

# USO DE BENZODIAZEPÍNICOS NO PRÉ-OPERATÓRIO: EFEITO SOBRE O REPARO ÓSSEO

## USE OF BENZODIAZEPINES IN THE PREOPERATIVE PERIOD: EFFECT ON BONE REPAIR

Maria Cristina Rosifini **ALVES-REZENDE**<sup>1</sup>

Ricardo **KUSUDA**<sup>2</sup>

Luciana Cristina **GRISOTO**<sup>3</sup>

Luciana Mara Negrão **ALVES**<sup>4</sup>

Renata Callestini **FELLIPINI**<sup>1</sup>

Roberta **OKAMOTO**<sup>1</sup>

Tetuo **OKAMOTO**<sup>1</sup>

Luís Guilherme Rosifini **ALVES-REZENDE**<sup>5</sup>

Tales Cândido **GARCIA-DA-SILVA**<sup>7</sup>

Karina Helga Leal **TÚRCIO**<sup>6</sup>

Ana Paula Rosifini **ALVES-CLARO**<sup>1</sup>

### RESUMO

Os benzodiazepínicos respondem como uma das drogas mais prescritas e consumidas. O propósito deste trabalho foi estudar histologicamente o efeito de drogas benzodiazepínicas sobre o reparo ósseo. Cavidades ósseas foram criadas em ambas as tíbias de 40 ratos machos, divididos em dois grupos: controle e tratado. No grupo tratado, a droga foi administrada diariamente, na concentração de 5mg/Kg/peso corporal nos 15 dias pré-operatórios. Em grupos de cinco, os animais foram sacrificados aos 7,14,30 e 60 dias pós-operatórios. Aos 7 dias pós-operatórios a cavidade cirúrgica mostra-se preenchida por tecido conjuntivo denso, permeado por delicadas trabéculas ósseas neoformadas no grupo controle e tratado. Aos 14 dias pós-operatórios as lojas cirúrgicas encontram-se totalmente preenchidas por tecido ósseo neoformado no grupo controle e parcialmente no grupo tratado. Aos 30 dias pós-operatórios a reparação óssea está completa e as lojas cirúrgicas encontram-se preenchidas por tecido ósseo secundário em ambos os grupos. Aos 60 dias pós-operatórios, tecido ósseo maduro e bem diferenciado ocupa todos os espécimes de ambos os grupos. Com base nos resultados obtidos conclui-se que o uso de drogas benzodiazepínicas não interferiu nos estádios de organização do coágulo de fibrina e ossificação da reparação óssea.

**UNITERMOS:** Moduladores do Gaba; Cicatrização de feridas; Ratos

### INTRODUÇÃO

As drásticas mudanças sociais e as graves crises econômicas que abalaram a sociedade nas últimas décadas, colocaram o indivíduo em situação de vulnerabilidade emocional, resolvida em grande parte com o auxílio de drogas<sup>3</sup>.

A ansiedade é vivenciada como um estado de profundo desconforto. Por isso o homem vem procurando aliviar a ansiedade das mais variadas formas, ao longo de sua história. Uma destas

formas é a ingestão de substâncias químicas que, alterando o funcionamento do sistema nervoso, atenuam as manifestações comportamentais, neurovegetativas e subjetivas da ansiedade<sup>10</sup>.

No início dos anos 60, foram introduzidos na terapêutica os derivados benzodiazepínicos (BZD), que por sua grande eficácia, relativa seletividade de efeitos, baixíssima toxicidade e menor capacidade de produzirem dependência, representam um avanço considerável no tratamento

1 - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Unesp

2 - Programa de Pós Graduação em Fisiologia/ Faculdade de Medicina/ Universidade de São Paulo

3 - Cirurgiã-Dentista / Graduado pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp

4 - Programa de Pós-Graduação em Odontologia/ Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp

5 - Curso de Medicina – Universidade de Ribeirão Preto, São Paulo

6 - Faculdades Integradas de Santa Fé - Funec

7 - Curso de Odontologia– Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp

farmacológico da ansiedade, justificando a denominação de drogas ansiolíticas<sup>10</sup>. Os BZD, além da ação ansiolítica, têm ação sedativa e anti-convulsivante. A ação ansiolítica é ligada à mudanças na excitabilidade das estruturas límbicas; já a ação sedativa deve-se a uma depressão geral da atividade neuronal.

Atribui-se ao GABA (ácido gama-aminobutírico), principal neurotransmissor inibitório do SNC, envolvimento importantíssimo nos processos de ansiedade. Presente em quase todas as regiões do cérebro, apresenta concentração variada conforme a região. A inibição da síntese do GABA ou o bloqueio de seus neurotransmissores no SNC, resultam em estimulação intensa, manifestada através de convulsões generalizadas. A relação entre o GABA e a ansiedade evidencia-se no fato de que todos os ansiolíticos conhecidos, afora o meprobamato, facilitam sua ação. Seu efeito ansiolítico seria fruto de alterações provocadas em diversas estruturas do sistema límbico, inclusive a amígdala e o hipocampo. Ao se combinar com o receptor, o neurotransmissor GABA altera-lhe a conformação e essa deformação transmite-se ao canal de Cl (Cloro), abrindo-o. Em consequência, íons Cl penetram na célula, onde sua concentração é menor que no exterior. Com isso ocorre uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica que inibe os disparos do neurônio pós-sináptico por dificultar a despolarização de sua membrana, necessária à geração de impulso nervoso. Ao se combinarem com seus receptores, os BZD produzem uma deformação que afeta o receptor de GABA, tornando-o mais apto a receber esse neurotransmissor. Em decorrência de sua maior afinidade com seu receptor, o GABA tem sua ação ampliada, passando a atuar com mais facilidade o canal de Cl<sup>3,4,6,9,10,12,16,17</sup>.

A cicatrização de uma ferida é um mecanismo primário de sobrevivência, perfeitamente ajustada ao coágulo de fibrina inicialmente formado. O reparo de cavidades ósseas pode ser morfológicamente dividido em três fases: exsudativa (caracterizada pela formação do coágulo de fibrina), proliferativa (marcada pela proliferação fibroblástica e capilar) e reparadora (com síntese de colágeno e ossificação).

Bombonato<sup>5</sup> observou aceleração média em torno de 25% na reabsorção do coágulo sanguíneo de alvéolos dentais de ratos tratados com BZD. Verificou ainda que o atraso médio na neoformação óssea foi de apenas 9%, demonstrando que esta droga, quando administrada nas doses habituais, apresenta uma excelente tolerância pelo organismo, interferindo muito pouco na cicatrização alveolar. Resultados semelhantes foram encontrados por Kohatsu et al.<sup>13</sup>.

Considerando o grande número de pacientes submetidos às cirurgias bucais, que fazem uso habitual de ansiolíticos benzodiazepínicos, o propósito deste trabalho foi estudar histologicamente o efeito

de BZD sobre o reparo de defeitos ósseos em tíbias de ratos.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados quarenta ratos machos (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar), com peso entre 150 e 200 gramas. Durante todo o período experimental os animais foram alimentados com ração granulada Produtor (Anderson Clayton S.A.) e água à vontade, e mantidos em caixas plásticas de 40x32x17 cm, em condições controladas de iluminação (12 horas de luz/12 horas de escuro) e temperatura (21 a 25°C).

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos com vinte animais cada que receberam os seguintes tratamentos:

Grupo 1: ratos controle submetidos à realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias;

Grupo 2: ratos tratados com benzodiazepínicos submetidos à realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias.

Os animais do Grupo 2 receberam benzodiazepínico do grupo Diazepam (Valium, Roche, Rio de Janeiro, Brasil), na dosagem de 5 mg/Kg de peso corporal, nos quinze dias pré-operatórios que antecederam o ato cirúrgico. A droga foi administrada por via intraperitoneal sempre às 08:00 horas da manhã

Para os procedimentos cirúrgicos os animais foram pesados, sedados e anestesiados com solução composta de 1,0ml de cloridrato de tiazina – Rompum Bayer S.A. (0,02 g do sal) e 0,5ml de Ketamina – Dopalen – Agribands do Brasil Ltda (0,05g do sal), administrados lentamente via intramuscular, com seringa descartável, na dosagem de 0,1ml para cada 100g de massa corpórea. Após tricotomia foram submetidos a incisão de aproximadamente 1,5cm com divulsão da tela subcutânea e do tecido muscular. Atingida a tíbia, realizou-se a osteotomia com broca esférica carbide número 7004, montada em alta rotação, sob refrigeração constante; o defeito ósseo foi aproximadamente do mesmo diâmetro da broca. Após a osteotomia fez-se a lavagem do defeito produzido com cloreto de sódio estéril e sutura convencional com fio mononylon 4-0.

Em grupos de cinco, os animais foram sacrificados aos 7,14,30 e 60 dias pós-operatórios. Após o sacrifício, ambas as tíbias foram seccionadas com tesoura de ponta romba e, após a remoção dos excessos de tecidos duros e moles, foram fixadas em formalina a 10%. A seguir, foram descalcificadas em solução de citrato de sódio e ácido fórmico em partes iguais, e incluídas em parafina para possibilitar a microtomia. Os cortes semi-seriados com 6 micrometros de espessura foram corados com hematoxilina-eosina para estudo histológico.

## RESULTADOS

### Sete dias pós-operatórios

A cavidade cirúrgica mostra-se preenchida por tecido conjuntivo denso, permeado por delicadas trabéculas ósseas neoformadas nos grupo controle (Figura 1) e tratado (Figura 2).

### Catorze dias pós-operatórios

As lojas cirúrgicas encontram-se preenchidas por tecido ósseo neoformado em ambos os grupos (Figuras 3 e 4). No grupo tratado porém junto às paredes e no fundo da cavidade cirúrgica pode ser observado tecido ósseo secundário.

### Trinta dias pós-operatórios

A reparação óssea está completa e as cavidades cirúrgicas encontram-se totalmente preenchidas por tecido ósseo secundário nos grupos controle e tratado (Figuras 5 e 6).

### Sessenta dias pós-operatórios

As características observadas nos grupos controle e tratado são semelhantes ao período anterior, porém com osteogênese mais avançada (Figuras 7 e 8).

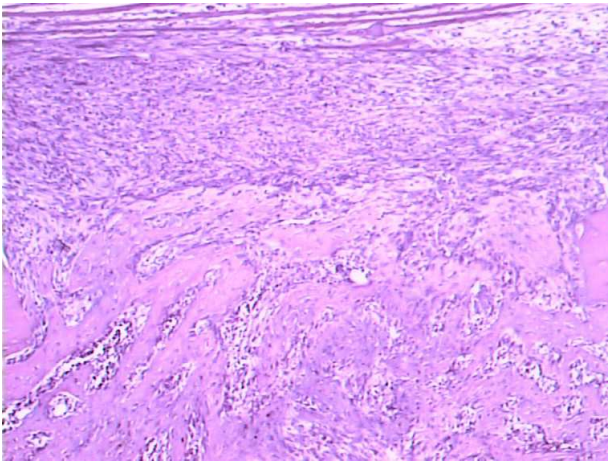


FIGURA 1- Sete Dias. Grupo Controle : Cavidade óssea preenchida por delicadas trabéculas ósseas neoformadas. HE. 160X

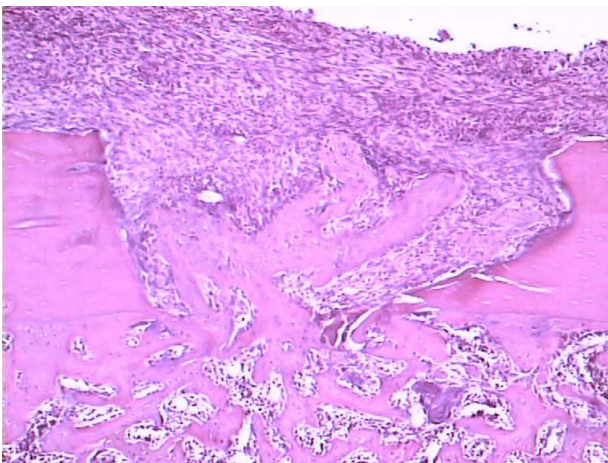


FIGURA 2- Sete Dias. Grupo tratado : Cavidade óssea preenchida por trabéculas ósseas neoformadas. HE. 160X

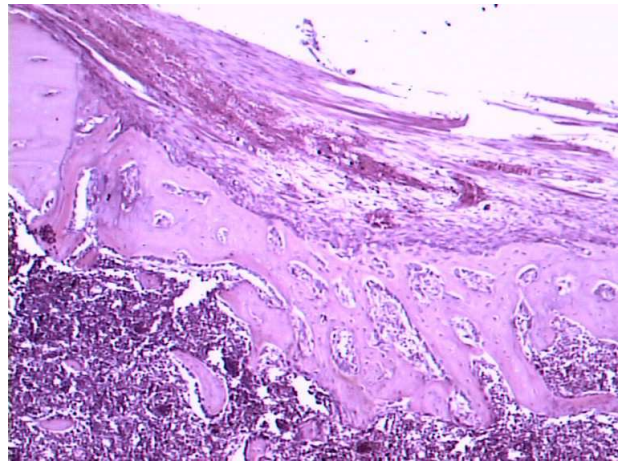


FIGURA 3- Catorze Dias. Grupo Controle: Trabéculas ósseas neoformadas com amplo espaço intertrabecular. HE. 160X.

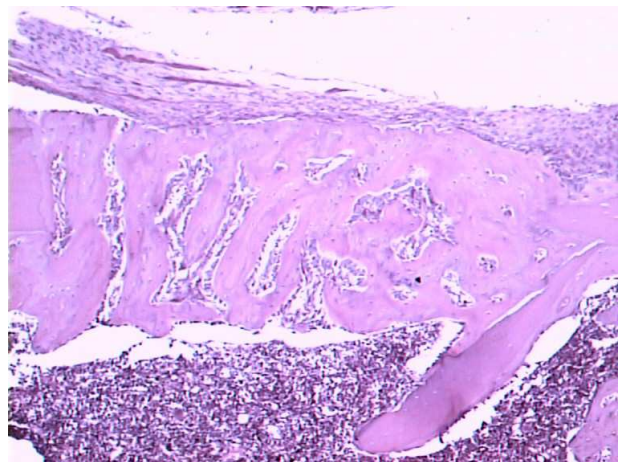


FIGURA 4- Catorze Dias. Grupo Tratado: Cavidade óssea preenchida por trabéculas ósseas neoformadas. HE. 160X.

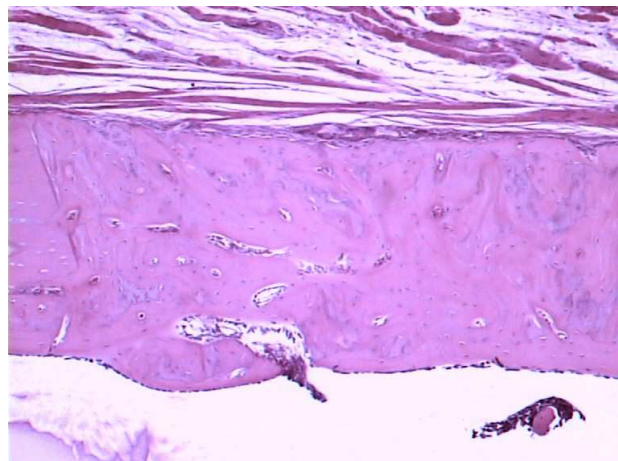


FIGURA 5- Trinta Dias. Grupo Controle : Loja cirúrgica totalmente preenchida por tecido ósseo com canais medulares bem definidos. HE. 160X.

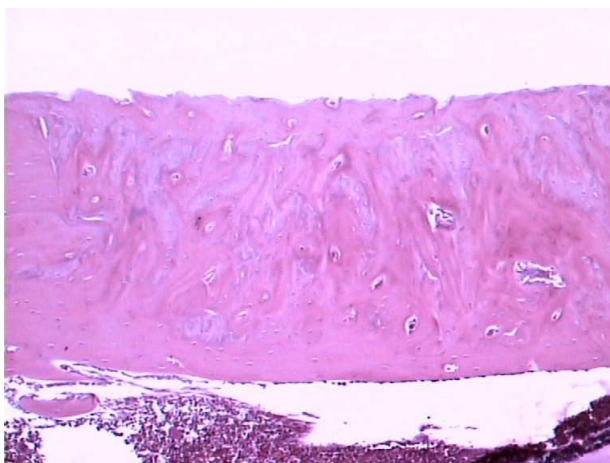


FIGURA 6- Trinta Dias. Grupo Tratado : Cavidade óssea preenchida por tecido ósseo maduro, com espaços medulares diminutos. HE. 160X.

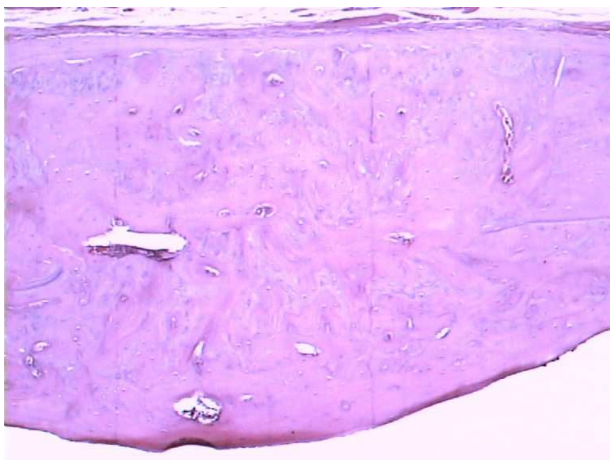


FIGURA 7- Sessenta Dias. Grupo Controle : Cavidade óssea preenchida por tecido ósseo maduro . HE. 160X.

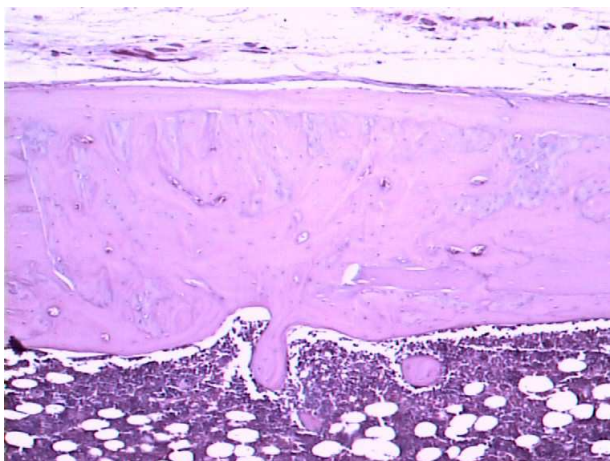


FIGURA 8- Sessenta Dias. Grupo Tratado : Cavidade preenchida por tecido ósseo maduro e bem desenvolvido. HE. 160X.

## DISCUSSÃO

Os BZD estão entre os medicamentos mais usados no mundo todo, inclusive no Brasil. São utilizados principalmente como ansiolíticos e hipnóticos, além de possuir ação miorelaxante e anticonvulsivante<sup>6</sup>. Bernik<sup>4</sup> e Huf et al.<sup>12</sup> acreditam que entre um e três por cento de toda a população ocidental já os tenha consumido regularmente por mais de um

ano. Os últimos dados levantados pelo CEBRID<sup>6</sup> mostram o consumo de 26,74 bilhões de doses diárias e 6,96 milhões de doses como hipnóticos pela população mundial. Estima-se que seu consumo dobre a cada cinco anos. Nos anos de 1988 e 1989, o consumo brasileiro de BZD foi de aproximadamente 20 DDDs (doses diárias definidas), semelhante ao índice encontrado na população americana<sup>15</sup>. Segundo o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP)<sup>7</sup>, um em cada dez adultos recebe prescrição de BZD, quase sempre feita por clínico geral. Estudos conduzidos por em idosos residentes em Belo Horizonte mostraram que o uso de agentes ansiolíticos-hipnóticos atingiu índices de 95% entre os entrevistados<sup>8</sup>. Noto et al.<sup>16</sup> encontraram cerca de 50% dos entrevistados em dois municípios de SP (com população em torno de 450 mil habitantes) fazendo uso de benzodiazepínicos. Para Paprocki<sup>17</sup> o consumo crescente de benzodiazepínicos parece ser resultado de um período particularmente turbulento que caracteriza as últimas décadas da humanidade. Segundo o autor, a diminuição progressiva da resistência da humanidade para tolerar tanto estresse, a introdução profusa de novas drogas e a pressão propagandística crescente por parte da indústria farmacêutica ou, ainda, hábitos de prescrição inadequada por parte dos médicos podem ter contribuído para o aumento da procura pelos benzodiazepínicos<sup>17</sup>.

Margules e Stein<sup>14</sup> lembram que a ação sedativa da droga é marcada por tolerância, enquanto que a ação ansiolítica não o é.

No presente trabalho, os animais do grupo tratado alguns dias após o início do experimento estavam habituados à sedação. O Diazepam é absorvido rapidamente, atingindo concentrações máximas em cerca de uma hora, enquanto a meia vida de eliminação é de cerca de um dia e meio inicialmente, chegando a um tempo maior em tratamentos prolongados<sup>9</sup>.

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que o grupo tratado, exibiu achados histológicos semelhantes ao Grupo Controle, demonstrando que esta droga mostrou-se inócua à cicatrização da cavidade óssea. Achados semelhantes foram encontrados por Bombonato<sup>5</sup> e Kohatsu et al.<sup>13</sup> ao estudar a reparação de alvéolos dentários de ratos medicados com benzodiazepínicos.

Dessa forma, no grupo controle o reparo ósseo foi semelhante ao descrito por outros investigadores<sup>1,2</sup>. A análise histológica mostrou aos 7 dias pós-operatórios evidente osteogênese. Aos 30 dias pós-operatórios a reparação óssea estava completa e a loja cirúrgica preenchida por trabeculado ósseo espesso, com espaços medulares praticamente definidos, que se mostram diminutos aos 60 dias pós-operatórios.

No grupo tratado, tecidos qualitativamente semelhantes foram observados já aos 7 dias pós-operatórios. Com o decorrer dos períodos de observação este padrão de semelhança se manteve,

culminando com a reparação óssea do defeito cirúrgico também aos 30 dias pós-operatórios.

## CONCLUSÃO

- Com base nos resultados obtidos e na metodologia empregada para a realização deste trabalho podemos concluir que :

- A reabsorção do coágulo sanguíneo no Grupo Tratado foi semelhante ao Grupo Controle;
- A formação do tecido ósseo no Grupo Tratado foi semelhante ao Grupo Controle.

## ABSTRACT

*Benzodiazepines respond as one of the most commonly prescribed drugs and consumed. The purpose of this study was to evaluate histologically the effect of benzodiazepine drugs on bone healing. Bone cavities were created in both tibias of 32 male rats were divided into two groups : control and treated. In the treated group, the drug was administered daily at a concentration of 5mg/Kg/peso body within 15 days of preoperative period. In groups of four animals were sacrificed at 7, 14, 30 and 60 days postoperatively. At 7 days postoperatively, while the control group showed connective tissue rich in fibroblasts, the treated group showed neofomed tissue with numerous fibroblasts and capillaries along with lymphocytes and macrophages. At 14 days postoperatively, the control group evolved into newly formed trabecular bone and the group treated for thin trabecular bone with numerous osteoblasts on their borders. At 30 days post-operative bone healing is complete surgical and shops are filled by secondary bone tissue in both groups. At 60 days post-surgery, bone tissue and well differentiated occupies all specimens of both groups. Based on the results it is concluded that the use of benzodiazepine drugs did not interfere in bone repair.*

**UNITERMS:** GABA modulators; Wound healing; Rats

## REFERÊNCIAS

- 1 - Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Effects of fibrin adhesive material(Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. Braz Dental J. 1997; 8:13-9.
- 2 - Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Influência do estresse no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. Rev Odontol Unesp. 1989;18:119-30.
- 3 - Berger FM. Effect of antianxiety drugs on fear and stress. Behav Sci. 1980; 25:315-21.
4. Bernik MA. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência. São Paulo: Edusp; 1999. 242p.
- 5 - Bombonato KF. Estudo histométrico do efeito do estresse e do tratamento com diazepam no reparo alveolar de ratos. 1998. 114f. Dissertação

- (Mestrado)- Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- 6 - Centro Brasileiro de Informação de Medicamentos Psicotrópicos (CEBRID) - Universidade Federal De São Paulo (UNIFESP). Departamento de Psicofarmacologia. Perguntas e respostas: drogas estimulantes - anfetaminas. Disponível em: <[http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest\\_drogas/drogas\\_estimulantes.htm](http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/drogas_estimulantes.htm)> Acesso em: 10 jan. 2010
  - 7 - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) - Jornal do Cremesp. Ed n.º 183. nov. 2002. Disponível em: <<http://ser1.cremesp.org.br>> Acesso em: 19 jan. 2010.
  - 8 - Cruz AV, Fulone I, Alcalá M, Fernandes AA, Montebelo MI, Lopes LC. Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2006; 27: 259-67.
  - 9 - Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8.ed. New York: Pergamon Press; 1990.
  - 10 - Graeff FG. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. 2.ed. São Paulo: E.P.U.; 1989.
  - 11 - Guidotti IA, Toffano G, Costa E. Na endogenous protein modulates the affinity of GABA and benzodiazepine receptors in rat brain. Nature. 1978; .275:533-5.
  - 12 - Huf G, Lopes CS, Rosenfeld S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. Cad. Saúde Pública. 2000; 16: 351-62.
  - 13 - Kohatsu LI, Ágreda CG, Moraes LC, Moraes MEL. Avaliação dos efeitos do benzodiazepínico na reparação óssea por meio de radiografias digitais em ratos submetidos a estresse. Rev Odontol Univ São Paulo. 2007; 19:28-32.
  - 14 - Margules DL, Stein L. Increase of anti-anxiety activity and tolerance of behavioral depression during chronic administration of axazepam. Pssychopharmacol. 1968; 13:74-80.
  - 15 - Nappo S, Carlini EA. Preliminary findings: consumption of benzodiazepines in Brazil during the year 1988 and 1989. Drug Alcohol Depend. 1993;33:11-7.
  - 16 - Noto AR, Carlini EA, Mastroianni PC, Alves VC, Galduróz JC, Kuroiwa W. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the state of São Paulo, Brazil. Rev Bras Psiquiatr. 2002; 24:68-73
  - 17 - Paprocki J. O emprego de ansiolíticos benzodiazepínicos pelo clínico geral e por especialistas não psiquiatras. Rev ABP-APAL 1990; 64:305-12.

### Endereço para correspondência

**Maria Cristina Rosifini Alves Rezende**  
Departamento de Materiais Odontológicos  
e Prótese

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp  
rezende@foa.unesp.br