são rotineiramente utilizadas como indexadores indiretos do aumento das atividades simpáticas durante a ansiedade e o medo. O aumento na resistência periférica vascular determina o aumento da pressão arterial e a diminuição da frequência cardíaca é facilitada por um mecanismo baroreflexor. Como as situações de ansiedade e medo são tipicamente individuais em alguns indivíduos essas reações cardiovasculares podem resultar em um aumento na frequência cardíaca com diminuição na pressão arterial. Quando a resposta cardíaca é mais intensa observam uma predominante elevação da concentração de epinefrina, comparada com a concentração de norepinefrina, aumentando a frequência cardíaca e a demanda cardíaca pela atividade de receptores  $\beta$  – adrenérgicos no coração e  $\beta_2$  adrenergicos na via periférica, Provocando uma resposta hemodinâmica que caracteriza nesses indivíduos um forte aumento na frequência e um ligeiro aumento na pressão arterial. Nos indivíduos que demonstram uma resposta vascular mais intensa, ocorre um aumento da concentração de norepinefrina e, devido a sua afinidade pelos receptores  $\alpha$



adrenergico vascular, proporcionam um aumento na pressão arterial, aumentando a resistência vascular periférica e uma diminuição da frequência cardíaca em consequência da ondulação barorefletora (MONTEBUANORI et al., 2004; OKAWA; ICHINOBE; KANEKO, 2005; PALLASCH, 1998; SHEPERD; VANHOTTE, 1979).

Outro fator que pode contribuir para as respostas cardiovasculares é o uso de agentes anestésicos locais. Cuidadosamente administrados e dentro dos limites de dosagem terapêutica recomendadas tem estabelecido um elevado índice de segurança. Entretanto, com a alta incidência diária de anestesia regional, reações adversas sistêmicas podem ser relatadas com alguma regularidade (ABRAHAM-INPIHM; BORGMEIJER-HOELEN; GORTZAK, 1988; BERTHOLD, 2007; BORSATTI 1999; BLINDER et al., 1998; KNOLL – KÖHLER et al., 1991; LUSTIG; ZUSMAN, 1999; MATSUMURA et al., 1998; MEYER, 1986; PALLASCH, 1998; RYDER, 1970; SALONEN et al., 1988).

As bases anestésicas mais utilizadas são do grupo amida: lidocaína, prilocaína, mepivacaína, articaína, bupivacaína e etidocaína.

O sistema cardiovascular é alvo de intensas ações desencadeadas pelos anestésicos locais, que chegam a surpreender pela rapidez com que se instalam dada a vulnerabilidade do mesmo a este fármaco. É tradicionalmente conhecida a ação depressora dos anestésicos locais sobre o coração e vasos (BROWN; RHODUS, 2005; COVINO, 1987; MALAMED, 1997; NIWA et al., 2006; SIMONE, 1990; VALLE, 1973).

Em níveis de superdosagem há acentuada hipotensão causada pela indução da contratilidade miocárdica, redução do débito cardíaco e redução da resistência periférica (BERTHOLD, 2007; LIAU et al., 2008; MALAMED, 1997; PEREZ, 2000).

Os cirurgiões dentistas, em geral, têm perfeito conhecimento dos fatores relatados e para a adequada condição de trabalho clínico sem a presença da dor, ainda que mantendo determinado nível de segurança, torna-se necessária a associação de um vasoconstritor, que além de proporcionar maior qualidade e duração do controle da dor, diminui a absorção e o potencial de toxicidade dos anestésicos locais (MERAL et al., 2005).

Para este fim é mais comumente usado o cloridrato de epinefrina em concentrações de 4 a 20 µg/ml (1: 250.000 a 1:50.000, principalmente 1:80.000 e 1:100.000) de epinefrina mas são também utilizados outras aminas simpatomiméticas incluindo os cloridratos de norepinefrina, fenilefrina e levonordefrina.

Há três categorias de aminas simpatomiméticas: 1) drogas de ação direta, que exercem suas ações diretamente em receptores adrenérgicos; 2) drogas de ação indireta, que atuam através da liberação de noradrenalina das terminações nervosas adrenérgicas e, 3) drogas de ação mista, com ações diretas e indiretas.

A epinefrina atua nos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  com predomínio de seus efeitos  $\beta$ . A ativação dos receptores alfa ( $\alpha$ ) por uma droga simpatomimética produz uma resposta que inclui contração dos músculos lisos dos vasos (vasoconstricção). A ativação dos receptores beta ( $\beta$ ) produz relaxamento do músculo liso (vasodilatação e broncodilatação) e estimulação cardíaca (aumento da frequência cardíaca e da força de contração). Possui maior afinidade, se liga por mais tempo aos receptores  $\beta$ , em doses de moderada a elevada, estimula tanto receptores  $\alpha$  como  $\beta$ , porém a resposta pressora do receptor  $\alpha$ , inicialmente mascara a resposta de  $\beta$  (efeito trifásico da epinefrina) (BORSATTI, 1995; BROWN; RHODUS, 2005; MALAMED, 1997; PEREZ, 2000).

Quando da administração por via intravascular a resposta final depende da dose e da velocidade de administração. Para concentrações diluídas de epinefrina administradas lentamente, menor que 0,1 µg/kg/minuto, produz apenas resposta do receptor  $\beta$ , sem qualquer resposta  $\alpha$  (NEIDLE, 1997). A interação de epinefrina com receptores  $\beta_2$  produz diminuição da resistência vascular e vasodilatação da musculatura esquelética e em outros leitos cardíacos diretos (do receptor  $\beta_1$ ).

A ativação de receptores  $\beta_1$  pela epinefrina provoca aumento no influxo de cálcio nas células cardíacas, tendo conseqüências tanto elétricas como mecânicas. A contratilidade intrínseca é aumentada (inotropismo positivo) e aumentada à propagação da excitação através dos tecidos de condução (dromotropismo positivo).

Aumenta também a atividade marcapasso (cronotropismo positivo). A automaticidade do miocárdio quiescente pode ser estimulada pelo aumento da irritabilidade das células latentes podendo levar a arritmias. Esse receptor adrenérgico estimulado também aumenta o consumo de oxigênio, diminuindo a eficiência cardíaca, além de afetar o fornecimento de oxigênio pelas artérias coronárias (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION, 1994; ANDERSON; REAGEN, 1993; BORSATTI, 1995; BROWN; RHODUS, 2005; CASSIDY; PHERO; GRAU, 1986; HOFFMAN, 1994; HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; NEIDLE, 1997; PEREZ, 2000).

O efeito básico da epinefrina fica mais evidente com a injeção endovenosa rápida ("Bolus" de 1 µg/kg), onde inicialmente a droga assemelha – se a norepinefrina, produzindo aumento de pressão arterial (sistólica e diastólica), aumento da resistência vascular em resposta aos receptores  $\alpha$  e bradicardia (devido a resposta compensatória do reflexo vagal). Com a queda da concentração de epinefrina para níveis fisiológicos, predomina ativação do receptor  $\beta$ , ocorrendo

queda de pressão diastólica (vasodilatação pelo receptor  $\beta_2$ ) e os efeitos cardíacos não são encobertos (aumento da frequência cardíaca pelo receptor  $\beta_1$ ) (HOFFMAN, 1994; HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; LIAU et al, 2008; NEIDLE, 1997; PEREZ, 2000; SIMONE, 1990).

Subjetivamente, esses efeitos assemelham-se aos de uma situação de surpresa ou susto, como náusea, fraqueza e nervosismo (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995; MALAMED, 1997). A curta duração dessas manifestações requer pouco ou nenhuma manobra clínica em especial para o paciente saudável (MALAMED, 1997). Respostas mais acentuadas quanto à toxicidade da epinefrina no sistema cardiovascular podem incluir elevada hipertensão, principalmente devido à elevação da pressão sistólica, com ou sem taquicardia, ocasionalmente contrações ventriculares prematuras e arritmias. Sintomas de inquietação, ansiedade, palpitação ou dor de cabeça como resultado de severa resposta hipertensiva e angina de peito (injeções intravasculares) (CASSIDY; PHERO; GRAU, 1986; HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995; MERAL et al., 2005). Devido ao rápido metabolismo da epinefrina, as respostas à injeção intravasculares raramente duram mais que 5 minutos e em sobredosagem é ainda mais rápida (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995).

Quando da administração intravascular de anestésico local associado a outros agentes vasoconstritores simpatomiméticos, logo no primeiro minuto de injeção, observam-se alterações cardiovasculares, demonstradas com norepinefrina em animais anestesiados (ARMONIA, 1991; OLIVEIRA et al., 1986) ou acordados (FARACO, 1994), com fenilefrina (TORTAMANO, 1997) e com levonordefrina (SIMONE, 1994).

Concentrações elevadas de epinefrina produzem efeitos aparentemente de toxicidade no Sistema Nervoso Central, como ansiedade, agitação, tremores e apnéia respiratória reflexa, porém, como outras aminas simpatomiméticas, não atravessam a barreira hematoencefálica (BROWN; RHODUS, 2005; CASSIDY; PHERO; GRAU, 1986; NEIDLE, 1997).

Em pacientes com história de doenças cardiovasculares que não interferem nas atividades habituais diárias de maneira significativa, a dose total de cloridrato de epinefrina deve se limitar a 1,5 µg por kg/peso sem exceder a 0,1 mg. Para pacientes com disfunções cardiovasculares limitantes das atividades diárias, as doses totais de cloridratos de epinefrina e levonordefrina devem ser restritas a 0,75 µg por kg/peso, sem exceder a 0,04 mg (BERTHOLD, 2007; KROEGER, 1997; MILAN; GIOVANNITTI JR, 1985).

O potencial para interações entre diversos fármacos e os vasoconstritores é freqüente. Arritmias cardíacas, alterações na pressão arterial e a freqüência cardíaca são observadas com administrações crescentes de doses de epinefrina, norepinefrina e levonordefrina, em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos, fármacos bloqueadores neuronais adrenergicos (fentolamina, tolazolina, alcalóides do ergot, fenotiazínicos (clorpromazina), propranolol e guanetidina) e halotano (BROWN; RHODUS, 2005; LINDORF, 1979; MEECHAM; JASTAK; DONALDSON, 1994; MITO; YAGIELA, 1988; SVEDMYR, 1968; YAGIELA, 1997; WEINER, 1987).

A literatura disponível a respeito dos aspectos envolvendo respostas cardiovasculares e a administração de anestésicos locais associados ou não a agentes vasoconstritores adrenérgicos em pacientes normorreativos, testemunha de certa forma, uma preocupação com esse assunto (PEREZ, 2000; ROCHA, 1990).

Lilienthal (1976), procurou observar efeitos sistêmicos sobre a dinâmica cardiovascular utilizando-se de soluções anestésicas contendo cloridrato de prilocaína a 3% (30mg/ml) associadas à cloridrato de felipressina 0,03 U.I./mililitro e cloridrato de prilocaína a 4% (40mg/ml) associada à cloridrato de epinefrina 1:200.000 (5 µg/ml) em dosagens de 0,9 ml, empregando injeções intrabucais intra-ósseas mandibulares. Quando se utilizou o cloridrato de prilocaína à 3% associado a cloridrato de felipressina 0,03 U.I./mililitro, não se observaram diferenças significantes da pressão arterial sistólica entre a pré-injeção e pós-injeção. A pressão diastólica mostrou maiores variações, a frequência cardíaca diminuiu em 6 dos 9 pacientes observados e o retorno a níveis normais foi observado no período de aproximadamente 5 minutos.

Nas injeções de cloridrato de prilocaína à 4% associada a cloridrato de epinefrina 1:200.000 (5 µg/ml) ocorreram aumento da pressão sistólica somente no intervalo de tempo em que era administrada a solução. Comparando os valores da pressão arterial sistólica e diastólica, antes e depois das injeções, as alterações não foram significantes. A frequência cardíaca aumentou de 11 para 30 b.p.m., nos primeiros dez segundos de administração. Ambas, pressão arterial e frequência cardíaca retornaram os níveis normais no período de 2 a 3 minutos, após as injeções.

As considerações apresentadas por Lilienthal; Reynolds (1975) foram também feitas por Lilienthal (1976).

Outro estudo observou os efeitos sistêmicos sobre a dinâmica cardiovascular utilizando-se de soluções anestésicas contendo cloridrato de lidocaína a 2% associadas à cloridrato de epinefrina 1.100.000 e cloridrato de mepivacaína a 3% em dosagens de 1,8 ml, empregando injeções intrabucais intra-ósseas

mandibulares. Quando se utilizou o cloridrato de lidocaína a 2% associado à cloridrato de epinefrina 1.100.000 (18µg) em 67% (28 pacientes) observou-se aumento significativo na frequência cardíaca (FC) neste tipo de técnica anestésica que foi atribuída ao efeito da epinefrina. Este fato ocorreu dentro dos dois minutos iniciais durante aplicação da solução anestésica ou mesmo durante os dois primeiros minutos após a injeção, sendo, um aumento de 28 b.p.m comparado aos valores iniciais, e 79% da FC retornou aos valores basais em até cinco batimentos em aproximadamente 4 minutos.

Nas injeções de cloridrato de mepivacaína a 3% sem a presença de vasoconstritor adrenergico, não ocorreu aumento estatisticamente significante na frequência cardíaca quando infiltrado intra-ósseo.

Outras variáveis como PAS, PAD, PAM não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em ambos os anestésicos utilizados (REPLOGLE et al., 1999).

Tolas, Pflug e Halter (1982) avaliaram as concentrações plasmáticas arteriais, as respostas hemodinâmicas e cardiovasculares em pacientes jovens normotensos após a administração intrabucal de soluções anestésicas contendo cloridrato de lidocaína à 2% (20 mg/ml) e cloridrato de epinefrina à 1:100.000 (10µg/ml) em dosagens de 1,8 ml.

Essa associação mostrou ser rapidamente absorvida no local de injeção, atingindo níveis plasmáticos 3 a 5 minutos após as injeções. A pressão arterial média caiu até o 3º minuto da administração e significativamente no 5º minuto. Os autores relataram queda da pressão arterial diastólica ( $62 \pm 5$  para  $56 \pm 4$  mm/Hg). A frequência cardíaca aumentou significativamente após 3 a 5 minutos da injeção.

Embora a dor pela punção da injeção possa, teoricamente, causar estimulação simpatoadrenal e liberação de epinefrina endógena, os autores acreditam que os valores significativamente aumentados da concentração do cloridrato de epinefrina do plasma arterial se devam à absorção da solução anestésica no local da injeção. Comentam ainda, que se a epinefrina endógena liberada após as injeções influenciasse as respostas cardiovasculares, elas aconteceriam em tempo bem maiores do que os observado no espaço de 3 a 5 minuto. Admitem, portanto, que a epinefrina arterial após a injeção local, dá início às respostas cardiovasculares, apesar do uso de pequenas doses.

Oliveira et al. (1986) desenvolveram estudo comparativo em cães, para observar possíveis alterações cardiovasculares provocadas pelo cloridrato de lidocaína a 2% (20mg/ml) com cloridrato de noradrenalina 1:50.000 (20 µg/ml) e pelo cloridrato de prilocaína a 3% (30mg/ml) com cloridrato de felipressina 0,03 U.I./ml nas doses proporcionais a um e três tubetes. Em um grupo de animais, as drogas eram administradas pela via endovenosa, simulando um "acidente de técnica", em outro grupo as drogas eram administradas por via infiltrativa intrabucal.

As alterações relacionadas aos níveis pressoriais e frequência cardíaca, causadas pela utilização do anestésico local com vasoconstritor, ocorreram após a administração dos fármacos, tendendo a normalizar-se rapidamente, sendo que este fato somente se verificou quando foi utilizada a via endovenosa, não se observando alterações significativas quando as drogas foram administradas pela via intrabucal (BECK; WEAVER, 1981; MEECHAN; RAWLINS, 1987; RAAB et al., 1998).

Em relação a pacientes com distúrbios cardiovasculares, estudos clínicos têm procurado observar se o uso de anestésicos locais provoca mudanças na dinâmica cardíaca (CHERASKIN; PRASERTSUNTARASAI, 1959; MEECHAM et al., 2002).



Inpijn; Hoelen e Gortzak (1988), avaliaram 40 pacientes adultos, com idade média de 37,9 anos que apresentavam alterações cardiovasculares relacionadas à pressão arterial e frequência cardíaca. Os pacientes foram classificados em grupos: I-normal; II-tendência de média hipertensão; III-hipertensos; IV-com severa hipertensão.

Empregaram cloridrato de lidocaína a 2% com cloridrato de epinefrina 1:80.000 (12,5 µg/ml). Em dois pacientes foram utilizados cloridrato de prilocaína 3% associada ao cloridrato de felipressina 0,54 U.I. (1,8ml) (um paciente geriatra com infarto do miocárdio e outro com pressão arterial de 245/100 mm/Hg no período controle).

Em todos os pacientes observou-se aumento de pressão arterial, frequência cardíaca e anormalidades no eletrocardiograma. O maior aumento foi encontrado nos pacientes do grupo III- hipertensos e IV- com hipertensão severa. P.A.S. 160 e P.D. 95 com variações acima de 20 mm/Hg.

Os autores confirmaram, por meio de seus experimentos, que ocorreram mudanças significativas de pressão arterial e frequência cardíaca, especialmente nos pacientes hipertensos, com ou sem doença coronariana. Extrações dentárias e cirúrgicas orais menores podem precipitar rápidas e notáveis mudanças no sistema cardiovascular, especialmente no débito cardíaco. Doenças cardíacas pré-existent, terapêutica por diuréticos, e algumas outras drogas que atuam sobre o coração, podem aumentar a instabilidade miocárdica durante os procedimentos dentais.

Os autores relatam ainda, que a hipertensão é um grande problema de saúde pública. Metade dos adultos e 9% das crianças não têm conhecimento de que suas pressões arteriais estão elevadas.

Hasse, Heng e Garrett (1986), preocupados com a incidência de arritmias cardíacas durante o tratamento odontológico, que pode ser induzida na população considerada saudável e exacerbada na população com doenças cardiovasculares, avaliaram 37 homens com idade variando entre 41 e 76 anos submetidos a tratamento odontológicos de rotina. Destes, 19 pacientes apresentaram distúrbios cardíacos; doenças arteriais coronarianas (12); portadores de próteses valvares (2) e hipertensos (7). Nove pacientes estavam sendo submetidos a alguma terapêutica cardíaca (vasodilatadores, beta-bloqueadores, clonidina, quinidina e digoxinas associadas).

Foram avaliadas pressão arterial e frequência cardíaca, após a administração de injeções infiltrativas na maxila e por bloqueio mandibular de cloridrato de lidocaína a 2% (20mg/ml) associada à cloridrato de epinefrina 1:100.000 (10 µg/ml). Os registros dos parâmetros foram realizados no pré-operatório, durante a anestesia local, e no transcorrer da cirurgia.

Ocorreram aumento na pressão arterial e frequência cardíaca, em todos os pacientes, sendo maiores nos pacientes cardíacos. Esse estudo ainda mostrou que houve depressão do segmento ST, com frequência maior nos pacientes cardiopatas na fase anestésica. O segmento ST é um indicador convencional utilizado para avaliar situações de estresse em pacientes com predisposição a isquemia miocárdica.

Os autores concluíram que as depressões do segmento ST ocorridos durante o tratamento odontológico nos pacientes com distúrbios cardíacos, não foram resultado dos aumentos das taxas pressóricas e da frequência cardíaca, mas das situações de apreensão vivenciadas no momento.

Hirota; Sugiyama e Kiyomitsu (1986), procuraram analisar a função cardíaca em 9 pacientes portadores de diferentes distúrbios cardiovasculares (hipertensos, com bloqueio atrioventricular, estenose mitral, tetralogia de Fallot e defeito congênito interatrial) durante o tratamento odontológico, utilizando administrações de cloridrato de lidocaína a 2% associado a cloridrato de epinefrina 1:80.000 (12,5µg/ml) e cloridrato de prilocaína a 3% com cloridrato de felipressina a 0,03 U.I./ml na dosagem de 1,8 ml, através de ecocardiografia.

A administração de cloridrato de lidocaína a 2% associada à cloridrato de epinefrina 1:80.000 aumentou o débito cardíaco em todos os pacientes avaliados.

Segundo os autores, a elevação da frequência cardíaca foi responsável pelo aumento do débito cardíaco em 4 pacientes, enquanto que o volume sistólico respondeu pelos outros 5 casos.

Com o uso de cloridrato de prilocaína a 3% associado ao cloridrato de felipressina a 0,03 U.I./ml, foram observadas alterações menores na hemodinâmica do que as observadas com a associação de cloridrato de lidocaína a 2% e cloridrato de epinefrina 1:80.000. Somente em um paciente a dinâmica cardíaca mostrou significativa modificação, mas esta ocorreu em condições de estresse doloroso.

A responsabilidade pelo aumento do débito cardíaco, volume sistólico e frequência cardíaca, segundo os autores, não estava diretamente ligada à administração das soluções anestésicas, mas a estados de apreensão e dor durante o tratamento odontológico. Admitiram também que a dinâmica cardíaca se mostrou mais estável após a injeção de cloridrato de prilocaína a 3% associado a 3% associado ao cloridrato de felipressina a 0,03 U.I./ml do que com a associação cloridrato de lidocaína a 2% e cloridrato de epinefrina 1:80.000.

Infelizmente, aspiração negativa, não garante que a luz da agulha encontra-se fora do vaso; o uso de aspiração incorreta ou colocação da luz contra o revestimento íntimo de um vaso, poderá impedir que o sangue entre no tubete anestésico (MEECHAN, 1988; MALAMED, 2000; YAGIELA, 1995).

É de se ressaltar que a atuação sinérgica dos vasoconstritores com o estresse induzido pelo tratamento odontológico pode alterar o nível de catecolaminas endógenas e modificar a resposta cardiovascular (EDMONDSON; BACKMAN; STENSTROM, 1972; GORTZAK; ABRAHAM-INPIJN, 1995; HARGREAVES, 1990; HASS, 2002; HONDRUM, 1985; MEYER, 1986; MEYER, 1987). O estresse produz aumento da secreção adrenomedular, e de norepinefrina, principalmente das terminações nervosas simpáticas (Hargreaves, 1990). A liberação endógena de epinefrina é estimada em 0,17 a 0,54 µg/minuto (Perusse et al., 1992). Esta pode vir a aumentar de 1 a 3 vezes, como de outras catecolaminas, em resposta ao estresse agudo. Em cirurgias buco dentais, tem-se observado que o nível plasmático de epinefrina sofre a citada variação, sem que o nível de norepinefrina seja alterado. Dores pós-operatórias agudas, por sua vez podem baixar o nível plasmático de epinefrina, mas poderá ocorrer aumento de 1 a 2 vezes no nível de norepinefrina (ANDERSON; REAGEN, 1993; BROWN; RHODUS, 2005; HARGREAVES, 1990; TOLAS; PFLUG; HALTER, 1982; TROULLOS; GOLDSTEIN; HARGREAVES; DIONNE, 1987).

O estresse provocado por anestesia inadequada, conseqüentemente pelo estímulo doloroso, desencadeia liberação de epinefrina endógena maior que a quantidade administrada que alcança a circulação após anestesia intrabucal (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION, 1984; ARMONIA et al., 1996; CASSIDY;

PHERO; GRAU, 1986; HASS, 2002; LIAU et al., 2008; LUSTIG; ZUSMAN, 1999; MALAMED, 2003; SIMONE et al., 1997; TOLAS; PFLUG; HALTER, 1982).

Riscos cardiovasculares resultantes da liberação da epinefrina endógena, desencadeada pelo estresse que o paciente venha a submeter-se, associado à epinefrina das soluções anestésicas utilizadas, em pacientes saudáveis, torna-se preocupantes, que dirá em pacientes que apresentam distúrbios cardiovasculares. (HASSE; HENG; GARRETT, 1986; HIROTA; SUGIYAMA; KIYOMITSU, 1986).

Em pacientes que apresentam comprometidos cardiovasculares, quando se submetem a procedimentos odontológicos, haverá possibilidade da ocorrência de distúrbios, durante os mesmos, utilizando-se anestesia local com epinefrina, este risco diminui se estiverem sob supervisão médica e submetidos a terapia medicamentosa cardíaca, como demonstrado por Vanderheyden et al (1989). Os efeitos na resposta cardiovascular de uma associação anestésica com felipressina (não simpatomimético), em comparação aos vasoconstritores simpatomiméticos, em pacientes com distúrbios cardiovasculares, evidência ser uma indicação para esses pacientes (ARMONIA et al., 1996; HIROTA; SUGIYAMA; KIYOMITSU 1986; MEECHAN et al., 2002; OLIVEIRA et al., 1986).

A atividade cardíaca tem se mostrado mais estável frente à associação prilocaína-felipressina em relação à associação de lidocaína-epinefrina, em pacientes hipertensos, embora Hirota; Sugiyama e Kiyomitsu (1986), tenham descrito alteração significativa na dinâmica cardíaca (elevação da frequência cardíaca e pressão sistólica) de um paciente hipertenso. Os autores concluíram que estas alterações foram provocadas pelo estresse, devido anestesia insatisfatória.

Afetados por experiência dental anterior, a antecipação ao tratamento e pelo tratamento propriamente dito, podem induzir a efeitos cardiovasculares, ora limitadas

á variação fisiológica normal, ora culminando em alterações de algum significado clínico preocupante, principalmente se o paciente apresenta algum distúrbio sistêmico. Procedimentos clínicos mais invasivos, além da punção da agulha, sabidamente mais estressantes têm revelado uma tendência maior em induzir eventos clínicos desconfortantes e ou de algum risco, como alterações na pressão arterial e de frequência cardíaca, demonstrado em algumas investigações clínicas. (BECK; WEAVER, 1981; BRAND; ABAHAM-INPIJN, 1996; CIOFFI et al., 1985; FRABETTI; CHECCHI; FINELLI, 1992; MANANI et al., 1995; MEYER, 1987; PARAMAESVARAN; KINGON, 1994). Alterações na concentração de epinefrina e norepinefrina têm sido encontradas no plasma e na urina depois de procedimento restaurador, periodontal ou extração, e a antecipação a uma consulta para exame clínico pode aumentar a pressão arterial (BRAND et al., 1995).

O controle da ansiedade e do medo pode ser realizado através da utilização de métodos ou técnicas de modificação de comportamento, de sugestão positiva e de confiança. Entretanto, em alguns casos, essas técnicas não se mostram suficientes e, para tanto, a administração de medicamentos ansiolíticos, via oral, tem sido um método bastante empregado pelos profissionais da odontologia em países europeus e com maior frequência nos Estados Unidos da América. (BACKER et al., 1984; BORSATTI, 1995; BRAND; ABRAHAM-INPIJN, 1996; DIONNE; GOLDSTEIN; WIRDZEK, 1984; EFRON; SHERMAN, 2005; GOODCHILD; FECK; SILVERMAN, 2003; HASS, 1998; JÖHREN et al., 2000; KIYOMITSU et al., 1989; ROCHA et al., 2001; SIMONE et al., 1996).

Os pacientes que podem ser beneficiados pela sedação incluem crianças jovens, odontofóbicos, indivíduos que apresentam reflexo de vômito com anestesia local e indivíduos com comprometimentos comportamentais e médicos. Assim, os

indivíduos com doença cardiovascular ou outras condições médicas podem ser beneficiados pela sedação para a redução do estresse. As crianças com necessidades especiais portadoras de desenvolvimento emocional alterado ou problemas comportamentais, pacientes adultos com deficiência mental severa / profunda ou outra desordem do S.N.C., e pacientes geriátricos com demência aguda também podem não ser capazes de cooperar com o cirurgião dentista, tendo a indicação da sedação nos diversos níveis até a utilização da anestesia geral (MALAMED, 1996; ROCHA et al., 2001; YAGIELA, 1998).

Dentre essas substâncias químicas, o mais popular foi, sem dúvida, o álcool etílico ou etanol. Outros fármacos como o ópio, brometos, barbitúricos, meprobomatos também foram utilizados com essa finalidade terapêutica. Todavia, os benzodiazepínicos introduzidos na terapêutica no início dos anos de 1960, representam um avanço considerável no tratamento farmacológico da ansiedade, devido sua eficácia, relativa seletividade de efeitos, baixa toxicidade e pouca capacidade de produzir dependência, justificando a denominação de droga ansiolítica (GRAEFF, 1989; ROCHA et al., 2001; ROMANO, 2006).

Os benzodiazepínicos têm sido largamente usados como agente ansiolítico oral, agente indutor de anestesia (pré-anestesia), sedativo, hipnótico, amnésico (amnésia anterógrada), anticonvulsivante, relaxante muscular e na sedação consciente. Tão importante quanto à presença dos efeitos citados é a ausência de outros, que seriam inconvenientes do ponto de vista terapêutico. Assim, os benzodiazepínicos são praticamente destituídos de efeitos periféricos sobre os aparelhos cardiovascular, respiratório, digestivo, urinário, muscular e ósseo. Também não afetam os sistemas nervosos, simpático e parassimpático. Tal fato, aliado à baixa toxicidade e à comprovada eficácia terapêutica, fez dos

benzodiazepínicos medicamentos largamente empregados na clínica (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; ROMANO, 2006). Estes agentes são úteis em virtude de sua capacidade de atenuar a resposta da ansiedade, medo e do estresse e a liberação associada de catecolaminas (YAGIELA, 1998).

Ao longo de sua trajetória, recentemente começou-se esclarecer satisfatoriamente como os benzodiazepínicos atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Autores trabalhando independentemente em 1977, constataram a existência de macromoléculas protéicas situadas na membrana de neurônios cerebrais, que se combinavam especificamente com moléculas de benzodiazepínicos, constituindo-se verdadeiros receptores benzodiazepínicos, tendo, distribuição regional distinta, mais elevada no córtex cerebral e menos no sistema límbico e no mesencéfalo e ainda menor no tronco cerebral e na medula espinhal. (BECKER, 1991; GRAEFF, 1989; GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; RANG; DALE; RITTER, 1997).

Outro estudo relacionando a distribuição dos receptores benzodiazepínicos no SNC dá uma indicação onde podem atuar, verificando assim, que as maiores concentrações encontram-se no córtex, principalmente na camada IV, no bulbo olfatório, nos colículos inferior e superior, na amígdala, no hipocampo e no cerebelo, sugerindo que, os efeitos atáxicos envolvam o cerebelo. No caso do efeito ansiolítico, as estruturas pertencentes ao sistema límbico são as candidatas mais prováveis (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; MINDUS, 1987;).

Os benzodiazepínicos são importantes ferramentas devido sua ação seletiva sobre o SNC com ampla margem de segurança. São drogas de primeira escolha para redução do medo e apreensão acometidos em adultos e crianças que irão receber tratamento dental (GALHARDO; CORNEJO; BORIE, 1994). Outro fator relevante é minimizar os movimentos espontâneos que ocorrem durante o



procedimento e que podem representar perigo ao paciente ou impedir o tratamento (DESJARDINS, 2000).

Um passo fundamental para a compreensão do mecanismo de ação dos ansiolíticos, no plano molecular, foi à verificação de que tais compostos intensificam as ações do neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA). O GABA é o principal transmissor inibitório do SNC, existindo em quase todas as regiões do cérebro, operando em mais de 1/3 das sinapses do SNC. Como maior neurotransmissor inibitório, GABA permanece em balanço dinâmico com a neurotransmissão excitatória e juntos estes sistemas modulam a excitabilidade neuronal (ROSERBAUM, 2005).

Evidências neuroquímicas indicam que os benzodiazepínicos acentuam as ações do GABA em nível pós-sináptico, aumentando a afinidade dos receptores GABA pelo neurotransmissor. Desta forma, pode-se formular o conceito geral de que os ansiolíticos convencionais parecem exercer suas ações farmacológicas (ansiolíticas) intensificando a neurotransmissão mediada pelo GABA (BECKER, 1991; GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; ROCHA et al, 2001).

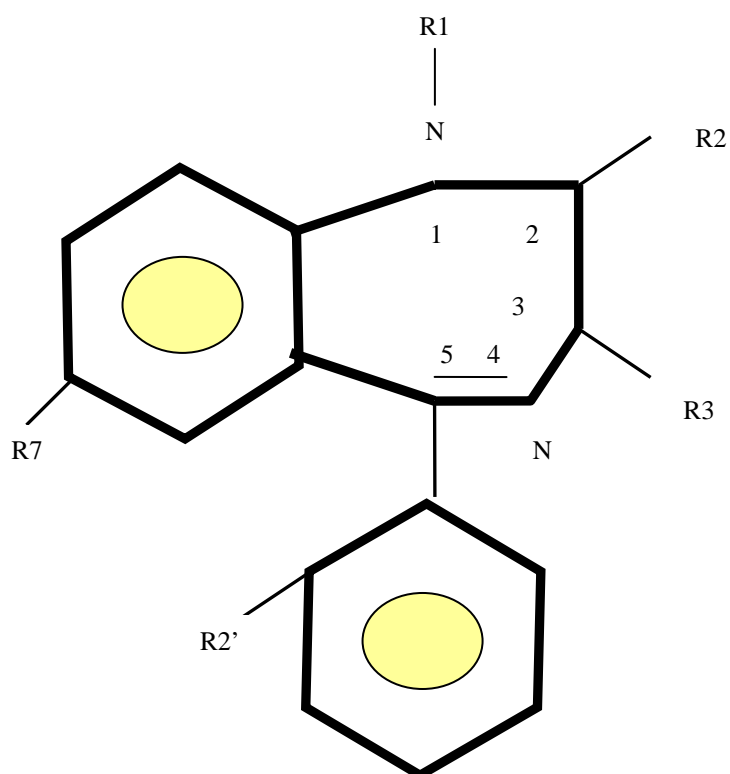
Existem dois tipos de receptores: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. GABA<sub>A</sub> é o principal receptor inibitório do cérebro e regula a atividade de muitos tipos de neurônios, incluindo “dopaminérgico – noradrenérgico e seratonérgico”. Benzodiazepínicos reduzem a ansiedade pela ligação no receptor dos benzodiazepínicos e aumentando a função do receptor GABA<sub>A</sub> no cérebro. (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; ORELAND, 1987; SINCLAIR; NUTT, 2007).

Este receptor ionotrópico, uma proteína heterooligomérica transmembrana, que atua como canal de íons cloreto, é ativada pelo neurotransmissor inibitório GABA. (TREVOR; WAY, 1994)

O complexo macromolecular receptor GABA<sub>A</sub> – canal iônico de cloreto, com sistema de portão operado por ligante semelhante ao receptor nicotínico da acetilcolina, consiste em uma estrutura pentamérica organizada a partir de cinco subunidades selecionadas de oito classes polipeptídicas (alfa, beta, gama, delta, epsilon, pi, rho e teta). A sensibilidade do complexo receptor GABA<sub>A</sub> – canal iônico de cloreto reconstituído aos benzodiazepínicos é determinado por variantes particulares das subunidades principais – alfa, beta, sendo que vários radicais de aminoácidos da subunidade alfa<sub>1</sub> foram identificados como de importância crucial para sensibilidade aos benzodiazepínicos (ORELAND, 1987; TREVOR; WAY, 1994).

Outras teorias, comportamentais, através de testes de conflito em animais de laboratório, mostram evidências sugestivas de que a ação dos benzodiazepínicos pode envolver vias nervosas que utilizam o neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina, diminuindo a taxa de renovação de 5-HT no mesencéfalo do rato, com conseqüente redução da ansiedade por diminuírem a liberação de 5-HT (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999; ROCHA et al., 2001).

Os benzodiazepínicos atualmente podem ser subdivididos em: 1,4 benzodiazepínicos que contém átomos de nitrogênio nas posições 1 e 4 do anel benzodiazepínico. Destacam-se o clordiazepóxidos, diazepam, bromazepam, nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam, clonazepam, oxazepam, seu derivado clorado temazepam e lorazepam. O 1,5 benzodiazepínico que contem átomos de nitrogênio nas posições 1 e 5 do anel. Como exemplo temos o clobazam e o benzodiazepínicos tricíclicos que são o 1,4 benzodiazepínico com um anel adicional, fundido nas posições 1 e 2. pertencem a este grupo o alprazolam, o triazolam e o midazolam. A figura 2.1 mostra a estrutura química do benzodiazepínicos.



	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>R3</b>	<b>R7</b>	<b>R2'</b>
Diazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-H	-Cl	-H
Clorazepato	-H	=O	-COO-	-Cl	-H
Clordiazepóxido	-	-NHCH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Alprazolam	Anel triazo		-H	-Cl	-H
Triazolam	Anel triazo		-H	-Cl	-Cl
Midazolam	Anel imidazo		-H	-Cl	-F

Figura 2.1 – Estrutura química dos benzodiazepínicos

Como atuam pelo mesmo mecanismo de ação os benzodiazepínicos apresentam os mesmos efeitos farmacológicos. (Figura 2.2)

<b>Efeito</b>	<b>Implicação clínica</b>
Atenuação do comportamento defensivo	Alívio da ansiedade
Anticonflito	Alívio da ansiedade
Desinibição comportamental	Alívio da ansiedade Efeitos colaterais de descontrole (hostilidade, excitação paradoxal)
Sedativo – hipnótico	Tratamento da insônia Efeito colateral de sonolência
Potencialização de depressores do Sistema Nervoso Central	Uso como pré-anestésico Risco do uso combinado com bebidas alcoólicas e barbitúricos
“Déficit” psicomotor	Efeitos colaterais de incoordenação
Relaxamento parcial da musculatura esquelética	Tratamento de espasmos musculares
Anticonvulsivante	Tratamento de alguns tipos de epilepsia
Amnésia anterógrada	Efeito colateral de perda de memória

Figura 2.2 - Principais efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos

Quando administrados pela via oral os benzodiazepínicos são bem absorvidos produzindo habitualmente a concentração plasmática máxima em cerca de 1 hora, podendo também ser administrado por outras vias como endovenosa e intramuscular ligando-se firmemente às proteínas plasmáticas, porém, sua alta solubilidade lipídica faz com que muitos deles se acumulem gradualmente na gordura corporal.

Como os benzodiazepínicos são drogas fracamente básicas são absorvidos mais eficazmente em pH elevado encontrado no duodeno. Suas taxas de absorção dependem de vários fatores incluindo a lipofilicidade. Atravessam com facilidade a barreira hematocefálica penetrando velozmente no SNC o que pode explicar porque alguns benzodiazepínicos têm sua ação mais rápida. (GRAEFF; GUIMARÃES 1999; KATZUNG, 1998; TREVOR & WAY, 1994; YAGIELA, 1998).

Após a administração oral, os benzodiazepínicos são rapidamente absorvidos e ligam-se altamente às proteínas plasmáticas. São metabolizados no fígado e excretados na principalmente pela urina. Em geral, as concentrações sanguíneas máximas são alcançadas dentro de uma a três horas. A diferença entre a meia-vida deste medicamento está relacionada em sua conversão em metabólitos farmacologicamente ativos, como o desmetildiazepam que se apresenta em diversas drogas com meia-vida aproximada de 60 horas, constituindo a causa da “ressaca terapêutica” observada no dia seguinte após o uso inicial do fármaco (FELPEL, 1998).

Os efeitos farmacológicos mais importantes são sobre o sistema nervoso central. Os efeitos respiratórios e cardiovasculares ficam mais evidentes quando administrado por via endovenosa. Os efeitos sobre a respiração estão relacionados com altas doses promovendo depressão do centro bulbar da respiração e, em doses mais altas, podem deprimir discretamente a ventilação alveolar, provocando acidose como resultado da hipóxia (FELPEL, 1998; HOBBS; RALL; VERDOORN, 1997; MALAMED, 1996; PEREIRA; RAMOS; CROSATO, 1995; RANG; DALE; RITTER, 1997; ROCHA et al., 2001 TREVOR; WAY, 1994).

Os benzodiazepínicos parecem possuir essencialmente a mesma tendência em produzir dependência, como ocorre com outros hipnóticos do tipo dos barbitúricos, porém são menos propensos a produzir tolerância. A tolerância farmacocinética não é muito importante, uma vez que atuam pouco sobre as enzimas microssomais hepáticas. A tolerância tecidual parece ser semelhante em grau àquela que ocorre com os barbitúricos, porém com poucas mensurações objetivas (RANG; DALE; RITTER, 1997).

Os efeitos cardiovasculares são evidenciados em doses pré-anestésicas reduzindo a pressão artéria sanguínea e aumentando a freqüência cardíaca. Esses efeitos parecem ser em alguns casos, secundários a uma redução no trabalho sistólico do ventrículo esquerdo e no débito cardíaco (BALDESSARINI, 1997; HOBBS; RALL; VERDOORN, 1997).

A possibilidade dos benzodiazepínicos fornecidos em doses usuais, por via oral, deprimirem significativamente a função cardiovascular é muito pequena. Desse modo, os efeitos sob o sistema cardiovascular são ínfimos, a ponto de encorajar seu uso freqüente em pacientes cardíacos (JOWETT; CABOT, 2000; LUYK; WHITLEY, 1991; RODRIGO; CHEUNG, 1987). Os efeitos ansiolíticos com o diazepam são alcançados em concentrações sangüíneas de 0,3 a 0,4 mg/ml (BALDESSARINI, 1997).

Um esquema posológico para dosagem oral de diazepam seria em doses de 5 a 10mg, que normalmente diminuiriam a ansiedade ou sedam o paciente moderadamente apreensivo (FELPEL, 1998; YAGIELA, 1998). Um outro esquema posológico seriam doses de 5 a 10 mg na noite anterior a consulta, e 5mg pela manhã e, se a consulta for à tarde, 5 mg, 1 hora antes (SKELLY, 1992).

A avaliação do efeito ansiolítico causado pelos diferentes derivados benzodiazepínicos, entretanto, parece ser uma das maiores dificuldades nos estudos pré-operatórios. A utilização de métodos duvidosos para mensurar ansiedade tais como: opinião subjetiva de observadores, escalas verbais, escalas de ansiedade e, às vezes, até resposta endócrina e variações hemodinâmicas.

Alguns estudos experimentais avaliaram o efeito clínico dos benzodiazepínicos, sem considerar avaliação paralela do efeito ansiolítico, encontrando como resultado evidências dos efeitos nas variáveis hemodinâmicas,

endócrinas ou bioquímicas (BAKER et al., 1984; GOLDSTEIN et al., 1982; SIMONE et al., 1996; TOLAS; PFLUG; HALTER, 1982; YANASE et al., 1996).

As evidências científicas que comparam a atividade ansiolítica entre os benzodiazepínicos e o placebo são controversas. Enquanto que alguns autores mostram diferenças entre os grupos (BAKER et al, 1984; KANTO; WATANABE; NAMIKI, 1996; SHEPHERD; VANHOTTE, 1979; YANASE et al., 1996), outros não conseguiram encontrar nenhuma ansiólise (Wikinski et al., 1994).

Roelofse e Bijl (1994) relatam que o diazepam tem sido extensivamente utilizado e, embora consiga níveis de sedação satisfatórios, sofre a desvantagem de ter uma meia-vida longa e metabólitos ativos. O midazolam, sendo mais hidrossolúvel, tem como vantagem sua curta duração de efeito ansiolítico, melhor tolerância local.

O midazolam é uma imidazobenzodiazepina relativamente nova, disponível apenas como solução parenteral nos Estados Unidos da América. Na Europa e no Brasil está disponível em forma farmacêutica para uso via oral. Quando administrado pela via intravenosa, possui rápido início de ação de 30 a 60 segundos, com a ocorrência dos efeitos máximos depois de três a cinco minutos, um período levemente mais lento do que aquele observado com o diazepam. A meia-vida de distribuição é mais curta, de seis a quinze minutos, resultando numa curta duração de ação de cerca de 45 minutos. A duração de ação é dependente da dose. É duas vezes mais potente em doses altas. A sedação consciente obtida com doses de aproximadamente 0,07mg/kg, tituladas lentamente (ERLANDSSON et al., 2001; FOLAYAN; FAPOMLE; LAMIKANRAM, 2002; KUPIETZKY; HOUP, 1993; LUNDGREN, 1987; WOOD; SHEIKH, 1986).

Quando administrado pela via oral é considerado o benzodiazepínico de ação mais rápida para sedação consciente durante os procedimentos odontológicos. Seus efeitos clínicos iniciais são frequentemente evidentes dentro de aproximadamente 10-20 minutos após a ingestão da droga, com pico no nível plasmático entre 30 e 60 minutos, com duração de aproximadamente 2 horas (DIONNE, 1999; RANG; DALE; RITTER, 1997; ROBB; HOSEY; LEITCH, 2003; ROMANO, 2006; YAGIELA, 1998).

O maleato de midazolam utilizado por via oral se apresenta na forma farmacêutica de comprimidos de 15 mg. Tendo como ingrediente ativo em 01 comprimido 20 – 40 mg de maleato de midazolam, que corresponde a 15 mg de 8 -cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo (1,5<sup>a</sup>(1,4) benzodiazepína (midazolam) (DORNAUER; ASTON, 1983).

O midazolam é absorvido rápida e completamente após administração oral. Após dose de 15 mg, concentrações plasmáticas máximas de 70 a 120 mg são atingidas em uma hora. Alimentos prolongam em uma hora o tempo para a concentração máxima, indicando redução na velocidade de absorção do fármaco. Sua meia-vida de absorção é de 5 a 20 minutos. Em razão da sua substancial eliminação pré-sistêmica, sua biodisponibilidade absoluta é de 30% a 50 %. A farmacocinética é linear no nível de doses orais entre 7,5 e 15mg. A distribuição tecidual é muito rápida e, na maioria dos casos, uma fase de distribuição não é evidente ou é essencialmente terminada 1 a 2 horas após administração oral. O volume de distribuição na concentração de equilíbrio é de 0,7 a 1,2 l/kg. O teor de ligação a proteínas plasmáticas é de 96% a 98%, sendo a maior fração ligada à albumina. Há passagem lenta e insignificante para o liquor. Atravessa lentamente a placenta entra na circulação fetal. Pequenas concentrações são encontradas no leite



humano. É quase completamente eliminado por biotransformação. Menos de 1% da dose é recuperado intacto na urina. Sofre hidroxilação pela fração 3A4 do citocromo p 450, sendo o  $\alpha$  - hidroximidazolam o principal metabólito urinário e plasmático. Sessenta a 80% da dose administrada são excretados na urina como conjugado glicuronado. As concentrações plasmáticas do  $\alpha$  – hidroximidazolam correspondem a 30 a 60%. A meia – vida de eliminação do metabólito é 1 hora mais curta. O  $\alpha$  – hidroximidazolam é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) os efeitos via oral. Não há evidências de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam. Em voluntários sadios jovens, a meia-vida de eliminação é de 1,5 a 2,5 horas. Não se acumula, quando administrado em dose única diária. A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação. Está contra-indicado na insuficiência respiratória grave; insuficiência hepática grave; síndrome de apnéia do sono; crianças; pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer componente do medicamento; miastenia grave; glaucoma; gestantes; crianças com autismo e lactação. A interrupção no tratamento após semanas ou meses, acarreta um aumento nos sintomas de ansiedade, tremores e vertigem. Em doses altas na ordem de 10 a 20 vezes maiores que a dose terapêutica, durante vários meses, pode ocorrer dependência. Podem ocorrer interações medicamentosas na prescrição conjunta com cetoconazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, azitromicina, verapamil; cimetidina, ranitidina; carbamazepina; fenitoina e rifampicina. Estas interações podem aumentar a biodisponibilidade do midazolam. Como reações adversas podem ser observadas sonolência diurna, embotamento emocional; redução de atenção; confusão mental; fadiga, cefaléia, tontura, fraqueza muscular, ataxia ou diplopia. Ocasionalmente podem ocorrer distúrbios gastrointestinais,

alteração da libido ou reações cutâneas. Como pré-medicação pode contribuir para sedação pós-operatória. Amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Efeitos paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, e, raramente delírios, acessos de raiva, pesadelos, alucinações podem também ocorrer.

A eficácia do midazolam no controle da ansiedade sugere iniciar o tratamento com doses de 7,5 a 15 mg ao dia, aumentando-se esta dose de acordo com a necessidade, até a uma dosagem máxima de 0,5 mg/kg via oral em adultos e 0,25 a 0,5 mg/kg em crianças dose usual via oral, sendo a dose máxima em crianças de 20 mg (MARSHALL; WEAVER; MC CUTCHEON, 1999; RODRIGO; CHEUNG, 1987; SMITH; CUTILLI; SAUNDERS, 1998).

Respostas circulatórias, alterações nas concentrações de catecolaminas plasmáticas, de cortisol, de lipídios como também as reações psicológicas em situações de estresse real foram verificados em 21 pacientes jovens que se submeteram a cirurgia para exodontia de terceiros molares sob efeito de sedação benzodiazepínicos e anestésicos locais com vasoconstritor epinefrina. Observou-se que a pressão arterial sistólica (13%) e a frequência cardíaca (25%) aumentaram significativamente enquanto a pressão arterial diastólica não mostrou alteração. A concentração de norepinefrina plasmática aumentou (60%) em pacientes não submetidos à sedação, enquanto que nos pacientes sedados não ocorreram aumentos. A pressão arterial sistólica e frequência cardíaca não sofreram alterações significantes com o uso de benzodiazepínicos. A concentração de epinefrina mostrou-se aumentada (cinco vezes) 5 minutos após a injeção da anestesia e este efeito foi observado durante os procedimentos cirúrgicos, sugerindo participação do sistema nervoso simpático pela sedação, sem conseqüência na resposta

cardiovascular, de acordo com os autores, sugere que outro sistema poderia estar envolvido (GOLDSTEIN et al., 1982).

Outro estudo avaliou técnicas de sedação em cirurgias periodontais e implantodontia. O uso de ansiolíticos auxilia o cirurgião a alcançar suas metas terapêuticas. Segundo os autores, a preferência deve recair sobre o midazolam, devido principalmente ao seu rápido efeito, sua maior potência, sua solubilidade em água e conseqüente menor toxicidade e rápida eliminação, proporcionando 30 a 40 minutos de sedação clínica (CRAIG et al., 2000).

Dionne, Goldstein e Wirdzek (1984) avaliaram o efeito da pré-medicação com diazepam e a administração de anestésico local com epinefrina durante cirurgias para exodontias de terceiros molares impactados. No grupo sem sedação observaram elevação significativa no nível de epinefrina plasmática (203% acima do controle) após a administração do anestésico local. Além disso, neste grupo foi observado aumento na concentração de norepinefrina (24%) e epinefrina (57%) durante a cirurgia. No grupo com sedação, houve diminuição na concentração de norepinefrina (29%) e posterior recuperação ao nível controle durante o experimento. Estes resultados indicam que a injeção intra-oral de epinefrina resulta em aumento na concentração de epinefrina sanguínea, associada à alterações cardiovasculares, enquanto que com o uso de diazepam a concentração de norepinefrina diminuiu atenuando a resposta simpatoadrenal ao estresse cirúrgico. Com relação às alterações cardiovasculares, o grupo sem sedação mostrou aumento no débito cardíaco durante a cirurgia enquanto que a frequência cardíaca aumentou no grupo com sedação e permaneceu inalterada no grupo placebo.

Meechan e Welbury (1992) avaliaram a resposta metabólica em cirurgias orais com uso de dois tipos de anestésicos locais e sedação intravenosa com

midazolam. O estudo foi proposto para avaliar se a epinefrina presente nos anestésicos locais poderia interferir na resposta metabólica com o uso de sedação. Os autores utilizaram o cloridrato de lidocaína a 2% associado à epinefrina 1:80.000 e, cloridrato de prilocaína 3% associado a felipressina. No grupo com uso de epinefrina com sedação observou-se redução na concentração plasmática de potássio, mas não no subgrupo sem a sedação. A concentração foi menor desde o período pré-anestésico até 10 minutos após. No grupo com uso de felipressina observou-se o contrário, ou seja, aumento na concentração plasmática de potássio em pacientes sedados. A concentração de potássio pode ser considerada com marcador para a atividade da adrenalina. Os autores concluíram que o uso da epinefrina pode mascarar qualquer redução na atividade adrenérgica promovida pela sedação.

Robin e Trieger (2002) relatam a ocorrência de reações paradoxais com uso de midazolam intravenoso em dois casos numa revisão de literatura. A reação paradoxal foi constatada através de reações inesperadas, como agitação, agressividade e hostilidade. Os casos relatados aconteceram com pacientes jovens do sexo feminino e, segundo os autores, este evento é mais freqüente em altas doses e em pacientes jovens. Os autores sugerem uma relação com possíveis alterações na homeostase colinérgica, níveis de serotonina, fatores genéticos, e configurações dos receptores gama-aminobutíricos.

Kubo e Kimura (2004) em relato de um caso clínico para a reabilitação de um paciente de 72 anos de idade, com doença de Parkinson, com implantes dentários, comentam a importância do uso de anestésico local (cloridrato de prilocaína 3% com felipressina) em combinação com midazolam para a obtenção de um satisfatório resultado final em pacientes que requerem cuidados especiais. Os autores

recomendam o midazolam intravenoso como o ansiolítico de escolha para procedimentos cirúrgicos em pacientes que são acometidos de doenças sistêmicas com cuidados especiais.

### **3 PROPOSIÇÃO**

Avaliar a incidência de alterações na dinâmica cardiovascular em pacientes ASA I, durante o procedimento para a colocação de implantes dentários, com uso de anestésicos locais (cloridrato de lidocaína associado à epinefrina) e pré-medicação ansiolítica com midazolam, por meio de registros das pressões arteriais sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca.

## 4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Casuística - Material

#### 4.1.1 Casuística

A participação de pacientes voluntários neste estudo foi permitida após consentimento informado por escrito (Anexo B), respeitando o protocolo aprovado no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa nº 03 (Anexo A). Desse modo, participaram do estudo vinte e dois pacientes, de ambos os gêneros, (13 mulheres – 9 homens com idades entre 18 e 35 anos), normorreativos, estado físico ASA I (*American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*, citado por (MALAMED, 2001).

Os pacientes foram selecionados no Setor de Urgência Odontológica e na Clínica Odontológica Ambulatorial, Disciplina de Clínica Integrada, Departamento de Estomatologia, ambas da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, que após serem informados sobre a pesquisa se dispuseram a participar livremente da mesma e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido como também preenchiam os critérios de inclusão da pesquisa.

#### 4.1.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos na pesquisa:

1. Pacientes que apresentavam ausência de dois elementos dentários, na região de mandíbula, e não adjacente, que mostrasse indicação para a reabilitação com implantes osseointegrados, em duas intervenções distintas, para execução de próteses parciais fixas sobre implantes.
2. Pacientes que já tenham sido submetidos à anestesia local sem intercorrências.
3. Idade entre 18 e 58 anos, classificados como normorreativos durante a anamnese clínica.
4. Aptidão em fornecer consentimento por escrito.
5. Não terem feito uso de qualquer medicamento, nas duas semanas anteriores ao estudo e até completá-lo.

#### 4.1.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos:

1. História médica negativa, não apresentar histórico de doença gastrointestinal, hepático, renal, cardiovascular, pulmonar, neurológico, ou hematológico, diabetes, ou glaucoma e história de sensibilidade aos fármacos em estudo.



2. Voluntários que fizessem uso de qualquer medicação no período de quinze dias antes da primeira consulta clínica ou entre as consultas, exceto anticoncepcionais (por não haver interação medicamentosa com os fármacos utilizados na pesquisa) e a medicação pós-operatória prescrita.
3. Fumantes, gestantes ou alérgicos a qualquer fármaco utilizado na pesquisa.
4. Pacientes que apresentassem problemas periodontais avançados e lesões ósseas na região cirúrgica.
5. Pacientes que, durante o procedimento cirúrgico, necessitassem de volume maior que o padronizado no experimento; vale ressaltar que esses receberam a quantidade necessária de AL até o final da cirurgia.
6. Pacientes com índice de massa corpórea maior que 20 Kg/m<sup>2</sup> e menor que 25 Kg/m<sup>2</sup>.
7. Pacientes portadores de doenças sistêmicas.
8. Histórico de hipersensibilidade aos fármacos em estudo.
9. Histórico de doença psiquiátrica que possa comprometer a capacidade de apresentar consentimento por escrito.
10. Histórico de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool.

#### 4.1.4 Material de Consumo

1. Ficha clínica (modelo Anexo C)
2. Exame radiográfico: 1.1. - filme periapical, tipo Ektaspeed<sup>®</sup>;

3. Procedimento cirúrgico: 2.1. - gaze estéril, 2.2. - fio de sutura de nylon 5.0, com ponta montada, 2.3. - sugadores cirúrgicos e 2.4. - lâmina de bisturi nº 15.
4. Antissepsia extra e intra-oral: 3.1. - clorexidina 2% e 3.2. - solução de gluconato de clorexidina 0,12%, respectivamente.
5. Barreiras de biossegurança: 4.1 - óculos de proteção, 4.2 - gorro, 4.3 - máscara, 4.4 - luva cirúrgica, 4.5 – avental e 4.6 - campo cirúrgico estéreis.
6. Anestesia local: 5.1. - agulhas longas descartáveis calibre 27G (Gengibras<sup>®</sup>), 5.2. solução anestésicas de lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000, em tubetes de 1,8ml para seringa carpule (DFL<sup>®</sup> Ind.com. – lote 0701D05 – validade janeiro/2008), assim, cada 1,0ml de solução contém:

Composição	Quantidade
Cloridrato de Lidocaína	36mg
Epinefrina base	18µg
Cloreto de Sódio	11,7mg
Metabissulfito de Potássio	2,16mg
Edetato Dissódico	0,45mg
Veículo q.s.p.	1,8ml

Quadro 4.1 – Composição de 1,0ml da solução anestésica

O Midazolam foi manipulado e armazenado em cápsulas de mesma cor e forma e disposto em frascos pela Farmacêutica S/A (Figura 4.1).

Composição	Quantidade
Midazolam	15mg

Quadro 4.2 – Composição de cada cápsula de Midazolam

O placebo-amido foi manipulado e armazenado em cápsulas de mesma cor e forma e disposto em frascos pela Farmacêutica S/A (Figura 4.2)

Composição	Quantidade
Placebo – amido	15mg

Quadro 4.3 – Composição do placebo

Como se tratou de estudo duplo-cego, os frascos foram preparados e codificados pelo fabricante com os códigos: 01 e 02, sendo que a informação que revelava sobre qual frasco continha cada medicação se encontrou em poder do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP (Anexo A), até o final da análise estatística, portanto nem o paciente, nem os pesquisadores tiveram conhecimento de qual fármaco estava sendo utilizado em cada sessão (Figura 4.1 e 4.2). A administração destas cápsulas de mesma cor e forma contidas nos frascos foi ingerida, por via oral, pelo paciente com água natural.



Figura 4.1 - Frascos codificados com midazolam ou placebo preparado e embalados pela



Figura 4.2 - Cápsulas de mesma cor e forma administradas a cada paciente

#### 4.1.5 Material Permanente

##### 4.1.5.1 instrumental

- 1 - Exame clínico: espelho e pinça clínica, explorador duplo, sonda periodontal de Willians, espessímetro para sondagem, moldeiras tipo Vernes<sup>®</sup>, articulador semi-ajustável Gnatus<sup>®</sup>, gral de borracha e espátula para gesso;
- 2 - Anestesia local: Seringa carpule de aspiração (Health Co<sup>®</sup> USA).
- 3 - Procedimento cirúrgico: pinça coração para anti-sepsia cirúrgica, recipiente para colocação de soro fisiológico, cabo para bisturi, descolador de periósteo, lima para osso, osteótomo, caneta de alta rotação com irrigação, brocas cirúrgicas, pinça hemostática, cureta cirúrgica, seringa descartável de 20mL, porta-agulha, afastadores, tesoura Metzemaum, pinça Backaus e kit cirúrgico da empresa 3i com brocas específicas para preparo do leito cirúrgico na

colocação do implante (material utilizado na Disciplina de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo);

#### 4.1.5.2 Aparelhos

1. Esfigmomanômetro (Tycos 750<sup>®</sup>) e estetoscópio (Littmann Classic II<sup>®</sup>);  
Avaliação da Pressão Arterial durante a seleção dos pacientes:
2. Monitor automático de pressão sanguínea não-invasivo monitor – modelo SCHOLLAR II, *Criticare System*<sup>®</sup> (Inc, USA), com impressora para registro contínuo das pressões. Monitoração e registro dos parâmetros cardiovasculares: arteriais (Figura 4.3).



Figura 4.3 -Aparelho SCHOLLAR II, *Criticare System*<sup>®</sup> (Inc, USA)

3. Motor elétrico 3i DU 600<sup>®</sup> e contra-ângulo de redução 1:16 Nouvag<sup>®</sup> (Figura 4.4).  
Para perfuração do leito cirúrgico e colocação do implante dentário



Figura 4.4 - Motor elétrico para preparo do leito cirúrgico

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Avaliação clínica para seleção dos pacientes

Logo após os pacientes terem preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido para participar da pesquisa, foi realizada a anamnese e exame físico. Para anamnese, foi utilizada ficha clínica completa preparada para a pesquisa (Anexo C) e foi considerada história médica negativa quando nenhuma alteração de saúde geral do paciente era observada e quando não se fazia uso de qualquer medicação. Em seguida, era feita a avaliação clínica odontológica, com exame

radiográfico e de parâmetros cardiovasculares (PA E FC) para verificar se preenchem os requisitos da pesquisa.

Para o exame radiográfico, foi feita a técnica extra-oral panorâmica, inicial para viabilidade do experimento nas regiões inferiores (mandíbula) bilateralmente, com a confirmação, exame complementar radiográfico com a tomografia computadorizada.

Os parâmetros cardiovasculares avaliados na seleção foram: a pressão arterial sistólica e diastólica através dos métodos auscultatório com esfigmomanômetro colocado no braço esquerdo do paciente sentado e estetoscópio adaptado sobre a artéria braquial deste mesmo braço. A frequência cardíaca foi obtida através da palpação no pulso radial durante um minuto.

#### 4.2.2 Metodologia do atendimento clínico

Os pacientes foram agendados para realização da cirurgia no consultório odontológico no Centro de Pesquisa Clínica do Departamento de Estomatologia da FOUSP. Cada paciente foi atendido em duas sessões, com um intervalo mínimo de quinze dias entre elas. Os pacientes sempre foram anestesiados e operados pelo mesmo cirurgião-dentista nas duas consultas. As pacientes do sexo feminino foram agendadas fora ao período menstrual.

#### 4.2.3 Obtenção e registro dos parâmetros cardiovasculares

Durante os experimentos serão aferidos e registrados os valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) através do Monitor CRITICARE® modelo Scholar II (Criticare System, USA).

Durante a seleção, o paciente voluntário foi informado da dinâmica da experiência. Permaneceu sentado na cadeira odontológica semi-reclinada (45° ao chão), e o braço esquerdo posicionado paralelo ao tronco. O manguito foi adaptado ao antebraço esquerdo, no nível do coração, com instrução para limitação do movimento. O dispositivo com fotopletismógrafo (“cuff finger” ou sensor digital) foi adaptado à falangeta do dedo indicador da mão direita, firmemente. Após o preparo do voluntário iniciou-se a calibração automática de rotina dos registros dos parâmetros cardiovasculares por cinco minutos, para estabilização e determinação de uma escala de valores de base para a pressão arterial (sistólica, diastólica e média), e frequência cardíaca. Após este período, permaneceu o paciente em repouso por mais quinze minutos para a completa estabilização dos parâmetros cardiovasculares. Deste total de 20 minutos foram selecionados os últimos 10 minutos, os quais foram considerados como período basal, ou seja, todas as outras etapas foram comparadas a esta, do paciente em repouso e sem nenhuma atividade clínica. (Figura 4.5)





Figura 4.5 - Monitoração dos parâmetros cardiovasculares dos pacientes

#### 4.2.4 Metodologia para a aplicação da anestesia local

Foi utilizada técnica anestésica indireta de bloqueio de condução dos nervos alveolar inferior e lingual, e para anestesia do nervo bucal, utilizou-se a técnica infiltrativa (MALAMED, 2001). O volume de anestésico local foi o mesmo para todas as cirurgias, dos anestésicos totalizando 3,6ml: na técnica pterigomandibular e infiltrativa do nervo bucal. A velocidade de injeção foi de aproximadamente 1,0ml por minuto. Foram realizadas aspirações prévias no início da injeção e a cada mudança da posição da agulha, para a administração local.

Nos casos em que houve necessidade de complementação anestésica, o paciente foi descartado do estudo.

#### 4.2.5 Metodologia para a realização dos procedimentos cirúrgicos

A técnica cirúrgica para colocação de implantes nas áreas inferiores será realizada como determina o protocolo de implantação do sistema utilizado, sendo composta basicamente pelas etapas: anti-sepsia extra e intraoral, anestesia local, incisão do tecido mole, sindesmotomia, perfuração do leito ósseo com brocas específicas, colocação do implante e sutura dos tecidos moles.

#### 4.2.6 Dinâmica da experiência

##### 4.2.6.1 fase pré-anestésica

1. Uma hora antes do procedimento, foi administrado por via oral de 15 mg de midazolam ou placebo (duplo cego). Cada paciente recebeu os dois grupos de medicação em ordem aleatória e sendo o estudo duplo-cego, tanto paciente quanto pesquisador não teve conhecimento de qual droga estava sendo utilizada em cada sessão. Os códigos das soluções de midazolam e placebo foram revelados somente no final do experimento.
2. Anti-sepsia (bochecho com Periogard<sup>®</sup> - digluconato de clorexidina a 0.12% e extra-oral a 2 %);

3. Início do registro dos parâmetros cardiovasculares com o paciente sentado na cadeira odontológica semi-reclinada (45° com o chão) e o braço esquerdo posicionado paralelo ao tronco;

#### 4.2.6.2 fase anestésica

1. Administração da anestesia local (02 tubetes-3,6ml de cloridrato de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 - Alphacaina 2% DFL®);
2. Velocidade de injeção será de aproximadamente 1,0 ml/min, assim cada tubete será injetado num intervalo de aproximadamente 2 minutos, evitando-se, desta forma, dor excessiva que pudesse levar o paciente ao estresse, possivelmente alterando os resultados. Esta etapa será considerada como **Fase Anestesia local.**

#### 4.2.6.3 fase cirúrgica

##### **Fase incisão**

Incisão do tecido mole (retalho mucoperiostal);

Sindesmotomia;

**Fase perfuração**

Preparo do leito ósseo (local determinado pelo guia cirúrgico); utilização de fresas específicas para o procedimento no local determinado pelo guia cirúrgico previamente confeccionado.

**Fase colocação dos implantes**

Colocação dos implantes (realizada com instrumentos de inserção); kit cirúrgico 3i

**Fase sutura**

Síntese; (suturas simples) com fio nylon 4.0 “Brasuture” 38 circular 2,0 cm – NPA 343.

**4.2.6.4 fase pós-operatória**

Final do procedimento cirúrgico, o paciente será colocado novamente numa posição de 45° com o solo, permanecendo assim por 20 minutos. Deste total, utilizaremos os últimos 10 minutos para avaliação. **Final do procedimento.**

## 4.2.6.5 fases do experimento

<b>Período do experimento</b>	<b>Nome</b>
Período Basal	Basal
Durante a anestesia local	Anestesia
Durante a incisão e retalho mucoperiostal	Incisão
Durante a perfuração do leito ósseo	Perfuração
Durante a colocação do implante	Colocação do implante
Durante a sutura	Sutura
Durante o período após o final do procedimento cirúrgico	Final

Quadro 4.4 – Fases do Experimento

## 4.2.7 Estudo estatístico

Para a análise estatística dos valores médios das variáveis PAS, PAD, PAM e FC foi realizada Análise de Variância (ANOVA) com 2 fatores de variação: midazolam (M) e entre etapas (EE), no nível de significância de 1%. O teste auxiliar Tukey foi utilizado para a variável FC e PAS.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Pressões Arteriais Sistólica, Diastólica e Média e Frequência Cardíaca

Para todas as variáveis PAS, PAD e PAM os valores médios obtidos não diferiram ( $p > 0.01$ ) entre os grupos com midazolam e placebo. Também não houve diferença significativa entre os valores médios dessas variáveis na interação entre os fatores midazolam/placebo e tempo (M x T).

Para a variável FC houve diferença ( $p < 0.01$ ) entre os grupos midazolam e placebo, com médias 76.05 mmHg e 78.66 mmHg, respectivamente. Também houve diferença significativa entre os valores médios na interação com o tempo, nas seguintes etapas: basal, repouso, perfuração, colocação, sutura e final.

Os gráficos que representam a comparação entre as variáveis cardiovasculares, o fator tempo e o uso de midazolam ou placebo estão listados a seguir.

A análise de variância ANOVA e o teste de Tukey – para a variável FC e PS - estão detalhados nos apêndices a, b, c, d, e

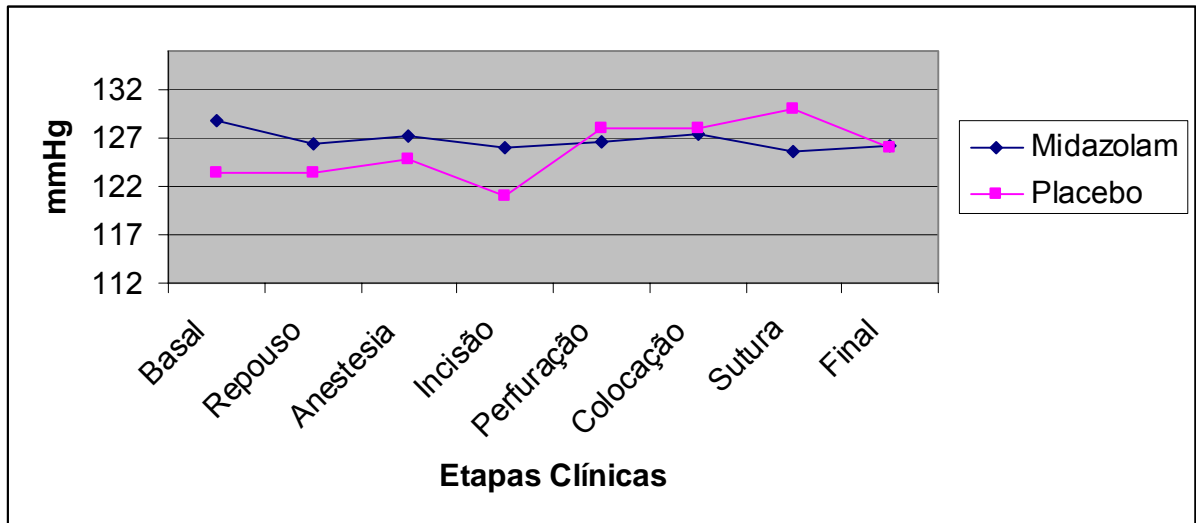


Gráfico 5.1 - Valores médios da Pressão Arterial Sistólica

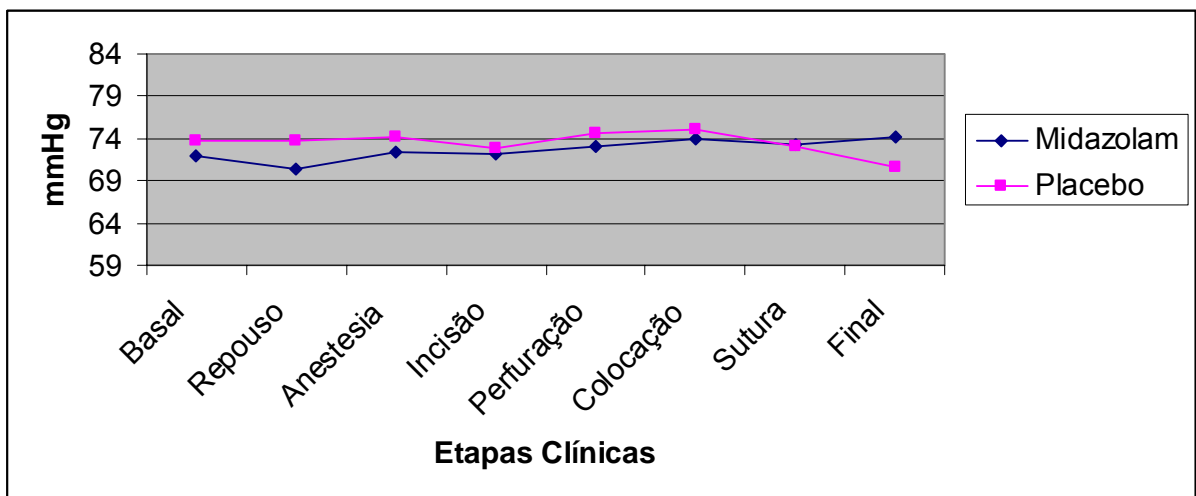


Gráfico 5.2 - Valores médios da Pressão Arterial Diastólica

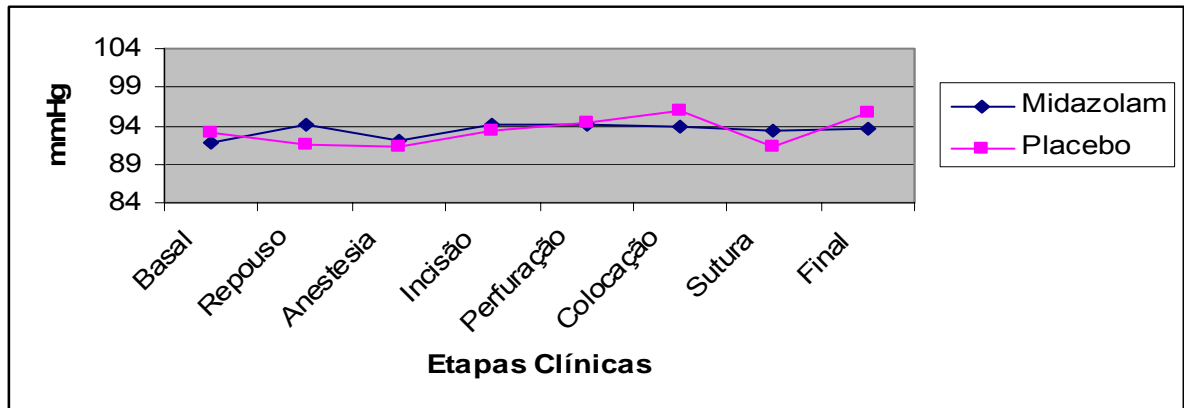
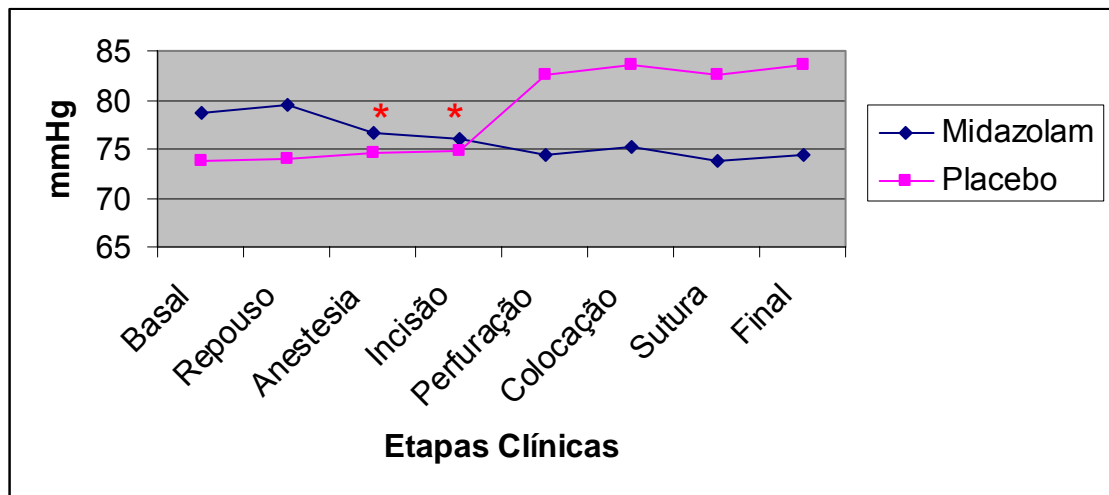


Gráfico 5.3 - Valores médios da Pressão Arterial Média



\* : Não-significativo

Gráfico 5.4 - Valores médios da Frequência Cardíaca



## 6 DISCUSSÃO

A antecipação do que está prestes a acontecer durante o tratamento odontológico pode induzir a respostas fisiológicas de ansiedade e medo que se manifestam na liberação de corticosteróides, em alterações na pressão arterial e em reações hemodinâmicas e cardiovasculares.

Os efeitos dos fatores psicológicos envolvendo ansiedade e medo remanescente ao tratamento odontológico tem sido alvo de vários estudos (MALAMED, 2003; WEISENBERG, 1977).

O termo ansiedade odontológica tem recebido diversas significações ou definições, de suaves “sensações” de apreensão a extremas ansiedades ou fobias odontológicas (JÖHREN et al., 2000; NG; STOUTHAND; LEUNG, 2005). Envolve muitos fatores e apresenta complexa etiologia. A história de experiências traumáticas durante o tratamento é significativa, variando em graus de moderada à severa. As manifestações dessas experiências abrangem desde desmaios durante as injeções de anestésicos locais, dores, a profissionais hostis e a exodontias incorretas (KLAGES et al., 2006; TER HORST; DE WIT, 1993; VASSEND, 1993).

Geralmente, quando se manifesta ela esta relacionada a sofrimento por eventos nocivos (CHADWICK, 2002; HASHEM; CLAFFEY; O’CONNELL, 2006 WEISENBERG, 1977).

Cirurgias orais são procedimentos que raramente ameaçam a vida. Apresentam um período relativamente curto de recuperação, mas, seus efeitos físicos e psicológicos podem determinar uma experiência desagradáveis. Ainda, é a maior barreira à procura pelos cuidados odontológicos (ELI et al., 2003).

Embora existam muitos estudos sobre a dor, o inchaço e o trismo após remoções de terceiros molares, são poucos aqueles que relacionam a ansiedade, o medo e a dor nos procedimentos de colocação de implantes dentários. Além da preocupação com o sucesso do tratamento e o seu custo são inúmeros os pacientes que relatam ser suas maiores preocupações o medo a dor motivado pelo conhecimento de que a colocação de implantes dentários envolvem procedimentos cirúrgicos. Normalmente, as respostas a estas indagações são meramente especulativas e, ainda, sem suporte científico, daí, a importância dos estudos para obtenção de informações sobre a ansiedade e a dor relacionadas aos implantes dentários (ELI et al., 2003; HASHEM; CLAFFEY; O'CONNELL, 2006).

A ansiedade induz mudanças somáticas que ocorrem por ativação do eixo hipotálamo – pituitária – adrenal, que resulta principalmente no aumento da secreção de cortisol. A liberação dessas catecolaminas tem se mostrado ser 10 vezes maior do que as liberadas em níveis basais (BRAND et al., 1995). Significativas alterações nas pressões arteriais têm sido relatadas antes e após exodontias em pacientes adultos (CHERASKIN; PRASERTSUNTARASAI, 1959; HIROTA; SUGIYAMA; KIYOMITSU, 1986; KNOLL– KÖHLER et al., 1991; LIAU et al., 2008; MATSUMURA et al., 1998; MERAL et al., 2005; MEECHAN; JASTAK; DONALDSON, 1994; MEYER, 1986; NIWA et al., 2001; REPLOGLE et al., 1999). Também, ao contrário, outros estudos revelam que os tratamentos odontológicos não influenciaram respostas na pressão arterial (BECK; WEAVER, 1981; BORSATTI, 1999; FRABETTI; CHECCHI; FINELLY, 1992; GOLDSTEIN et al., 1982; MEECHAN et al., 1987; MEECHAN et al., 2002; MEECHAN; RAWLINS, 1987; RAAB et al., 1998).

A administração de vasoconstritores associados a soluções de anestésicos locais tem sido identificada como a responsável por um aumento das aminas exógenas, que, quando somada às catecolaminas endógenas, induzidas por aumento da ansiedade devido aos procedimentos odontológicos, pode determinar efeitos secundários desagradáveis (BRAND; GORTZAK; ABRAHAM-INPIJN, 1995; MEYER, 1987). O possível papel das catecolaminas presente nas soluções de anestésicos locais e das catecolaminas endógenas da medula adrenal liberada durante estresse parecem estar bem estabelecido como a etiologia das reações cardiovasculares.

Embora alguns autores relacionem que o aumento da frequência cardíaca e as alterações na pressão arterial durante procedimentos odontológicos são devidos a liberação de catecolaminas endógenas resultante de estresse emocional e não aos efeitos farmacológicos dos anestésicos locais (HONDRUM, 1985; MEYER, 1987), outros, consideram que essas respostas cardiovasculares são influenciadas pelos anestésicos locais utilizados durante os procedimentos odontológicos (MEECHAM, 2002; TOLAS; PFLUG; HATTER, 1982).

Atualmente, também existe preocupação em manter a ansiedade dos pacientes em níveis clínicos aceitáveis, seja por meio de adequados métodos de mudanças comportamentais ou pelo uso adequado de medicamentos ansiolíticos. Os benzodiazepínicos, devido a sua ação seletiva sobre o SNC, com ampla margem de segurança, são considerados ferramentas importantes nesse controle (ELI; SCHWARTZ – ARAD et al., 2003; HASHEM; CLAFFEY; O'CONNELL, 2006).

Nessas temáticas nosso estudo procurou avaliar a dinâmica cardiovascular durante procedimentos cirúrgicos de colocação de implantes

correlacionando ansiedade com o ato cirúrgico, com o uso de anestésico local e com os possíveis efeitos protetores do benzodiazepínico midazolam.

Quanto à pressão arterial sistólica os valores médios obtidos não apresentaram diferenças significantes ao longo do experimento ao compararmos os grupos que receberam o ansiolítico com os que não receberam nenhuma forma de medicação ansiolítica protetora (Gráfico 5.1. Valores médios da pressão arterial sistólica). Ao observarmos as diversas fases do experimento verificamos que apesar da não significância os valores desta variável nos indivíduos sem o uso de benzodiazepínicos mostraram-se um pequeno aumento a partir da fase de perfuração mantendo ascendente até a fase da sutura.

Quanto à pressão arterial diastólica e a pressão arterial média os valores médios obtidos ao longo do experimento tanto para o grupo sem proteção do benzodiazepínico como para o grupo que recebeu o medicamento não mostraram diferenças significantes. Quando comparamos as fases do procedimento também não observamos variações entre elas nos dois grupos avaliados (Gráfico 5.2 e 5.3 Valores médios da pressão arterial diastólicas e médias respectivamente).

Ao compararmos a variável frequência cardíaca observamos que houve um aumento significativo ao longo de todo o experimento para o grupo que não recebeu a proteção com benzodiazepínico (placebo). Este aumento foi mais evidente após a fase de incisão principalmente durante as fases da perfuração, da colocação e da sutura mantendo-se elevada até a fase final do experimento. Os batimentos por minuto variaram de 73,68 fase basal à 83,63 b.p.m. fase de colocação, diferença de aproximadamente 9,95 b.p.m. (Gráfico 5.1 e Apêndice B).

Quando analisamos o experimento relacionado ao grupo que recebeu o benzodiazepínico evidência - se uma queda na frequência cardíaca em praticamente

todas as fases do experimento – 78,72 b.p.m., na fase basal e 74,40 b.p.m., na fase de perfuração (Gráfico 5.1 e Apêndice B).

Se compararmos o período basal e o de repouso com a fase de administração do anestésico local notaremos que ocorreu um pequeno aumento da pressão arterial sistólica sem alteração da pressão arterial diastólica, mas uma leve diminuição da pressão arterial média para o grupo que não recebeu o medicamento benzodiazepínico. Ainda, neste grupo, a frequência cardíaca sofreu um leve aumento nas etapas acima referidas. Para o grupo que recebeu o midazolam a pressão arterial sistólica mostrou – se uma queda, não significativa, nestas fases. As pressões arteriais diastólica e média não sofreram variações nestes períodos analisados. A frequência cardíaca se analisada entre a fase basal e de repouso e compara-la com a fase de administração do anestésico local mostrou uma pequena diminuição.

Nosso experimento se propôs a avaliar as possíveis alterações cardiovasculares em pacientes normoreativos, de ambos os gêneros, que receberam anestésicos locais e que foram submetidos a procedimentos odontológicos cirúrgicos considerados rotineiros. Não avaliamos os possíveis níveis de ansiedade de cada um dos pacientes estudados e por isso as flutuações dos possíveis escores de ansiedade não foram computados neste experimento bem como outros métodos que pudessem estabelecer correlações das expectativas dos pacientes, das antecipações de ansiedade e do controle do meio ambiente durante os procedimentos clínicos. Também, não foi intenção deste estudo, correlacionarmos as possíveis alterações cardiovasculares com o gênero e mesmo raça e idade dos pacientes.

Ao avaliarmos os resultados encontrados chama-nos atenção as variações na frequência cardíaca. Quando comparada sua evolução durante todas as fases do experimento são evidentes o seu aumento. Ao contrário, no grupo que recebeu a proteção do benzodiazepínico, evidencia-se diminuição, também a partir da fase de perfuração até a fase final do experimento.

Estas variações observadas poderiam estar relacionadas a um possível aumento da demanda cardiovascular frente a situação de ansiedade e medo ao ato cirúrgico ou poderia estar relacionada à ação da epinefrina presente nos cartuchos de anestésicos locais administrados a todos os pacientes. Segundo Jastak, Yagiela e Donaldson (1995) e Tolas, Pflug e Halter (1982) devido à epinefrina ser rapidamente metabolizada, as respostas cardiovasculares raramente duram mais que cinco minutos após a sua administração. Isto parece estar evidente no grupo de pacientes que recebeu medicamento placebo. A frequência cardíaca variou para cima desde a fase basal e de repouso até a fase de administração de anestésico local acentuando-se mais intensa e significativamente da fase de perfuração à fase final do experimento. Nessa ótica, ambos, a administração de anestésico local contendo epinefrina, mesmo em doses relativamente compatíveis, e a utilização do motor para perfuração do leito ósseo, quer seja pelo seu ruído ou pela própria vibração sentida pelos pacientes, denotando desconforto e ansiedade durante os procedimentos cirúrgicos de colocação dos implantes dentários, poderiam ser responsabilizados pelas alterações da frequência cardíaca em nosso experimento. Tais fatos também foram evidenciados por outros autores, durante procedimentos cirúrgicos após o uso de anestésico local com epinefrina. (ABRAHAM-INPIHM; BORGMEIJER; GORTZAK, 1988; BLINDER et al., 1998; BLINDER, SHEMESH,

TAICHER, 1996; CANÔNICO, 2001; HASSE; HENG; GARRET, 1986; ROMANO, 2001; RYDER, 1970).

Estudos experimentais e clínicos têm expressado preocupações sobre o uso de aminas simpatomiméticas associadas aos anestésicos locais, via intrabucal. Demonstrou-se que em doses usuais as manifestações clínicas estão associadas, em geral, aos efeitos dos vasoconstritores adrenérgicos, principalmente os relacionados à elevação da pressão arterial acompanhada de taquicardia ou mesmo bradicardia de natureza compensatória. (ARMONIA, 1991; BRAND; ABRAHAM-INPIJN, 1996; BORSATTI, 1995; BORSATTI, 1999; HASS, 2002; JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995; LIAU et al., 2008; MALAMED, 2003; PEREZ, 2000; ROCHA, 1990; SIMONE, 1990; SIMONE, 1994; TORTAMANO, 1997). Também, a associação de ansiedade ou mesmo estresse emocional com aumento da atividade simpática, de taquicardia com aumento da concentração plasmática de epinefrina ou norepinefrina, ou ambos os mecanismos, possivelmente, expliquem estes efeitos. Martin (1961) já registrava que a raiva e a agressividade usualmente é manifestada bioquimicamente por um aumento na produção tanto da epinefrina como da norepinefrina enquanto a ansiedade é o resultado principalmente pelo aumento nos níveis de epinefrina. Essas descobertas receberam o suporte de vários trabalhos na literatura que relacionam níveis de epinefrina em pacientes com manifestação de ansiedade e ou fobia ao tratamento odontológico associados com a administração de anestésicos locais. Reações de alarme mediadas pelo hipotálamo orientam a vasoconstrição e dilatação como também liberam mais epinefrina e norepinefrina, que pode determinar aumento da frequência cardíaca como causar também elevação da pressão arterial (EDMONDSON; ROSCOE; VICKERS, 1972; GORTZAK; ABRAHAM-INPIJN, 1995, LIAU et al., 2008).

Em nosso experimento, no grupo que recebeu proteção à ansiedade por meio da administração do midazolam comparado ao grupo placebo os resultados revelaram diminuição da frequência cardíaca. A hipótese mais aceitável que possa elucidar essas observações está na propriedade dos benzodiazepínicos reduzirem os níveis de ansiedade (JERJES et al., 2005; JÖHREN et al., 2000; ROBB; HOSEY; LEITCH, 2003).

Em decorrência destas observações e mesmo que as alterações cardiovasculares em procedimentos odontológicos com o uso de anestésicos locais contendo vasoconstritores adrenérgicos em pacientes saudáveis sejam considerados sem significância clínica devido a falhas semiotécnicas e às dificuldades na interpretação das reais condições cardiovasculares diante de situações de ansiedade aguda, seja conveniente, mesmo para pacientes normoreativos, a tentativa da redução da ansiedade em qualquer procedimento cirúrgico nos tratamentos odontológicos.

Ainda que sabidamente os benzodiazepínicos possam representar uma alternativa segura para o controle da ansiedade destes pacientes, ao avaliarmos nossos resultados, verificamos que a utilização do midazolam, nas doses usuais recomendadas para adultos, apresentou vantagens em relação àqueles que não receberam o medicamento nas situações propostas. Portanto, em procedimentos que possam estar envolvidas situações estressantes como nas anestésias locais, nas incisões, no uso de motores e brocas, observados principalmente em cirurgias, como nos procedimentos clínicos de colocação de implantes dentários devem ser considerados como procedimentos de risco, mesmo não apresentando um caráter demasiadamente invasivo. As reações cardiovasculares decorrentes da ansiedade associadas ao uso de anestésicos locais com vasoconstritores simpatomiméticos



podem, principalmente nestes casos, potencializar os riscos de observarmos complicações cardiovasculares em nossos pacientes.

## 7 CONCLUSÕES

Não ocorreram alterações significantes dos valores médios para o grupo que recebeu placebo e dos valores médios do grupo que recebeu o midazolam nas pressões arteriais sistólica, diastólica e média.

Ocorreram alterações significantes dos valores para o grupo que recebeu placebo e dos valores médios do grupo que receberam midazolam na frequência cardíaca.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Abraham-Inpijn L, Borgmeijer-Hoelen A, Gortzak RA. Changes in blood pressure, heart rate, and electrocardiogram during dental treatment with use of local anesthesia. *J Am Dent Assoc* 1988;116(4):531-6.

Anderson LD, Reagen SE. Local anesthetics and vasoconstrictors in patients with compromised cardiovascular systems. *Gen Dent* 1993;41(2):161-4.

American Dental Association. Vasoconstrictors. In: American Dental Association Accepted Dental Therapeutics. Editora Chicago; 1984 .v. 40,p.203-9.

Armonia PL. Efeitos cardio circulatórios provocados pelo cloridrato de lidocaína 20mg/ml associado ao cloridrato de fenilefrina 400µg/ml (Novocol 100®); em decorrência de sua administração intravascular (estudo experimental em cães). [Dissertação de Livre Docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP;1991.

Armonia PL, Tortamano N, Simone JL, Soares MS. Local anesthetics in patients with cardiovascular disturbs. *Rev Fola Oral* 1996;2(6):143-7.

Baker JP, May HJ, Revicki DA, Kessler ER, Crawford EG. Use of orally administered diazepam in the reduction of oral anxiety. *J Am Dental Assoc* 1984;108(5):778-80.

Baldessarini RJ. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, psicose e ansiedade. In: Molinoff PB Ruddon RW. (Ed). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 1997. cap. 18,p.306-9.

Bare LC, Dundes L. Strategies for combating dental anxiety. *J Dent Educ* 2004;68(11):1172-7.

Beck FM, Weaver JM. Blood pressure and heart rate responses to anticipated high-stress dental treatment. *J Dent Res* 1981;60(1):26-9.

Becker DE. Pharmacological considerations for conscious sedation: Clinical applications of receptor function. *Anesth Prog* 1991;38(2):33-8

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Berthold C. Enteral sedation safety, efficacy, and controversy. *Compendium* 2007;28(5):264-72.

Blinder D, Manor Y, Shemesh J, Taicher S. Electrocardiographic changes in cardiac patients having dental extractions under a local anesthetic containing a vasopressor. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56(12):1399-402.

Blinder D, Shemesh J, Taicher S. Electrocardiographic changes in cardiac patients undergoing dental extractions under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(2):162-5.

Borsatti MA. Verificação dos efeitos cardiovasculares (pressões arteriais sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca) provocados pela administração intrabucal de cloridrato de bupivacaína 0,5% associado ou não à epinefrina 1:200.000, no decorrer do período pré-cirúrgico, em humanos [Tese de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 1995.

Borsatti MA. Efeitos cardiovasculares provocados pela administração intrabucal de bupivacaína isolada ou associada à epinefrina precedida de diazepam (estudo duplo cego) [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 1999.

Brand HS, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur J Oral Sci* 1996;104(3):245-52.

Brand HS, Gortzak RA, Abraham-Inpijn L. Anxiety and heart rate correlation prior to dental checkup. *Int Dent J* 1995;45(6):347-51.

Brand HS, Gortzak RA, Palmer-Bouva CCR, Abraham RE, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. *Int Dent J* 1995;45(1):45-8.

Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(4):401-8.

Canônico LAD. Avaliação dos efeitos cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) durante a fase cirúrgica de colocação de implante sob anestesia local [Tese de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2001.

Cassidy JP, Phero JC, Grau WH. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. *Anesth Prog* 1986;33(6):289-97.

Chadwick BL. Assessing the anxious patient. *Dent Update* 2002;29(9):448-54.

Cheraskin E, Prasertsuntarasai T. Use of epinephrine with local anesthesia in hypertensive patients. IV. Effect of tooth extraction on blood pressure and pulse rate. *J Am Dent Assoc* 1959;58 (1):61-8.

Cioffi GA, Chernow B, Glahn R, Terezhalmay GT, Lake CR. The hemodynamic and plasma catecholamine responses to routine restorative dental care. *J Am Dent Assoc* 1985;111(1):67-70.

Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetics agents. In: Strichartz G R. *Local anesthetic: handbook of experimental pharmacology*. St. Louis: Springer-Verlag; 1987. cap.81p.187-212.

Craig DC, Boyle CA, Fleming GJ, Palmer P. A sedation technique for implant and periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 2000;27(12):955-9.

De Jongh A, Aartman IHA, Brand N. Trauma – related phenomena in anxious dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31(1):52-8.

Desjardins PJ. Patients pain and anxiety: The medical and psychologic challenges facing oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(10 suppl.2):1-3.

Dionne R. Oral midazolam syrup: a safer alternative for pediatric sedation. *Compend Contin Educ Dent* 1999;20(3):221-2, 225-8,230.

Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek RN. Effects of Diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg* 1984;63(7):640-6.

Dionne RA, Yagiela JA , Coté CJ, Donaldson M, Edwards M, Greenblatt DJ, et al., Balancing efficacy and safety in the use of oral sedation in dental outpatients. *J Am Dent Assoc* 2006;137(4):502-13.

Dionne RA, Yagiela JA, Moore PA, Gonty A, Zuniga J, Beirne OR. Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Assoc* 2001;132(6):740-51.

Dornauer RJ, Aston R. Update: Midazolam maleate, a new water-soluble benzodiazepine. *J Am Dent Assoc* 1983;106(5):650-2.

Earlandsson AL, Backman B, Stenstrom A, Stecksén-Blicks C. Conscious sedation by oral administration of midazolam in pediatric dental treatment. *Swed Dent J* 2001;25(3):97-104.

Edmondson HD; Roscoe; Vickers MD. Biochemical evidence of anxiety in dental patients. *Br Med J*.1972;4(5831):7-9.

Efron LA, Sherman JA. Five tips for managing pediatric dental anxiety. *Dent today* 2005;24(6):104-5.

Eli I. *Oral psychophysiology: Stress, pain and behavior in dental care*. Boca Raton: CRC Press; 1992.

Eli I, Schwartz-Arad D, Boht R, Ben-Tuvim H. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clin Oral Impl Res* 2003;14(1):115-8.

Faraco FN. Avaliação das pressões arteriais sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca após a administração endovenosa do cloridrato de lidocaína a 2% (20mg/ml) associado ao cloridrato de noradrenalina (20µg/ml), em ratos acordados. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP;1994.

Felpel LP. Antianxiety drugs and centrally acting muscle relaxants, In: Yagela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 4<sup>a</sup> ed. Saint Louis: Mosby; 1998.p.185-96.

Flanagan D, Goodchild JH. Comparison of triazolam and Zaleplon for sedation of dental patients. *Dent Today* 2005;24(9):64-9.

Folayan MO, Faponle A, Lamikanra A. Seminars on controversial issues. A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children. *Int J Paediatr Dent* 2002;12(5):347-54.

Frabetti L, Checchi L, Finelli K. Cardiovascular effects of local anesthesia with epinephrine in periodontal treatment. *Quintessence Int* 1992;23(1):19-24.

Galhardo F, Cornejo G, Borie R. Oral midazolam as premedication for the apprehensive child before dental treatment. *J Clin Pediatr Dent* 1994;18(2):123-7.

Goldstein DS, Dionne R, Sweet J, Gracely R, Brewer B, Gregg R, et al. Circulatory, plasma catecholamine, cortisol, lipid and psychological responses to a real-life stress sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. *Psychosomatic Medicine* 1982;44(3):259-72.

Goodchild JH, Feck AS, Silverman MD. Anxiolysis in general dental practice. *Dent Today* 2003;22(3):106-11.

Gortzak RA, Abraham-Inpijn L. Pain – induced hypertensive episode in the dental office. *Gen Dent* 1995;43():274-6.

Graeff FG. *Ansiolíticos. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação.* 2ª ed. São Paulo: EPU;1989.

Graeff FG, Guimarães FS. *Fundamentos de psicofarmacologia.* 1ª. ed. São Paulo: Atheneu; 1999.

Hargreaves KM. Neuroendocrine markers of stress. *Anest Prog* 1990;37(2/3):99-105.

Hashem AA, Claffey NM, O'Connell. Pain and anxiety following the placement of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(6):943-50.

Hass DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002;68(9):546-51.

Hass DA. Management of fear and anxiety. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Pharmacology and therapeutics for dentistry.* 4ª ed. Saint Louis: Mosby;1998.p.623-33.

Hasse AL, Heng MK, Garrett NR. Blood pressure and electrocardiographic response to dental treatment with use of local anesthesia. *J Am Dent Assoc* 1986;113(4):639-42.

Hirota Y, Sugiyama K, Kiyomitsu Y. An echocardiographic study of patients with cardiovascular disease during dental treatment using local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44(2):116-21.

Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hipnóticos e sedativos; etanol. In: Molinoff PB, Ruddon RW. As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 1997. cap 17, p.264-89.

Hoffman BB, Lfkowitz RJ. Catecolaminas, drogas simpatomimeticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: Molinoff PB; Ruddon RW. (Ed). As bases farmacologicas da terapêutica. 9 ed Rio de Janeiro; Mc Graw Hill, 1997. cap.10. p.146-82.

Hoffman BB. Drogas ativadoras dos receptores adrenérgicos. In: Katzung B. Farmacologia básica e clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1994. cap.9. p.84-94.

Hondrum SO. Hypertensive episode in the dental office. Gen Dent 1985;33(2):134-9.

Inpijn LA, Hoelen AB, Gortzak RAT. Changes in blood presure, Herat rate and electrocardiogram during dental treatment with use of local anesthesia. J Am Dent Assoc 1988;116(4):531-6.

Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D. Local anesthesia of the oral cavity. Philadelphia: Saunders; 1995.

Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, et al., Midazolam in the reduction of surgical stress: A randomized clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100(5):564-70.

Jeske AH, Giovannitti JG, Peter-Halligan A. Enteral conscious and emergency procedures. Tex Dent J 2007;124(5):468-89.

Jöhren P, Jackowski J, Gangler P, Sartory G, Thom A. Fear reduction in patients with dental treatment phobia. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38(6):612-6.

Jowett NI, Cabot LB. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner. Br Dent J 2000;189(6):297-302.

Kanto J, Watanabe H, Namiki A. Pharmacological premedication for anaesthesia Acta Anaesthesiol Scand 1996;40(8Pt2):982-90.



Katzung BG. Princípios básicos. In: Farmacologia básica e clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap.1.p.1-7.

Kiyomitsu Y, Sugiyama K, Hirota Y, Shibutani T, Niwa H, Sawada T et al., Blood pressure and heart rate in dental clinics. *Anesth Prog* 1989;36(4/5):237-8.

Klages U, Kianifard S, Ulusoy Ö, Wehrbein H. Anxiety sensitivity as predictor of pain in patients undergoing restorative dental procedures. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;34(2):139-45.

Knoll-Köhler E, Frie A, Becker J, Ohlendorf D. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. *J Dent Res* 1989;68(6):1098-101.

Knoll-Köhler E, Knöhller M, Brandt K, Becker J. Cardiohemodynamic and Serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia: a randomized double-blind parallel group and crossover study. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(9):957-62.

Kroeger DC, Neidle EA, Kroeger DC, Yagiela JA. Pharmacology and therapeutics for dentistry. Mosby-Year Book; 1997.p.230-248.

Kupietzky A, Houpt MI. Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatric Dent* 1993;14(4):237-241.

Kubo K, Kimura K. Implant surgery for patient with parkinson's disease controlled by intravenous midazolam: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(2):288-90.

Kudo M. Inicial injection pressure for dental local Anesthesia: Effects on pain and anxiety. *Anesth Prog* 2005;52(3):95-101.

Liau FL, Kok SH, Lee JJ, Koo RC, Hwang CR, Yang PJ, et al., extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(1):16-26.

Lilienthal B. Cardiovascular responses to intraosseous injections of prilocaine containing vasoconstrictors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42(5):552-8.

Lilienthal B; Reynolds AK. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;40(5):574-83.

Lindorf HH. Investigation of the vascular effect of newer local anesthetics and vasoconstrictors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48(4):292-7.

Little JW. The impact on dentistry of recent advances in the management of hypertension. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiol Endod* 2000;90(5):591-9.

Locker D. Psychosocial consequences of dental fear and anxiety. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31(2):144-151.

Lu DP, Lu WI. Practical oral sedation in dentistry Part II – Clinical application of various oral sedatives and discussion. *Compendium* 2006;27(9):500-8.

Lundgren S. Sedation as an alternative to general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;32(Supplementum 88):21-3.

Lustig JP, Zusman SP. Immediate complications of local anesthetic administered to 1,007 consecutive patients. *J Am Dental Assoc* 1999;130(4):496-9.

Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral Midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991;20(5):264-7.

Malamed SF. Pain and anxiety control in dentistry. *Oral Health* 1996;86(2):11-6.

Malamed SF. *Manual de anestesia local*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

Malamed SF. Pain and anxiety control in dentistry. In Malamed SF. editor. *Sedation a guide to patient management*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: mosby;2003.

Malamed SF. Clinical actions of specific agents. In: Malamed ST. *Handbook Of Local Anesthesia*. 4<sup>a</sup>. ed. St. Louis: Mosby; 1997. cap. 4, p. 49-73.

Malamed SF. Angina Pectoris. *Medical emergencies in the dental office*. 5<sup>a</sup>. ed. St. Louis: Mosby; 2000.

Manani G, Baldinelli L, Cordioli G, Consolati E, Luisetto F, Galzigna L. Premedication with clhordemethy diazepam and anxyolytic effect of diazepam in implantology. *Anesth Prog* 1995;42(3/4):107-12.

Marsh A, Mc Indoe AK. Premedication. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2004;5(8):250-2.

Marshall WR, Weaver BD, Mc Cutcheon. A study of the effectiveness of oral midazolam as a dental pre-operative sedative and hypnotic. *SPEC Care dent* 1999;19(6):259-66.

Martin B. The assessment of anxiety by physiological behavior measures. *Psychol Bull* 1961;58:234-55.

Matsumura K, Miura K, Takata Y, Kurokawa H, Kajiyama M, Abe I, et al. Changes in blood pressure and heart rate variability during dental surgery. *Am J Hypertens* 1998;11(11 Pt 1):1376-80.

Meechan JG. Aspiration during dental local anaesthesia. *Dent Update* 1988;16(6):688-94.

Meechan JG, Jastak JT, Donaldson D. The use of epinephrine in dentistry. *J Can Dent Assoc* 1994;60(9):825-30.

Meechan JG, Parry G, Rattray DT, Thomason JM. Effects of dental local anaesthetics in cardiac transplant recipients. *Br Den J* 2002;192(3):161-3.

Meechan JG, Rawlins MD. A comparison of the effect of two different dental local anaesthetic solutions on plasma potassium concentration. *Br Dent J* 1987;163(6):191-3.

Meechan JG, Welbury RR. Metabolic responses to oral surgery under local anesthesia and sedation with intravenous midazolam: the effect of two different local anesthetics. *Anaesth Prog* 1992;39(1-2):9-12.

Meral G, Tasar F, Sayin F, Saysel M, Kir S, Karabulut E, et al. Effects of lidocaine with and without epinephrine on plasma epinephrine and lidocaine concentrations and hemodynamic values during third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2005;100(2):25-30.

Meyer F. Haemodynamic changes under emotional stress following a minor surgical procedure under local anaesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16(6):688-74.

Meyer FU. Hemodynamic changes of local dental anesthesia in normotensive and hypertensive subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24(9):477-81.

Middlehurst RJ, Gibbs A, Walton G. Cardiovascular risk: The safety of local anesthesia, vasoconstrictors, and sedation in heart disease. *Anesth Prog* 1999;46(4):118-23.

Milan SB, Giovannitti Jr. A. Anestésicos locais na prática odontológica. In *Clínicas Odontológicas da América do Norte. Farmacoterapia*. 1 ed. São Paulo:Roca,1985.p.111-27.

Miller E, Calvo MDP. Pain and dental implantology: Sensory qualification and affective aspects. Part I: At the private dental office. *Implant Dent* 2001;10(1):14-22.

Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):436-41.

Mindus P. Anxiety, pain and sedation; some psychiatric aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;Supplementum 88:7-12.

Mito RS, Yagiela JA. Hypertensive response to levonordefrin in a patient receiving propranolol: report of case. *J Am Dent Assoc* 1988;116(1):55-7.

Montebugnoli L, Servidio D, Maiton RA, Prati C. Heart rate variability. A sensitive parameter for detecting abnormal cardiocirculatory changes during a stressful dental procedure. *J Am Dent Assoc* 2004;135(12):1718-23.

Nakamura Y, Matsumura K, Miura K, Kurokawa H, Abe I, Takata Y. Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia. *Hypertens Res* 2001;24(3):209-14.

Neidle EA. Drogas adrenergicas. In Neidle. EA; Yagiela JA. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 1997.cap 6.p.78-88.

Ng SKS, Stouthard MEA, Leung WK. Validation of a Chinese version of the dental anxiety inventory. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33(2):107-14.

Ng SKS, Chau AWL, Leung WK. The effect of pre-operative information in relieving anxiety in oral surgery patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004;32(3):227-35.

Niwa H, Tanimoto A, Sugimura M, Morimoto Y, Hanamoto H. Cardiovascular effects of epinephrine under sedation with nitrous oxide, propofol, or midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(6):1-9.

Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll* 2005;46(3):51-8.

Oliveira MAM, Tortamano N, Armonia PA, Rocha RG. Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína com noradrenalina e da prilocaína com felipressina sobre o sistema cardiovascular, em cães, em decorrência da variação da dose via e tempo de administração. *Rev Fac Odontol São Paulo* 1986;24(2):75-92.

Oreland L. The benzodiazepines: A pharmacological overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;32,Supplementum 88:13-6.

Pallasch TJ. Vasoconstrictors and the heart. *CDA J* 1998;26(9)668-73.

Paramaesvaran M, Kingon AM. Alterations in blood pressure and pulse rate in exodontia patients. *Aust Dent J* 1994;39(5):282-6.

Pereira LHMC, Ramos DLP, Crosato E. Ansiedade e dor em odontologia- enfoque psicofisiopatológico. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 1995;49(4):285-90.

Perez FEG. Efeitos cardiovasculares decorrentes da administração via infiltrativa intrabucal de cloridrato de lidocaína a 2% (20mg/ml) e cloridrato de prilocaína a 3% (30 mg/ml) associado ao cloridrato de felipressina (0,03 u.i./ml) em pacientes normotensos [Dissertação de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2000.

Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry (Part I). Cardiovascular diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Patol* 1992;74(5):679-86.

Raab FJ, Schaffer EM, Guillaume-Cornelissen G, Halberg F. Interpreting vital sign profiles for maximizing patient safety during dental visits. *J Am Dental Assoc* 1998;129(4):461-9.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997.

Replogle K, Reader AL, Nist R, Beck M, Weaver J, Meyers WJ. Cardiovascular effects of intraosseous injections of 2 percent lidocaína with 1:1000,000 epinephrine and 3 percent mepivacaína. *J Am Dental Assoc* 1999;130(5):649-57.

Robb ND, Hosey MT, Leitch JA. Intravenous conscious sedation in patients under 16 years of age. Fact or fiction? *Br Dent J* 2003 10;194(9):469-71.

Robin C, Trieger N. Paradoxal reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report os 2 cases and review of the literature. *Anasth Prog* 2002;49(4):128-32.

Rocha RG. Efeitos cardio – circulatórios provocados pelo cloridrato de lidocaína 2% associado ao cloridrato de fenilefrina 1:2.500, em cães, decorrentes da administração infiltrativa intra-bucal (contribuição ao estudo) [Dissertação de Livre Docência]. São Paulo. Faculdade de Odontologia da USP; 1990.

Rocha RG, Araújo MAR, Soares MS, Borsatti MA. O medo e a ansiedade no tratamento odontológico: controle através da terapêutica medicamentosa. In: *Módulos de Atualização do Décimo nono Congresso Paulista de Odontologia de São Paulo* 2001. cap. 12, p.389-410.

Rosenbaum JF. Benzodiazepines: Revisiting clinical issues in treating anxiety disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7(1):23-30.

Rodrigo MR, Cheung LK. Oral Midazolam sedation in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(3):333-7.

Rodrigo CR, Rosenquist JB, Cheng CH. Cardiac dysrhythmias with midazolam sedation. *Anesth Prog* 1990;37(1):20-3.

Roelofse JA, Bijl APVD. Cardiac dysrhythmias associated with intravenous lorazepam, diazepam, and midazolam during oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52(3):247-50.

Romano MM. Alterações eletrocardiográficas em cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP;2001.

Romano MM. Alterações eletrocardiográficas em cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica [Dissertação de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP;2006.

Rosebaum Jf. Benzodiazepines: revisiting clinical issues in treating anxiety disorders. Prim Care

Ryder W. The electrocardiogram in dental anaesthesia. Anaesthesia 1970;25(1):46-62.

Salonen M, Forssell H, Lehmijoki O, Kaila T, Scheinin M. Local dental anesthesia with lidocaína and adrenaline effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. Int J Oral Maxillofac 1988;17(6):392- 4.

Shepherd JT, Vanhotte PM. The human cardiovascular system. New York: Raven Press; 1979.

Silverman MD. Benefits and protocols of oral sedation for implant surgery. Dent Implantol Update 2003;14(6):41-5.

Simone JL Estudo comparativo dos efeitos provocados pela administração do cloridrato de mepivacaína a 2% com levonordefrina a 1:20.000 sobre o sistema cardiovascular (pressão sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca ) de cães, em decorrência da variação de dose e tempo [ Dissertação de Mestrado] São Paulo. Faculdade de Odontologia da USP; 1990.

Simone JL Efeitos cardiovasculares provocados pela administração do cloridrato de mepivacaína 2% associado ao cloridrato de levonordefrina a 1:20.000, através das vias infiltrativa, intrabucal e endovenosa (estudo comparativo em cães [ Tese de Doutorado] São Paulo. Faculdade de Odontologia da USP;1994.

Simone JL, Borsatti MA, Rocha RG, Tortamano N. Alterações cardiovasculares decorrentes de anestesia local com Novocol 100 precedida pela administração de valium® em estudo duplo-cego. RPG Rev Pos - Grad 1996;3(4):292.

Simone JL, Tortamano N, Armonia PL, Rocha RG. Cardiovascular alterations caused by the administration of 2% mepivacaine HCl with 1:20.000 levonordefrin (Carbocain®) in dogs. *Braz Dent J* 1997;8(2):85-90.

Sinclair L, Nutt D. Anxiolytics. *Psychiatry* 2007;6(7):284-8.

Skelly AM. Sedation in dental practice. *Dent Update* 1992;12(2):61-7.

Skelly M, Craig D. Sedation for dental procedures. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2005;6(8):255-7.

Smith BM, Cutilli BJ, Saunders W. Oral midazolam; Pediatric conscious sedation. *Compendium* 1998;19(6):586-92.

Svedmyr N. The influence of a tricyclic antidepressive agent (proprietyline) on some of noradrenaline and adrenaline in man. *Life Sci* 1968;7(1):77-84.

Ter Horst G, de Wit CA. Review of behavioural research in dentistry 1987-1992; dental anxiety, dentist-patient relationship, compliance and dental attendance. *Int Dent J* 1993;43(3 Suppl 1):265-78.

Tolas AG, Pflug AE, Halter JB. Arterial plasma epinephrine concentrations and hemodynamics responses after dental injection of local anesthetic with epinephrine. *J Am Dent Assoc* 1982;104(1):41-3.

Tortamano IP. Alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca provocadas pela administração intravascular de cloridrato de lidocaína à 2% associado ao cloridrato de noradrenalina 1:50.000 (Xylocaina®) antes e após administração intravascular de diazepam® em cães [Tese de Doutorado]. São Paulo. Faculdade de Odontologia da USP; 1997.

Trevor AJ, Way WL. Hipnótico-sedativos. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. cap.21, p. 230-9.

Troullos ES, Goldstein DS, Hargreaves K.M, Dionne RA. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anest Prog* 1987; 34(1):10-3



Tsuchihashi T, Takata Y, Kurokawa H, Miura K, Maruoka Y, Kajiyama M, et al. Blood pressure response during dental surgery. *Hypertens Res* 1996;19(3):189-216.

Vanderheyden,PJ; Williams,RA; Sims,TN. Assessment of ST segment depression in patients with cardiac disease after local anesthesia. *J Am Dent Assoc* 1989;119(3):407-12.

Valle LBS. Efeitos farmacodinâmicos da 5-hidroxitriptamina e lidocaína sobre a pressão arterial, ECG e movimentos respiratórios do rato (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia) [Tese de Livre-Docência]. São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 1973.

Vassend O. Anxiety, pain and discomfort associated with dental treatment. *Behav Res Ther* 1993;31(7):659-66.

Weiner N. Noradrenalina, adrenalina e aminas simpáticas. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.p.96-118.

Weisenberg MI. Pain and pain control. *Psychol Bull* 1977;84(5):1008-44.

Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM. A study of effectiveness of midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomized, controlled, crossover trial. *Br Dent J* 2002;192(8):457-62.

Wikinski S, Lombardo M, Medina JH, Rubio MC. Lack of anxiolytic effect of diazepam in pre-anaesthetic medication. *Br J Anaesth* 1994;72(6):694-6.

Wood N, Sheikh A. Midazolam and diazepam for minor oral surgery. *Br Dent J* 1986;160(1):9-12.

Yanase H, Brahan RL, Fukuta O, Kurosu K. A study of the sedative effect of home-administered oral diazepam for dental treatment of children. *Int J Paediatr Dent* 1996;6(1):13-7.

Yoshimura Y, Oka M, Kishimoto H, Matsuura R, Mishima K. Hemodynamic changes during dental extraction and post-extraction bleeding in patients with prosthetic heart valves. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(6):425-31.

Yagiela LA. Anestésicos Locais. In: Neidle EA, Yagiela LA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. cap.17, p.185-200.

Yagiela LA. Anestésicos Locais. In: Neidle EA, Yagiela LA. Pharmacology and therapeutics for dentistry. Mosby – Year Book; 1997.p.230-248.

Yagiela LA. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. Anesth Prog 1995;45(3/4):116-120.

APÊNDICE A - Resultados da ANOVA das variáveis PAS, PAD, PAM, FC com 2 fatores de variação: midazolam (m) e tempo (T)

(C= conclusão; \*=  $p < 0,01$  \*; NS= não-significativo)

	PAS					PAD				
Fonte da Variação	soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	C	soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	C
M	122.8182	1	122.8182	3.15	NS	56.5682	1	56.5682	2.54	NS
RESÍDUO I	44257.2737	168	263.4362			20120.7734	168	119.7665		
T	669.7273	7	95.6753	0.36	NS	191.4773	7	27.3539	0.23	NS
M x T	862.6364	7	123.2338	3.16	*	339.0682	7	48.4383	2.17	NS
RESÍDUO II	6560.5449	168	39.0509			3743.8630	168	22.2849		
Variação Total	52473.0000	351				24451.7500	351			
	PAM					FC				
Fonte da Variação	soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	C	soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	C
M	0.9318	1	0.9318	0.03	NS	598.4091	1	598.4091	28.45	*
RESÍDUO I	23127.0449	168	137.6610			23095.4082	168	137.4727		
T	464.2046	7	66.3149	0.48	NS	752.5909	7	107.5130	0.78	NS
H x T	253.2500	7	36.1786	1.12	NS	3385.0454	7	483.5779	22.99	*
RESÍDUO II	5412.3188	168	32.2162			3533.0464	168	21.0300		
Variação Total	29257.7500	351				31364.5000	351			

APÊNDICE B – Valores médios de FC, desvios-padrões

Etapas Clínicas	Midazolam		Placebo	
	Média	Desvio	Média	Desvio
Basal	78.72	9.55	73.68	9.85
Repouso	79.59	8.61	73.95	9.30
Anestesia	76.54	7.12	74.63	7.89
Incisão	75.95	6.99	74.81	8.02
Perfuração	74.40	8.57	82.45	9.47
Colocação	75.13	8.13	83.63	9.35
Sutura	73.72	8.25	82.45	9.76
Final	74.31	9.15	83.63	8.14

## APÊNDICE C – Valores médios de PAS, desvios-padrões

Etapas Clínicas	Midazolam		Placebo	
	Média	Desvio	Média	Desvio
Basal	128.86	11.08	123.41	11.08
Repouso	126.36	12.53	123.41	12.86
Anestesia	127.18	11.34	124.87	8.91
Incisão	125.90	14.91	121.04	11.30
Perfuração	126.54	14.26	128.00	12.11
Colocação	127.50	13.36	127.90	12.50
Sutura	125.59	13.35	130.04	11.99
Final	126.18	12.79	126.00	11.06

## APÊNDICE D – Valores médios de PAD, desvios-padrões

Etapas Clínicas	Midazolam		Placebo	
	Média	Desvio	Média	Desvio
Basal	72.04	12.75	73.77	8.66
Repouso	70.36	12.94	73.81	8.89
Anestesia	72.40	11.90	74.27	4.09
Incisão	72.22	12.52	72.90	7.80
Perfuração	73.00	12.66	74.68	8.20
Colocação	73.86	12.46	75.09	9.32
Sutura	73.27	12.82	73.13	10.00
Final	74.22	12.70	70.50	8.50

## APÊNDICE E – Valores médios de PAM, desvios-padrões

Etapas Clínicas	Midazolam		Placebo	
	Média	Desvio	Média	Desvio
Basal	91.73	11.16	93.14	9.68
Repouso	94.14	9.76	91.45	9.65
Anestesia	92.10	5.16	91.36	7.45
Incisão	94.10	8.14	93.31	10.08
Perfuração	94.18	9.49	94.36	10.38
Colocação	94.00	9.71	96.05	8.37
Sutura	93.36	9.71	91.18	8.53
Final	93.73	9.28	95.68	9.27

## APÊNDICE F – Teste Tukey para a variável FC

**CÁLCULO DO VALOR CRÍTICO DE TUKEY**

Valor do resíduo na análise de variância: 21  
Nível de probabilidade (5% ou 1%)?: 1  
Número total de dados (da amostra): 352  
Número de médias que serão comparadas: 2  
Número de dados usados para cada média: 176  
Graus de liberdade do resíduo: 168  
Valor de q tabelado, (ao nível de 1 %,  
para 2 médias e 168 graus de liberdade): 3.00

**Valor crítico de Tukey calculado: 1.03627 (interpolando c/ 2 médias)**

**Fator de variação: midazolam**

Midazolam: 76.05114  
Placebo 78.65909

Média M – Média P: 2.60795 > Tukey calculado (1,03627)

## APÊNDICE G – Teste Tukey para variável FC – interação substância X etapas

**CÁLCULO DO VALOR CRÍTICO DE TUKEY**

Valor do resíduo na análise de variância: 21  
Nível de probabilidade (5% ou 1%)?: 1  
Número total de dados (da amostra): 352  
Número de médias que serão comparadas: 16  
Número de dados usados para cada média: 22  
Graus de liberdade do resíduo: 168  
Valor de q tabelado, (ao nível de 1 %,  
para 16 médias e 168 graus de liberdade): 5.000

**Valor crítico de Tukey calculado: 4.88504**

**PLACEBO**

		basal	rep	al	inc	perf	colc	sut	final
		73,68	73,96	74,64	74,82	82,45	83,64	82,45	83,64
basal	78,73	*	*	NS	NS	*	*	*	*
Rep	79,59	*	*	*	NS	NS	NS	NS	NS
Al	76,55	NS	NS	<b>NS</b>	NS	*	*	*	*
Inc	75,95	NS	NS	NS	<b>NS</b>	*	*	*	*
perf	74,40	NS	NS	NS	NS	*	*	*	*
colc	75,14	NS	NS	NS	NS	*	*	*	*
Sut	73,73	NS	NS	NS	NS	*	*	*	*
final	74,32	NS	NS	NS	NS	*	*	*	*

**Midazolam**

Interação substância x tempo, com valor crítico de tukey:4.88504.

- NS  $p > 0,01$
- \*  $p < 0,01$ .

APÊNDICE H – Teste Tukey para variável PAS – Interação Substância X Etapas

**CÁLCULO DO VALOR CRÍTICO DE TUKEY**

Valor do resíduo na análise de variância: 39  
 Nível de probabilidade (5% ou 1%)?: 1  
 Número total de dados (da amostra): 352  
 Número de médias que serão comparadas: 16  
 Número de dados usados para cada média: 22  
 Graus de liberdade do resíduo: 168  
 Valor de q tabelado, (ao nível de 1 %, para 16 médias e 168 graus de liberdade): 5.000

**Valor crítico de Tukey calculado: 6.65719**

**PLACEBO**

		basal	rep	al	inc	perf	colc	Sut	final
		123.41	123.41	124.87	121.04	128.00	127.91	130.04	126.00
basal	128.86	<b>NS</b>	NS	NS	*	NS	NS	NS	NS
rep	126.36	NS	<b>NS</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
al	127.18	NS	NS	<b>NS</b>	NS	NS	NS	NS	NS
inc	125.91	NS	NS	NS	<b>NS</b>	NS	NS	NS	NS
perf	126.54	NS	NS	NS	NS	<b>NS</b>	NS	NS	NS
colc	127.5	NS	NS	NS	NS	NS	<b>NS</b>	NS	NS
sut	125.59	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>NS</b>	NS
final	126.18	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>NS</b>

**Midazolam**

*Interação substância x tempo, com valor crítico de tukey: 6.65719.*

- NS  $p > 0,01$
- \*  $p < 0,01$ .

**Faculdade de Odontologia**  
**Universidade de São Paulo**



**PARECER DE APROVAÇÃO**  
**Protocolo 230/03**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa *“Alterações cardiovasculares e eletrocardiográficas em cirurgias de implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica”*, de responsabilidade do Pesquisador **Marcelo Munhões Romano**, sob orientação do Professor Doutor **Mário Sérgio Soares**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em “cd”. Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 03 de fevereiro de 2005

**Prof.Dr. Rogério Nogueira de Oliveira**  
Coordenador do CEP-FOUSP



## ANEXO B - Termo de consentimento do paciente para pesquisa

Nome do paciente : \_\_\_\_\_

As informações contidas nesta ficha foram fornecidas pelo mestrando Maurício José Tornelli e seu orientador Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha, com a finalidade de firmar acordo por escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

- 1 **Título do trabalho experimental** - Avaliação das alterações cardiovasculares em pacientes submetidos ao tratamento com implantes dentários sob anestesia local e pré-medicação ansiolítica.
2. **Objetivos** - Verificar a diferença entre as alterações cardiovasculares e durante a cirurgia de colocação de implantes dentários com e sem medicação ansiolítica.
3. **Justificativa** - O tratamento com a implantodontia proporciona ao paciente além da ansiedade resultante da expectativa no resultado do tratamento, estresse devido ao grau de dificuldade encontrado na execução do tratamento.

Baseado na literatura, a importância das alterações cardiovasculares no tratamento odontológico refere-se ao uso do anestésico local ou pelo estresse psicossomático do paciente frente aos procedimentos clínicos. Assim sendo, a intenção desse trabalho é avaliar essas alterações, mecânicas, relacionadas com a pressão sanguínea e frequência cardíaca, em paciente, normorreativo, em cirurgia para a colocação de implantes osseointegrados em duas cirurgias distintas. Uma com a sedação e outra sem, sendo que nem o paciente, nem o profissional conhecerão esta ordem.

4. **Procedimentos da fase experimental** - Após a triagem prévia e no dia agendado, o paciente será atendido no Consultório de Pesquisa do Departamento de Estomatologia, onde toda a infraestrutura será preparada para a dinâmica da experiência

O paciente será orientado a utilizar, 1 hora antes do procedimento, por via oral, a medicação do experimento, a qual poderá ser placebo ou 15mg de midazolam, de forma que o paciente e o profissional desconheçam a ordem dos mesmos.

O paciente será colocado sentado à cadeira odontológica semi-reclinada (45° com o chão) e o braço esquerdo posicionado paralelo ao tronco. Após este procedimento preliminar, o manguito (cuff) será adaptado no antebraço esquerdo no nível do coração (figura A.3) e instruído para limitação do movimento. Os dispositivos sensores para a obtenção do ECG serão adaptados (figura A.1), assim como os sensores de dedo do oxímetro de pulso (figura A.2).

Conectado o paciente ao monitor CRITICARE® e ao Wincardio®, se iniciará a calibração de rotina por 5 minutos. Após este período, o paciente permanecerá em repouso por mais 15 minutos para completa estabilização e determinação de uma escala de valores de base para a pressão arterial em mmHg e eletrocardiograma e frequência cardíaca (FC) em batimentos cardíacos por minuto (bpm).

Deste total de 20 minutos, selecionaremos os últimos 10 minutos. Sua média será considerada como **controle** da experiência, ou seja, todas as outras etapas da experiência serão comparadas a esta média do paciente em repouso e sem nenhuma atividade clínica.

Após este momento, iniciaremos o experimento pela anestesia por bloqueio com 1 tubete de lidocaína a 2% associada à epinefrina (DFL®) para cada elemento retentor. A velocidade de injeção será de aproximadamente 1,0 ml/min, assim cada tubete dental será injetado num intervalo de aproximadamente 2 minutos, perfazendo portanto cerca de 4 minutos, evitando-se desta forma dor excessiva que pudesse levar o paciente ao estresse, possivelmente alterando os resultados. Ao final do bloqueio anestésico marcaremos esta etapa (**fase 1- anestesia local**).

Após aguardarmos 5 minutos do final da anestesia local, iniciaremos a incisão do tecido gengival para retalho mucoperiosteal, assinalando esta etapa (**fase 2 - incisão e retalho mucoperiosteal**).

O preparo do leito ósseo nos locais determinados pelo guia cirúrgico será realizado com a seqüência das brocas esféricas de diâmetros 1,4 mm, determinando o posicionamento exato dos implantes no leito ósseo, e assim orientando as demais brocas para as perfurações.

As perfurações propriamente ditas para a colocação de implantes serão realizadas utilizando-se fresas helicoidais na seguinte seqüência de diâmetros, 2,2; 2,8; 3,5mm.

Como os implantes selecionados apresentam roscas na sua superfície, se faz necessária a utilização de um "promotor de rosca", o qual as confeccionará no leito ósseo, minimizando os esforços na colocação (**fase 3 – perfurações**).

A colocação dos implantes será realizada manualmente com o instrumento de inserção (**fase 4 – colocação dos implantes**) e o parafuso de cobertura será colocado.

Os procedimentos de sutura serão realizados na seqüência, utilizando-se pontos simples justa posicionando o retalho de forma que os implantes permaneçam não-submersos (**fase 5 - sutura**).

Ao término do procedimento cirúrgico, o paciente será colocado novamente numa posição de 45 graus com o solo, permanecendo assim por 20 minutos. (**fase 6 – final de procedimento**)

5. **Desconforto ou riscos** - Após uma explicação detalhada dos resultados na área buco-dental e maxilar será esclarecido a extensão e a evolução, os riscos gerais e particulares do tratamento planejado e os objetivos pretendidos com isso, e também será esclarecido de modo inteligível as possíveis conseqüências e complicações dos procedimentos clínicos de uma forma clara através do prontuário cirúrgico anexo, o qual constará como documentação para efeitos legais.
6. **Benefícios do experimento** - O paciente terá como benefício à reabilitação protética com implantes osseointegrados da área edentada envolvida no experimento, arcando apenas com os custos dos materiais envolvidos no procedimento cirúrgico (implantes), componentes protéticos e custos laboratoriais. Os custos serão previamente fornecidos ao mesmo, de forma que o paciente estará ciente das suas responsabilidades.
7. **Informações** - Os pacientes envolvidos no experimento possuem a garantia de que receberão as respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos procedimentos, bem como a liberdade de se retirarem do experimento a qualquer momento, independentemente do estágio em que se encontram os trabalhos.

Em caso de dano, decorrente do estudo, declaramos garantia que os pesquisadores, Maurício José Tornelli, prestará assistência integral ao sujeito no endereço desta Instituição, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, telefones 3091-7813; 92616872; 99381279, no Departamento de Estomatologia na Disciplina de Clínica Integrada.

## 8. Declaração de conformidade para o tratamento implantológico

Após uma explicação detalhada dos meus resultados na área buco-dental e maxilar me foi esclarecido a extensão e a evolução, os riscos gerais e particulares do tratamento planejado e os objetivos pretendidos com isso, e também me foi esclarecido de modo inteligível as possíveis conseqüências e complicações dos procedimentos clínicos:

1. TIPO DE IMPLANTE e ÁREA DO IMPLANTE:

---

2. REABILITAÇÃO PROTÉTICA:

---

3. RISCOS/EFEITOS COLATERAIS do tratamento planejado:

---

Foi discutido o tempo total que se investirá e as restrições físicas e outras limitações que se darão por causa disso para a cicatrização do implante, assim como para a realização da reabilitação protética. É de meu conhecimento, que não depende só do cirurgião e de seus auxiliares, 100% do êxito planejado para este tratamento, mas que farão todo possível para alcançá-lo.

### ALTERNATIVAS AO TRATAMENTO:

1. Tipo

---

2. Riscos/Efeitos colaterais

---

3. Custos estimados

---

**COMPLEMENTAÇÃO:****9. Consentimento pós-informação:**

É de meu conhecimento, que não depende só do cirurgião e de seus auxiliares, 100% do êxito planejado para este tratamento, mas que farão todo possível para alcançá-lo, e havendo ponderado as alternativas do tratamento eu me decidi pela cirurgia prevista.

Eu confirmo que tive tempo suficiente de fazer todas as perguntas que me interessam, assim como de tomar a minha resolução sobre o consentimento para a cirurgia. Com isso, dou meu consentimento para essa cirurgia. Eu estou de acordo em ser notificado sobre o controle dos implantes em intervalos regulares e me declaro disposto a cumpri-los. É de meu conhecimento que uma higienização regular do implante e um controle profissional do implante são de importância considerável para a manutenção do mesmo.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do R.G. n \_\_\_\_\_, abaixo assinado, certifico que após tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido (a) pelo mestrando Maurício José Tornelli, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Desta forma, autorizo e garanto a participação no trabalho de pesquisa acima exposto.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Apêndice 2 - Figuras explicativas para os pacientes sobre a montagem dos

equipamentos do experimento

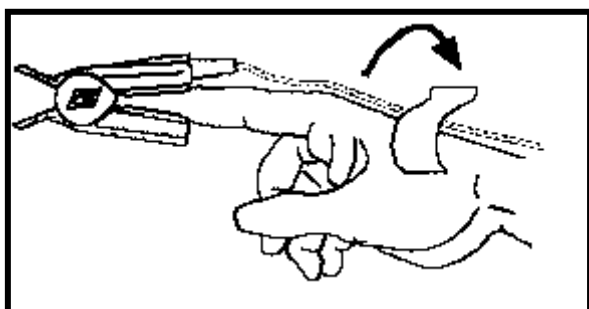


FIGURA A.2 - Sensor de dedo do oxímetro de pulso

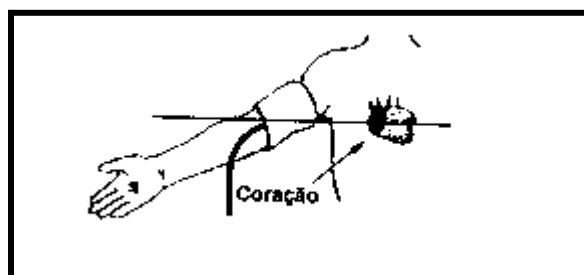


FIGURA A.3 -Posição do braço para aferição da pressão sanguínea arterial

## FICHA DE ANAMNESE

### Universidade de São Paulo      Faculdade de Odontologia

Nome \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_  
 Bairro \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_ Data nasc. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Estado civil \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_ Etnia \_\_\_\_\_

#### Anamnese:

- 1) Você está sentindo algum tipo de dor ou desconforto no momento? \_\_\_\_\_
- 2) Você está fazendo algum tratamento médico atualmente? \_\_\_\_\_ Motivo? \_\_\_\_\_
- 3) Está tomando alguma medicação? Qual (is)? \_\_\_\_\_
- 4) Você já teve alguma reação alérgica a algum medicamento, alimento ou outro produto? \_\_\_\_\_
- 5) Você já se submeteu a anestesia local no dentista? \_\_\_\_\_
- 6) Você teve algum tipo de reação adversa a essa anestesia? \_\_\_\_\_
- 7) Você já foi submetido a alguma cirurgia ou foi hospitalizado? \_\_\_\_\_
- 8) Você já recebeu transfusão de sangue? \_\_\_\_\_
- 9) Já teve hemorragia? \_\_\_\_\_
- 10) Qual (is) destes sintomas ou doenças você tem ou já teve?
 

Hipertensão	pneumonia	diabetes
Hipotensão	tuberculose	perda de peso (+5 kg)
Dor de cabeça	sinusite	ganho de peso (+5kg)
Asma	febre reumática	hepatite ou icterícia
Bronquite	gastrite	distúrbios hepáticos
Epilepsia	anemias	doenças venéreas
Problemas renais	desmaio	distúrbios psíquicos
- 11) Se sente cansado com frequência? \_\_\_\_\_ 12) Sente falta de ar? \_\_\_\_\_
- 13) Tem dificuldade de respirar quando está deitado? \_\_\_\_\_
- 14) Sente dor no peito depois de esforço ou sob tensão? \_\_\_\_\_
- 15) Quando mediu a sua PA pela última vez? \_\_\_\_\_ Como estava? \_\_\_\_\_
- 16) Tem alguma doença cardíaca congênita ou adquirida (ex. mal de chagas...)? \_\_\_\_\_
- 17) Tem ou teve algum sintoma ou doença não citado acima? \_\_\_\_\_
- 18) Você esta grávida? \_\_\_\_\_
- 19) Está no período menstrual? \_\_\_\_\_
- 20) Você fuma? \_\_\_\_\_
- 21) Você faz uso de bebidas alcoólicas ou outras drogas? \_\_\_\_\_
- 22) Você ingeriu bebida alcoólica nas últimas 4 horas? \_\_\_\_\_

Eu declaro, para todos os fins legais, que prestei esclarecimentos corretos sobre meu estado de saúde, nada omitindo no questionário que respondi.

Ass. \_\_\_\_\_ data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_