

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**REJANE DANTAS RODRIGUES GONÇALVES**

**Emprego oral de benzodiazepínicos como  
medicação pré-anestésica em  
blefaroplastias superiores: uma  
comparação com clonidina.**

**RIBEIRÃO PRETO, SP  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**REJANE DANTAS RODRIGUES GONÇALVES**

**Emprego oral de benzodiazepínicos como medicação  
pré-anestésica em blefaroplastias superiores: uma  
comparação com clonidina**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

**RIBEIRÃO PRETO, SP**

**2009**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Gonçalves, Rejane Dantas Rodrigues

Emprego oral de benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica em blefaroplastias superiores: uma comparação com clonidina / Rejane Dantas Rodrigues Gonçalves; orientador Antonio Augusto Velasco e Cruz. Ribeirão Preto: 2009.

60 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado – Programa de Pós Graduação em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Morfofisiologia das estruturas faciais – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

1. Medicações pré-anestésicas – Midazolam – Alprazolam – Cloridrato de clonidina  
2. Blefaroplastias  
3. Ansiedade, percepção de dor, sinais vitais e sedação

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte e comunicado ao autor a referência da citação.

Ribeirão Preto, 09 de março de 2009.

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

E-mail: [rejanedr@gmail.com](mailto:rejanedr@gmail.com)

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Gonçalves RDR. Emprego oral de benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica em blefaroplastias superiores: uma comparação com clonidina. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2009.

Ribeirão Preto, 09 de março de 2009.

### **BANCA EXAMINADORA**

1) Professor Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP - USP

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

2) Professor Dr. Eduardo Melani Rocha

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP - USP

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

3) Professor Dr. Jyrson Guilherme Klamt

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP- USP

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

4) Professor Dr. Paulo Schor

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

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

5) Professora Dr<sup>a</sup> Suzana Matayoshi

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP

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

## **Agradecimentos**

Externar gratidão é um grande desafio. Traduzir emoções nostálgicas despertadas pelas lembranças dos momentos nos quais fomos agraciados com a presença de pessoas especiais é uma tarefa difícil. Porém, tentarei ser singela perante a complexidade de tantas memórias afetivas.

Inicialmente agradeço a Deus, por ser o pilar central de minha vida, gerando forças inexplicáveis em meu ser para o êxito em objetivos almejados.

Ao professor e amigo Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz, meu orientador nesta tese, minha gratidão pela capacidade de acolhimento generoso e inteligente, cujo estímulo para a realização deste trabalho foi imprescindível em momentos variados, especialmente quando as incertezas pessoais e as inseguranças intelectuais algumas vezes ameaçaram a longa jornada.

Sou particularmente grata também a Patrícia Mitiko S. Akaishi que, desde o tempo que esta tese não passava de um campo árido sem flores, sempre se mostrou vasta em interlocução e encorajamento.

Ao meu marido Glauco, por ser tão amoroso, cúmplice, paciente e instigante em minha vida e por ter acompanhado passo a passo a realização deste trabalho contribuindo, sempre, de maneiras tão diversas e imprescindíveis.

O apoio e paciência de meus pais, Maria do Socorro e Renal, e irmão Roberto também foram fundamentais, uma vez que os mesmos sempre se mostraram como meu porto seguro, amoroso e continente, para as precisões de toda e qualquer ordem.

Aos amigos Andréa Pires, Edmilson Gigante, Fábio Sakamoto, Maria do Socorro e Maria Fabiana Vieira, pela paciência e estímulos incondicionais.

Destaco também meus agradecimentos aos colegas de pós-graduação e aos professores e funcionários da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente estão envolvidas nesta tese, pois sem as mesmas essa não teria sido possível, porque simplesmente não existiria seu objeto de análise.

*“Quem não compreende um olhar, tampouco compreenderá uma longa explicação”*  
Mário Quintana

Gonçalves RDR. Emprego oral de benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica em blefaroplastias superiores: uma comparação com clonidina. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2009.

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar os efeitos do emprego oral do cloridrato de clonidina (0,150mg) e dois agentes benzodiazepínicos (1mg de alprazolam ou 15mg de midazolam) administrados de forma isolada, ou combinada, como medicação pré-anestésica, no que tange ao grau de ansiedade, percepção de dor trans-operatória, sinais vitais e grau de sedação obtidas em cirurgias de blefaroplastia superior.

**Métodos:** Foi desenvolvido um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado com 98 pacientes, risco anestésico baixo e moderado, divididos em 7 grupos de 14 pacientes: Grupo 1 (G1) alprazolam; Grupo 2 (G2) midazolam; Grupo 3 (G3) clonidina; Grupo 4 (G4) alprazolam + clonidina; Grupo 5 (G5) midazolam + clonidina; Grupo 6 (G6) placebo e Grupo 7 (G7) sem medicação. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao grau de ansiedade e dor intra-operatórias, variação entre os períodos pré e trans-operatórios da pressão arterial (sistólica e diastólica), pulsação (P), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC) e sedação intra-operatória.

**Resultados:** A análise de variância não-paramétrica Kruskal-Wallis demonstrou que a redução da ansiedade trans-operatória foi maior no G1 e G2. Os dois agentes benzodiazepínicos, isoladamente ou em combinação com a clonidina, reduziram significativamente a percepção de dor intra-operatória. A análise de variância unifatorial com teste de Tukey mostrou que na administração isolada das três drogas, a clonidina apresentou maior efeito hipotensor, tanto na pressão arterial sistólica como na diastólica. O uso isolado ou combinado de midazolam reduziu significativamente a frequência respiratória em relação aos pacientes que não fizeram uso da medicação. O grau de sedação do midazolam foi igual quando administrado de maneira isolada ou combinada.

**Conclusão:** A sedação oral com os dois agentes benzodiazepínicos mostrou ser eficiente e segura. O único efeito adicional da administração combinada com a clonidina é a amplificação do efeito hipotensor.

**Palavras-chave:** Midazolam, Alprazolam, Clonidina, Blefaroplastia.



Gonçalves RDR. The use of oral benzodiazepines as pre-anesthetic medication in upper blepharoplasty: a comparison with clonidine. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.

### **Abstract**

**Purpose:** To evaluate the use of oral sedation with clonidine (0.150mg) and two benzodiazepines drugs (alprazolam 1mg and midazolam 15mg) as premedication in blepharoplasty procedures with respect to the degree of anxiety, perception of pain, vital signs and sedation.

**Methods –** Prospective, double blind, randomized and controlled study with 98 patients, moderate and low-risk surgical, divided into 7 groups of 14 patients each: Group 1 (G1) alprazolam; Group 2 (G2) midazolam, Group 3 (G3) clonidine, Group 4 (G4) + alprazolam clonidine, Group 5 (G5) + clonidine midazolam, Group 6 (G6) placebo and Group 7 (G7) no medication. All patients were evaluated with respect to the degree of anxiety and pain during surgery, variation between the pre and the trans-operative periods of arterial pressure (systolic and diastolic), respiratory and cardiac frequencies and temperature and the degree of sedation during surgery.

**Results –** Nonparametric Kruskal-Wallis test showed that anxiety reduction was greater in G1 and G2. The perception of pain during surgery was significantly reduced with both alprazolam and midazolam used isolated or in combination with clonidine. One-way analysis of variance with Tukey test showed that clonidine has the strongest effect on the arterial pressure (systolic and diastolic). Oral midazolam significantly reduced the respiratory frequency compared to the patients who did not use these medications. This effect of sedation obtained with midazolam was not enhanced when used in combination with clonidine.

**Conclusions –** Oral sedation with the two benzodiazepinic agents is efficient and safe. The only significant effect that the combined use with clonidine is to increase the effect of lowering the arterial pressure.

**Key-words:** Midazolam, Alprazolam, Clonidine, Blepharoplasty.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Fórmula estrutural do midazolam.....	8
Figura 2. Fórmula estrutural do alprazolam .....	9
Figura 3. Fórmula estrutural do cloridrato de clonidina .....	10
Figura 4. Incisão cutânea em blefaroplastia superior.....	21
Figura 5. Excisão da lamela anterior previamente marcada .....	22
Figura 6. Abertura do septo orbitário.....	22
Figura 7. Remoção de gordura pré-aponeurótica .....	23
Figura 8. Sutura com fio mononylon 6.0 .....	23
Figura 9. Variações medianas da ansiedade ocorridas no período trans-operatório.....	27
Figura 10. Valores medianos da escala numérica da dor no período trans-operatório.....	28
Figura 11. Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da pressão arterial sistólica.....	31
Figura 12. Diferença entre os valores trans e pré-operatórios da pressão arterial diastólica .....	32
Figura 13. Diferença entre os valores trans e pré-operatórios da pulsação dos sete grupos de estudo.....	33
Figura 14. Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da frequência respiratória .....	34
Figura 15. Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da temperatura.....	35
Figura 16. Valores medianos da escala sedação de Ramsay no período trans-operatório.....	36

## Lista de tabelas

Tabela 1. Parâmetros terapêuticos do midazolam e alprazolam.....	7
Tabela 2. Grupos de estudo.....	16
Tabela 3. Escala de Ansiedade de Hamilton .....	18
Tabela 4. Escala de sedação de Ramsay.....	19
Tabela 5. Escala visual numérica da dor .....	20
Tabela 6. Valores medianos da ansiedade no pré-operatório.....	26
Tabela 7. Valores médios $\pm$ erro padrão da PAS nos períodos pré, trans e pós-operatório.....	29
Tabela 8. Valores médios $\pm$ erro padrão da PAD nos períodos pré, trans e pós-operatório.....	29
Tabela 9. Valores médios $\pm$ erro padrão da P nos períodos pré, trans e pós-operatório.....	30
Tabela 10. Valores médios $\pm$ erro padrão da FR nos períodos pré, trans e pós-operatório.....	30
Tabela 11. Valores médios $\pm$ erro padrão da T nos períodos pré, trans e pós-operatório.....	31

## **Lista de abreviaturas**

BZD – Benzodiazepínicos

FR – Frequência respiratória

G1 – Grupo 1

G2 – Grupo 2

G3 – Grupo 3

G4 – Grupo 4

G5 – Grupo 5

G6 – Grupo 6

G7 – Grupo 7

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

P – Pulsação

SP – São Paulo

SE – Erro padrão

T - Temperatura

## Índice

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Blefaroplastia: definição e histórico.....	2
1.2. Cirurgia ambulatorial .....	3
1.2.1. Ansiedade e percepção de dor .....	4
1.2.2. Medicação pré-anestésica .....	5
1.3. Benzodiazepínicos .....	6
1.4. Cloridrato de Clonidina.....	9
1.5. Justificativa para a realização do trabalho .....	11
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Casuística e métodos .....</b>	<b>14</b>
3.1. Casuística .....	15
3.2. Métodos .....	16
3.2.1. Sorteio dos grupos .....	16
3.2.2. Parâmetros avaliados.....	16
3.2.2.1. Avaliação da ansiedade.....	17
3.2.2.2. Avaliação da dor trans-operatória .....	19
3.2.2.3. Sinais vitais .....	19
3.2.2.4. Avaliação do nível de sedação .....	20
3.2.3. Procedimento cirúrgico.....	20
3.2.4. Análise dos dados.....	24
<b>4. Resultados.....</b>	<b>25</b>
4.1. Ansiedade .....	26
4.2. Dor trans-operatória .....	27
4.3. Sinais vitais .....	28
4.4. Sedação .....	35
<b>5. Discussão .....</b>	<b>37</b>
<b>6. Conclusões.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Referências.....</b>	<b>46</b>
<b>8. Anexos .....</b>	<b>51</b>
<b>9. Anexo de publicação</b>	

## **1. Introdução**

### **1.1. Blefaroplastia: definição e histórico**

O olhar transmite, de forma característica, aspectos da personalidade e sentimentos do indivíduo. Desse modo, região orbitopalpebral tem importante papel na expressão de emoções não verbais (Goldberg, 1998).

Com o passar dos anos, a pálpebra apresenta-se mais suscetível a alterações estruturais e anatômicas, apresentando mudanças importantes relacionadas à tensão palpebral, resultando numa maior frouxidão e elasticidade dos tecidos perioculares (Siqueira et al., 2005).

A palavra blefaroplastia (do grego blepharos, pálpebra e plastia, forma) foi utilizada pela primeira vez em 1818, por Von Graefe, ao descrever um procedimento de reconstituição da região palpebral para o reparo de defeitos surgidos após exérese de carcinomas (Perkins, 1995).

As informações mais antigas conhecidas sobre excisão de pele palpebral foram encontradas em registros de Aulus Cornelius Celsus, que datam do período de 25-35 A.C (Katsen, 1999; Perkins, 1995). Na realidade, mesmo antes de Celsus cirurgiões árabes e hindus já corrigiam excessos de pele da pálpebra superior (Katsen, 1999).

No século XX houve um notável avanço nas técnicas cirúrgicas empregadas para a correção do envelhecimento palpebral e atualmente, o termo blefaroplastia é empregado para denominar a cirurgia que tem como objetivo a correção não de alterações estéticas, mas também funcionais decorrentes do envelhecimento palpebral (Katsen, 1999).

A blefaroplastia das pálpebras superiores é uma cirurgia bem padronizada, mas que permite variações dependendo da indicação e de casos

específicos. A cirurgia se tornou o procedimento estético mais popular em todo o mundo (Miller, Becker, 2000; Perkins, 1995).

## **1.2. Cirurgia ambulatorial**

Cirurgia ambulatorial pode ser definida como um procedimento cirúrgico de pequena ou média complexidade realizado em centro cirúrgicos ou em salas ambulatoriais, no qual o paciente recebe alta em curto período de tempo (Davis, 1987). Isto ocasiona uma série de vantagens que preenchem necessidades psico-biológicas (redução de risco de infecção hospitalar), psico-emocionais (diminuição da ansiedade pré-operatória) e psicossociais do paciente (redução de custos) (Smeltzer, Bare, 1990). Verifica-se ainda, a diminuição dos custos hospitalares e a liberação de leitos para cirurgias mais complexas (Yamashita, 1996).

Em oculoplástica há uma tendência moderna de a maioria dos procedimentos serem realizados com anestesia local em condições ambulatoriais. Dependendo do tipo de paciente e procedimento a presença do anestesiolegista não é solicitada e o próprio cirurgião assume a anestesia do paciente, sendo que o emprego de sedação pré-cirúrgica é opcional. (Moody, Holds, 2005). O caso da blefaroplastia é emblemático, pois, em todo o mundo, ela um dos procedimentos mais realizados em condições ambulatoriais, fora do ambiente hospitalar (Blake, 2008).

Vale lembrar que, qualquer procedimento cirúrgico, eletivo ou de emergência, é um evento agudo e potencialmente traumático para o paciente, pelo receio acerca do ato cirúrgico e anestesia. Aliado a este desgaste há um aumento no grau de ansiedade (Peniche, Chaves, 2000). Nesse sentido, é



importante se considerar a relação entre a ansiedade pré-cirúrgica e a percepção de dor intra-operatória.

### **1.2.1. Ansiedade e percepção de dor**

O termo ansiedade tem origem do termo grego *anshein*, que significa oprimir, sufocar. A ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte do espectro normal das experiências humanas, sendo propulsora do desempenho (Peniche, Chaves, 2000).

A ansiedade desencadeada pela realização de uma cirurgia ambulatorial está associada a alterações sistêmicas que ocorrem durante o período pré e trans-operatório. Há liberação de catecolaminas o que acarreta hipertensão arterial, taquicardia, dispnéia, sudorese e tremores. Além disso, ocorre aumento da sensibilidade a dor, trans e pós-operatórias, o que acarreta o aumento nas doses de anestésicos trans-operatórios (Kiecolt-Glaser et al., 1998).

Além do efeito imediato sobre as condições intra-operatórias, o estresse cirúrgico atua também em diferentes esferas de interesse médico. A própria recuperação física do paciente é afetada. Há toda uma linha de evidências que aponta para um grande efeito da ansiedade sobre o estado imunológico e capacidade de cicatrização do paciente (Kiecolt-Glaser et al., 1998).

No caso da blefaroplastia superior realizada ambulatorialmente, a questão é amplificada, pois, na maioria das vezes, os pacientes estão conscientes durante todo o procedimento cirúrgico. Aparentemente, a perfuração do tecido subcutâneo com a agulha durante a anestesia local, e a

própria infiltração agente anestésico são fatores geradores de grande estresse cirúrgico (Meyer, 1987).

A consciência que o estresse pré-cirúrgico tem conseqüências significativas para a realização de cirurgias ambulatoriais foi o fator que estimulou o emprego de medicação ansiolítica pré-anestésica em cirurgias ambulatoriais (Cote, 1999), especialmente as oftalmológicas (Gobeausc, Sardinal, 1990).

### **1.2.2. Medicação pré-anestésica**

No final do século XIX, utilizava-se atropina em associação com clorofórmio para prevenir o que se denominava, erroneamente, de “inibição vagal” (Madej, Paasuke, 1987).

No século XX, o éter foi utilizado como agente anestésico, porém devido a sua indução anestésica prolongada e a sialorréia, tal uso foi suplementado com atropina e opióide no período pré-anestésico (Ortenzi, 1996).

A partir da década de 40, com a introdução de outros agentes anestésicos, como halotano, tiopental e tubocurarina, a indução anestésica tornou-se mais amena e os efeitos colaterais apresentaram redução significativa, tendo grande relevância o uso da medicação pré-anestésica (Madej, Paasuke, 1987).

Os compostos benzodiazepínicos (BZD) surgiram em 1950, com o meprobamato, que praticamente desapareceu após a descoberta do clordiazepóxido, em 1959. A partir daí, seguiu-se uma série de derivados que se mostraram muito eficientes no controle da ansiedade. As vendas dos BZD aumentaram constantemente desde o momento de sua introdução até os dias

atuais tendo substituído amplamente os compostos barbitúricos (Andreatini, Boerngen-Lacerda, Zorzetto Filho, 2001).

Os BZD, sedativos ou hipnóticos, têm sido objeto de vários estudos como pré-medicação anestésica em diferentes especialidades médicas (Anderson et. al., 1990; Berendes et. al., 1996; Raybould, Bradshaw 1987).

Em 1993, Miras-Chatellier et.al. publicaram um estudo realizado em Rennes, na França, acerca do uso do alprazolam como pré-medicação em cirurgias oftalmológicas. O resultado encontrado demonstrou que o alprazolam apresentou excelentes resultados, como droga ansiolítica. Porém, foram observados alguns efeitos cardiovasculares e respiratórios.

Já em 1994, Gianoutsos e colaboradores investigaram o uso oral de lorazepam e temazepam, como pré-medicações em cirurgias plásticas realizadas sob efeito de anestesia loco-regional. Nesse estudo foram avaliados os efeitos da droga na memória, dor e sedação; dentre os achados verificou-se que o lorazepam apresentou um melhor resultado em comparação com o temazepam, uma vez que este tinha um maior efeito amnésico e analgésico.

### **1.3. Benzodiazepínicos**

O efeito ansiolítico dos BZD está relacionado ao sistema de gabaminérgico do sistema límbico. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor com função inibitória, capaz de atenuar as reações serotoninérgicas responsáveis pela ansiedade. Os BZD têm ação agonista, agindo nos receptores gabaminérgicos que regulam canais iônicos de cloro (Khom et al., 2005). Essas drogas são bastante estudadas e as informações

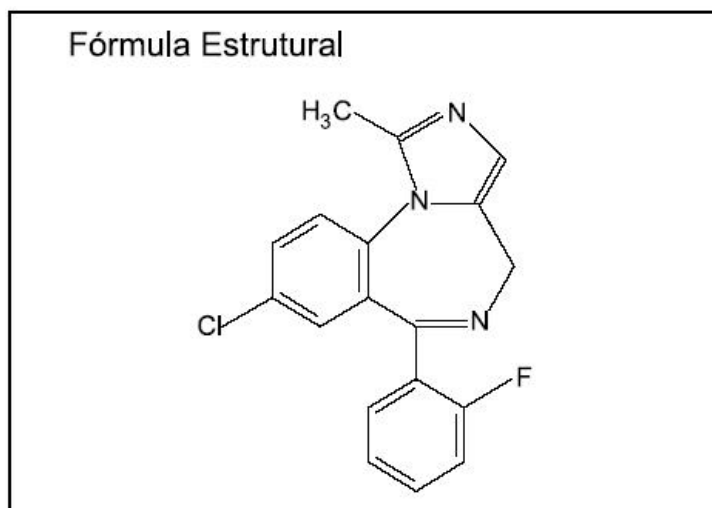
abaixo advêm, principalmente, de livros textos de farmacologia (Hollister, Csernansky, 1990; Charney, Mihic, Harris, 2003).

Os BZD são classificados, de acordo com sua meia-vida plasmática, como de ação muito curta, curta, intermediária e longa dependendo do grau de afinidade da substância pelo receptor benzodiazepínico. A tabela 1 apresenta os principais parâmetros terapêuticos de dois importantes BDZ, midazolam e alprazolam, que serão objeto de estudo no presente trabalho.

**Tabela 1:** Parâmetros terapêuticos do midazolam e alprazolam (modificado de Hollister, Csernansky, 1990)

BZD	meia-vida (h)	dose terapêutica (mg)	dose equivalência. (diazepam 10mg)
Midazolam	1,5 - 2,5	-	15mg
Alprazolam	6 – 20	0,75 – 4	1mg

O midazolam (Figura 1) é um BZD hipnótico caracterizado por uma ação de início rápido, curta duração, eficácia constante, associadas a propriedades ansiolíticas e miorelaxantes. Seus efeitos dependem da dose administrada, da via de administração e da união simultânea com outros fármacos.



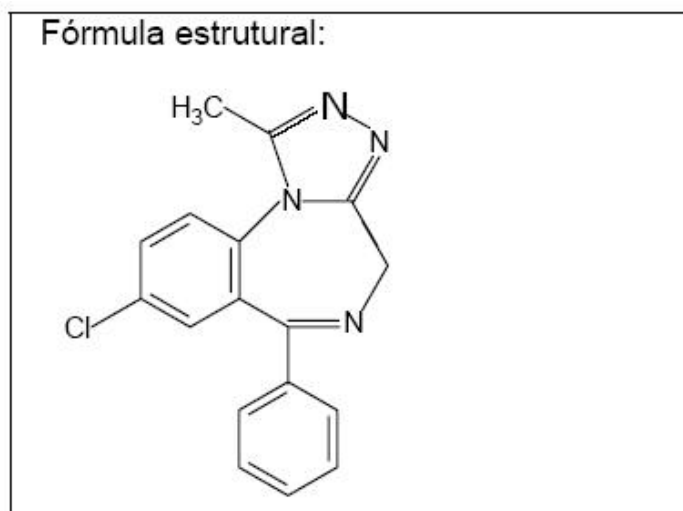
**Figura 1.** Fórmula estrutural do midazolam

A sua curta duração de ação deve-se a seu rápido metabolismo e velocidade de eliminação por via renal. No que concerne a farmacocinética, a absorção é rápida e completa. Trinta a cinquenta por cento do princípio ativo já são metabolizados no decorrer da primeira passagem através do fígado. Os metabólitos formados sofrem rápida conjugação com o ácido glicurônico e são eliminados como glicuronídeos, por via renal.

A concentração plasmática decresce em duas fases, com tempos de meia vida de 10 minutos (fase de distribuição) e de 1½ e 2½ horas (fase de eliminação). Mesmo após administração prolongada, não ocorre acúmulo do princípio ativo; o perfil farmacocinético e o metabolismo permanecem constantes. Cerca de 95% de midazolam ligam-se às proteínas plasmáticas.

O alprazolam (Figura 2) é usado em um BZD utilizado no tratamento de estados de ansiedade, síndrome de abstinência do álcool ou nos transtornos do pânico com ou sem agorafobia. Ele é usado, portanto, para o controle de uma ampla variedade de sintomas que incluem tensão, medo, apreensão,

intranqüilidade, dificuldades de concentração, irritabilidade, insônia e/ou hiperatividade neurovegetativa.



**Figura 2.** Fórmula estrutural do alprazolam

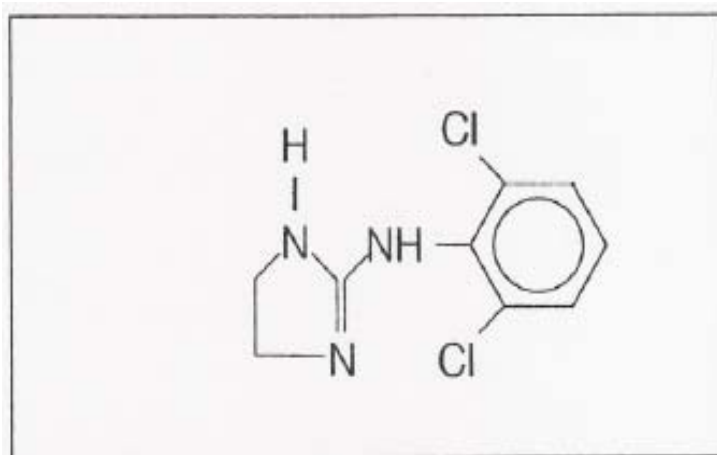
Após a administração oral, o alprazolam é facilmente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em uma a duas horas após a administração.

A meia-vida de eliminação plasmática média do alprazolam é de aproximadamente 11,2 horas em adultos saudáveis. O alprazolam e seus metabólitos são excretados primariamente pela urina. In vitro, a ligação do alprazolam às proteínas séricas humanas é de 80% (Greenblatt, Wrigth, 1993).

#### 1.4. Cloridrato de clonidina

O cloridrato de clonidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, imidazólico (Figura 3), com ação central e periférica e efeito simpaticolítico (Tasker, Melzack, 1989). Essa droga tem sido usada em associação com os BDZ em medicação pré-anestésica (Nascimento et al., 2007), e também tem sido

empregada em cirurgias oftalmológicas (Munoz-Cuevas et. al., 1992; Barioni et. al., 2002; Stocche, Garcia, Klamt, 2000a; Stocche, Garcia, Klamt, 2000b).



**Figura 3. Fórmula estrutural do cloridrato de clonidina**

Após administração por via oral, o cloridrato de clonidina é rapidamente absorvido e atinge nível sérico máximo em 60 a 90 minutos. A meia-vida de eliminação é de 9 a 12 horas, sendo a metade da dose administrada eliminada na urina de modo inalterado e a outra metade metabolizada no fígado em metabólitos inativos (Alves, Braz, Vianna, 2000).

Inicialmente, o cloridrato de clonidina foi utilizado como descongestionante nasal devido a sua ação vasoconstrictora, sendo detectados efeitos sistêmicos, como, sedação, hipotensão arterial, e bradicardia (Simonetti, Valinetti, Ferreira 1997).

O efeito sedativo do cloridrato de clonidina decorre da ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no sistema nervoso central, localizados no locus coeruleus, com diminuição da liberação da noradrenalina. (Hossmann et. al., 1980).

### **1.5. Justificativa para a realização do trabalho**

A motivação para a realização do presente trabalho decorreu da necessidade de se melhorar o conforto de milhares de pacientes que rotineiramente são submetidos a procedimentos cirúrgicos ambulatoriais sem a assistência de um anesthesiologista. No próprio HCFMRP-USP essa situação é corriqueira e todos os integrantes da Divisão de Oftalmologia, inclusive os do setor de Oculoplástica, já vivenciaram situação aflitivas causada por estresse cirúrgico de pacientes que estavam sendo operados com anestesia local.

O orientador desse trabalho tomou consciência que as condições operatórias em procedimentos de oculoplástica poderiam ser melhoradas com medicação oral pré-anestésica ao visitar um serviço de oculoplástica na Harvard Medical School. Nessa prestigiosa instituição, estavam sendo operados pacientes sem a presença de anestesista. Porém, todos recebiam medicação oral pré-anestésica.

O exame da literatura mostra dados conflitantes sobre a melhor combinação de agentes orais a ser empregada em procedimentos ambulatoriais.

O presente trabalho pretende contribuir para a eliminação dessa lacuna e fornecer dados que orientem os cirurgiões oculoplásticos.



## **2. Objetivos**

- ◆ Avaliar o efeito dos benzodiazepínicos midazolam e alprazolam, administrados de forma oral isoladamente ou em associação com a clonidina, como agentes pré-anestésicos em cirurgias de blefaroplastias sob anestesia local, sobre os seguintes parâmetros transoperatórios:
  - ✓ Ansiedade;
  - ✓ Dor;
  - ✓ Pressão arterial sistólica e diastólica;
  - ✓ Pulsação;
  - ✓ Frequência respiratória;
  - ✓ Temperatura;
  - ✓ Sedação.

### **3. Casuística e Métodos**

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP em São José dos Campos, responsável pela análise de pesquisas oriundas do Hospital das Clínicas de São Sebastião – SP (Anexo 1). Foi elaborado um termo de consentimento livre e esclarecido em linguagem coloquial (Anexo 2), visando o cumprimento dos aspectos éticos apontados no artigo IV da Resolução supracitada, que aborda respeito à autonomia do participante da pesquisa, garantindo-lhe, entre outros direitos, o seu consentimento livre e esclarecido, o sigilo das informações e a privacidade. Foram observados todos os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com o que é preconizado pelas normas do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

### **3.1. Casuística**

Participaram do estudo 98 pacientes (52 mulheres) com idade média de  $63,17 \pm 1.05$  SE anos divididos em 7 grupos de 14 pessoas de acordo com o emprego de diferentes agentes pré-anestésicos, uso de placebo ou sem medicação conforme mostra a tabela 2. Os critérios de inclusão foram: risco cirúrgico (ASA *status* I e II); ausência da necessidade de acompanhamento especial no período pós-operatório; presença de acompanhante adulto, lúcido e previamente identificado; capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos, os pacientes com histórico de cirurgias palpebrais prévias; doenças psiquiátricas e instáveis emocionalmente.

**Tabela 2.** Grupos de Estudo

<b>Grupo</b>	<b>Administração Via Oral (mg)</b>
1	Alprazolam 1 mg (Frontal®)
2	Midazolam 15mg (Dormonid®)
3	Cloridrato de Clonidina 0,150mg (Atensina®)
4	Alprazolam 1mg + C. Clonidina 0,150mg
5	Midazolam 15mg + C Clonidina 0,150mg
6	Placebo
7	Sem uso de medicações e/ou placebo

### **3.2. Métodos**

#### **3.2.1. Sorteio dos grupos**

A distribuição dos pacientes em cada um dos grupos foi aleatorizada. Para isso, confeccionou-se uma lista com o nome de todos os 98 pacientes e com ajuda da ferramenta do programa Excel 2003 que gera números aleatórios sem repetição, os pacientes foram alocados nos grupos da tabela 2. As medicações foram manipuladas pela farmácia Helicônia, situada no município de São Sebastião – SP, e armazenadas em cápsulas da mesma forma e cor, diferenciadas secretamente por um código numérico (do número 1 a 6) somente relatado à pesquisadora.

#### **3.2.2. Parâmetros avaliados**

A coleta dos dados foi realizada no período de julho de 2007 a dezembro de 2007, em quatro partes. Inicialmente, foi estabelecido contato com o médico responsável pelo Serviço de Oftalmologia da referida instituição, para explicações acerca da temática. Após o consentimento foi realizado um

levantamento, a partir dos prontuários dos indivíduos, visando a seleção dos participantes da pesquisa.

Durante o período pré-operatório imediato, os indivíduos e seus acompanhantes receberam informações em linguagem clara e acessível relativas à participação na pesquisa e procedimento anestésico-cirúrgico. Após consentimento da pesquisa (Anexo 2) e consentimento da cirurgia (Anexo 3) , foi realizada entrevista com instrumento para coleta de dados (Anexo 4).

Um teste piloto foi realizado para validar o Instrumento de Coleta de Dados. A versão original do questionário foi aplicada a um grupo de 05 indivíduos no município de São Sebastião – SP, e posteriormente reformulado. A versão final foi testada por 04 voluntários no município de São José dos Campos – SP.

Em todos os grupos foram avaliados os sinais vitais pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); pulsação (P); frequência respiratória (FR) e temperatura; além do grau de ansiedade; dor e sedação.

### **3.2.2.1 Avaliação da ansiedade**

No período pré-operatório, após a aferição dos sinais vitais o anestesiológista aplicava a escala de ansiedade de Hamilton (tabela 3).

Os 14 itens da escala de ansiedade de Hamilton são dependentes do relato subjetivo do indivíduo, sendo que os 6 primeiros relacionados a sinais de ansiedade e os outros 8 relacionados aos sinais físicos. Cada uma das respostas é pontuada de maneira de 0 a 4 segundo a seguinte escala: 0 ausência de um determinado sintoma, 1 – intensidade leve, 2 – intensidade média, 3 – intensidade forte e 4 – intensidade máxima (incapacitante).

Quinze minutos após o início do ato cirúrgico a escala de Hamilton era aplicada pelo mesmo profissional.

**Tabela 3.** Escala de Ansiedade de Hamilton (adaptada de Keedwell, Snaith, 1996)

<b>Humor ansioso:</b> inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade.	1
<b>Tensão:</b> sensação de tensão, fadiga, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto.	2
<b>Medo:</b> de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito.	3
<b>Insônia:</b> dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos	4
<b>Dificuldades intelectuais:</b> dificuldade de concentração, distúrbios de memória.	5
<b>Humor depressivo:</b> perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão.	6
<b>Sintomas somáticos gerais (musculares):</b> dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura.	7
<b>Sintomas somáticos gerais (sensoriais):</b> visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos	8
<b>Sintomas cardiovasculares:</b> taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio	9
<b>Sintomas respiratórios:</b> sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo	10
<b>Sintomas gastrointestinais:</b> dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas diarréias, constipação, perda de peso.	11
<b>Sintomas gênito-urinários:</b> micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência.	12
<b>Sintomas do sistema nervoso autônomo:</b> secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão	13
<b>Comportamento na entrevista</b> <u>Geral:</u> tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico:</u> eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 irpm:	14

### 3.2.2.2. Avaliação da dor trans-operatória

Cerca de trinta minutos após o início da cirurgia, aplicava-se a escala visual numérica da dor. O paciente era orientado a classificar sua dor durante a cirurgia, em notas que variavam de 0 a 10, de acordo com a intensidade da sensação. Na escala concreta impressa abaixo (Tabela 4) ele localizava espacialmente a intensidade de sua dor com uma marca. Nota zero corresponderia a ausência de dor, enquanto nota 10 a maior intensidade imaginável.

**Tabela 4.** Escala visual numérica da Dor

<b>Classificação da dor</b>
Zero (0) = Ausência de Dor
Um a Três (1 a 3) = Dor de fraca intensidade.
Quatro a Seis (4 a 6) = Dor de intensidade moderada.
Sete a Nove (7 a 9) = Dor de forte intensidade.
Dez (10) = Dor de intensidade insuportável

### 3.2.2.3. Sinais vitais

Para o registro da PAS e PAD foi utilizado um esfigmomanômetro asteróide com estetoscópio da marca Glicomed. A contagem da P e FR foi realizada com relógio de pulso. A temperatura foi medida com um termômetro clínico de mercúrio Accumed da marca G-Tech.

Na sala pré-operatória, trinta e cinco minutos antes do paciente entrar na sala cirúrgica, foram aferidos os sinais vitais (pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), pulsação (P), frequência respiratória (FR) e temperatura(T) por um auxiliar de enfermagem. No período trans-operatório, quinze minutos após o início da cirurgia, o mesmo auxiliar repetiu as aferições realizadas pré-operatoriamente. As mesmas aferições foram realizadas pelo mesmo auxiliar no período pós-operatório 35 minutos após o término da cirurgia.



### 3.2.2.4. Avaliação do nível de sedação

No período trans-operatório, a seguir da avaliação da ansiedade o mesmo anestesiológista aplicava a escala de sedação de Ramsay (tabela 5), que é utilizada para definir o nível de sedação do indivíduo.

**Tabela 5.** Escala de sedação de Ramsay (modificado de Ramsay et.al. 1974)

<b>Grau de sedação</b>	<b>Estado do paciente</b>
R1	Ansioso, agitado ou inquieto.
R2	Tranquilo, cooperativo, orientado.
R3	Sedado, porém responde a comandos.
R4	Sedado, com resposta rápida ao leve toque da glabella ou estímulo auditivo alto.
R5	Sedado, responde lentamente a estímulo auditivo alto ou toque da glabella
R6	Sedado, não responsivo

### 3.2.3. Procedimento cirúrgico

Em todos os casos foi realizada uma blefaroplastia superior bilateral com ressecção do excesso de pele palpebral, realizada sempre pelo mesmo cirurgião e equipe cirúrgica (auxiliar de enfermagem e anestesista).

O procedimento foi iniciado com a marcação do sulco palpebral superior. Essa primeira linha é a marca inferior e foi realizada com o paciente com o olhar em infraversão. Em seguida, a quantidade de pele a ser retirada era dimensionada na posição primária do olhar e em suproversão (marca superior). Ao se unir a extremidade das duas marcações obtinha-se o típico desenho elíptico da blefaroplastia. Após o desenho da incisão, eram injetados em cada pálpebra lentamente no plano subcutâneo 5 mL de uma solução de partes iguais de Xylocaína® (cloridrato de lidocaína a 2% da marca AstraZeneca do

Brasil Ltda) + Xylocaína a 2% com Epinefrina (cloridrato de lidocaína a 2% e epinefrina da marca AstraZeneca do Brasil Ltda).

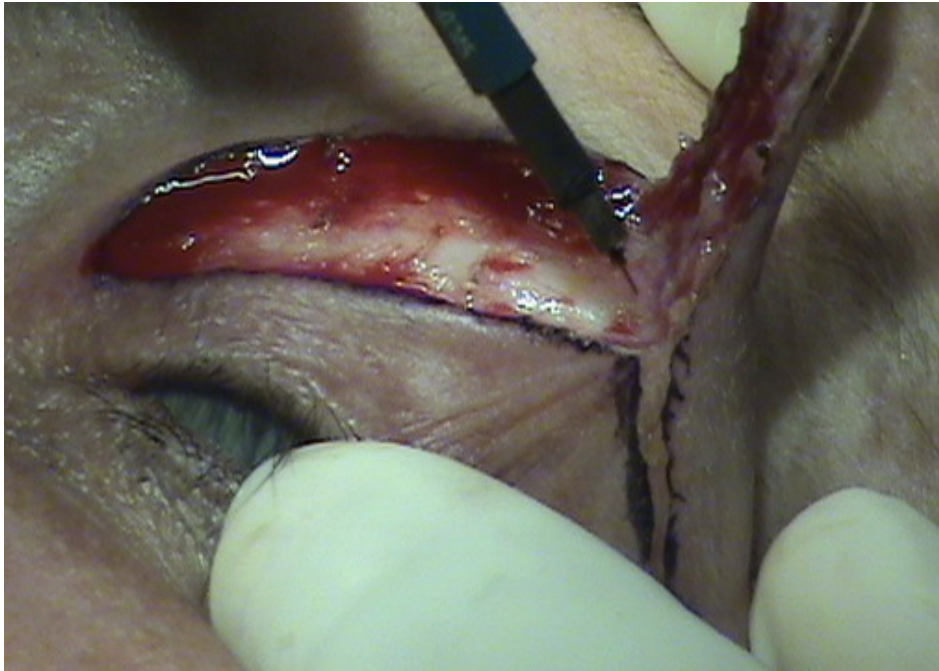
As infiltrações foram realizadas sempre pelo mesmo cirurgião, para que a velocidade da injeção variasse o mínimo possível. Foi utilizado também o mesmo tipo de seringa (10mL) e agulha (de insulina) em todas as anestésias

Com bisturi de lâmina 15 e bisturi elétrico Deltronix, modelo B1600 MP, realizou-se lentamente uma incisão sobre o sulco palpebral no sentido nasal para temporal; depois, sobre a marca superior (figura 4).



**Figura 4.** Incisão cutânea em blefaroplastia superior

Feitas as incisões, retirava-se o excesso de pele com uma tesoura de Westcott ou bisturi monopolar. A pele foi retirada com quantidades variáveis de músculo orbicular. (Figura 5) Foi realizada uma cauterização dos vasos sangrantes.



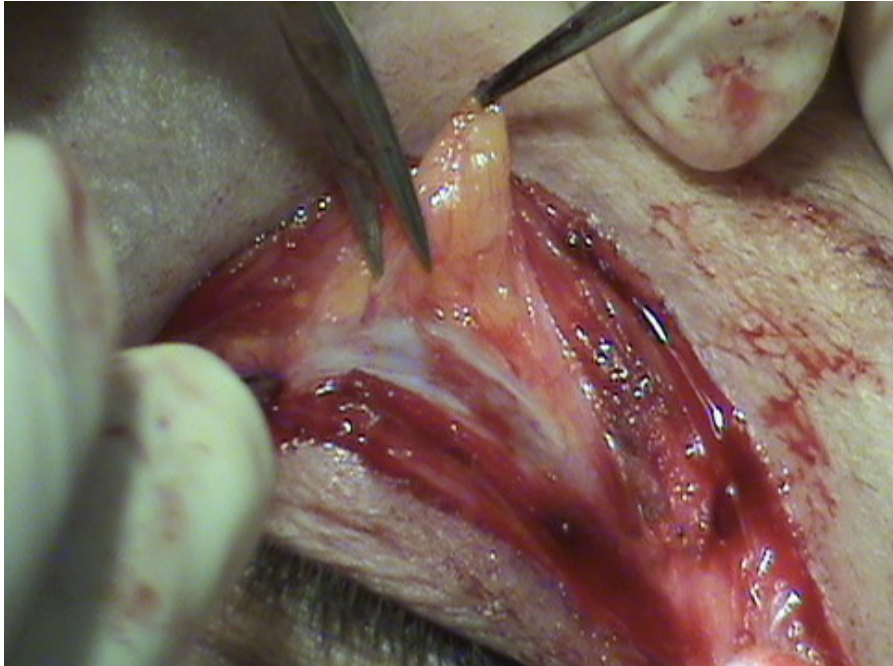
**Figura 5.** Excisão da lamela anterior previamente marcada

A abertura do septo orbitário foi realizada através de tração leve da pálpebra superior no sentido inferior, associada a uma suave compressão sobre o bulbo ocular, que fez a protusão das bolsas de gordura, facilitando a abertura septal. (Figura 6)



**Figura 6.** Abertura do septo orbitário

Com a gordura pré-aponeurótica exposta, dissecou-se a bolsa nasal e central da aponeurose do elevador, para depois excisar a gordura (Figura 7). A sutura de pele foi realizada com fio de mononylon 6.0, sutura contínua, sempre do sentido nasal para temporal (Figura 8).



**Figura 7.** Remoção de gordura pré-aponeurótica



**Figura 8.** Sutura com fio mononylon 6-0.



### **3.3. Análise dos Dados**

Os dados coletados foram analisados por meio de análise de variância unifatorial paramétrica (ANOVA) e não paramétrica (Kruskal-Wallis) conforme a natureza da variável a ser investigada.

Uma vez analisados, os dados foram dispostos em tabelas e gráficos, através de números absolutos e percentuais.

## **4. Resultados**

#### 4.1. Ansiedade

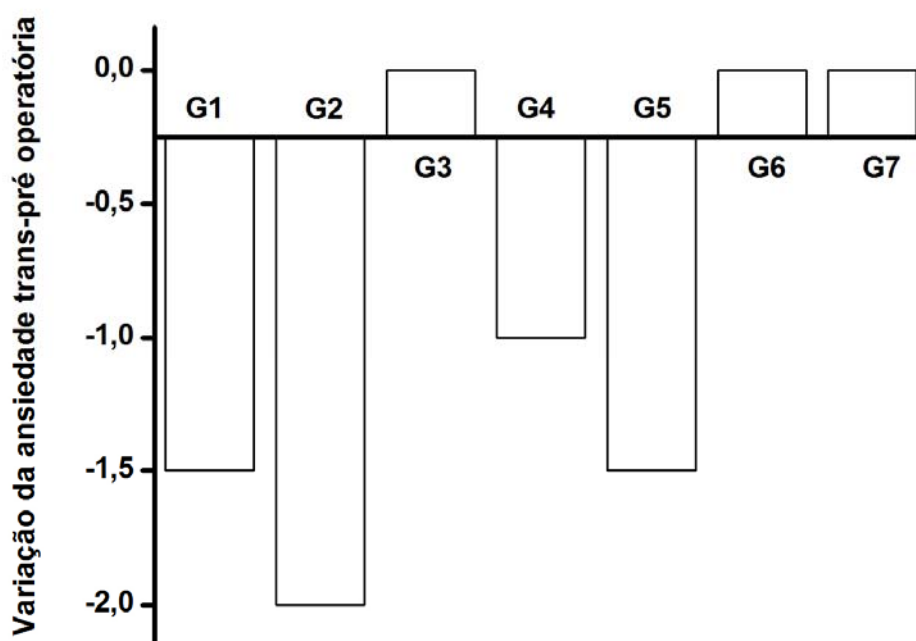
A tabela 6 lista os valores medianos da ansiedade verificada no período pré-operatório nos diferentes grupos estudados. A ANOVA não paramétrica (Kruskal-Wallis), com comparações múltiplas pelo teste de Dunn, revelou que os grupos eram homogêneos em relação à ansiedade pré-operatória, ou seja, não havia diferenças significativas entre os grupos ( $H = 12,6$ ,  $p = 0,05$ ).

**Tabela 6** - Valores medianos da ansiedade verificados no período pré-operatório nos diferentes grupos estudados

Grupo	Valor
G1	2
G2	2
G3	1
G4	1
G5	2
G6	2
G7	2

Na figura 9 estão representadas as variações medianas ocorridas durante a cirurgia (valor mediano trans-pré) nos diferentes grupos. A análise de Kruskal-Wallis aplicada às variações medianas mostrou que há diferenças significativas entre os grupos ( $H = 53,15$ ,  $p < 0,0001$ ). A figura 9 indica que apenas os grupos 3 (clonidina), 6 (placebo) e 7 (sem medicação) não sofreram redução da ansiedade transoperatória. Comparações múltiplas pelo teste de Dunn mostraram que os grupos 1 e 2 (alprazolam e midazolam) foram significativamente diferentes dos grupos 3, 6 e 7. É interessante notar que a associação da clonidina aos benzodiazepínicos não aumentou o efeito

ansiolítico. Ao contrário, a redução da ansiedade nos grupos 4 e 5 (alprazolam e midazolam associados à clonidina) foram menores que as dos grupos 1 e 2.

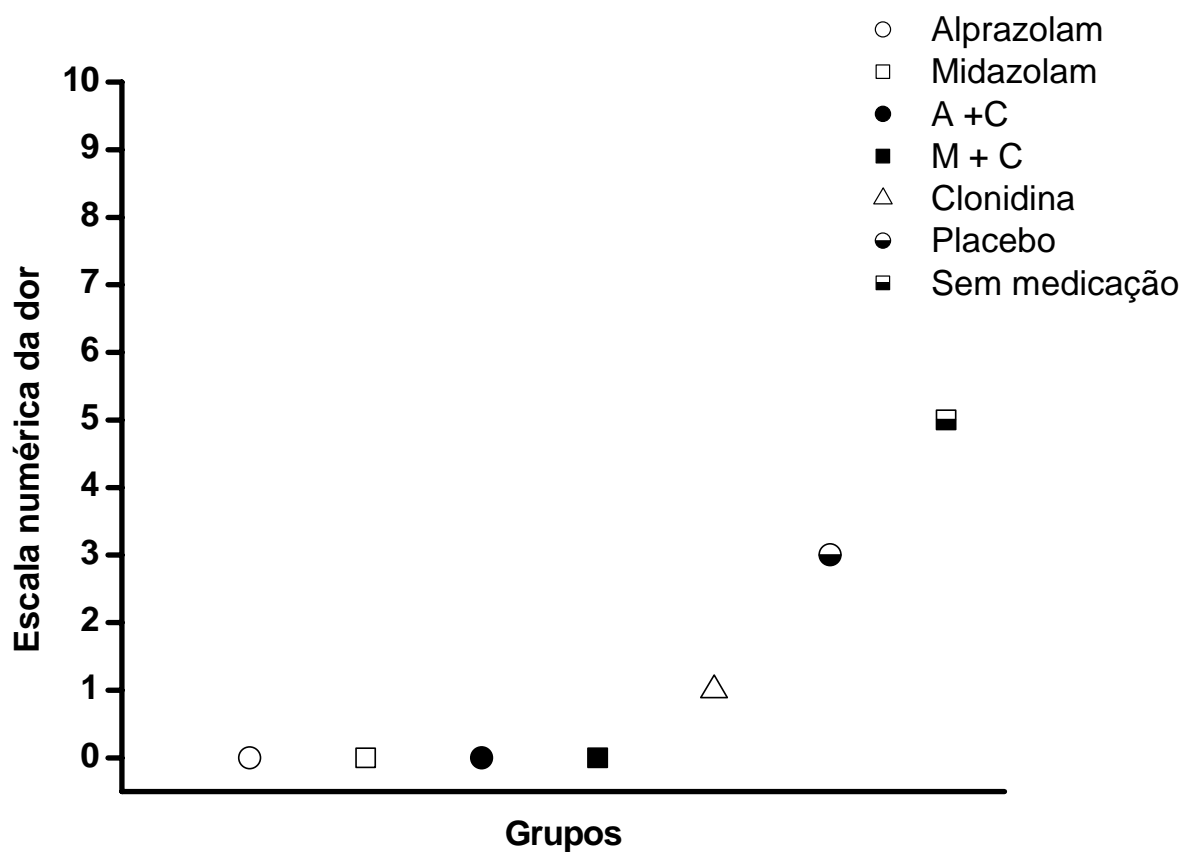


**Figura 9** - Variações medianas da ansiedade ocorridas no período trans-operatório nos diferentes grupos

#### 4.2. Dor trans-operatória

A figura 10 mostra os valores medianos dor transoperatória nos diferentes grupos. A ANOVA não paramétrica (Kruskal-Wallis), com comparações múltiplas pelo teste de Dunn, revelou que houve diferenças significativas entre os grupos ( $H = 64,5$ ,  $p < 0,0001$ ). Os grupos 6 e 7 apresentaram os maiores escores de dor. Com a administração de benzodiazepínicos o escore mediano foi igual a zero. Esse fato não foi verificado com o emprego isolado da clonidina.





**Figura 10.** Valores médios da escala numérica da dor no período trans-operatório dos sete grupos.

#### 4.3. Sinais vitais

As tabelas de número 7 a 11 listam os valores médios e respectivos erros padrões das variáveis: PAS, PAD, P, FR e T nos períodos pré e trans operatórios.

**Tabela 7.** Valores médios  $\pm$  SE da PAS nos períodos pré e trans-operatório nos diferentes grupos de estudo

Grupos	Período operatório	
	Pré	Trans
G1	147 $\pm$ 4,63	128 $\pm$ 4,60
G2	127 $\pm$ 4,82	113 $\pm$ 4,32
G3	140 $\pm$ 5,54	108 $\pm$ 3,63
G4	140 $\pm$ 4,51	115 $\pm$ 4,91
G5	139 $\pm$ 3,91	112 $\pm$ 7,27
G6	150 $\pm$ 4,31	142 $\pm$ 4,32
G7	131 $\pm$ 5,52	151 $\pm$ 8,61

**Tabela 8.** Valores médios  $\pm$  SE da PAD nos períodos pré e trans-operatório nos diferentes grupos de estudo

Grupos	Período operatório	
	Pré	Trans
G1	82 $\pm$ 3,34	75 $\pm$ 2,54
G2	73 $\pm$ 2,82	68 $\pm$ 3,47
G3	78 $\pm$ 2,76	67 $\pm$ 2,84
G4	80 $\pm$ 2,52	70 $\pm$ 3,31
G5	77 $\pm$ 2,84	68 $\pm$ 2,76
G6	82 $\pm$ 3,91	75 $\pm$ 2,23
G7	83 $\pm$ 2,82	87 $\pm$ 2,41

**Tabela 9.** Valores médios  $\pm$  SE da P nos períodos pré e trans-operatório nos diferentes grupos de estudo

Grupos	Período operatório	
	Pré	Trans
G1	76,21 $\pm$ 2,85	72,14 $\pm$ 1,70
G2	72,28 $\pm$ 1,79	69,14 $\pm$ 1,49
G3	76,78 $\pm$ 1,49	72,35 $\pm$ 1,14
G4	80,71 $\pm$ 1,81	73,92 $\pm$ 1,33
G5	72,78 $\pm$ 1,36	70,14 $\pm$ 1,08
G6	81,14 $\pm$ 2,83	81 $\pm$ 2,34
G7	80,57 $\pm$ 1,91	81,28 $\pm$ 3,5

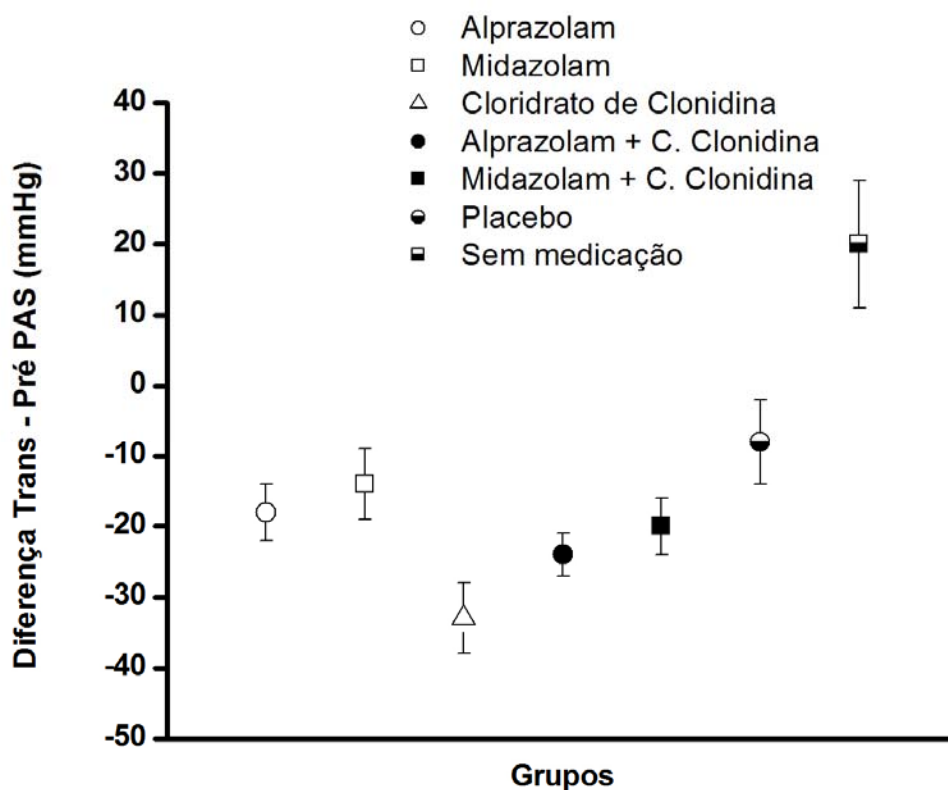
**Tabela 10.** Valores médios  $\pm$  SE da FR nos períodos pré e trans-operatório nos diferentes grupos de estudo

Grupos	Período operatório	
	Pré	Trans
G1	17,07 $\pm$ 0,22	16,64 $\pm$ 0,37
G2	18,14 $\pm$ 0,20	16,50 $\pm$ 0,17
G3	17,14 $\pm$ 0,20	16,78 $\pm$ 0,15
G4	17,42 $\pm$ 0,22	16,07 $\pm$ 0,19
G5	16,78 $\pm$ 0,28	16,21 $\pm$ 0,23
G6	17,28 $\pm$ 0,24	18,07 $\pm$ 0,19
G7	17,57 $\pm$ 0,22	18,42 $\pm$ 0,35

**Tabela 11.** Valores médios  $\pm$  SE da T nos períodos pré e trans-operatório nos diferentes grupos de estudo

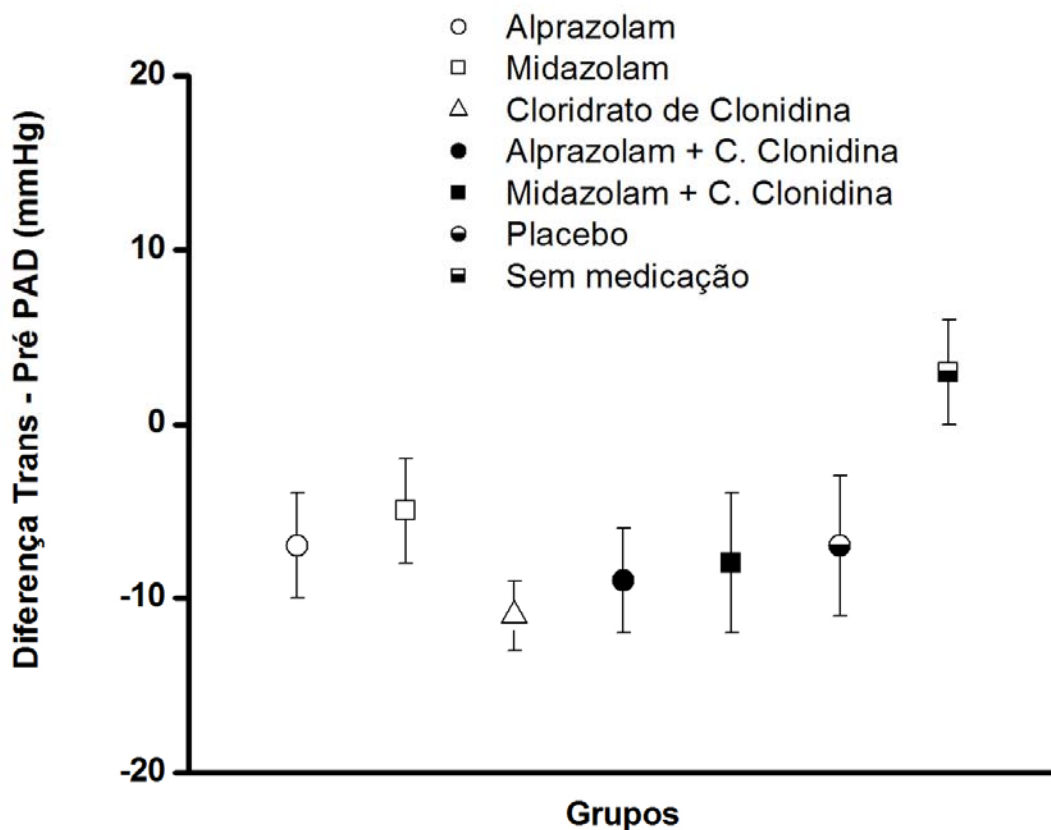
Grupos	Período operatório	
	Pré	Trans
G1	36,47 $\pm$ 0,08	36,21 $\pm$ 0,10
G2	36,65 $\pm$ 0,05	36,45 $\pm$ 0,05
G3	36,60 $\pm$ 0,06	36,51 $\pm$ 0,05
G4	36,57 $\pm$ 0,05	36,30 $\pm$ 0,04
G5	36,46 $\pm$ 0,04	36,36 $\pm$ 0,05
G6	36,32 $\pm$ 0,10	36,47 $\pm$ 0,07
G7	36,50 $\pm$ 0,06	36,52 $\pm$ 0,06

As figuras de número 11 a 15 mostram a variação entre os períodos operatórios (trans-pré) verificada nos valores médios de cada um dos sinais vitais nos grupos estudados.



**Figura 11.** Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da PAS dos sete grupos de estudo.

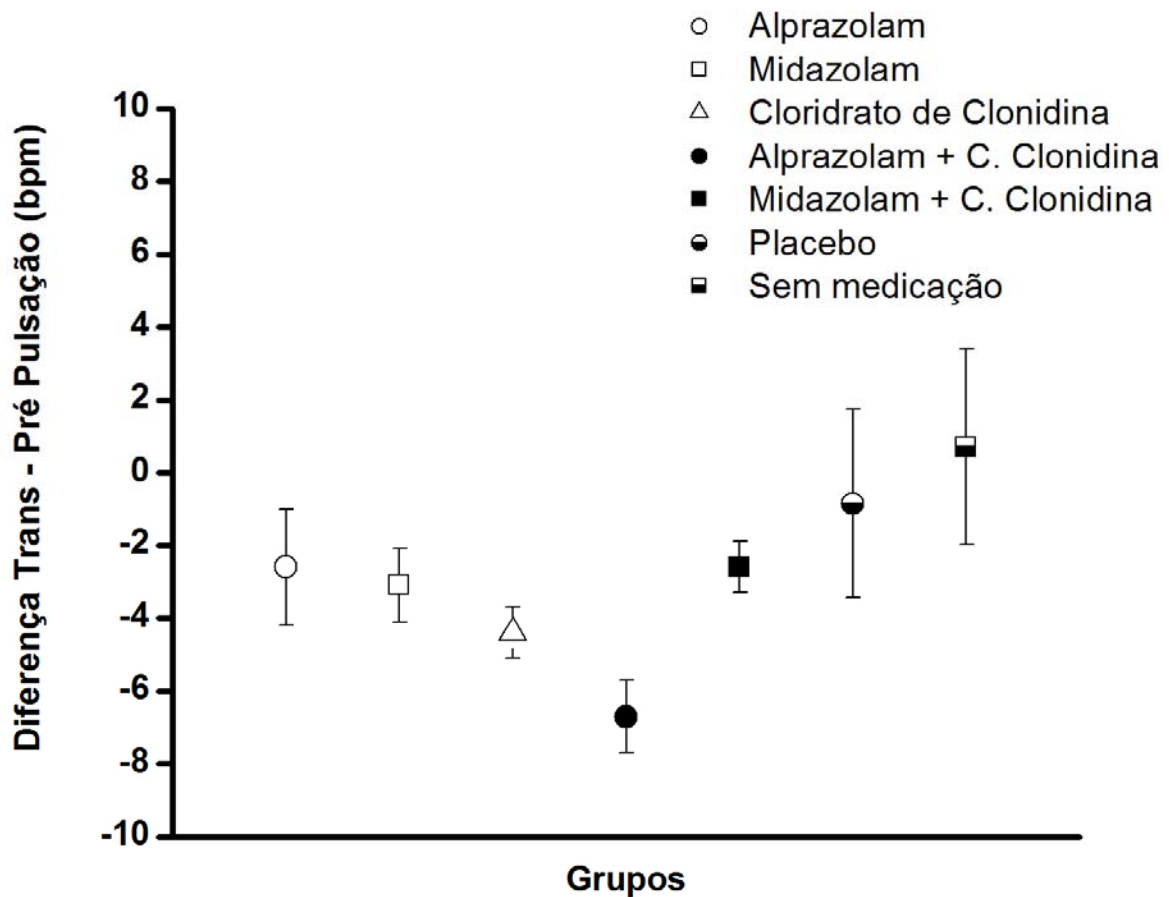
A ANOVA unifatorial para grupos independentes mostrou que houve variações significativas da PAS entre os grupos ( $F = 9,02$ ;  $p < 0,0001$ ). Os grupos que utilizaram pré-medicações foram significativamente diferentes do G7. Pode-se notar que o menor efeito hipotensor foi verificado no grupo 3 (clonidina) e que esse efeito diminuiu até se tornar inexistente no grupo 7 (sem medicação) que mostrou variações positivas da PAS (Figura 11).



**Figura 12.** Diferença entre os valores trans e pré-operatórios da PAD dos pacientes pertencentes aos sete grupos de estudo.

A ANOVA unifatorial para grupos independentes mostrou que houve variações significativas da PAD entre os grupos ( $F = 2,21$ ;  $p < 0,0001$ ). O G3 apresentou uma redução significativa da PAD quando comparada ao grupo sem medicação, como verificado na Figura 12.

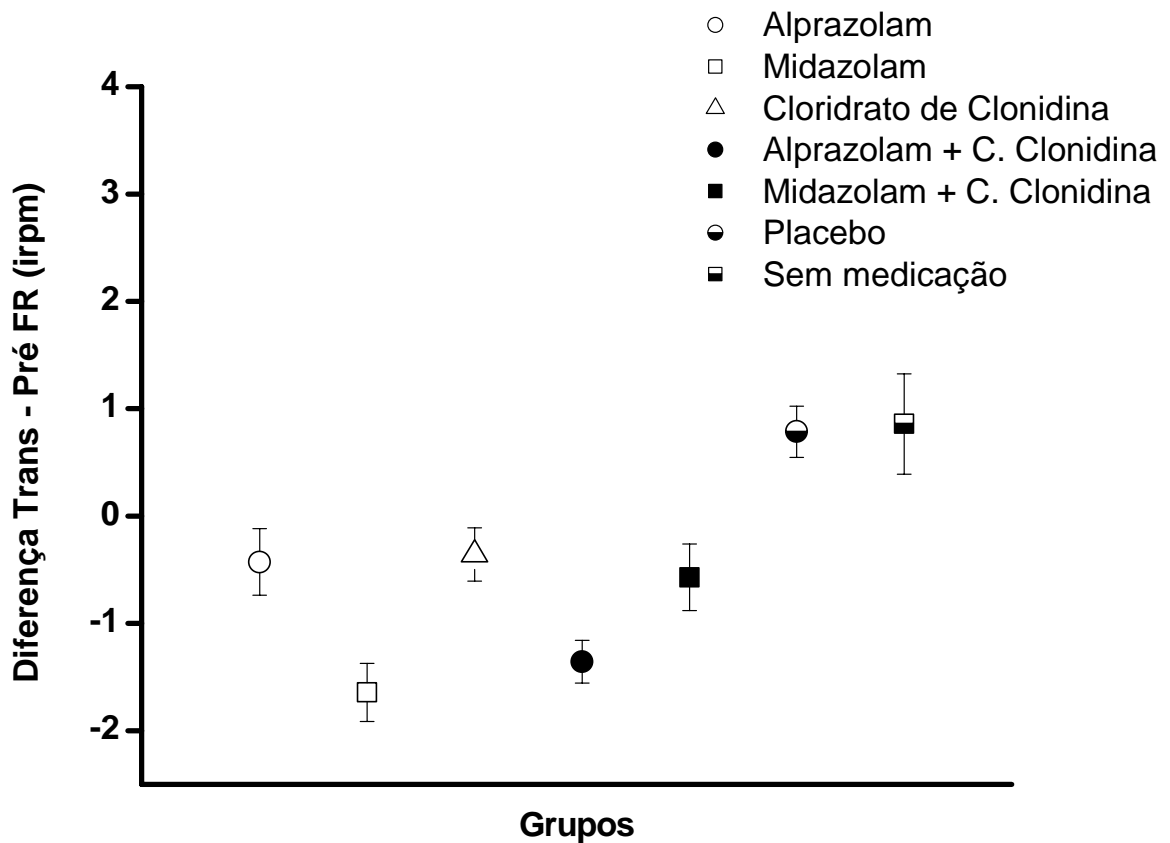
Conforme apresentado na figura 13, a ANOVA unifatorial para grupos independentes mostrou que não houve variações significativas intergrupos em relação à P ( $F = 2,00$ ;  $p < 0,07$ ). Apenas o G4 apresentou variações significativas se comparadas ao G7.



**Figura 13.** Diferença entre os valores trans e pré-operatórios da P dos sete grupos de estudo.

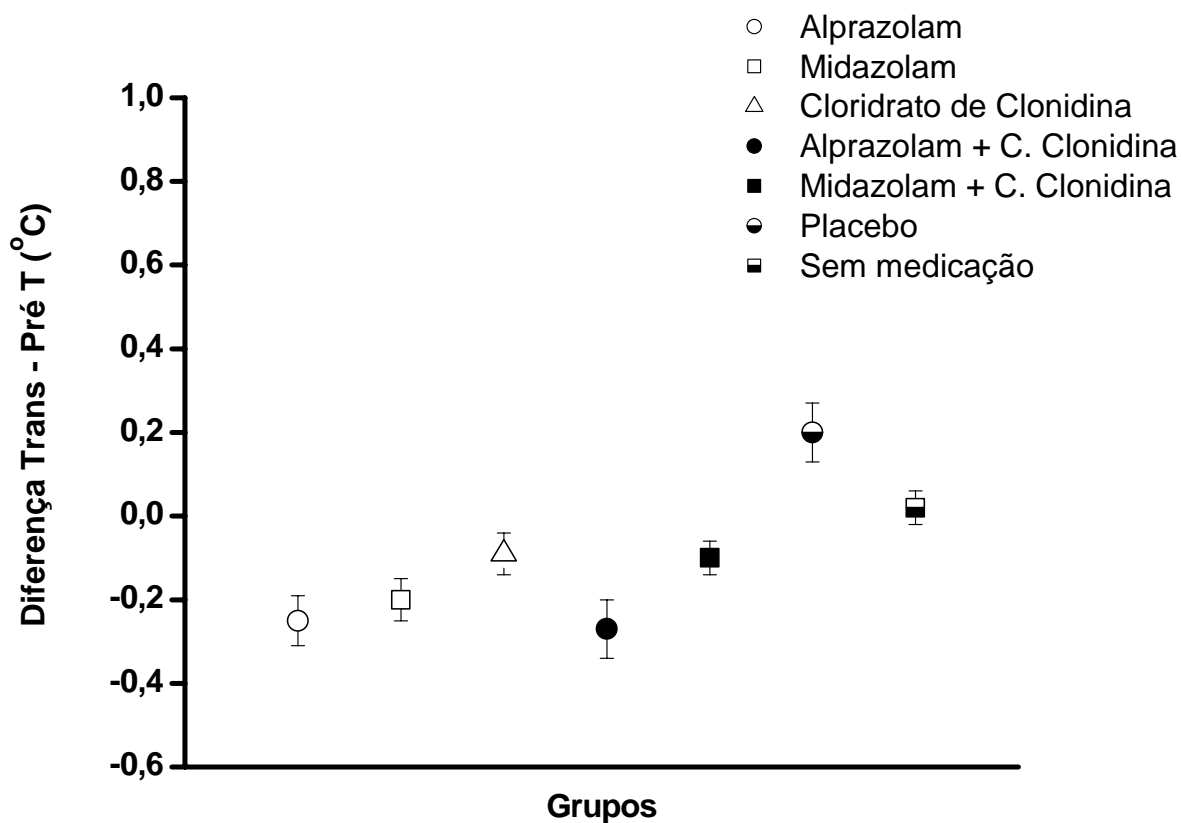
A figura 14 mostra a variação verificada nos valores médios trans e pré-operatórios da FR para cada grupo. A ANOVA unifatorial para grupos independentes revelou houve variações significantes entre os grupos ( $F= 9,97$ ;

$p < 0,0001$ ) e que os grupos G2, G4 e G5 apresentaram uma redução significativa da FR em relação ao G6 e G7.



**Figura 14.** Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da FR dos sete grupos de estudo.

A ANOVA unifatorial para grupos independentes mostrou que houve redução significativa da T intergrupos ( $F = 6,75$ ;  $p < 0,00001$ ). Conforme mostra a figura 15, os grupos que fizeram uso de BDZ apresentaram pequena redução da temperatura em relação aos grupos G6 e G7.

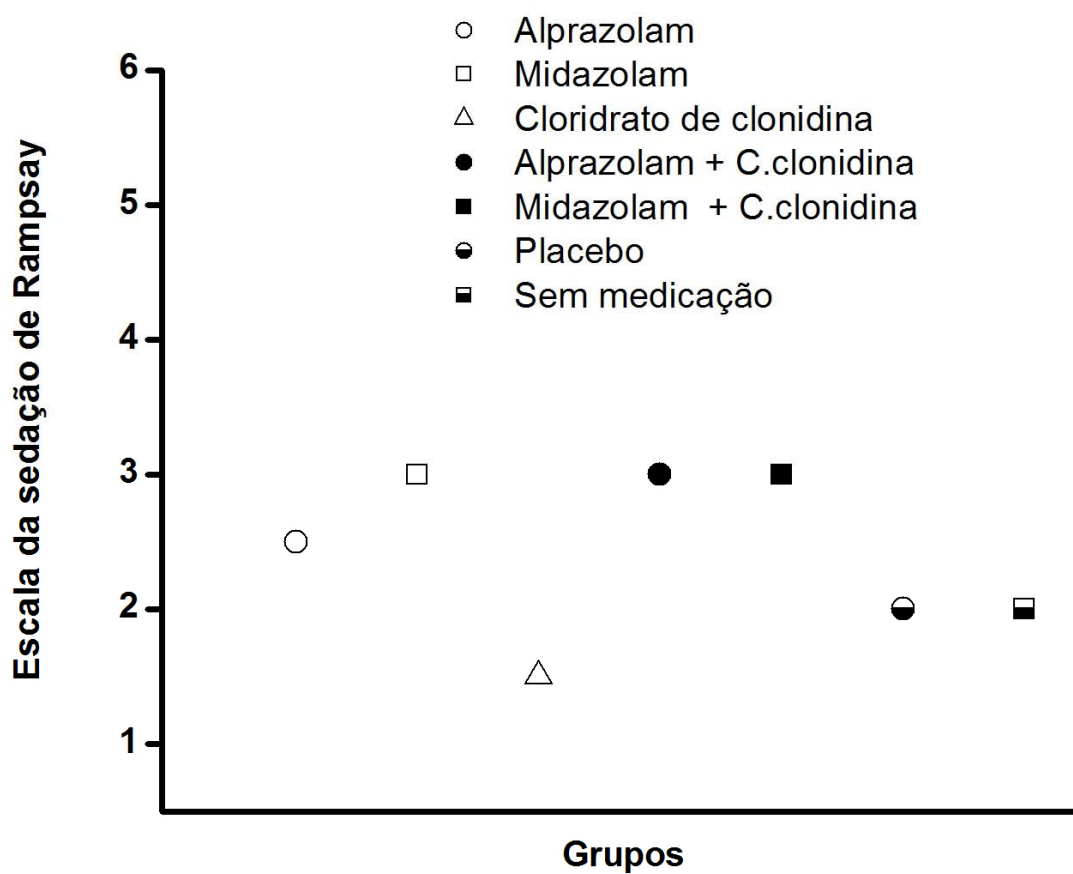


**Figura 15.** Diferença entre os valores médios trans e pré-operatórios da T dos sete grupos de estudo.

#### 4.3. Sedação

A análise de Kruskal-Wallis aplicada às variações medianas mostrou que há diferenças significativas entre os grupos ( $H = 48,23$ ,  $p < 0,0001$ ). A figura 16 indica que apenas os grupos com utilização de BDZ apresentaram sedação. Comparações múltiplas pelo teste de Dunn mostraram que os grupos G1, G2, G4 e G5 foram diferentes dos grupos G3, G6 e G7. É interessante notar que, a associação da clonidina aos benzodiazepínicos não potencializou o efeito sedativo dos BDZ (Figura 16).





**Figura 16.** Valores médios da escala sedação de Ramsay no período trans-operatório dos sete grupos estudados.

## **5. Discussão**

Como foi mencionado anteriormente, o ato cirúrgico constitui uma situação geradora de estresse para a maioria dos pacientes. A tabela 6 revela que havia um nível homogêneo de ansiedade em todos os grupos com valores medianos da escala de Hamilton, variando entre 1 e 2. De uma maneira global, apenas 3 pacientes (3,06%) não estavam ansiosos. Ansiedade tipo 1 (leve) foi verificada em 29 pacientes (29,6%) e de intensidade média em 45 sujeitos (45,2%). Cerca de 21,4% dos pacientes apresentavam forte ansiedade. Esses resultados são semelhantes a estudo anterior, o qual verificou presença de ansiedade pré-operatória de intensidade média a forte em pelo menos 60% dos pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais (Raeder, 1987).

Como mostra a figura 9, durante realização do ato cirúrgico os grupos placebo e sem medicação não apresentaram redução da ansiedade. Esse fato não foi verificado nos grupos I, II que fizeram uso de alprazolam e midazolam, que mostraram significativa redução da ansiedade. É interessante notar que a clonidina isoladamente não teve efeito ansiolítico e a sua associação aos dois agentes benzodiazepínicos não aumentou a redução da ansiedade, ao contrário, os grupos 4 e 5 apresentaram valores medianos menores do que os encontrados nos grupos 1 e 2.

Um efeito colateral, verificado entre os pacientes que fizeram uso de cloridrato de clonidina, foi a sensação de boca seca devido ao seu efeito antisialogogo. Vinte e um pacientes referiram “boca seca” durante o período trans-operatório. Esse efeito pode ser explicado pelo fato de os receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos regularem o tônus vagal, a motilidade gástrica e a produção das secreções gastrointestinais, o que pode ocasionar diminuição da salivação e sensação de “boca seca” (Watkins et. al., 1980).

A ansiedade, desencadeada pela expectativa do ato cirúrgico, pode ocasionar aumento da percepção de dor (Badner, Nielsen, Munk, 1990). A análise dos dados (figura 10) demonstrou que houve redução significativa da dor em nos grupos que fizeram uso de pré-medicação com benzodiazepínicos se comparados aos grupos G6 e G7. Embora seja relatado que a clonidina potencializa e prolonga a analgesia (Maze, 1991), não verificamos esse efeito com o uso oral da droga, isto é, o efeito redutor da percepção de dor não foi verificado com o uso isolado da clonidina.

A ansiedade além de atuar na percepção de dor, suscita o aparecimento de alterações cardiovasculares e respiratórias, que por sua vez, podem prolongar o tempo cirúrgico e aumentar o risco de complicações trans e pós-operatórias.

A avaliação dos parâmetros vitais ao funcionamento do organismo (pressão arterial, pulsação, frequência respiratória e temperatura), no decorrer dos tempos cirúrgicos, mostrou que a cirurgia teve um efeito maior na PAS. Conforme indica a figura 11, no grupo que não fez uso de medicação a variação da PAS foi positiva, enquanto que em todos os outros grupos, inclusive o placebo, as variações da PAS foram negativas. A clonidina foi a droga que teve o maior efeito hipotensor possivelmente devido à sua ação simpatolítica. Contudo, não foram verificadas ocorrências de hipotensão no período pós-operatório imediato, conforme demonstrado em outros estudos clínicos com administração endovenosa (Stocche, Garcia, Klamt, 2000a).

O benefício da clonidina oral em controlar efeitos hemodinâmicos em cirurgia de catarata decorrentes da dilatação pupilar com colírios de fenilefrina já foi bem documentado (Stocche, Garcia, Klamt, 2000b).

Os BDZ pouco afetaram a PAS. Vale notar que, o efeito da medicação pré-anestésica na PAD foi bem menor e semelhante entre as drogas. A estabilidade hemodinâmica conseguida com o emprego oral dos BDZ é importante uma vez os picos hipertensivos são fator de risco para o desenvolvimento de isquemias (Wallace 2006) e certamente contribuem para o aparecimento da maior complicação da blefaroplastia que é a perda visual secundária a sangramento intra-orbitário. (Cruz et al., 2001; Hass et al., 2005).

A pulsação praticamente não foi afetada como mostra a figura 13. No entanto, nos grupos que não usaram medicação pré-anestésica a variância da pulsação foi bem maior, o que indica que alguns pacientes apresentaram algum grau de taquicardia. A variação da pulsação não é desejável.

A taquicardia pode ocasionar redução do débito cardíaco e aumentar a pressão capilar pulmonar que, em casos graves, pode ocorrer evolução para edema agudo de pulmão (Barbosa, 2006) e a bradicardia pode ocasionar redução da pressão arterial sistêmica, com sinais clínicos de baixo débito cardíaco e evolução tanto para assistolias quanto para fibrilação ventricular (Matos, 2006).

A diminuição da frequência respiratória é um parâmetro importante para qualquer o cirurgião, pois pode indicar a progressão do paciente para uma eventual apnéia. Em relação à FR, ocorreram reduções significativas entre os períodos trans e pré-operatório nos grupos G2, G4 e G5, em relação aos grupos G6 e G7. O maior efeito foi verificado com o midazolam, o que já era esperado devido à ação depressora dessa droga sobre o ritmo respiratório (Maranhão; Maranhão 1990). Vale-se ressaltar que, apenas um indivíduo participante do G5 necessitou de oxigênio durante o período perioperatório, o

participante fazia uso de medicação antidepressiva e omitiu este dado durante a entrevista e avaliação anestésica, confirmando ao anestesiológico em período pós-operatório que não referiu o uso da medicação por receio de ter sua cirurgia cancelada.

Fora este incidente, verificou-se à ausência de bradipnéia nos demais participantes deste estudo, sugerindo que não houve depressão respiratória em nenhum dos grupos, o que mostra que o alprazolam, o midazolam e o cloridrato de clonidina foram seguros na dose administrada e podem ser utilizados em cirurgias ambulatoriais, visto que, estabilizaram o ritmo respiratório, sem causar complicações trans e/ou pós-operatórias.

As variações de temperatura verificadas foram mínimas tendo sido observado com ou uso dos BDZ um efeito discreto de redução em relação aos grupos G6 e G7.

Quando se observa o nível de sedação dos indivíduos que participaram deste estudo, constata-se que, houve sedação em todos os indivíduos que usaram pré-medicações. Porém, o efeito foi maior com o uso dos BZD. Vale-se ressaltar que, estes efeitos embora já esperados, devido às propriedades sedativas e hipnóticas dos benzodiazepínicos, foram moderados e a mediana obtida foi correspondente ao nível R3, ou seja, paciente dormindo, porém responsivo a comandos quando solicitado. Observamos dois episódios de sedação do tipo R4 (desperta apenas com estímulo glabellar ou sonoro alto), um no grupo G1 e outro no G5, porém, vale-se ressaltar que, os indivíduos faziam uso de anti-depressivos.

O maior risco relacionado a uma eventual sedação exagerado é a dessaturação, que é caracterizada pelo aporte ineficiente de oxigênio,

dificultando a correta oxigenação tecidual durante o procedimento cirúrgico. Esse risco não ocorreu com o uso oral das drogas estudadas.

De uma maneira global pode-se afirmar que o emprego oral de pré-medicação em cirurgias oculoplásticas é extremamente benéfico, pois há redução da ansiedade, dor e pressão arterial trans-operatórias. Dos diferentes agentes estudados o midazolam foi a droga com o melhor resultado. A associação com clonidina é interessante devido a seu efeito estabilizador hemodinâmico.

É escassa literatura acerca do emprego de medicações pré-anestésicas em blefaroplastias. Espera-se que este estudo contribua para um cuidado mais humano com o paciente durante o período perioperatório em oculoplástica. Atualmente não há consenso sequer a respeito do uso de pré-medicações e, com este estudo, foi demonstrado o efeito protetor sobre os parâmetros vitais, ansiedade, dor e sedação.

## **6. Conclusões**



1. Os escores de ansiedade dos grupos que utilizaram benzodiazepínicos reduziram de forma significativa se comparados aos demais grupos. A clonidina não apresentou efeito ansiolítico significativo, tampouco potencializou o efeito dos benzodiazepínicos.
2. Enquanto a administração de clonidina não reduziu a percepção a dor e/ou potencializou o efeito dos benzodiazepínicos, o uso isolado dos mesmos reduziu a percepção da dor se comparados aos grupos sem medicações.
3. A administração de medicações pré-anestésicas reduziu significativamente a PAS nos cinco grupos estudados, porém o cloridrato de clonidina apresentou melhor efeito redutor. Em relação à PAD, foi verificada redução significativa no grupo 3 (clonidina). Não foi verificada hipotensão em nenhum dos grupos, mas sim uma estabilização da PA (PAS e PAD) em relação aos grupos sem medicação.
4. A pulsação praticamente não foi afetada. No entanto, foram verificadas variações nos grupos que não utilizaram medicações se comparados aos demais grupos.
5. O midazolam e as associações benzodiazepínicos + clonidina ocasionaram redução significativa da frequência respiratória em relação aos grupos sem medicação. No entanto, de uma forma geral, este efeito não ocasionou episódios de depressão respiratória.

6. Houve uma discreta redução da temperatura nos grupos que utilizaram benzodiazepínicos em relação aos demais grupos. Não foi verificada hipotermia em nenhum dos grupos.

7. Os grupos que utilizaram compostos benzodiazepínicos apresentaram escores maiores de sedação se comparados aos demais grupos. No entanto, a sedação foi considerada moderada, uma vez que os pacientes estavam responsivos a comandos.

## **7. Referências bibliográficas**

Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG.  $\alpha$ 2-Agonistas em anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Rev Bras Anesthesiol**, 2000; 50: 396 – 404.

Anderson BJ, Exarchos H, Lee K, Brown TC. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. **Anaesth Intensive Care**, 1990; 18: 185-93

Andreatini R, Boengen-Lacerda R, Zorzetto Filho D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Rev Bras Psiquiatr**, 2001; 23:233-42.

Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. **Can J Anaesth**, 1990; 37: 444-7.

Barbosa FT. Suporte avançado de vida: taquicardias ventriculares. In: ed.Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad A. **Medicina perioperatória**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2006; p.1231-1237.

Barioni MF, Lauretti GR, Lauretti-Fo A, Pereira NL. Clonidine as coadjuvant in eye surgery: comparison of peribulbar versus oral administration. **J Clin Anesth**, 2002; 14: 140-145.

Berendes E, Scherer R, Rotthove K, Prien T. Anxiolysis, sedation, and stress reduction following oral premedication with midazolam in adults. A comparison with dipotassium clorazepate and placebo. **Anaesthesist** 1996; 45: 506-511.

Blake DR. Office-based anesthesia: dispelling common myths. **Aesthetic Surg J**, 2008; 28:564-570.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. **Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília: 1996, 24p.

Charney DS, Mihic SJ, Harris, RA. Hipnóticos e sedativos. In: ed. Goodman LS, Gilman AG. **As bases farmacológicas terapêuticas**. 10º ed. Rio de Janeiro; Mc Graw-Hill, 2003; p. 303-24.

Cote CJ. Preoperative preparation and premedication. **Br J Anaesth**, 1999, 83: 16-28.

Cruz AA, Andó A, Monteiro CA, Elias J Jr. Delayed retrobulbar hematoma after blepharoplasty. **Ophthalm Plast Reconstr Surg**, 2001 Mar; 17:126-30.

Davis ED. **Grande cirurgia Ambulatorial**. 1ª ed , Rio de Janeiro, Lemos Interlivros; 1987; p. 10-23.

De Witte JL, Alegret C, Sessler DI, Cammu G. Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a comparison with oral midazolam. **Anesth Analg**, 2002; 95 1601-6.

- Gianoutsos MP, Hunter-Smith D, Smith JG, Hogan D, McEwan L. Oral premedication for local anesthesia in plastic surgery: prospective, randomized, blind comparison of lorazepam and temazepam. **Plast Reconstr Surg**, 1994; 93: 901-6.
- Gobeausc D, Sardinal F. Midazolam and flumazenil in ophthalmology. **Acta Anaesthesiol Scand**, 1990; 92: 35-8.
- Goldberg RA: Oculoplastic surgery. **Facial Plast Surg Clin North Am**, 1998; 6: 41-86.
- Greenblatt DJ, Wright CE: Clinical pharmacokinetics of alprazolam: therapeutic implications. **Clin Pharmacokinet**, 1993; 24:453-471.
- Hass AN, Penne RB, Stefanyszyn MA, Flanagan JC. Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss. **Ophthalm Plast Reconstr Surg**, 2004 Nov; 20:426-32.
- Hollister LE, Csernansky JG. Benzodiazepines. In: ed. Hollister LE, Csernansky JG. **Clinical Pharmacology of Psychoterapeutic Drugs**. New York, Churchill Livingstone, 1990; p.312-26.
- Hossmann V, Mailing TJ, Hamilton CA, Reid JL, Dollery CT. Sedative and cardiovascular effects of clonidine and nitrazepan. **Clin. Pharmacol. Ther**, 1980; 28 : 167-76.
- Katsen LB. The history of cosmetic oculoplastic surgery. In: ed. Putterman AM, Warren LA. **Cosmetic oculoplastic surgery**. 3rd ed, Philadelphia, Saunders, 1999; p.3-10.
- Keedwell P, Snaith RP. What do anxiety scales measure? **Acta Psychiatr Scand**, 1996; 93:177-180.
- Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. **Am Psychol**, 1998; 53: 1209-18.
- Khom S, Baburin I, Timin EN, Hohaus A, Sieghart W, Hering S. Pharmacological properties of GABA<sub>A</sub> receptors containing  $\gamma$ 1 subunits. **Mol Pharmacol**, 2006; 69:640-649.
- Madej T, Paasuke RT. Anesthetic pre-medication: aims, assessment and methods. **Can J Anaesth**, 1987; 34: 259-73.
- Marcus JR, Tyrone JW, Few JW, Fine NA, Mustoe TA. Optimization of conscious sedation in plastic surgery. **Plast Reconstr Surg**, 1999, 104: 1338-45.
- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. **Anesthesiology**, 1991;74: 581-605.

Mattos SLL. Suporte avançado de vida: bradicardia. In: ed.Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad A. **Medicina perioperatória**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2006, p.1223-1226.

Meyer FU. Haemodynamic chages under emotional stress following a minor surgical procedure under local anesthesia. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 1987; 16:688-694.

Miller PJ, Becker DG: Facial plastic surgery in the digital age. **Facial Plast Surg Clin North Am**, 2000; 2: 1-90.

Miras-Chatellier A, Juhel A, Le Callonnec A, Toulemont PJ, Lucas MM, Mallédant Y,Urvoy M. Alprazolam as premedication in ophthalmologic surgery. **Cah Anesthesiol**, 1993, 41: 485-8.

Moody BR, Holds JB. Anesthesia for office-based oculoplastic surgery. **Dermatol Surg**, 2005; 31:766-769.

Nascimento JS, Modolo NSP, Silva RCR, Santos KP, Carvalho HG. Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam, associados ou não a clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana. **Arq Bras Cardiol**, 2007; 89: 365-370.

Ortenzi AV. Avaliação e medicação pré-anestésica. In: ed. Ortenzi AV. **Anestesiologia SAESP**. São Paulo: Atheneu, 1996; p. 241-59.

Peniche ACG, Chaves EC. Algumas considerações sobre o paciente cirúrgico e a ansiedade. **Rev Lat Am Enf**, 2000; 8: 45-50.

Perkins SW: Blepharoplasty. **Facial Plast Surg Clin North Am**, 1995; 3: 135-221.

Raeder JC, Hole A, Arnulf V, Grynne BH. Total intravenous anaesthesia with midazolam and flumazenil in outpatient clinics. A comparison with isoflurane or thiopentone. **Acta Anaesthesiol Scand**, 1987; 31: 634-41.

Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br Med J**, 1974; 2: 656-9.

Raybould D, Bradshaw EG. Premedication for day case surgery. A study of oral midazolam. **Anaesthesia**, 1997; 42: 591-5.

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC. Clonidina: de descongestionante nasal a análgico potente. Considerações históricas e farmacológicas. **Rev Bras Anest**, 1997; 47: 37-47.

Siqueira M, Joaquim A, Schellini SA, Padovani CR, Cruz AAV. Alterações palpebrais após a idade de 50 anos. **Arq Bras Oftalmol**, 2005; 68: 285-290.

Smeltzer SC, Bare BG. In: ed. Brunner, Suddarth. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990, p. 20-26.

Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG - Clonidina venosa no controle da hipertensão arterial perioperatória em cirurgias de catarata. Estudo retrospectivo. **Rev Bras Anesthesiol**, 2000a; 50:289-293.

Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG. Medicação pré-anestésica com clonidine por via oral em cirurgia de catarata. **Rev Bras Anesthesiol**, 2000b; 50: 278-282

Tasker RAR, Melzack R. Different alpha-receptor subtypes are involved in clonidine-produce analgesia in different pain tests. **Life Sci**, 1989; 44: 9-17.

Yamashita AM. Anestesia ambulatorial. In: Ortenzi AV, Tardelli MA. **Anestesiologia** São Paulo: Atheneu, 1996; p. 631-639.

Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. **Curr Opin Anaesthesiol**, 2006; 19:411-7.

Watkins J, FitzGerald G, Zamboulis C, Brown MJ, Dollery CT. Absence of opiate and histamine H2 receptor-mediated effects of clonidine. **Clin Pharmacol Ther**, 1980; 28:605-610.

## **8. Anexos**



## Anexo 1: Carta de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa

  **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**  
Av. Eng. Francisco José Longo, 777 – Jd. São Dimas  
CEP 12201-970 – F. (12) 3947-9028  
Fax (12) 3947-9010 / [suely@fosjo.unesp.br](mailto:suely@fosjo.unesp.br)


---



### **CERTIFICADO** **Comitê de Ética em Pesquisa** **Envolvendo Seres Humanos**

**CERTIFICAMOS**, que o protocolo nº **048/2007-PH/CEP**, sobre **“Uso de benzodiazepínicos e clonidina em cirurgias palpebrais”**, sob a responsabilidade de **REJANE DANTAS RODRIGUES GONÇALVES**, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa, envolvendo seres humanos, conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

São José dos Campos, 08 de maio de 2007.

---

**Profa. Dra. Suely Carvalho Mutti Naressi**  
**Coordenadora do CEP/HUMANOS/FOSJC**

**Anexo 2: Termo de consentimento da pesquisa**

O (a) Sr (a) está sendo convidado para participar da pesquisa “Uso de benzodiazepínicos no pré-operatório de pacientes submetidos a cirurgias palpebrais como redutor de ansiedade: uma comparação com clonidina”. O (a) Sr (a) foi selecionado através de um levantamento de prontuários médicos. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento o (a) Sr (a) pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. O objetivo geral deste estudo é avaliar se o efeito da administração de três medicamentos usados para redução da ansiedade sobre a pressão arterial, pulsação, ritmo da respiração, temperatura, dor e sedação. Sua participação nesta pesquisa consistirá em entrevista, administração de medicação oral redutora de ansiedade prescrita por médico antes da cirurgia, verificação de sinais vitais, fotografia da região dos olhos. Este estudo não lhe oferece risco. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. O (a) Sr. (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

---

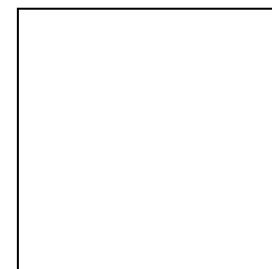
REJANE DANTAS RODRIGUES GONÇALVES

Pesquisadora. Fone: (12) 8118 – 4834

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

---

PARTICIPANTE DA PESQUISA



Polegar Direito

**Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido para a realização da cirurgia de Blefaroplastia superior (plástica de pálpebras)**

Todo paciente tem direito à informação detalhada, clara e objetiva sobre o procedimento médico-cirúrgico que será submetido. É dever do médico, esclarecer exaustivamente os limites, riscos e desconfortos inerentes a cada procedimento médico proposto antes da assinatura deste termo. Código de Defesa do Consumidor (Lei 8.078/90): art. 60, III; Código de Ética Médica: art 46, 56 e 59; Constituição Federal/88: art.50, XIV e XXXII.

Eu, \_\_\_\_\_ RG n° \_\_\_\_\_ solicito e autorizo o Dr. Glauco F. de O. Reis Gonçalves, CRM-SP 88.977, oftalmologista, a realizar o procedimento cirúrgico de blefaroplastia (plástica de pálpebras) baseado no diagnóstico de dermatocalázio, com o objetivo de remover o excesso de pele e/ou músculo e/ou de “bolsas” de gordura na região das pálpebras. Autorizo qualquer outro procedimento, exame, tratamento e/ou cirurgia, incluindo a transfusão de sangue e hemoderivados, em situações imprevistas que possam ocorrer e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos. Admito também terem sido feitas as seguintes considerações:

1. Em relação à saúde global do paciente - Toda cirurgia envolve algum tipo de risco à saúde. Este risco varia conforme o tipo de cirurgia, as condições clínicas pré-cirúrgicas do paciente, características fisiológicas individuais, pré-disposições hereditárias, o tempo de duração da cirurgia e o tipo de anestesia realizada. A decisão voluntária de submeter-se à cirurgia foi feita considerando a possibilidade, ainda que remota, de ocorrerem complicações leves, moderadas ou graves, podendo causar prejuízo transitório ou permanente à saúde do paciente.
2. Em relação às pálpebras – as complicações relacionadas a esta cirurgia são: sangramento, hematoma (acúmulo de sangue), infecção (saída de pus), deiscência (abertura dos pontos e/ou da cicatriz), cicatrização anormal, demorada, de má qualidade (quelóide), edema (“inchaço”) prolongado, assimetria entre as pálpebras, alterações de sensibilidade na pele, olho seco, olho vermelho, ectrópio (pálpebra inferior tracionada para baixo), lacrimejamento prolongado.
3. Que o tratamento completo envolve orientações pré e pós-operatórias que me foram entregues por escrito e que devem ser

cumpridas integralmente, por um período mínimo que varia de 3 (três) a 6 (seis) meses após a cirurgia, sob o risco de interferir no resultado final. Após a conclusão este tratamento, existe ainda a possibilidade de insatisfação com o resultado, podendo ser necessária(s) outra(s) cirurgia(s) até que a satisfação pessoal do paciente seja alcançada.

4. Que caso haja necessidade de cirurgia complementar, para melhorar o resultado obtido ou corrigir um eventual insucesso ou complicação, está claro que os custos de materiais hospitalares e anestésicos são de minha responsabilidade, mesmo que o cirurgião e sua equipe optem por não estabelecer honorários.

5. Que a médio/longo prazo, ocorrem alterações subseqüentes nas pálpebras devido ao processo natural de envelhecimento, à exposição solar e ao vento, à perda ou ganho de peso, à força da gravidade e a demais fatores normais do cotidiano. Outra(s) cirurgia(s) e/ou outro(s) tratamento(s) pode(m) ser necessário(s) para a manutenção dos resultados.

Declaro que, após a leitura consciente e detalhada, compreendi o conteúdo deste documento, tendo sido esclarecidas todas as dúvidas sobre o procedimento em questão e que me foi dada à oportunidade de fazer perguntas e, quando as fiz, obtive respostas de maneira adequada e satisfatória. Declaro, portanto, estar bem informado (a) tanto do procedimento cirúrgico quanto do anestésico e dos riscos e cuidados inerentes à eles.

São Sebastião, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
(Paciente) ou (Responsável/Representante legal)

\_\_\_\_\_  
Testemunha

**Anexo 4: Protocolo de entrevista****Uso de benzodiazepínicos e/ou clonidina em cirurgias ambulatoriais de  
blefaroplastia superior**

PRONTUÁRIO Nº \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

SEXO: M ( ) F ( )

RAÇA: Branco( ) Pardo( ) Negra ( )

PROFISSÃO \_\_\_\_\_

PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_

DATA DA CIRURGIA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

HORÁRIO DA CIRURGIA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

T: \_\_\_\_\_°C

P: \_\_\_\_\_BPM

FC: \_\_\_\_\_BPM

PAS: \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_ mmHg

FR: \_\_\_\_\_IRPM

PESO: \_\_\_\_\_kG

ALTURA: \_\_\_\_\_M

**I – PRÉ-OPERATÓRIO IMEDIATO****1) GRAU DE INSTRUÇÃO:**

Analfabeto(a) ( )

Alfabetizado(a) ( )

Fundamental: ( ) Completo Incompleto ( )

Médio: ( ) Completo Incompleto ( )

3º Grau ( )

---

2) FAZ USO DE ALGUM MEDICAMENTO ROTINEIRAMENTE?

NÃO

REMÉDIO PARA PRESSÃO ALTA \_\_\_\_\_

CALMANTE \_\_\_\_\_

ANTI-INFLAMATÓRIO \_\_\_\_\_

ANTIALÉRGICO \_\_\_\_\_

OUTROS \_\_\_\_\_

3) É FUMANTE:

SIM HÁ QUANTOS ANOS? \_\_\_\_ QUANTOS CIGARROS POR DIA? \_\_\_\_

NÃO

4) JÁ TEVE OU TEM ALGUM PROBLEMA DE CORAÇÃO?

NÃO

PRESSÃO ALTA

PRESSÃO BAIXA

FEBRE REUMÁTICA (REUMATISMO NO SANGUE)

SOPRO CARDÍACO

DOR NO PEITO

FALTA DE AR

MARCA PASSO

PALPITAÇÃO (ARRITIMIAS)

INFARTO QUANDO ? \_\_\_\_\_

---

5) JÁ TEVE ALGUM PROBLEMA RESPIRATÓRIO?

NÃO

ASMA/BRONQUITE

ENFISEMA

PNEUMONIA QUANTAS? \_\_\_\_\_ QUANDO FOI A ÚLTIMA VEZ? \_\_\_\_\_

OUTRA QUAL ? \_\_\_\_\_

6) JÁ TEVE ALGUM PROBLEMA ENDOCRINOLÓGICO?

NÃO

DIABETES

DOENÇA DA TIREÓIDE

HIPÓFISE

OUTRA QUAL ? \_\_\_\_\_

7) TOMA REMÉDIO PARA EMAGRECER?

NÃO

SIM QUAL ? \_\_\_\_\_

8) JÁ TEVE ALGUM PROBLEMA NEUROLÓGICO?

NÃO

CONVULSÃO

DESMAIOS

EPILEPSIA

DERRAME (AVC)

TRAUMA NO CRÂNIO

COMA

OUTRO QUAL? \_\_\_\_\_

9) JÁ FEZ TRATAMENTO PARA ALGUM PROBLEMA NERVOSO OU EMOCIONAL?

NÃO

DEPRESSÃO

ANSIEDADE

PÂNICO

INSÔNIA

ANGÚSTIA

OUTRO QUAL? \_\_\_\_\_

10) TEM ALGUM PROBLEMA SANGUÍNEO?

NÃO

COAGULAÇÃO

ANEMIA

LINFOMA

LEUCEMIA

PÚRPURA

HEMOFILIA

OUTRO QUAL? \_\_\_\_\_

11) ALGUMA DOENÇA NOS RINS OU FÍGADO?

NÃO

SIM QUAL? \_\_\_\_\_

12) JÁ TEVE ALGUM PROBLEMA DE CICATRIZAÇÃO?

NÃO

SIM QUAL? \_\_\_\_\_



13) TEM ALERGICA A ALGUM MEDICAMENTO?

NÃO

SIM QUAL? \_\_\_\_\_

14) TEM ALGUM PROBLEMA CIRCULATÓRIO?

NÃO

VARIZES

FLEBITE

INCHAÇO NAS PERNAS

TROMBOSE NAS PERNAS

OUTRO QUAL? \_\_\_\_\_

15) TEM ALGUMA DOENÇA INFECCIOSA PARASITÁRIA?

NÃO

AIDS

SÍFILIS  OUTRA \_\_\_\_\_

16) CONSOME BEBIDAS ALCOÓLICAS ROTINEIRAMENTE?

NÃO

SIM QUANTAS VEZES POR SEMANA? \_\_\_\_\_

17) JÁ FEZ ALGUMA CIRURGIA ANTERIOR?

NÃO

SIM QUAIS? \_\_\_\_\_

COM ANESTESIA GERAL?  NÃO  SIM

A ÚLTIMA OCORREU HÁ QUANTO TEMPO ? \_\_\_\_\_

## **9. Anexo de Publicação**

## **Emprego oral de benzodiazepínicos e clonidina no pré-operatório de blefaroplastias**

Rejane Dantas Rodrigues Gonçalves, José Vítor Alencar; Antonio Augusto Velasco e Cruz

Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência para: Antonio Augusto Velasco e Cruz, Avenida dos Bandeirantes, 3900 – 12º andar – C.E.P.: 14049-900 – Ribeirão Preto – SP

Número de palavras: 2.119

Tabelas: 1

Figuras:2

Resumo:

**Objetivo:** Avaliar os efeitos da administração oral de benzodiazepínicos (1mg de alprazolam ou 15 mg de midazolam) ou sua associação com cloridrato de clonidina (150 µg) como pré-medicação anestésica no que tange ao grau de ansiedade, percepção da dor, sinais vitais e grau de sedação obtida em cirurgias de blefaroplastia superior. **Método:** Foi desenvolvido um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado com 56 pacientes, risco ASA I e II, divididos em quatro grupos de 14 pacientes: grupo Alp (alprazolam 1mg), grupo Mid (midazolam 15mg), grupo AlpC (alprazolam 1mg associado a clonidina 150 µg) e grupo MidC (midazolam 15mg associado a clonidina 150µg). Os pacientes foram avaliados quanto ao grau de sedação e dor intra-operatórias e variação entre os períodos pré e transoperatórios da ansiedade, pressão arterial (sistólica e diastólica), frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC). **Resultados:** A análise de variância unifatorial com teste de Tukey mostrou que a administração de midazolam ocasionou uma redução significativa da PAS e da frequência respiratória no período trans-operatório em relação aos pacientes que utilizaram placebo ou não fizeram uso de medicamento. Esses efeitos foram discretos e acompanhados de diminuição na percepção da dor, discreta sedação e redução da ansiedade. **Conclusão:** A sedação via oral com midazolam em pacientes submetidos a cirurgias palpebrais demonstrou ser eficiente de fácil aplicação e com mínimos efeitos sistêmicos.

**Palavras-chave:** midazolam; alprazolam; clonidina; ansiedade; dor; sedação; sinais vitais.

## **Introdução**

O procedimento cirúrgico, eletivo ou de emergência, é um evento desgastante para o paciente, não somente pelo grau de complexidade, mas também pelos preconceitos acerca do ato cirúrgico e anestesia. Aliado a este desgaste há um aumento no grau de ansiedade.<sup>1</sup>

Em cirurgias ambulatoriais, dentre os problemas graves desencadeados pela ansiedade estão compreendidos: aumento de sensibilidade à dor, aparecimento de complicações (pré, trans e pós-operatórias), prolongação do tempo cirúrgico, bloqueio no mecanismo de cooperação médico-paciente, sendo esse último um fator de suma importância em cirurgias palpebrais.<sup>1,2</sup>

Objetivando reduzir a ansiedade em cirurgias ambulatoriais, foi introduzido o uso de medicações pré-anestésicas como coadjuvantes no período pré-operatório imediato.<sup>3</sup>

Vários estudos apontam os benzodiazepínicos, sedativos ou hipnóticos, como pré-medicações antes do período anestésico.<sup>4,5,6,7</sup> Tal indicação pode ser justificada pelo fato de os benzodiazepínicos serem tranqüilizantes eficazes e desprovidos de efeitos colaterais presentes em barbitúricos.<sup>8</sup>

Em 1993 foi realizado um estudo em Rennes - França, acerca do uso do alprazolam como pré-medicação em cirurgias oftalmológicas.<sup>6</sup> O resultado encontrado demonstrou que o alprazolam apresentou excelentes resultados, como droga ansiolítica. Porém, apresentou alguns efeitos cardiovasculares e respiratórios.

Dentre os vários estudos enfocando o uso de benzodiazepínicos no período pré-operatório imediato, verifica-se um número significativo de

publicações abordando o uso de midazolam em comparação a outros benzodiazepínicos.<sup>9,10,11,12,13,14</sup>

Porém, apesar de tantas investigações enfocarem o uso de benzodiazepínicos como medicação pré-operatória, surge uma nova linha de pesquisa abrangendo o uso de clonidina, sozinha ou associada com benzodiazepínicos, como redutor de estresse pré-operatório, analgésico, potencializador do efeito do anestésico e na profilaxia de efeitos pós-operatórios.<sup>15,16</sup>

Diante dos fatos expostos, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos da administração oral de benzodiazepínicos (1mg de alprazolam ou 15 mg de midazolam) e/ou clonidina como pré-medicação anestésica no que tange ao grau de sedação obtida, a ansiedade, percepção da dor, pulso (P), frequência respiratória (FR) e pressão arterial (PA) em cirurgias de blefaroplastia superior.

## **Métodos**

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura do consentimento informado, foi realizado ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado. Antes de assinar o consentimento informado, os pacientes receberam esclarecimentos sobre as rotinas do serviço e dos objetivos do presente trabalho. Foi também comunicado que poderiam ser utilizados benzodiazepínicos e que seus possíveis benefícios durante a pesquisa seriam avaliados.

O estudo incluiu 56 pacientes de ambos os sexos, residentes no município de São Sebastião-SP, divididos 4 grupos de 14 pacientes: grupo Alp (alprazolam 1mg), grupo Mid (midazolam 15mg), grupo AlpC (alprazolam 1mg

+ clonidina 150µg), grupo MidC (midazolam 15mg + clonidina 150µg) os quais foram submetidos à blefaroplastia superior (tabela 1). Foram excluídos os pacientes risco ASA superior ou igual a III e pacientes com história de alergia a benzodiazepínicos.

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sexo e idade de acordo com o grupo de estudo

Idade(anos)	Alp		Mid		AlpC		MidC		Total		Σ n
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
<b>41-50</b>	1	3	0	1	1	0	0	1	2	5	7
<b>51-60</b>	2	3	1	4	3	1	1	4	7	12	19
<b>61-70</b>	3	2	2	4	1	4	3	2	9	12	21
<b>71-80</b>	0	0	2	0	1	3	2	1	5	4	9
<b>Total</b>	6	8	5	9	6	8	6	8	23	33	56

Trinta minutos antes do ato cirúrgico foram aferidos em todos os pacientes o grau de ansiedade segundo a escala de Hamilton<sup>17</sup> e os sinais vitais controlados no estudo, ou seja, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), a frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC). Em seguida foram administradas as drogas de acordo com o grupo de estudo. Em todos os casos foi realizada uma blefaroplastia superior padrão, sendo realizada sempre pela mesma equipe cirúrgica composta por um cirurgião que utilizava, rigorosamente, a mesma técnica operatória. Basicamente, utilizava-se anestesia infiltrativa com 5 ml de xilocaina 2% com epinefrina, removia-se um retalho miocutâneo e, quando necessário, o septo orbitário era aberto e removia-se gordura pré-aponeurótica.

No período trans-operatório, 15 minutos após o início da cirurgia, foram aplicadas as escalas de sedação de Ramsay<sup>18</sup> e a analógica de dor.<sup>19</sup> Os

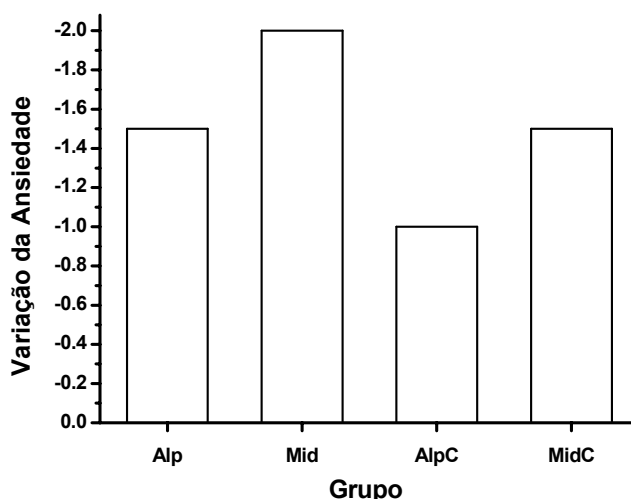
parâmetros quantificados pré-operatoriamente (ansiedade e sinais vitais) eram re-aferidos

Os dados coletados foram analisados por meio de análise de variância unifatorial não paramétrica, Kruskal-Wallis (KW), e paramétrica (ANOVA) e teste de Tukey conforme a natureza da variável a ser investigada.

## Resultados

A administração dos agentes benzodiazepínicos isoladamente ou associados à administração de clonidina aboliu completamente uma eventual percepção de dor intra-operatória, uma vez, que o valor mediano da dor referida em todos os grupos foi igual a zero.

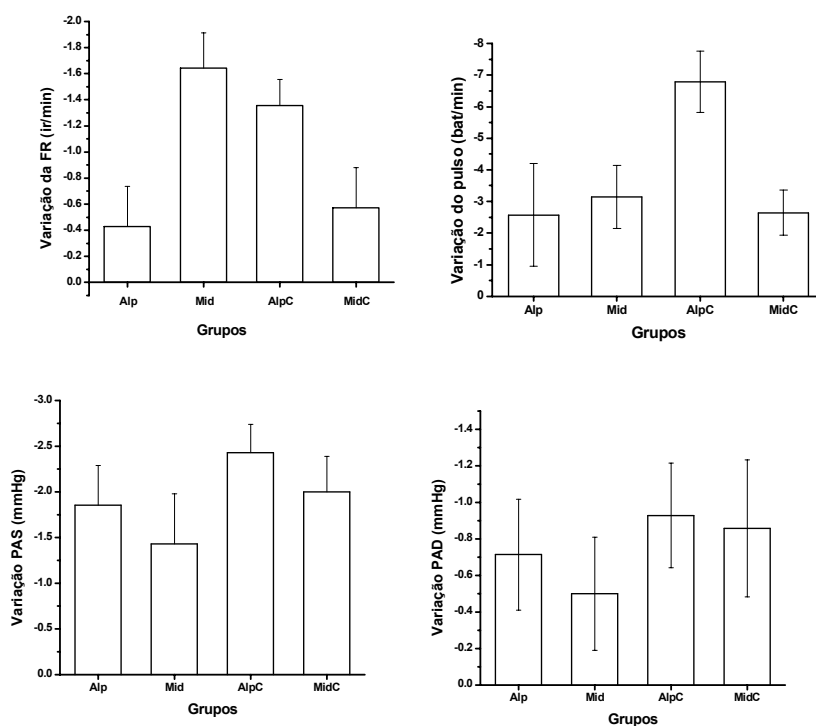
No que tange à ansiedade, o emprego da clonidina não mostrou nenhuma superioridade em relação ao uso isolado dos benzodiazepínicos. Como mostra a figura 1, a redução da ansiedade foi significativamente maior com o midazolam do que com a combinação alprazolam/clonidina (KW 15.07;  $p = 0.0018$ ). Não houve diferenças significativas entre os outros grupos.



**Figura 1** - Efeitos da administração oral pré-operatória de 1mg de alprazolam, 15 mg de midazolam, 1mg de alprazolam associado a 150 µg de clonidina ou 15mg de midazolam associado a 150 µg de clonidina na percepção da variação da ansiedade durante blefaroplastias. Todos os valores representam a mediana das distribuições.



A repercussão sobre os sinais vitais dos diferentes tipos de medicação pré-anestésica foi discreta e semelhante entre os grupos, que foram homogêneos em relação às variações da pressão sistólica e diastólica e pulso. Apenas com respeito à frequência respiratória, o midazolam foi mais ativo verificando-se uma redução significativamente maior do que a do alprazolam ( $F=4.6$ ;  $p = 0.006$ ) (Figura 2).



**Figura 2** - Efeitos da administração oral pré-operatória de 1mg de alprazolam, 15 mg de midazolam, 1mg de alprazolam associado a 150 µg de clonidina ou 15mg de midazolam associado a 150 µg de clonidina na variação da frequência respiratória (acima a esquerda), frequência cardíaca (acima a direita), pressão arterial sistólica (abaixo a esquerda) e pressão arterial diastólica durante blefaroplastias. Todos os valores representam a variação entre os períodos trans e pré-operatórios.

## Discussão

Os efeitos hemodinâmicos do alprazolam, midazolam e clonidina corroboraram com as alterações hemodinâmicas descritas na literatura, não apresentando, nas doses aplicadas nenhum caso de hipotensão e/ou bradicardia<sup>20</sup>. Porém não foi possível realizar uma comparação dos valores das pré-medicações combinadas, visto que nada foi encontrado na literatura atual.

Após a administração da sedação oral, foi verificada uma pequena redução da PAS que foi homogênea nos diferentes grupos estudados. A magnitude do efeito foi concordante com dados da literatura. Em relação à PAD, os efeitos foram ainda menores e também homogêneos<sup>19,20,21</sup>. É interessante notar que a clonidina se mostrou uma medicação segura na dose administrada (150µg via oral) no que concerne a ocorrência de hipotensão no período pós-operatório, corroborando com resultados de um outro estudo clínico<sup>22</sup>.

Verificamos que os benzodiazepínicos estudados associados à clonidina apresentaram uma pequena diminuição das incursões respiratórias por minuto, após a administração da pré-medicação, porém sem casos de depressão respiratória.

Infelizmente, devido à escassez de material enfocando uso de benzodiazepínicos associado à clonidina, não foi possível realizar uma comparação entre os dados encontrados no nosso estudo com dados descritos na literatura.

Verificamos que os pacientes que fizeram utilização do midazolam associado ou não a clonidina referiram ausência de dor e apresentaram ausência de ansiedade. Tal fato pode ser ocasionado devido ao efeito hipnótico, amnésico e sedativo do mesmo.<sup>9</sup>

No grupo ao qual foi administrada associação de alprazolam mais clonidina, também foi referida ausência de dor, o que poderia demonstrar um efeito de potencialização analgésica da clonidina em associação ao benzodiazepínico.

Levando em consideração o conjunto de dados, é discutível o benefício da administração da clonidina. Os efeitos do emprego isolado dos benzodiazepínicos não foram muito diferentes dos obtidos com a adição da clonidina.

## Referências

1. Loeffler PM. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. *J Oral Maxillofac Surg*, 1992 Sep; 50: 989-97.
2. Biswas S, Bhatnagar M, Rhatigan M, Kinsey J, Slater R, Leatherbarrow B. Low-dose midazolam infusion for oculoplastic surgery under local anesthesia. *Eye*, 1999; 13:537-40.
3. Cote CJ. Preoperative preparation and premedication. *Br J of Anaesth*, 1999, 83: 16-28.
4. Raybould D, Bradshaw EG. Premedication for day case surgery. A study of oral midazolam. *Anaesthesia*, 1997, 42: 591-5.
5. Anderson BJ, Exarchos H, Lee K, Brown TC. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anaesth Intensive Care*, 1990, 18: 185-93.

6. Miras-Chatellier A, Juhel A, Le Callonnec A, Toulemont PJ, Lucas MM, Mallédant Y, Urvoy M. Alprazolam as premedication in ophthalmologic surgery. *Cah Anesthesiol*, 1993, 41: 485-8.
7. Gianoutsos MP, Hunter-Smith D, Smith JG, Hogan D, McEwan L. Oral premedication for local anesthesia in plastic surgery: prospective, randomized, blind comparison of lorazepam and temazepam. *Plast Reconstr Surg*, 1994; 93: 901-6.
8. Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a showy diagnosis. *UK Biochem Soc Symp*, 1993, 59: 107-19.
9. Kikuchi K, Konishi A, Watanabe Y. efficacy of oral midazolam as premedication in adult. *Masui*, 1994, 43: 1824-7.
10. Ashmed N, Khan FA. Evaluation of oral midazolam as pre-medication in day care in adult Pakistani patients. *J Pak Med Assoc*, 1995, 45: 239-41.
11. Berendes E, Scherer R, Rotthove K, Prien T. Anxiolysis, sedation, and stress reduction following oral premedication with midazolam in adults. A comparison with dipotassium clorazepate and placebo. *Anaesthetist*, 1996, 45: 506-11.
12. Michalska-Krzanowska G, Kowalczyk P, Dybkowska K, Palacz O. Midazolam administered orally as premedication in children ophthalmology department. *Klin Oczna*, 1997, 99: 397-400.
13. Marcus JR, Tyrone JW, Few JW, Fine NA, Mustoe TA. Optimization of conscious sedation in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1999, 104: 1338-45.
14. De Witte JL, Alegret C, Sessler DI, Cammu G. Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a comparison with oral midazolam. *Anesth Analg*, 2002, 95: 1601-6.
15. Frank T, Wehner M, Heinke W, Schmadicke I. Clonidine vs Midazolam for premedication – comparison of anxiolytic effect by using the STAI-test. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002, 37: 88-93.
16. Barioni MF, Lauretti GR, Lauretti-Fo A, Pereira NL. Clonidine as coadjuvant in eye surgery: comparison of peribulbar versus oral administration. *J Clin Anesth*, 2002, 14(2): 140-5.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety state by rating. *Br J of Med Psychol*, 1959, 32: 50-9.

18. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974; 2: 656-9.
19. Carvalho DS, Kowacs PA. Avaliação da intensidade de dor. *Migrâneas cefaléias*, 2006; 9: 164-8.
20. Coldwell SE, Milgrom P, Getz T, Ramsay DS. Amnestic and anxiolytic effects of alprazolam in oral surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 55: 1061-70.
21. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg*, 2001; 92: 56-61.
22. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG. Medicação pré-anestésica com clonidine por via oral em cirurgia de catarata. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000; 50: 278-82.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)