

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO  
CENTRO-OESTE

RENATA LANZONI DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA  
REALIZADA COM EXTRATO FIXO DE VALERIANA-LÚPULO E MIDAZOLAM  
NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES RETIDOS**

CAMPO GRANDE – MS  
2022

RENATA LANZONI DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA  
REALIZADA COM EXTRATO FIXO DE VALERIANA-LÚPULO E MIDAZOLAM  
NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES RETIDOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Atenção à saúde integral da criança, do adolescente e da gestante.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos  
Coorientadora: Prof. Dra. Janayna Gomes Paiva Oliveira

CAMPO GRANDE - MS  
2022



**Ata de Defesa de Tese**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste**  
**Doutorado**

Aos dezenove dias do mês de outubro do ano de dois mil e vinte e dois, às oito horas, na videoconferência (à distância), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos (UFMS), Albert Schiaveto de Souza (UFMS), Anísio Lima da Silva (-), Ellen Cristina Gaetti Jardim (UFMS) e Gustavo Silva Pelissaro (EBSERH), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **RENATA LANZONI DE OLIVEIRA**, CPF 94646414287, Área de concentração em Saúde e Sociedade, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA REALIZADA COM EXTRATO FIXO DE VALERIANA-LÚPULO E MIDAZOLAM NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES RETIDOS**" e orientação de Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AValiação
Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos (Interno)		Aprovada
Dr. Albert Schiaveto de Souza (Interno)		Aprovada
Dr. Anísio Lima da Silva (Externo)		Aprovada
Dra. Ellen Cristina Gaetti Jardim (Externo)		Aprovada
Dr. Gustavo Silva Pelissaro (Externo)		Aprovada
Dra. Rita de Cassia Avellaneda Guimaraes (Interno) (Suplente)	_____	_____
Dr. Wander Fernando de Oliveira Filii (Externo) (Suplente)	_____	_____

**RESULTADO FINAL:**

Aprovação       Aprovação com revisão       Reprovação

**OBSERVAÇÕES:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna

Aos meus pais, Sônia e José Luiz, e meu esposo Victor, por serem meu porto seguro na Terra. A minha avó Antônia e ao Tommy, por serem minha fonte de amor no céu.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** por sempre me guiar e me dar força para seguir na direção dos meus sonhos.

Aos **meus pais**, por serem minha base e fortaleza! Por todas as escolhas e caminhos trilhados que me trouxeram até aqui.

Ao **meu esposo Victor e meus três filhos de quatro patas**, por todo amor, compreensão, companheirismo e apoio.

Ao **meu orientador Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos**, por aceitar me guiar nesta etapa essencial da minha vida e ser meu orientador nesta pesquisa, por toda sua gentileza e sabedoria.

A **minha coorientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Janayna Gomes Paiva Oliveira**, pela oportunidade e confiança em dar seguimento a esta pesquisa. Por toda sua generosidade, originalidade, competência, paciência, excelência, por sua disponibilidade, pelo seu carinho e alegria! Minha eterna gratidão!

A **Prof. Dr<sup>a</sup>. Ellen Cristina Gaetti Jardim**, por me acompanhar e incentivar no meio científico desde a época da Residência, por sua amizade e carinho.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento desta pesquisa.

Em especial, ao meu grande amigo **Paulo Pereira do Nascimento**, por ter sido fundamental e essencial como colaborador deste estudo, me apoiando e ajudando em todos os momentos. Por sua generosidade e companheirismo. Não teria conseguido sem você!

A querida e gentil **Francielly Thomas Figueiredo**, por todo seu apoio, carinho e disponibilidade em ajudar.

Ao programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, a todos os **professores, funcionários da secretaria e colegas** do programa.

Aos **membros desta banca**, por aceitarem contribuírem com seus conhecimentos nesta pesquisa.

Aos **participantes**, que fizeram desta pesquisa realidade.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada, caminhando e semeando, no fim terás o que colher.” (Cora Coralina)

## RESUMO

### **Comparação dos efeitos da sedação consciente mínima realizada com extrato fixo de valeriana-lúpulo e midazolam na exodontia de terceiros molares inferiores retidos.**

Este ensaio clínico, prospectivo, do tipo *split-mouth*, triplo-cego e randomizado teve como objetivo a comparação dos efeitos da sedação consciente mínima do extrato fixo de valeriana-lúpulo e do midazolam por meio de análise da dor pós-operatória, da ansiedade, sinais vitais e amnésia anterógrada, em indivíduos que foram submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Concluíram a pesquisa 23 indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com classificação de risco cirúrgico ASA I e com terceiros molares inferiores retidos posicionados de maneira similar bilateralmente. As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um único especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial, em duas sessões diferentes, com um intervalo de 21 dias entre elas. Antes de todas as cirurgias cada participante recebeu uma cápsula de dexametasona 8 mg. Quarenta e cinco minutos antes da cirurgia receberam de forma randomizada, via oral, 1 cápsula de *Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg* ou midazolam 15 mg para cada lado a ser operado. Cada participante recebeu 12 comprimidos de paracetamol 750mg para tomar, se necessário, no pós operatório. A Escala de Ansiedade Odontológica Modificada (MDAS) foi aplicada em três momentos (consulta inicial, antes da primeira e da segunda cirurgia), os sinais vitais foram analisados em 7 momentos, o nível de sedação também foi observado e o participante levou para responder em casa uma escala analógica visual da dor, além de um questionário para análise da amnésia anterógrada. Nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa entre midazolam e valeriana-lúpulo em relação ao escore de ansiedade, nos três momentos analisados. O nível de sedação foi maior quando utilizamos o midazolam. O midazolam pareceu controlar mais a dor pós-operatória do que a valeriana-lúpulo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações e o pico da dor. Também não houve associação entre as medicações sedativas e o consumo da primeira tomada de analgésicos de escape. Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica foram mais elevados ao utilizarmos valeriana-lúpulo, embora os valores estivessem dentro do padrão de normalidade clínica. A frequência cardíaca teve valores aumentados quando utilizamos o midazolam apenas 45 minutos após a administração, não havendo diferença significativa nos demais momentos. Não encontramos resultados estatisticamente significativos com relação a saturação de oxigênio. O midazolam apresentou melhores resultados com relação a amnésia anterógrada. Com isso, concluímos que a valeriana-lúpulo conseguiu estabelecer conforto, poucas alterações hemodinâmicas e poucos efeitos colaterais, sendo uma alternativa para ser utilizada no pré-operatório de pacientes ansiosos que necessitam de exodontia de terceiros molares inferiores.

**Descritores:** ansiedade; fitoterapia; receptores de gaba-a; dor pós-operatória

## ABSTRACT

### **Comparison of the effects of minimal conscious sedation performed with valerian-hops fixed extract and midazolam in impacted lower third molars extraction.**

This prospective, split-mouth, triple-blind, randomized clinical trial aimed to analyze the comparison of the Valerian-Hop fixed extract and midazolam effects in minimal conscious sedation through the analysis of postoperative pain, anxiety, postoperative pain, vital signs and anterograde amnesia, in individuals who underwent impacted lower third molars extraction. The study was completed by 23 individuals aged between 18 and 25 years, of both sexes, with ASA I surgical risk classification and with impacted lower third molars positioned in a similar way bilaterally. The surgical interventions were performed by a single specialist in oral and maxillofacial surgery and traumatology, in two different sessions, with an interval of 21 days between them. Before all surgeries, each participant received an 8 mg dexamethasone capsule. Forty-five minutes before surgery, they randomly received, orally, 1 capsule of valerian 500 mg – Hops 120 mg or midazolam 15 mg for each side to be operated. Each participant received 12 paracetamol 750mg tablets to take, when necessary, postoperatively. The Modified Dental Anxiety Scale (MDAS) was applied at three moments (preoperative, before the first and second surgery), vital signs were analyzed in 7 moments, the sedation level was also observed and the participant took a visual analogue pain scale to answer at home, in addition to a questionnaire for the anterograde amnesia analysis. Our results showed that there was no significant difference between midazolam and Valerian-Hop considering anxiety score, in the three analyzed moments. The sedation level was higher with midazolam. Midazolam appeared to control postoperative pain better than valerian-hops. There was no statistically significant difference between treatments and the pain peak. There was also no association between the two treatments regarding your consumption and the 1st escape analgesics intake. The systolic and diastolic blood pressure values were higher when using Valerian-Hop, although the values were within the clinical normal range. Heart rate had higher values when we used midazolam only 45 minutes after administration, with no significant difference at other times. We did not find statistically significant results regarding oxygen saturation. Midazolam showed better results in relation to anterograde amnesia. We conclude that Valerian-Hops was able to establish comfort, few hemodynamic changes and few side effects, being an alternative to be used with anxious patients in preoperative period who need lower third molar extraction.

**Descriptors:** anxiety; phytotherapy; gaba-a receptors; postoperative pain.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da comparação entre as medicações, em relação às variáveis relacionadas às cirurgias, Campo Grande, MS, 2021 .....	90
Tabela 2- Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de análise, em relação ao escore na escala visual analógica da dor (EVA), Campo Grande, MS, 2021 .....	91
Tabela 3 - Resultados da avaliação da associação entre as medicações e entre tempo para o pico da dor após a cirurgia, como avaliada pela escala visual analógica da dor (EVA), Campo Grande, MS, 2021 .....	95
Tabela 4 - Resultados da avaliação da relação entre as medicações as variáveis uso de analgésico de escape, quantidade de analgésico de escape e tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape (minutos), Campo Grande, MS, 2021.....	97
Tabela 5 - Resultados da avaliação da relação entre as medicações e as variáveis escore no MDAS escore na escala de Ramsay, visão global do tratamento e amnésia anterógrada, Campo Grande, MS, 2021 .....	98
Tabela 6 - Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), Campo Grande, MS, 2021 .....	101
Tabela 7 - Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO <sub>2</sub> ), Campo Grande, MS, 2021. ....	103

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma de seleção e distribuição dos pacientes de acordo com o CONSORT Statement (2010) ..... 81
- Figura 2 - Diagrama de distribuição e seguimento dos participantes de acordo com o CONSORT Statement (2010) ..... 88
- Figura 3 - Gráfico apresentando o escore na Escala Visual Analógica da Dor, para cada grupo experimental, em cada momento de análise. Cada símbolo representa a média e a barra o erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação aos participantes do grupo midazolam (teste de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) ..... 92
- Figura 4 - Gráfico apresentando o escore do pico da dor como avaliado na Escala Visual Analógica da Dor, para cada um dos tratamentos avaliados neste estudo. Cada coluna representa a média e a barra o erro padrão da média. Não houve diferença significativa entre o grupo valeriana-lúpulo e aquele que recebeu midazolam, em relação ao pico da dor na EVA (teste de Wilcoxon,  $p = 0,261$ )..... 94
- Figura 5 - Gráfico *box plot* apresentando o tempo para o pico da dor, em horas, após a cirurgia, entre os pacientes de cada um dos tratamentos. A linha horizontal representa a mediana, a caixa representa o intervalo interquartil, as barras representam o valor adjacente inferior e superior, e os círculos representam valores discrepantes (*outliers*). ..... 96
- Figura 6 - Gráfico apresentando o escore na MDAS na primeira consulta e em cada uma das cirurgias. Cada coluna representa a média e a barra o erro padrão da média..... 99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA *American Dental Association*

ASA *American Society of Anesthesiologists*

BZD Benzodiazepínico

CONSORT *Consolidated Standards of Reporting Trials*

MDAS Escala de Ansiedade Odontológica Modificada

DFS Pesquisa do Medo Odontológico

DAS Escala de Ansiedade Odontológica

PTSD Questionário de transtorno de estresse pós-traumático

AMQ Questionário de memória autobiográfico

EVA Escala Visual Analógica

IDATE Inventário de Ansiedade Traço-Estado

STAI Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

T0 Tempo 0

T1 Tempo 1

T2 Tempo 2

T3 Tempo 3

SNA Sistema Nervoso Autônomo

SNC Sistema Nervoso Central

ZE91019 Valeriana-lúpulo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	<b>Ansiedade odontológica.....</b>	18
2.1.1	Escala MDAS .....	22
2.1.2	Ansiedade e percepção da dor .....	25
2.2	Sedação consciente em odontologia.....	30
2.2.1	Escala de Ramsay .....	34
2.2.2	Sedação consciente e o controle da dor pós-operatória.....	34
2.2.2.1	Escala Analógica Visual - EVA .....	37
2.2.3	Sedação consciente e sinais vitais .....	38
2.2.4	Sedação consciente e amnésia anterógrada .....	48
2.3	Benzodiazepínicos .....	50
2.3.1.	Midazolam .....	55
2.4	Fitoterápicos .....	66
2.4.1	<i>Valeriana officinalis</i> .....	70
2.4.2	<i>Humulus lupulus</i> .....	73
2.4.3	Valeriana-lúpulo .....	75
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>79</b>
3.1	Objetivo geral .....	79
3.2	Objetivos específicos.....	79
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>80</b>
4.1	Aspectos éticos da pesquisa.....	80
4.2	Desenho do estudo .....	80
4.3	Seleção da amostra .....	80
4.4	Randomização e mascaramento.....	81
4.5	Riscos e desconforto.....	82
4.6	Procedimento cirúrgico e medicação.....	83
4.7	Orientações pré e pós-operatórias.....	84
4.8	Parâmetros clínicos.....	84
4.9	Avaliação da ansiedade .....	84
4.10	Avaliação dos sinais vitais.....	85
4.11	Avaliação do nível de sedação.....	85

4.12	Avaliação da dor.....	85
4.13	Avaliação da amnésia anterógrada .....	86
4.14	Análise estatística dos dados .....	86
4.15	Tamanho da amostra.....	87
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>106</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>107</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>131</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>150</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Para muitas pessoas, o consultório odontológico pode levar a um sentimento de medo e ansiedade (POSSOBON et al., 2007; FARAH, 2010). Estes sentimentos podem influenciar diretamente na condição psicológica e fisiológica do indivíduo (DHUVAD; KSHISAGAR; DHUVAD, 2014). Podem se manifestar por sinais como palidez, transpiração excessiva, tremores, tonturas, dilatação da pupila, boca seca, dificuldade respiratória (DANTAS et al., 2017), aumento da sensação de dor (VAN WIJK, HOOGSTRATEN, 2005; GUZELDEMIR; TOYGAR; CILASUN, 2008; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011), além de alterações hemodinâmicas sobre a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), respiratória (FR) e saturação do oxigênio (SpO<sub>2</sub>) (LAGO-MENDEZ et al., 2006; BRAGA et al., 2010; JOSHI et al., 2016). Também chamada de odontofobia, esta pode ser uma das principais causas de absenteísmos das consultas odontológicas (GOMES et al., 2017; LIN et al., 2019; ALGHAREEB et al., 2022).

Um dos tratamentos odontológicos que podem levar a um maior nível de ansiedade é a exodontia de terceiros molares, por ser mais invasiva, podendo gerar edema e dor pós-operatória (STADERINI et al., 2019). Além disso, pacientes ansiosos podem ter uma resposta exacerbada da dor (MCNEIL et al., 2011).

A sedação consciente mínima com benzodiazepínicos (BZD) é, geralmente, uma opção eficiente e a mais utilizada para estes pacientes, controlando a ansiedade no consultório odontológico, promovendo mínima depressão do nível de consciência, sem interferir na capacidade respiratória independente, na percepção a estímulos físicos e ao comando verbal (DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007). A função cognitiva e coordenação motora são pouco alteradas (ADA 1999; ADA 2007), podendo promover também analgesia e amnésia anterógrada (ONG et al., 2005). Estes fármacos estão entre os mais prescritos em todo o mundo no tratamento ou controle da ansiedade e sedação pré-operatória (DIONNE, 1998; ADA 1999; DIONNE et al., 2006; CORCUERA-FLORES et al., 2016).

Porém no Brasil, ainda é pouco utilizado pelos cirurgiões-dentistas clínicos no atendimento ambulatorial (RANALI; VOLPATO; RAMACCIATO, 2005; COGO et al., 2006; LINO et al., 2017), principalmente devido ao desconhecimento sobre o manejo da sedação consciente mínima e despreparo em Suporte Básico de Vida, como está descrito nos *guidelines da American Dental Association* (ADA, 2012; OGLE, HERTZ, 2012).

O midazolam é o BZD mais utilizado para a sedação consciente mínima em pacientes que serão submetidos a cirurgias ambulatoriais ou na prática odontológica, por ser considerado um fármaco eficaz, com baixa toxicidade, margem de segurança clínica e facilidade de administração por via oral (LANZ; SCHÄFER; BRÜNISHOLZ, 1987; DIONNE, 1998; DIONNE et al., 2006; HARGREAVES, 1988; ZAKKO; SEIFERT; GROSS, 1999; EBERHART et al., 2000; SINGH et al. 2003; STARETZ; OTOMO-CORGEL; LIN, 2004; DE ALENCAR; GONÇALVES; CRUZ, 2010; RAVITSKIY et al., 2011; TYAGI; TYAGI; JAIN, 2013; PEREIRA-SANTOS et al., 2013; DE MORAIS et al., 2015; DANTAS et al., 2017). Pode ser utilizado em dose única, via enteral, sendo clinicamente seguro uma dose de 7,5 mg ou 15 mg (ADA, 2012). Seus efeitos facilitam a interação entre profissional e paciente, pois permite maior tranquilidade na realização do ato operatório (EITHER et al., 2006; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007). Porém, podem gerar efeitos colaterais como prurido, dor de cabeça, náusea, aumento do efeito do álcool, efeito paradoxal (DANTAS et al., 2017) e dessaturação de oxigênio (ADA, 1999). Por isso, devem sempre avisar o paciente para comparecer acompanhado às consultas (COGO et al., 2006).

Afim de evitar os efeitos secundários dos benzodiazepínicos, fármacos fitoterápicos têm sido utilizados na tentativa de controlar a ansiedade (PINHEIRO et al., 2014). Estes fármacos já são amplamente utilizados em patologias psiquiátricas, como depressão, distúrbios do sono e ansiedade, por apresentarem menores efeitos colaterais e risco de dependência química, além de terem um menor custo (KINRYS; COLEMAN; ROTHSTEIN, 2009).

A *Valeriana officinalis*, uma planta herbácea da espécie *Valerianaceae*, tem como uma de suas vantagens o controle da ansiedade, além de improváveis efeitos colaterais quando administrados nas dosagens recomendadas (PINHEIRO et al., 2014).

O *Humulus lupulus* age principalmente pela modulação da resposta gabaérgica. Este fitoterápico, teve seu efeito sedativo ratificado após ser utilizado em combinação com a *Valeriana officinalis* em humanos, ambos agindo de maneira sinérgica como sedativo (FRANCO et al., 2012).

A investigação clínica no que concerne as variáveis que estão em torno da ansiedade faz-se necessária, como sedação, dor e sinais vitais, na busca de alcançarmos a eficácia da sedação com fitoterápicos, uma vez que os estudos científicos e ensaios clínicos com fitoterapia são escassos. Atualmente, existe uma crescente busca pelo uso de terapias fitoterápicas, porém, o midazolam continua sendo o padrão ouro para promover sedação consciente mínima. Assim, torna-se necessário avaliar os efeitos benéficos da valeriana-lúpulo e compará-los ao midazolam.

Mediante o exposto, esse ensaio clínico prospectivo, triplo-cego, randomizado e *split-mouth*, teve por objetivo comparar os efeitos da sedação consciente mínima do extrato fixo de valeriana-lúpulo (Ze91019) e do midazolam por meio da dor pós-operatória, do grau de ansiedade, do nível de sedação, da amnésia anterógrada e dos sinais vitais, em pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores retidos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Ansiedade odontológica

Podemos descrever ansiedade como uma resposta do organismo frente a um fator de estresse causando inúmeras reações no corpo como, aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da atividade mental e metabolismo celular (BOZOVIC; RACIC; IVKOVIC, 2013).

Muitas vezes este sentimento pode estar relacionado ao tratamento odontológico, sendo essencial que o profissional cirurgião-dentista possua o conhecimento e manejo adequados para identificar e conter estas situações. A odontofobia foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença real, podendo afetar cerca de 15–20% da população (SELIGMAN et al., 2017).

Aproximadamente 75% das emergências médicas em consultório odontológico, tais como lipotimia e síncope, estão relacionadas à ansiedade, e sua incidência tem aumentado nos últimos anos (LAGO-MENDEZ et al., 2009; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011; DAO et al., 2014; WILSON et al., 2014).

Muitos indivíduos deixam de realizar ou procrastinam o tratamento dentário devido ao medo do ambiente odontológico (TASKINEN et al., 2014), recorrendo a terapias farmacológicas, adiando o tratamento e agravando o quadro clínico (VERMAIRE et al., 2008; STEFANO et al., 2019).

Definida como um estado de tensão e apreensão física associada com ativação do sistema nervoso autônomo (SNA), a ansiedade é uma reação emocional ao medo do desconhecido, comumente experimentado por pacientes que serão submetidos a anestésias ou tratamentos dentários (KUNUSOTH et al., 2019).

O nível de ansiedade dental pode ser afetado por fatores ambientais, como experiências anteriores, quantidade de tempo gasto aguardando o tratamento na sala de espera e também traços de personalidade (ELI et al., 1997; PERETZ, EFRAT, 2000; KLINGBERG, BROBERG, 2007; PERETZ, KHAROUBA, 2013). Pacientes adultos, sem experiência odontológica anterior e que necessitam de uma primeira consulta, podem apresentar um maior nível de ansiedade (COFFEY, DI GIUSTO, 1983).

Outro motivo que pode estar relacionado a ansiedade nos pacientes odontológicos é o tipo dos instrumentos utilizados, como a seringa de anestesia, broca, barulho do motor, ultrassom que produz um ruído. As experiências estatisticamente mais estressantes são as exodontias e a cirurgia sob anestesia local (MILLER et al., 1995; GARIP et al., 2004; COSTA

et al., 2015; TARAZONA et al., 2015; GOMES et al., 2017; STEFANO et al., 2019; CRIMI et al., 2019).

Pacientes submetidos à cirurgia podem vivenciar sofrimento psicológico no pré-operatório. O estudo de Caumo et al. (2001) teve o objetivo de identificar e quantificar o efeito dos fatores de risco para ansiedade pré-operatória em adultos. Foi realizado um estudo transversal com 592 pacientes internados agendados para cirurgia eletiva. A idade variou de 18 a 60 anos. Os instrumentos de medida foram a EVA, o IDATE, a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg, o Questionário de Autorrelato da OMS-20 e o questionário de autopercepção do futuro. A modelagem de regressão condicional multivariada foi utilizada para controlar os fatores de confusão e determinar os preditores independentes de ansiedade pré-operatória, levando em consideração a relação hierárquica entre os fatores de risco. Os resultados mostraram que a ansiedade pré-operatória elevada foi associada a história de câncer e tabagismo, transtornos psiquiátricos, percepção negativa de futuro, sintomas depressivos moderados a intensos, ansiedade-traço alta, dor moderada a intensa, cirurgia média, sexo feminino, categoria ASA III, até 12 anos de escolaridade e mais de 12 anos de estudo. Cirurgia prévia foi associada a menor risco de estado de ansiedade pré-operatório. Os autores concluíram que os fatores encontrados no resultado constituíram fatores de risco independentes para ansiedade-estado pré-operatória. A cirurgia prévia reduziu o risco de ansiedade pré-operatória.

Ao avaliar o impacto da cirurgia de terceiro molar no desenvolvimento da ansiedade dentária, Jongh et al. (2008) descobriram que a sua influência era insignificante. Seus resultados podem ser justificados devido a ausência de um histórico de eventos odontológicos desagradáveis em seu estudo.

O método de avaliação da ansiedade inclui parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca, atividade eletrodérmica, cortisol salivar, níveis de alfa amilase salivar e escalas como Subescala dental (CFSS-DS), escala de ansiedade odontológica de Corah (DAS), escala de ansiedade odontológica modificada (MDAS), inventário de ansiedade de traço do estado para crianças (IDATE-C) (GUINOT et al., 2011).

González-Lemonnier et al. (2010) avaliaram se a ansiedade pré-operatória do paciente está relacionada à idade e sexo e compararam a ansiedade pré-operatória com a satisfação pós-operatória do paciente e do cirurgião em cirurgia de implante dentário sob sedação consciente intravenosa. Participaram da pesquisa 102 pacientes. Os procedimentos foram realizados com ou sem extrações dentárias e com ou sem regeneração óssea. A ansiedade foi avaliada por meio da MDAS e os níveis de satisfação do cirurgião e do paciente foram avaliados em uma escala

adaptada. Pacientes mais jovens e mulheres apresentaram mais ansiedade e pacientes com maior ansiedade pré-operatória expressaram menor nível de satisfação.

Jeddy et al. (2018) estimaram a prevalência, extensão e fatores que influenciam a ansiedade odontológica em uma amostra da população adulta que visita um hospital odontológico privado em Chennai na Índia. A amostra do estudo incluiu 300 pacientes ambulatoriais. Qualquer paciente com idade igual ou superior a 18 anos foi considerado para o estudo. Um questionário composto por dez questões foi elaborado para avaliar os níveis de ansiedade dos pacientes odontológicos. O nível de ansiedade do paciente foi avaliado levando-se em consideração diversos fatores que poderiam influenciar seu estado mental. Isso incluiu idade, sexo, qualificação educacional, número ou frequência de suas consultas odontológicas, motivo da consulta, experiências odontológicas anteriores e natureza do procedimento planejado. Inquéritos sobre o tempo relacionado de manifestações de ansiedade, bem como seus protocolos de redução de ansiedade preferidos foram feitos como parte do estudo. O estudo revelou que a ansiedade odontológica tem uma ampla taxa de prevalência abrangendo ambos os sexos. A dor e a extração foram citadas como procedimentos de coação e ansiedade. Esta pesquisa revelou que idade, sexo, nível de escolaridade e procedimento, juntamente com a frequência de visitas, têm efeito direto sobre a ansiedade do paciente.

O medo odontológico está associado à experiência de tratamento odontológico prévio e à evasão de visitas ao dentista. Os indivíduos podem desenvolver um alto grau de medo e intenção de evasão do tratamento que não receberam. O traço de ansiedade odontológica desempenha um papel fundamental no medo do tratamento não experimentado (LIN et al., 2019).

Rajeev et al. (2020) avaliaram a influência de uma experiência anterior de visita odontológica para a procura de atendimento odontológico entre adultos. Foram selecionados aleatoriamente entre consultas, 150 adultos jovens. Para avaliar a influência da experiência anterior de visita odontológica na procura de atendimento, foi utilizado um Questionário de transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), um Questionário de Memória Autobiográfica (AMQ) e um Pesquisa do Medo Odontológico (DFS). Os autores concluíram que existe uma associação significativa entre as características das experiências mais negativas do tratamento odontológico e o aumento do medo odontológico em adultos jovens, enquanto as experiências positivas não mostraram relação inversa com o medo odontológico.

No estudo de Sirin et al., em 2020 o traço de ansiedade aumentou com a idade, mas também diminuiu com anos de educação. Mulheres com experiência desagradável anterior, como exodontia, apresentaram um maior nível de ansiedade e indicação para realizar sedação.

O estudo de Dadalti et al., 2021 compararam a prevalência e os fatores de risco de ansiedade odontológica entre homens e mulheres. Foi utilizada a Escala de Ansiedade Odontológica Modificada (MDAS) para determinar a presença de ansiedade odontológica. Os fatores de risco foram registrados: idade, anos de estudo, dor pré-operatória e tipo de tratamento odontológico. Concluíram que as mulheres apresentaram maior prevalência de ansiedade odontológica. A dor pré-operatória foi associada à ansiedade odontológica, independentemente do sexo.

Dereci et al. (2021) compararam os níveis de ansiedade odontológica entre dois ambulatórios. Duzentos e setenta pacientes atendidos em duas clínicas diferentes de cirurgia oral menor e policlínica de extração dentária na Faculdade de Odontologia da Universidade Eskisehir Osmangazi foram incluídos no estudo. O grupo de cirurgia de terceiros molares impactados e o grupo de extração dentária convencional consistiram de 101 e 169 pacientes, respectivamente. A MDAS e a DFS foram usadas para medir os níveis de ansiedade em pacientes atendidos em ambas as clínicas. Os testes foram feitos em uma sala isolada no pré-operatório. As diferenças nos níveis de ansiedade de acordo com a escolaridade e sexo também foram avaliadas. A ansiedade odontológica pode ser maior em pacientes tratados com cirurgia de terceiros molares impactados em comparação com a extração dentária convencional. O status educacional dos pacientes pode não afetar a ansiedade odontológica. Pacientes do sexo feminino podem apresentar níveis aumentados de ansiedade odontológica em extrações dentárias convencionais e de terceiros molares impactados.

Pacientes ansiosos que necessitam de tratamento odontológico, tendem a possuir uma maior expectativa de dor. Isso pode prolongar o tratamento devido à incapacidade de tais pacientes cooperarem durante o tratamento. Suleiman et al. (2021) determinaram o efeito da ansiedade odontológica no tempo cirúrgico de desimpactação de terceiros molares inferiores (M3). Foi realizado um estudo prospectivo afim de avaliar o efeito da ansiedade odontológica no tempo cirúrgico de desimpactação M3 usando a MDAS. Os dados biográficos dos pacientes, os dados clínicos e radiológicos do M3 foram registrados. As durações cirúrgicas também foram registradas. A ansiedade odontológica dos pacientes aumentou o tempo cirúrgico das desimpactação M3. O manejo verbal uso de sedação consciente quando necessário, pode ajudar a reduzir a ansiedade dos pacientes e, portanto, evitar o prolongamento do tempo cirúrgico.

Alghareeb et al. (2022) investigaram as alterações hemodinâmicas em pacientes adultos saudáveis durante diferentes procedimentos odontológicos e avaliar se essas alterações estavam associadas à ansiedade odontológica dos pacientes. Fizeram parte do estudo 119 pacientes de ambos os sexos em atendimento odontológico de rotina. Os participantes responderam à versão

em árabe da MDAS e um questionário auto estruturado. Cada paciente teve seus sinais vitais medidos em três momentos: antes, durante e após o procedimento odontológico. Nenhuma alteração na pressão arterial, frequência cardíaca ou saturação de oxigênio foi observada entre os participantes do estudo. Metade dos participantes evitou atendimento odontológico, sendo a ansiedade odontológica o principal motivo. Houve alterações significativas na pressão arterial, frequência cardíaca, mas não na saturação de oxigênio. Alterações na pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio não foram associadas à ansiedade odontológica. Os resultados deste estudo indicam que o tipo de procedimento odontológico pode causar ansiedade odontológica e causar alterações hemodinâmicas.

### 2.1.1 Escala MDAS

Em 1969, Corah desenvolveu a Escala de Ansiedade Odontológica (DAS). Ela é reconhecida por ser uma escala de fácil e rápido preenchimento, relacionada a como o paciente pensa e acredita sentir o procedimento. Trata-se de quatro perguntas com cinco itens cada uma, que avalia os sentimentos, sinais e reações do indivíduo relacionado ao procedimento e tratamento odontológico. Cada alternativa recebe uma pontuação de um a cinco, o que resultará na classificação do grau de ansiedade. A pontuação pode variar de quatro (sem ansiedade) a 20 (ansiedade elevada) e são classificadas em: menos de doze indica baixa ansiedade, de doze a quatorze indica ansiedade moderada e acima de quatorze indica ansiedade elevada (CORAH, 1969; YILDIRIM et al., 2017).

Apesar de existirem outros métodos para se medir a ansiedade, essas alternativas tendem a ser longas, não sendo muito convenientes para uma situação clínica (FREEMAN, 1985).

Desde de sua validação, a DAS foi utilizada em diversos trabalhos e traduzida para o português por Pereira et al. (1995). Alterações na escala de Corah (1969) foram feitas por Humphris et al. (1995), que acrescentaram uma pergunta sobre anestesia e padronizaram as respostas, passando então a ser chamada de Escala de Ansiedade Odontológica Modificada (MDAS). A MDAS possui uma sensibilidade, especificidade, confiabilidade e validade aceitável e é utilizada em vários ensaios clínicos. É considerada a ferramenta mais apropriada, mais clara e apresenta uma pergunta a mais quando comparada a DAS, aumentando sua acurácia (HUMPHRIS; MORRISON; LINDSAY, 1995; ILGUY et al., 2005).

Em 2003, Kanegane et al. validaram a escala MDAS em português. É considerada simples e melhor em termos de consistência interna e confiabilidade teste – reteste (HU et al., 2007; ARMFIELD; HEATON, 2013; FIORILLO, 2019).

A aplicação de um questionário para avaliação da ansiedade antes da consulta odontológica não aumenta o nível de ansiedade para realização do procedimento (HUMPHRIS; CLARKE; FREEMAN, 2006).

Stabholz e Peretz, em 1999, avaliaram a ansiedade odontológica entre os pacientes que antecipam vários tratamentos odontológicos. Cento e oitenta pacientes que foram agendados para tratamentos odontológicos e selecionados para participarem do estudo. Os pacientes estavam antecipando um dos seguintes procedimentos odontológicos: raspagem, obturação, tratamento do canal radicular, preparo para coroa, cirurgia periodontal ou extração. Para cada um dos seis tratamentos odontológicos, 30 pacientes foram selecionados aleatoriamente. Os questionários DAS foram preenchidos pelos pacientes enquanto aguardavam seus tratamentos. Os resultados indicaram que a extração causou a pontuação mais alta, embora não significativamente. Pacientes na faixa etária de 35 a 49 anos apresentaram os maiores escores totais de DAS. As mulheres demonstraram escores totais de DAS mais altos do que os homens.

O fato de mulheres apresentarem resultados mais elevados na DAS pode ser justificado por expressarem mais medo do que a maior parte dos homens (MALVANIA; AJITHKRISHNAN, 2011).

López-Jornet et al. (2014) analisaram a quantidade de ansiedade e medo sentidos antes, imediatamente após e uma semana após a extração dentária. Foram estudados 70 pacientes listados para extração dentária sob anestesia local. Os pacientes foram avaliados em 3 ocasiões consecutivas: imediatamente no pré-operatório, imediatamente no pós-operatório e 7 dias depois. A ansiedade de cada paciente foi medida usando o Inventário de Ansiedade Traço do Estado de Spielberger (versão em espanhol), a MDAS e o Enquete de Medo Dentário. Concluíram que ansiedade odontológica imediatamente após a extração do dente pode ser influenciada por técnicas operatórias (tipo de anestesia, duração da operação ou posição do dente extraído), mas a ansiedade 7 dias após a extração não parece ter esta mesma relação.

Fayad et al. (2017) avaliaram a frequência de ansiedade odontológica e sua relação com idade, sexo, nível educacional e consultas odontológicas anteriores entre pacientes atendidos nos ambulatórios da Faculdade de Odontologia da Universidade Al Jouf, Arábia Saudita. Fizeram parte do estudo 221 pacientes, com idades entre 21-50 anos. Um questionário composto pela MDAS foi usado para medir o nível de ansiedade odontológica. Pacientes mais jovens, do sexo feminino e pacientes com experiência odontológica anterior desagradável foram associados ao aumento do escore MDAS.

Acharya et al. (2018) realizaram um estudo transversal com 142 pacientes para determinar o nível de ansiedade de pacientes submetidos procedimentos cirúrgicos e seus

fatores associados. Utilizaram um questionário baseado na escada de ansiedade odontológica de Corah. Sessenta e nove por cento estavam se sentindo relaxados na sala de espera. Nove pacientes tinham medo de pessoas com roupa branca. Cerca de 17% relataram que tinham medo do som do aparelho dentário. Mais de 80% dos participantes esperavam melhor resultados de seus procedimentos odontológicos. Ao aguardar seu procedimento na sala de espera, cerca de 50% afirmaram sentir inquietação. Quase 56% sentiram desconforto enquanto esperavam na cadeira odontológica. Quase 70% dos casos tiveram escore menor que 7 ansiedade odontológica na escala, indicando baixa ansiedade para procedimentos odontológicos, 23,2% apresentaram ansiedade moderada com pontuação de 7 a 9 e 7% mostrou alta ansiedade ao pontuar 10 ou mais na pontuação de 15. As pontuações médias da escala de ansiedade odontológica não variaram de acordo com diferenças de idade e sexo. Embora o nível de ansiedade tenha sido baixo entre os casos submetidos ao procedimento cirúrgico oral, o ambiente e a cadeira odontológica podem aumentar a apreensão dos pacientes.

Sancak e Akal (2019) avaliaram o efeito das informações verbais, escritas e experiência cirúrgica prévia dos pacientes sobre sua ansiedade antes e após a exodontia do terceiro molar. Os autores concluíram que o fato de informar os pacientes adequadamente sobre o procedimento de exodontia de terceiros molares reduz a ansiedade pós-operatória.

Yakar et al. (2019) investigaram a frequência de ansiedade odontológica, os fatores que afetam a ansiedade odontológica e os efeitos da ansiedade odontológica na saúde bucal dos participantes. Foi realizado um estudo transversal de base hospitalar com 342 pacientes atendidos no ambulatório de um hospital terciário de odontologia. Níveis de ansiedade dental e traço de ansiedade dos participantes foram medidos usando as escalas MDAS e Escala do Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI). A ansiedade odontológica estava presente em 42,1% dos participantes. Quinze por cento dos participantes (n=52) tinham MDAS com 19 pontos ou mais. Foram detectados escores de ansiedade odontológica altos e estatisticamente significativos para os pacientes que são mulheres, donas de casa, que tiveram histórias de tratamentos odontológicos incômodos e dolorosos, que têm inclinações pessoais à ansiedade. Exames direcionados aos fatores que aumentam a ansiedade odontológica podem prevenir possíveis complicações e também, o risco dos pacientes relacionados à saúde bucal pode ser estimado com o auxílio deste tipo de exames.

Uma pessoa com dentofobia evita o tratamento odontológico, mesmo quando a dor nos dentes ou na cavidade oral excede seu medo. O medo e a ansiedade são os estados emocionais mais comuns vivenciados pelos pacientes em consultórios odontológicos. Furgala et al. (2021) tiveram como objetivo do seu estudo determinar as prováveis causas da odontofobia, quais

procedimentos os pacientes mais temem e o sentimento subjetivo de medo em uma escala de pontos. A pesquisa foi realizada na forma de questionário online anônimo e seu equivalente impresso. Seus resultados mostraram que a dor é o motivo mais comum para o medo de visitar um dentista, bem como a causa da dentofobia. A redução da dor pode afetar positivamente a frequência de visitas ao dentista, melhorando assim a condição da cavidade oral dos pacientes.

Pessoas ansiosas parecem exagerar a gravidade de experiências como ansiedade e dor. A ansiedade em relação aos procedimentos odontológicos é uma dificuldade comum que pode ser experimentada por pacientes odontológicos em todo o mundo. Yu et al. (2021) realizaram um estudo afim de descobrir a prevalência de ansiedade odontológica e seus fatores associados em pacientes adultos chineses. Foi realizado um estudo transversal com 183 pacientes odontológicos adultos com idade variando de 18 a 70 anos. Foram obtidos detalhes demográficos, primeira e mais recente consulta odontológica com experiência, o MDAS e a Escala Visual Analógica para Ansiedade (EVA). A maioria dos entrevistados era do sexo feminino (68,9%) e faixa etária de 30 a 45 anos. A pontuação total média para ansiedade odontológica no MDAS foi de 13,63. Oitenta por cento dos participantes sofriam de ansiedade odontológica moderada ou alta. A idade apresentou forte associação com a ansiedade odontológica entre os participantes. A experiência da primeira consulta odontológica, a frequência da consulta odontológica, a experiência odontológica mais recente, o tempo desde a última consulta odontológica e o adiamento da consulta odontológica estão fortemente associados ao escore MDAS. O escore MDAS mostrou ansiedade e fobia odontológicas significativas nos participantes. Identificar os pacientes com ansiedade odontológica o mais rápido possível é essencial para oferecer um melhor atendimento odontológico.

### 2.1.2 Ansiedade e percepção da dor

A dor pós-operatória pode ocorrer em até 40% dos pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais (JANSSEN et al., 2008). Pode estar diretamente relacionada a um histórico de traumas anteriores, ansiedade e estresse, e com isso, se tornar exacerbada (GARIP et al., 2004; CANAKÇI; CANAKÇI, 2007; GUZELDEMIR; TOYGAR; CILASUN, 2008; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011; ROBLEDA et al., 2014; REHBERG et al., 2017; CUI et al., 2018; LABASTE et al., 2019).

Dor e ansiedade envolvem uma combinação complexa de medo, apreensão, agitação e sensação de mal-estar associada a manifestações físicas (DUNN et al., 2018). O controle da dor e da ansiedade podem ser realizados por meio de várias técnicas, como a de anestesia local,

anestesia geral e sedação. Todos os três devem ser controlados de forma satisfatória durante o período perioperatório para permitir a conclusão segura e eficaz do procedimento cirúrgico (GARIP et al., 2004).

A dor pré-operatória foi associada à ansiedade odontológica, independentemente do sexo (DADALTI et al., 2021). Embora alguns autores relatam em seus estudos que mulheres com experiência anterior traumática e com menos idade podem ter um maior grau de ansiedade (DE JONGH; STOUTHARD; HOOGSTRATEN, 1991; GONZÁLEZ-LEMONNIER et al., 2011; FAYAD et al., 2017; YAKAR; KAYGUSUZ; PIRINÇCI, 2019; LABASTE et al., 2019; SIRIN, YILDIRIMTUR., 2020; XU, XIA, 2020; EL HAJJ et al., 2021).

No estudo de Seymour et al., em 1985, investigaram a dor sentida após a cirurgia de terceiro molar em 80 participantes durante um período pós-operatório de 7 dias. Os resultados mostraram que a dor pós-operatória foi de curta duração, atingindo sua intensidade máxima no pós-operatório imediato. Entretanto quase todos os participantes fizeram uso de analgésico em algum momento durante os 7 dias.

Klages et al. (2006) estudaram até que ponto a sensibilidade à ansiedade aumentou a dor esperada e experimentada, antes e durante tratamento odontológico, em pacientes com diferentes níveis de medo. Participaram do estudo 97 pacientes. Realizaram procedimentos restauradores. Foram usadas escalas para avaliar a ansiedade e dor. Concluíram que pacientes com medo odontológico podem amplificar a antecipação da dor quando expostos a situações mais críticas.

Lago-Méndez et al. (2009) avaliaram a influência do traço e da ansiedade odontológica na recuperação pós-operatória após cirurgia de terceiros molares inferiores e determinaram o efeito da ansiedade na duração da cirurgia. Para isso, realizaram um estudo prospectivo de 145 pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores. A ansiedade odontológica foi avaliada usando DAS, DFS e STAI. O traço de ansiedade foi medido com Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). A duração da cirurgia, dor pós-operatória, edema e trismo também foram registrados. Os pacientes com alto traço de ansiedade apresentaram mais dor e trismo, além de necessitar de tempos cirúrgicos mais longos e ter pior recuperação pós-operatória.

A sensibilidade à ansiedade refere-se ao medo de sintomas relacionados à ansiedade ou sensações corporais resultantes de crença de que tais sensações têm danos somáticos, consequências sociais ou psicológicas. Os pacientes odontológicos geralmente exacerbam as lembranças da dor do que relatam originalmente. Van Wijk et al. (2010) investigaram se a escala de ansiedade pode prever tanto a dor antecipada quanto a vivenciada e o estado e a

ansiedade-traço relacionados à remoção do terceiro molar. Concluíram que a sensibilidade à ansiedade não prediz a ansiedade e dor relacionadas à remoção de terceiros molares.

Indivíduos que se preocupam mais com a dor podem ter mais ansiedade odontológica, e provavelmente uma memória exagerada e previsão de dor dentária. McNeil et al. (2011) investigaram se a memória da ansiedade é exagerada de maneira semelhante à da dor, e se a ansiedade e a dor se assimilam na memória ao longo do tempo. Avaliaram uma amostra de 79 pacientes que se apresentaram para extração de emergência; a ansiedade e dor antes, durante e duas semanas após o procedimento foram avaliadas. Medidas do traço de ansiedade odontológica e medo da dor também foram coletadas. Todos os pacientes exageraram sua lembrança da dor do procedimento, mas apenas aqueles com alto traço de ansiedade odontológica exageraram sua lembrança de ansiedade. Pacientes altamente ansiosos relataram mais dor antes do procedimento e esperavam mais dor.

Pacientes ansiosos podem fazer maior uso de analgésico no pós-operatório (TORRES-LAGARES et al., 2014).

Para descobrir o efeito do nível de ansiedade pré-operatória na sensação de dor pós-operatória em pacientes parcialmente edêntulos submetidos a cirurgia implantes dentários, Dao et al. (2014) realizaram um estudo com 80 pacientes que foram submetidos a estas cirurgias. Para isto, os pacientes foram avaliados quanto ao nível de ansiedade pré-operatória usando os STAI e da MDAS antes das cirurgias de implante. A Escala Visual Analógica (EVA) e um Questionário de Intensidade da Dor Presente foram utilizados para avaliar a sensação de dor nos pacientes imediatamente após o procedimento cirúrgico. Foram encontradas correlações significativamente positivas entre a ansiedade pré-operatória com STAI-S e a DAS entre os pacientes. O escore de dor pós-operatória da EVA foi positivamente correlacionado com o escore de traço de ansiedade (STAI-S) e diferiu significativamente entre os seus diferentes grupos. Os autores concluíram que o nível de ansiedade pré-operatório estava associado à sensação de dor pós-operatória nos pacientes operados, e sugeriram que para o controle da ansiedade na prática clínica há necessidade de intervenção terapêutica pré-operatória com medicação ansiolítica.

Kyle et al. (2016) examinaram as contribuições relativas de diferentes variáveis na explicação da dor dental lembrada após a extração do dente. Os pacientes que se apresentaram para extração dentária, antes da extração, avaliaram sua dor dentária atual e estado de ansiedade, previsão de dor e estado de ansiedade durante a extração, depressão e medo dentário. Imediatamente após o procedimento e um mês depois, os pacientes avaliaram sua dor e estado de ansiedade durante a extração. Os pacientes que relataram mais depressão quando

entraram no consultório odontológico, relatando mais dor, mas todos os pacientes geralmente relataram menos dor durante a extração do que previram ou recordaram. Memória do estado de ansiedade e dor relatados durante a extração do dente, não depressão ou estado de ansiedade no momento da extração, foram fatores críticos na memória da dor associada ao procedimento. Em níveis mais altos de depressão, os pacientes com maior e menor medo odontológico não diferiram no relato de dor.

Lin et al. (2017) analisaram 35 artigos (abrangendo 47 grupos clínicos) que investigaram a ansiedade odontológica em um grupo clínico. Destacam o papel da ansiedade odontológica como um indicador geral de ansiedade e dor, em diferentes tipos de procedimentos dentários ou fases de tratamento.

Altan et al. (2019) avaliaram as correlações do uso de analgésicos no pós-operatório com catastrofização da dor e ansiedade em pacientes submetidos à remoção de um terceiro molar inferior impactado. Noventa e dois pacientes participaram do estudo. O índice de Pederson foi utilizado para determinar no pré-operatório a dificuldade de extração cirúrgica. Os pacientes foram orientados a anotar o número de analgésicos utilizados por 7 dias de pós-operatório. Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na Escala de Catastrofização da Dor (PCS): grupos de baixa e alta pontuação. Os resultados mostraram que o uso de analgésicos foi maior nas mulheres do que nos homens, mas sem diferença significativa. Os escores da Escala de Catastrofização da Dor foram maiores nas mulheres do que nos homens, mas sem diferença significativa. O uso de analgésicos foi maior em pacientes com catastrofização de dor alta do que naqueles com catastrofização de dor baixa, mas sem diferença significativa. Os escores do Inventário de Ansiedade Traço-Estado foram maiores nas mulheres do que nos homens, mas sem diferença significativa. No entanto, os escores do Inventário de Ansiedade Traço-estado foram significativamente maiores nas mulheres do que nos homens. O uso de analgésicos no pós-operatório pode ser maior em pacientes que catastrofizam a dor do que em outros. Os autores sugerem que conhecer as características catastróficas do paciente no pré-operatório contribuiria para o sucesso no manejo da dor e na seleção adequada de medicamentos.

Onwuka et al. (2020) quiseram determinar em seu estudo se a ansiedade odontológica pré-operatória tem algum papel significativo na percepção da dor pós-operatória após cirurgia de terceiros molares. Sessenta pacientes adultos que necessitaram de extração de terceiros molares inferiores impactados sob anestesia local fizeram parte da amostra. Cinco participantes foram perdidos no seguimento. A MDAS foi aplicada a cada participante na sala de espera antes da cirurgia. A EVA também foi entregue a cada participante para ser preenchida uma vez ao

dia aproximadamente no mesmo horário da cirurgia até 7 dias após a cirurgia. Dezenove participantes deste estudo apresentaram ansiedade odontológica moderada e seis participantes apresentaram ansiedade odontológica grave, com mais mulheres apresentando ansiedade odontológica moderada a grave. A correlação entre a percepção da dor em diferentes dias e a ansiedade odontológica não foi significativa. Os autores concluíram que ansiedade odontológica pré-operatória pode não influenciar significativamente a percepção da dor após a cirurgia de terceiros molares.

Veeraboina et al. (2020) avaliaram a associação do estado e traço de ansiedade com o estado de saúde bucal em pacientes odontológicos adultos. O estudo foi realizado com 456 pacientes adultos. Os níveis de ansiedade foram medidos pelo IDATE-S. O exame clínico foi feito usando o formulário de avaliação da pesquisa de Saúde Bucal Básica da OMS, 2013. Observou-se diferença significativa entre os sexos para a ansiedade total, com maior escore médio observado no sexo masculino do que no feminino. Os autores concluíram que o sexo, escolaridade e consultas odontológicas anteriores não mostraram associação significativa com ansiedade total, estado e traço de ansiedade. Da mesma forma, nenhum dos parâmetros orais mostrou qualquer associação significativa, exceto para o componente Dentes Cariados do CPOD com os níveis totais de ansiedade entre os sujeitos do estudo.

Conhecer o grau de ansiedade do paciente pode ajudar o dentista a decidir se deve usar pré-medicação ansiolítica ou anestesia local suplementar para garantir melhor controle da dor durante o tratamento endodôntico. Murillo-Benítez et al. (2020) investigaram se a ansiedade odontológica influencia a dor intraoperatória sentida pelos pacientes durante o tratamento endodôntico. Em um desenho transversal, foram incluídos 180 pacientes. Os níveis de ansiedade pré-operatórios foram avaliados usando STAI. A dor durante o tratamento do canal radicular foi avaliada usando a EVA. Os resultados mostraram que pacientes ansiosos tiveram duas vezes mais chances de sentir dor intraoperatória moderada ou intensa durante o tratamento do canal radicular.

Hosgor et al. (2021) avaliaram as correlações entre ansiedade e dor por pressão pré-operatória e dor pós-operatória e necessidade do uso de analgésicos em cirurgia de terceiros molares inferiores impactados. Foi realizado um estudo prospectivo com 60 pacientes. O IDATE-I, limiar de dor à pressão e escores de tolerância à dor à pressão foram medidos. Em 2, 4, 6, 12 e 24 horas e 6 dias após a cirurgia, os pacientes pontuaram sua dor na EVA e registraram o uso de analgésicos. Os resultados mostraram que não houve relação entre as avaliações de dor por pressão pré-operatória e dor pós-operatória. Também não houve relação observada

entre os escores de ansiedade pré-operatória e a dor pós-operatória. No entanto, houve correlação entre o tempo de operação e o total de medicamentos tomados.

Lima et al. (2021) determinaram a prevalência de ansiedade odontológica em escolares brasileiros e avaliaram a associação entre experiência anterior com o dentista e ansiedade e medo da dor. Foi realizado um estudo descritivo transversal em duas cidades do Brasil com 1191 escolares de 6 a 12 anos. Os dados foram coletados por meio de entrevista e exame clínico. As entrevistas seguiram o *Dental Anxiety Question* (DAQ), o *Fear of Dental Pain Questionnaire Short Form* (S-FDPQ) adaptado para crianças e algumas questões sociodemográficas. Os resultados mostraram que a ansiedade odontológica foi mais prevalente no grupo mais jovem, com maior prevalência de ansiedade moderada e grave. O grupo com ansiedade extrema apresentou maior prevalência de medo extremo, enquanto o grupo que não apresentou ansiedade apresentou maior prevalência de crianças com medo moderado da dor. As crianças que não visitaram o dentista apresentaram maior prevalência de medo e muito medo em comparação com aquelas que já passaram por atendimento odontológico. A prevalência de ansiedade intensa e medo extremo da dor foi maior no grupo de crianças do sexo feminino de 6 a 9 anos e com experiência de cárie. A experiência com o dentista foi associada a menos ansiedade e medo da dor. A idade da criança foi um fator determinante para mudanças no seu nível de ansiedade. A ansiedade odontológica severa influencia no medo da dor vivenciada pela criança.

Vários estudos mostram que o nível de ansiedade pré-operatório está associado à sensação de dor pós-operatória nos pacientes operados, e sugerem que para o controle da ansiedade na prática clínica há necessidade de intervenção terapêutica pré-operatória com medicação ansiolítica (VAN WIJK; HOOGSTATEN, 2005; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011; DAO et al., 2014; LÓPEZ-JORNET; CAMACHO-ALONSO; SANCHEZ-SILES, 2014; YILDIRIM et al., 2017).

## **2.2 Sedação consciente em odontologia**

A ansiedade odontológica pode interferir de forma negativa, tanto para o profissional quanto para o paciente. O seu controle é peça fundamental para o sucesso do tratamento. Orientar adequadamente o paciente sobre o procedimento que irá ser realizado com informações verbais e escritas parece contribuir no controle a ansiedade pós-operatória (SANCAK; AKAL, 2019).

Porém, existem casos que não é possível controlar o paciente pelas técnicas de manejo comportamentais, sendo necessário o uso de métodos de sedação consciente e profunda, com o uso de drogas orais, intravenosas ou gasosas (ABDULLAH, SHETA, NOOH, 2011; GOMES et al., 2017).

A odontofobia pode levar a danos irreparáveis à saúde bucal, como gengivite, periodontite, halitose, dor e muitas vezes ao isolamento social. Por possuir um perfil, geralmente, pouco colaborativo, a sedação pode ser a única solução para obter resultados que possam tratar efetivamente estes pacientes (ZOCCALI, et al., 2007; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011; BRAMANTI et al., 2013; DAO et al., 2014; WILSON et al., 2014; MENTO et al., 2014; VAN GEMERT-SCHRIKS, BILDT, 2017).

Conforme a *American Dental Association* (ADA) a sedação em odontologia é dividida em mínima (há uma pequena redução do nível de consciência, o paciente mantém a função cardiorrespiratória e responde adequadamente à estímulos físicos ou comandos verbais; pode ser produzida pela administração de drogas como os benzodiazepínicos ou da inalação da mistura de óxido nítrico (NO<sub>2</sub>) e oxigênio (O<sub>2</sub>), moderada (por ser realizada pela associação de vários agentes sedativos, administrados por via parenteral, a função cardiorrespiratória é geralmente mantida e o paciente responde aos comandos verbais isoladamente ou acompanhado por leve estimulação tátil) e sedação profunda (emprego de altas doses de sedativos, neste tipo ocorrendo perda de consciência induzida pelo fármaco, as funções neuromusculares, cardiorrespiratórias são alteradas, portanto, necessitam de assistência ventilatória para as vias áreas em ambiente hospitalar por profissionais habilitados) (ADA, 2012, ADA, 1999; ONG et al., 2004; EITHER et al., 2006; COGO et al., 2006; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007; ADA, 2012).

O profissional deve avaliar cada caso individualmente e saber classificar qual a indicação para cada um deles. A sedação consciente deve ser utilizada, por exemplo, em casos de pacientes com fobia odontológica e ansiedade, procedimentos traumáticos e longos, condições médicas agravadas pelo estresse, como angina, asma e epilepsia, crianças com mais de um ano de idade, indivíduos com deficiência mental, anestesia local ineficaz por qualquer motivo (ADA, 2012; SEBASTIANI; DYM; WOLF, 2016).

O paciente deverá comparecer acompanhado para realizar o procedimento com sedação mínima, pois não poderá dirigir sozinho no pós-operatório. O cirurgião deverá ter disponível um suprimento de oxigênio adequado, com calibração não sendo menor que 30%. Os sinais vitais (circulação, saturação do oxigênio, ventilação, pressão arterial) devem ser monitorados

no pré-operatório, transoperatório e pós-operatório. O paciente deverá permanecer no consultório até que possa deambular sem assistência. (ADA 2009; ADA, 2012).

A sedação consciente pré-operatória facilita a interação cirurgião-paciente permitindo maior tranquilidade na realização do ato operatório (SINGH et al. 2003; GORDAN et al., 2013; TYAGI; TYAGI; JAIN, 2013). Porém a sedação oral não garante que um paciente odontológico atingirá um estado de ansiólise ou que não cairá para níveis mais profundos de sedação. Uma vez que a sedação é um *continuum*, nem sempre é possível prever como um indivíduo responderá. O profissional deve ser capaz de realizar o diagnóstico correto de ansiedade ou fobia dentária (ARAÚJO, 2021).

Mesmo fazendo uso da sedação consciente, a maioria dos procedimentos odontológicos necessitam do uso de anestesia local. A função da sedação está mais relacionada ao controle do medo e ansiedade para obter cooperação durante o tratamento. Questões relacionadas à dor real geralmente se limitam à produzida pelas injeções de anestésico local ou, raramente, à extensão do procedimento (NATHAN, 1995; GARIP et al., 2004; BEDELOGLU et al., 2021).

Outra vantagem da sedação consciente é a redução de custos, uma vez que a anestesia geral ou sedação consciente moderada a profunda requerem a presença de médico anestesista, além de ser realizada em ambiente hospitalar (ADA, 1999; SINGH et al., 2003; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007).

Existem muitos fármacos seguros e eficazes disponíveis para realizar sedação consciente na odontologia. O cirurgião-dentista deve certificar-se das condições do paciente e se há indicação para sedação. Também é fundamental que o profissional tenha domínio e treinamento necessário para fornecer esse estado de consciência deprimida. É prudente limitar esse tipo de sedação à população de pacientes saudáveis (por exemplo, ASA I e II) e psicologicamente estáveis como forma de minimizar o risco. Para pacientes mais comprometidos clinicamente (ASA III e superior) pode ser necessário adiar tratamentos odontológicos eletivos até que o estado de saúde permita realizar o tratamento. Quando não há possibilidade de adiar o caso, é indicado que seja realizado o encaminhamento para alguém com mais experiência em sedação de pacientes clinicamente comprometidos. Embora a sedação consciente seja segura quando todas as precauções são seguidas, é imprescindível estar preparado para lidar com emergências inesperadas relacionadas à sedação (ADA, 2012; JACKSON, JOHNSON, 2002). Antes da escolha do fármaco para sedação mínima também é necessária uma avaliação cuidadosa das interações medicamentosas (SONG, YOU, 2021).

Após a administração de um medicamento ansiolítico a ansiedade pode reduzir significativamente em até 20 minutos (SHANMUGAAVEL et al., 2016).

Os benzodiazepínicos são a classe de medicamentos mais frequentemente utilizados, sendo o midazolam a principal escolha para induzir sedação moderada em procedimentos cirúrgicos odontológicos, por ser o mais seguro, ter início rápida de ação, excelente perfil de segurança, efeito de amnésia anterógrada e ansiólise dependente da dose (GERMANO et al., 2013; KAPUR et al., 2014; CORCUERA-FLORES et al., 2016; TROIANO et al., 2018; GULDIKEN; GURLER; DELILBASI, 2021).

Buscando comparar três protocolos de gerenciamento de ansiedade para a exodontia de terceiros molares utilizando midazolam, diazepam e óxido nitroso, Moraes et al. (2019) selecionaram 120 pacientes com níveis moderados a grave de ansiedade (de acordo com a DAS) e com indicação para exodontia dos sisos. Todas as 3 técnicas de sedação pré-operatória para pacientes ansiosos submetidos à exodontia de terceiros molares utilizadas foram eficazes no controle da ansiedade, porém resultou em pouco efeito sobre os sinais vitais e amnésia retrógrada.

Torun e Yüceer (2019) compararam os efeitos ansiolíticos da melatonina oral e do midazolam oral em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares. O estudo também buscou investigar os efeitos dessas drogas nas funções cognitivas e psicomotoras. Para isso, utilizaram o midazolam oral 0,2 mg/kg, melatonina oral 0,4 mg/kg ou um comprimido multivitamínico oral como placebo. A melatonina mostrou efeito ansiolítico suficiente na cirurgia de terceiros molares sem afetar as funções cognitivas e psicomotoras.

A sedação oral pode gerar conforto ao paciente e profissional quando há a necessidade de realizar procedimentos mais invasivos, principalmente quando se trata de pacientes ansiosos. Araújo et al. (2021) avaliaram por meio de uma revisão sistemática a eficácia e segurança da sedação oral em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos. Ensaio clínico randomizado (ECRs) compararam o uso oral de benzodiazepínicos e outros medicamentos com placebo ou outros agentes orais em pacientes adultos. Os desfechos primários incluíram os efeitos adversos e o nível de ansiedade. Os desfechos secundários incluíram sedação, satisfação com o tratamento, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio. Os revisores, independentemente e em pares, avaliaram cada citação quanto à elegibilidade, realizaram a extração de dados e avaliaram o risco de viés. Uma síntese narrativa dos dados foi fornecida. Vários ECRs avaliaram o uso de benzodiazepínicos e fitoterápicos. Encontraram boa satisfação com o tratamento após o uso de midazolam 7,5 mg ou clonidina 150 µg e redução da ansiedade com alprazolam. O midazolam 15 mg promoveu maior redução da ansiedade do que *Passiflora incarnata L.* 260 mg, enquanto *Valeriana officinalis* 100 mg e *Erythrina mulungu* 500 mg foram mais eficazes que placebo. Houve mais

relatos de efeitos adversos com midazolam 15 mg, Diazepam 15 mg e *V. officinalis* 100 mg promoveram menor alteração na frequência cardíaca e pressão arterial do que um placebo.

Buscando entender melhor sobre a satisfação do paciente com o procedimento utilizando sedação profunda, Hoshijima et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para comparar a satisfação dos pacientes submetidos à sedação profunda com aqueles submetidos à sedação leve/moderada durante procedimentos não cirúrgicos. Foram analisados 5 artigos que preencheram aos critérios de inclusão. A satisfação do paciente foi significativamente maior naqueles que receberam sedação profunda em comparação com sedação leve/moderada. Houve diferença significativa na saturação de oxigênio, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e tempo de procedimento conforme os procedimentos foram realizados sob sedação profunda ou leve/moderada. No entanto, o tempo de recuperação foi significativamente prolongado em pacientes sob sedação profunda.

### 2.2.1 Escala de Ramsay

Em 1974, Ramsay realizou um estudo padronizando os níveis de sedação. Trata-se de uma escala subjetiva que tem como objetivo controlar a sedação. Ela compreende valores (de 1 a 6) atribuídos pelo avaliador sobre a sedação alcançada no paciente, observando as respostas produzidas pelo mesmo, após estímulos: Grau 1 - Paciente ansioso, agitado; Grau 2 - Cooperativo, orientado, tranquilo; Grau 3 - Sonolento, atendendo aos comandos; Grau 4 - Dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso; Grau 5 - Dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso e Grau 6 - Dormindo, sem resposta.

Diversos estudos utilizam esta escala para avaliação da sedação e nível de consciência do paciente durante o procedimento odontológico (CAPUTO et al., 2011; SENEL et al., 2012; DHUVAD; KSHISAGAR; DHUVAD, 2014).

### 2.2.2 Sedação consciente e o controle da dor pós-operatória

A ansiedade geralmente está presente em grande parte dos pacientes odontológicos, e pode afetar negativamente o desfecho do tratamento (ILGUY et al., 2005; LÓPEZ-JORNET; CAMACHO-ALONSO; SANCHEZ-SILES, 2014; YILDIRIM et al., 2017). O medo e ansiedade estão diretamente relacionados à expectativa de dor, causando um grande número de absenteísmo destes pacientes ao consultório, sendo considerada até mesmo um problema de

saúde pública (CANAKÇI; CANAKÇI, 2007; WILSON et al., 2014; YILDIRIM et al., 2017; LIN et al., 2019; ALGHAREEB et al., 2022).

A dor é algo subjetivo que decorre de experiências individuais ao longo da vida. Podem ter relação com a predisposição genética, sexo e processos mentais como sentimentos e crenças. Quando não controlada ou suportada, pode prejudicar a qualidade de vida dos indivíduos (WIECH; PLONER; TRACEY, 2008; PALLER et al., 2009; LABASTE et al., 2019).

A exodontia de terceiros molares é um procedimento que pode levar a complicações, como edema e trismo, além de dor pós-operatória (MICHAELIDES; ZIS, 2019). A ansiedade e a dor estão intimamente relacionadas na medida em que a ansiedade leva a um aumento desta sensação da dor (CANAKÇI; CANAKÇI, 2007; GUZELDEMIR; TOYGAR; CILASUN, 2008; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011).

Dor e ansiedade envolvem uma combinação complexa de medo, apreensão, agitação e sensação de mal-estar associada a manifestações físicas. Então, o controle da dor, deve ser realizado por uma avaliação multidimensional, onde a participação do próprio paciente é essencial na avaliação da intensidade dos seus sintomas (DUNN et al., 2018).

Sanikop et al. (2011) relataram em sua pesquisa que os pacientes sentiam dor apenas durante o atendimento odontológico devido à ansiedade e porque já possuíam uma expectativa de sentirem dor.

Van Wijk e Hoogstraten (2005) afirmaram que pessoas ansiosas tendem a exagerar a intensidade de eventos aversivos como medo e dor, neste sentido, é sabido que níveis elevados de ansiedade podem mudar a percepção de dor, pela diminuição do limiar de sensibilidade de pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos odontológicos (GUZELDEMIR; TOYGAR; CILASUN, 2008; SANIKOP; AGRAWAL; PATIL, 2011).

No trabalho de Gupta et al. (2012) avaliaram a eficácia clínica de uma combinação de midazolam oral mais cetamina em baixa dose para reduzir a ansiedade durante a cirurgia e na prevenção da dor e edema pós-operatório após a extração de terceiros molares. Trinta pacientes que necessitaram de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores foram incluídos neste estudo. Antes da extração do dente do lado direito, uma combinação de midazolam oral e cetamina em baixa dose foi administrada ao paciente, enquanto esse protocolo não foi seguido para extração do dente do lado esquerdo. Os níveis de ansiedade foram verificados antes da cirurgia. A dor e o edema pós-operatórios e o conforto do paciente com e sem a pré-medicação foram comparados. Os autores concluíram que a pré-medicação com midazolam mais baixa dose de cetamina antes da extração cirúrgica de terceiros molares pode proporcionar ao paciente

um procedimento confortável e boa analgesia pós-operatória, com menos edema e significativamente menos dor.

O estudo de Eriksson e Tegelberg (2013) teve como objetivo comparar dois procedimentos de sedação, com e sem analgesia intravenosa, em cirurgias de terceiros molares no pós-operatório dor e o consumo de analgésicos. Em um procedimento randomizado, controlado e cego, 87 homens e mulheres com idades entre 18 e 44 anos foram divididos em dois grupos de tratamento: midazolam+tramadol (M+T), midazolam+soro fisiológico (M+S), e um controle grupo (C), sem medicação adicional. Após a remoção de um terceiro molar inferior, os pacientes registraram dor pós-operatória em EVA e consumo de analgésicos durante o primeiro dia após a cirurgia. Houve diferença significativa entre os grupos com relação ao tempo da primeira tomada do analgésico. O estudo não mostrou nenhuma redução significativa de dor pós-operatória.

Khader et al., 2015 examinaram se a ordem da administração dos sedativos (midazolam e fentanil) afetaria na percepção da dor e sinais vitais na exodontia de terceiros molares. Sessenta pacientes adultos participaram do estudo. Os sinais vitais não tiveram diferença estatística, assim como o escore da dor em 24 horas após a extração.

Bedeloglu, 2021 investigou os efeitos da sedação na dor pós-operatória e na satisfação do paciente em pacientes submetidos à extração de dentes do siso incluso sob sedação consciente com anestesia local *versus* anestesia local isolada. O estudo incluiu pacientes com idades entre 18 e 78 anos e foram divididos em dois grupos de acordo com a técnica anestésica utilizada para o procedimento: (i) anestesia local (grupo controle, n=71) e (ii) sedação consciente + anestesia local (grupo experimental, n=69). A dor pós-operatória foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA). Os resultados indicaram que os níveis de dor foram menores nos pacientes submetidos à extração do dente do siso sob sedação consciente com anestesia local em comparação aos pacientes submetidos apenas à anestesia local

Guldiken et al., 2021 investigaram as propriedades analgésicas e respiratórias de midazolam e dexmedetomidina em sedação consciente durante procedimentos de implante dentário e comparar essas duas drogas em termos de facilidade de uso e conforto na operação. Foi realizado um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado. Quarenta e três pacientes foram divididos em dois grupos randomizados para midazolam ou dexmedetomidina. A quantidade de agente sedativo utilizada, duração do procedimento, início da sedação, uso do mesmo agente sedativo adicional e ocorrência de dessaturação foram registrados. As variáveis hemodinâmicas e respiratórias (pressão arterial média, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e frequência respiratória) foram registradas a cada 10 minutos,

começando imediatamente antes da dose de ataque até o final do procedimento. Os pacientes preencheram uma escala Likert para sua satisfação, e a dor do paciente foi pontuada usando a escala numérica de classificação no pós-operatório. A quantidade de uso de analgésicos foi registrada e relatada. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião, e todas as gravações foram feitas por um técnico de anestesiologia; ambos foram cegos para a randomização. Os pacientes que receberam dexmedetomidina apresentaram menor dor, maior satisfação com o procedimento e menor dessaturação. O início da sedação foi mais rápido com midazolam. Por outro lado, o tempo médio de operação foi menor no grupo dexmedetomidina. Nenhuma diferença significativa foi encontrada para amnésia retrógrada e preferência de sedativo entre midazolam e dexmedetomidina.

#### 2.2.2.1 Escala Analógica Visual – EVA

A dor é considerada subjetiva e individual, difícil de ser mensurada. Embora existam diversas escalas eficazes e semelhantes em relação a resposta da dor, a escala analógica visual parece ter boa validade, por não ser limitada, oferecendo maior sensibilidade nos resultados (JENSEN; KAROLY; BRAVER, 1986).

Seymour et al, em 1983 mostraram que as escalas analógicas visuais fornecem um método confiável e sensível para registrar a dor dental pós-operatória após cirurgias odontológicas.

A EVA é uma linha de 100 mm (10 cm) de comprimento cujas extremidades representam os limites da dor, de ausente a severa. De maneira que zero representa nenhuma dor e cem a pior dor possível (JENSEN; KAROLY; BRAVER, 1986).

Buscando avaliar a percepção da dor dos pacientes durante o atendimento e a sua relação com a ansiedade odontológica, Sanikop et al. (2011), avaliaram cem pacientes quanto a dor pós-operatória com uma escala visual analógica (EVA) e um questionário de Ansiedade com 7 perguntas. A pontuação média para a EVA foi de  $17,3 \pm 13,8$ . O escore médio de ansiedade foi de  $11,66 \pm 4,17$ , e foi significativamente maior em mulheres. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos etários. Alguns pacientes relataram dor apenas durante o atendimento, porque estavam ansiosos e tinham uma expectativa de sentirem dor, sendo que as mulheres brancas se mostraram mais ansiosas do que os homens. Assim, os autores concluíram que os odontólogos devem procurar reduzir a ansiedade relacionada ao tratamento não somente para ter sucesso e completar o objetivo do tratamento, mas para manter o atendimento em todas as consultas de retorno.

Barbalho et al., 2017, avaliaram o efeito da co-administração da dexametasona 8 mg e nimesulida 100 mg administrados 1 h antes das cirurgias de terceiro molar. Para isso, realizaram um estudo prospectivo, randomizado, triplo-cego, um ensaio clínico tipo *split-mouth*. Participaram do estudo, 40 pacientes com idade entre 18 e 40 anos. Os pacientes foram randomizados e divididos em dois grupos: dexametasona + placebo (grupo A) e dexametasona + nimesulida (grupo B). Foram avaliados: dor (EVA), número total de analgésicos de escape tomados, tempo para a tomada da medicação analgésica de escape, edema, trismo e satisfação do paciente frente aos grupos empregados. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os grupos com relação à dor nas 2, 4 e 12 pós-operatórias e no número total de analgésicos de escape consumidos, sendo que o grupo dexametasona + nimesulida mostrou-se melhor. A pesquisa mostrou que a dexametasona associada a nimesulida diminuiu a necessidade do uso da medicação analgésica de escape após a cirurgia de terceiros molares.

### 2.2.3. Sedação consciente e sinais vitais

Procedimentos mais invasivos e que levam a ansiedade e dor podem aumentar a liberação de adrenalina (uma catecolamina) pelo o sistema nervoso autônomo, podendo contribuir para a alteração dos sinais vitais (FARAH et al., 2019) como agitação, hiperventilação, palidez, sudorese, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca (KUNUSOTH et al., 2019).

Os sinais vitais devem ser monitorados durante a prática odontológica podendo obter informações importantes sobre o estado do paciente, diminuindo riscos quando são submetidos a cirurgias orais (ARRIGONI; LAMBRECHT; FILIPPI, 2005).

Quando é necessário o uso de medicações de controle da ansiedade antes do procedimento em consultório dentário, é preciso realizar uma anamnese completa, aferição dos sinais vitais, bem como também verificar por qual procedimento este paciente irá se submeter. Outro ponto importante é saber os limites inerentes da sedação oral devido a farmacocinética da medicação. Na sedação consciente, as intervenções medicamentosas devem ter uma margem de segurança para que essa consciência não seja perdida (ADA, 2012; ARAUJO et al., 2021). Ao identificar e controlar estes indicadores fisiológicos o profissional pode garantir um tratamento mais seguro, tanto para o profissional quanto para o paciente (COSTA et al., 2012).

Alguns procedimentos, como a anestesia em odontologia, podem desencadear medo e diminuir o limiar de dor (PALMA et al., 2005). Porém, podem também provocar alterações nos sinais vitais, correndo risco de complicações. O estresse ao paciente causado por pequenas cirurgias orais faz com que catecolaminas endógenas (adrenalina e noradrenalina) sejam

liberadas de seu sítio de origem em quantidade 40 vezes maior que a adrenalina presente no tubo de anestésico local (ALEMANY- MARTÍNEZ et al., 2008).

Chaia et al. (2002) afirmam em seu estudo que o estado emocional alterado pode levar a redução da tolerância à dor, elevando a ansiedade. Com isso é necessário garantir o conforto e segurança do paciente para que fique menos apreensivo é mais eficaz do que ter que intervir em alguma possível variação hemodinâmica durante o procedimento cirúrgico.

Costa et al. (2012) mostraram que desconforto do paciente durante o procedimento cirúrgico pode levar a mudanças comportamentais e fisiológicas.

O uso de sedação oral pode interferir nos sinais vitais do paciente, como frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória. Lowe e Brook, em 1991 avaliaram a saturação de oxigênio durante a remoção do terceiro molar. Foram avaliados noventa e seis pacientes. Metade recebeu anestésico local e outra metade anestésico e midazolam endovenoso. Os que receberam sedação com midazolam tiveram maior queda na saturação. Dez pacientes que receberam anestésicos apenas tiveram saturação entre 93-89%. Segundo os autores, todos os pacientes que se submetem a exodontia de terceiro molar podem sofrer hipóxia.

Garip et al. (2007) relatam que as alterações na pressão arterial após uso do midazolam foram mínimas, ocorrendo leve diminuição após a administração da medicação. Comparado com os valores pré-operatórios, a pressão arterial foi reduzida sutilmente, algo já esperado após sedação com esta droga.

Buscando determinar as alterações hemodinâmicas em pacientes saudáveis durante a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores e avaliar se essas variações são atribuíveis à ansiedade e dor do paciente durante o procedimento cirúrgico, Alemany-Martínez et al. (2008) realizaram um estudo prospectivo de 80 indivíduos com sinais vitais dentro da normalidade, com idade média de 27 anos, com indicação para extração cirúrgica dos terceiros molares inferiores. A anestesia local foi composta por articaína 4% com vasoconstritor (adrenalina 1:100.000). Os seguintes parâmetros foram monitorados em cada uma das intervenções cirúrgicas: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Por fim, foram realizados testes de ansiedade do paciente (DAS e Escala de Medo Dental de *Kleinknecht*). Os resultados desta pesquisa mostraram que pacientes do sexo feminino apresentaram maiores níveis de ansiedade. Os pacientes mais ansiosos apresentaram os menores valores de PA e a maior FC, embora as diferenças não tenham alcançado significância estatística. As variações da PA e FC durante a extração cirúrgica dos molares estavam dentro dos limites normais. No caso da PA, não foram registradas alterações significativas; os maiores valores médios de PAS e PAD foram observados no momento da ostectomia e/ou

seccionamento do dente. Os menores valores de FC foram registrados na linha de base, antes do início do procedimento cirúrgico, enquanto os maiores valores foram obtidos durante a incisão e elevação do retalho. Os valores de SpO<sub>2</sub> não mostraram alterações significativas e foram menores no início do procedimento cirúrgico. A maioria das alterações cardiovasculares induzidas pela extração cirúrgica de molares estavam dentro da normalidade, considerando a ansiedade e o estresse induzidos pela cirurgia. Julga-se essencial evitar a dor e minimizar a ansiedade do paciente para garantir uma prática clínica segura.

Frölich et al. (2011) estudaram, por meio de um estudo prospectivo, randomizado, simples-cego, controlado e placebo, o efeito da sedação intravenosa na pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória para determinar se os sedativos IV diferem em relação ao seu efeito na PA, FC e FR. Sessenta voluntários saudáveis estado físico ASA 1 foram analisados. Os indivíduos foram randomizados para receber, em doses crescentes, um dos três sedativos IV: propofol, midazolam ou dexmedetomidina; ou controle salino. Foi realizado o registro da pressão arterial (sistólica, diastólica), FC e FR. O estudo teve como resultado principal uma redução significativa da PA dependente da dose ocorreu com dexmedetomidina e, em menor grau, com propofol; e houve boa concordância das concentrações de drogas previstas versus medidas para todos os sedativos. A PA e a FC dos participantes que receberam midazolam apresentaram alterações significativas.

González-Lemonnier et al. (2011) determinaram as alterações hemodinâmicas e ventilatórias durante a cirurgia de implante com sedação consciente intravenosa e analisaram se a ansiedade pré-operatória, sexo ou idade influenciam esses parâmetros. Foi realizado por meio de um estudo prospectivo entre maio de 2004 e fevereiro de 2007, em 102 pacientes tratados com implantes dentários sob anestesia local e sedação intravenosa consciente. Os pacientes preencheram um questionário antes da cirurgia para avaliar a ansiedade odontológica pré-operatória usando a escala de Corah. As alterações hemodinâmicas e ventilatórias foram avaliadas. Esses valores foram coletados em 5 pontos durante a cirurgia; antes do início da operação (valor basal), durante a injeção do anestésico local, no momento da incisão e levantamento de um retalho mucoperiosteal, durante a colocação do implante e, finalmente, na sutura. A sedação consciente intravenosa foi administrada entre o valor basal e a injeção do anestésico local. Os resultados mostraram maiores PAS e PAD foram registrados na linha de base e na sutura. A maior FC foi registrada no momento da incisão e elevação do retalho mucoperiosteal; a menor SpO<sub>2</sub> foi registrada na injeção do anestésico local. Não houve relação entre valores hemodinâmicos e ventilatórios e ansiedade pré-operatória ou sexo. Quanto maior a idade maior a foi pressão sistólica e menor SpO<sub>2</sub>, sendo essas diferenças estatisticamente

significativas. Grande parte das alterações cardiovasculares e ventilatórias induzidas pela cirurgia de implante com sedação consciente intravenosa estavam dentro da normalidade. O midazolam com fentanil não produz alterações hemodinâmicas e ventilatórias importantes, sendo uma boa associação para sedação consciente intravenosa em cirurgia de implante dentário.

Dhuvad et al. (2014) relataram que o midazolam produz maior diminuição da pressão arterial quando comparado com pacientes que não tomam a medicação, podendo causar também alterações no batimento cardíaco e na saturação de oxigênio.

Segundo De Moraes et al. (2015), o midazolam pode levar à essas leves alterações pois este fármaco tem efeito depressor sobre a resposta simpática, que determina uma diminuição na resistência vascular sistêmica, vasodilatação e contratilidade do miocárdio, levando à hipotensão. Neste estudo, os autores compararam as alterações hemodinâmicas com o uso de midazolam 7,5 mg e diazepam 10,0 mg durante a remoção cirúrgica de terceiros molares posicionados simetricamente. Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, envolvendo 120 pacientes divididos em três grupos: Grupo 1 (diazepam e placebo), Grupo 2 (midazolam e placebo) e Grupo 3 (diazepam e midazolam). Cada sujeito foi submetido a duas cirurgias em ocasiões separadas sob anestesia local. Os seguintes parâmetros foram avaliados em cinco momentos diferentes: pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM, respectivamente); FC; SpO<sub>2</sub>; produto de taxa de pressão (RPP); e quociente de taxa de pressão (PRQ). Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas em relação à frequência cardíaca em T2 e T3 ( $p < 0,005$ ) no Grupo 2, com maior frequência ocorrendo durante a administração de midazolam. Além disso, diferenças significativas no produto da taxa de pressão foram encontradas em T2, T3 e T4 neste grupo, com valores mais altos também ocorrendo durante a administração de midazolam. No Grupo 3, foram encontradas diferenças significativas na pressão arterial diastólica em T3 e T4, com valores mais elevados ocorrendo durante a administração de diazepam, enquanto uma maior frequência cardíaca ocorreu em T3 com midazolam. Midazolam 7,5 mg e diazepam 10,0 mg exercem influência em alguns parâmetros hemodinâmicos sem alterações clínicas perceptíveis em pacientes saudáveis submetidos à cirurgia de terceiros molares inferiores.

Joshi et al. (2016) avaliaram e monitoraram as alterações nos parâmetros vitais dos pacientes durante a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores retidos. Foram selecionados sessenta pacientes aleatoriamente. Trinta receberam uma dose única pré-operatória de 0,5 mg de alprazolam por via oral como pré-medicação anestésica (grupo teste), enquanto os outros trinta foram tratados sem qualquer pré-medicação (grupo controle).

Verificou-se que a pressão arterial sistólica média durante a remoção cirúrgica do terceiro molar mandibular retido foi aumentada no grupo controle e exibiu uma variação mínima no grupo de teste. Além do que o uso pré-operatório de alprazolam 0,5 mg reduziu a ansiedade e aumentou a cooperação do paciente e eficiência do cirurgião. O uso de alprazolam como pré-medicação antes da remoção cirúrgica de terceiros molares mandibulares retidos resultou na estabilidade dos parâmetros vitais, reduzindo sua variação durante a cirurgia, secundários à diminuição da ansiedade do paciente.

Afim de avaliar a intensidade e o curso da ansiedade durante as cirurgias de terceiro molar, Hollander et al. (2016) realizaram um estudo com 48 pacientes, com idade média de 25 anos e que tiveram terceiros molares removidos cirurgicamente sob anestesia local. A frequência cardíaca foi monitorada continuamente durante o tratamento como medida de ansiedade. A ansiedade pré-operatória foi avaliada com a MDAS, quando na sala de espera, sentado na cadeira odontologia, durante a aplicação de anestesia local, durante a colocação dos campos cirúrgicos, tempo de intervalo entre os procedimentos, incisão, alveolotomia, remoção do terceiro molar, sutura, e no final do procedimento. As frequências cardíacas mais baixas foram registradas na sala de espera, na cadeira odontológica, durante a anestesia, ao colocar os campos cirúrgicos, durante a sutura e no final do procedimento. Os valores mais altos foram obtidos durante o tempo de intervalo entre os procedimentos, incisão e alveolotomia. Os autores concluíram que a intensidade e o curso da ansiedade têm um padrão específico durante a cirurgia do terceiro molar, com níveis mais baixos de ansiedade antes da cirurgia e no pós-operatório imediato e os níveis mais altos durante o tempo entre os procedimentos e durante o momento da cirurgia.

Watanabe et al. (2016), relataram que alguns pacientes desenvolvem uma hipertensão transitória antes do tratamento odontológico como resultado da ansiedade e do estresse. O midazolam pode ser uma opção eficaz para o controle desse tipo de hipertensão transitória. Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado, com uma dose baixa dose de midazolam na finalidade de diminuir a pressão arterial em pacientes odontológicos em um nível aceitável sem sedação excessiva. Os pacientes foram randomizados em um grupo experimental – midazolam e um grupo controle de solução salina fisiológica por via intravenosa. A pressão sanguínea, frequência cardíaca, nível de ansiedade e quantidade de sedação foi medida antes e após a administração de midazolam. Após a administração, a pressão arterial no grupo experimental diminuiu significativamente para níveis clinicamente aceitáveis em comparação ao grupo controle. O nível de ansiedade no grupo experimental também foi significativamente menor do que no grupo controle. Estes resultados sugerem que a administração de uma baixa

dose de midazolam estabiliza pressão arterial sanguínea de pacientes odontológicos que possa apresentar uma hipertensão transitória durante as exodontias.

Dantas et al., 2017 avaliaram as possíveis alterações dos sinais vitais que ocorreram durante a extração cirúrgica dos terceiros molares, sob anestesia local, com vasoconstritor (mepivacaína e articaína associadas à adrenalina). Além disso, também foram avaliados o grau de ansiedade e medo e sua possível relação com as alterações dos sinais vitais, como parte das alterações hemodinâmicas. Não houve alteração significativa na saturação nem na frequência cardíaca. A pressão arterial apresentou variações significantes nos tempos aferidos para os dois anestésicos, entretanto a mepivacaína resultou em maior tempo de pós-operatório para o restabelecimento da pressão arterial. Os pacientes com muita ou moderada ansiedade e alto índice de medo foram os que tiveram correlações positivas com os maiores números pressóricos aferidos. Concluíram que a ansiedade e medo influenciam diretamente no aumento da pressão arterial.

Para determinar a influência do perfil psicológico sobre as alterações hemodinâmicas em pacientes submetidos à remoção cirúrgica dos terceiros molares, sob sedação intravenosa, González-Martínez et al. (2017) avaliaram o efeito na ansiedade dos pacientes e na recuperação pós-operatória. Foi realizado um estudo prospectivo de 100 pacientes que foram submetidos a exodontias de todos os terceiros molares sob sedação intravenosa (midazolam+fentanil+propofol). Os pacientes foram monitorados em diferentes momentos durante as intervenções cirúrgicas: PAS, PAD, SpO<sub>2</sub> e FC. A posição e a profundidade da impaction do dente (classificação de Pell e Gregory e de Winter), duração da cirurgia e técnica cirúrgica também foram registradas. Os escores de dor foram mensurados na semana após a intervenção cirúrgica e medido usando EVA. Os níveis de ansiedade dos pacientes pré-operatórios foram significativamente maiores em pacientes com transtornos psicológicos. A dor pós-operatória diminuiu significativamente desde o primeiro dia até o sétimo dia em pacientes saudáveis, mas não em pacientes com condições psicológicas alteradas. No entanto, as alterações hemodinâmicas não foram correlacionadas com o comprometimento psicológico e não houve diferenças estatisticamente significativas com relação aos efeitos hemodinâmicos. A sedação intravenosa permitiu o controle de alterações hemodinâmicas em todos os pacientes, independentemente do seu perfil psicológico. Os autores afirmam que pacientes com sofrimento psíquicos apresentaram níveis mais elevados de ansiedade odontológica e dor pós-operatória.

Wang et al. (2017) avaliaram se a sedação intravenosa de midazolam com propofol com infusão alvo-controlada (ICT) durante a extração de terceiros molares inferiores influencia a

ansiedade perioperatória dos pacientes. Os participantes tinham indicação para extração de terceiros molares inferiores. Eles foram divididos em grupo sedação intravenosa (IVS) e grupo anestesia local (AL) com base na sedação intravenosa planejada. Cada grupo foi dividido em dois subgrupos de acordo com a pontuação geral da escala de ansiedade na visita inicial: IVS-I, LA-I (SAI: 38-50) e IVS-II, LA-II (SAI: 51-80). A ansiedade antes e após a cirurgia foi avaliada pelos escores do SAI na visita inicial (T1), antes da cirurgia (T2) e 7 dias após a cirurgia (T3). A ansiedade durante a cirurgia foi avaliada pelos escores de FC, PA e EVA. Não houve diferenças significativas no SAI em T1, T2 e T3 nos dois grupos. A frequência cardíaca, pressão arterial e escores de dor EVA do grupo IVS foram significativamente menores do que os do grupo AL durante a cirurgia. A sedação intravenosa com midazolam e propofol TCI foi eficaz na ansiedade dos pacientes durante a extração de terceiros molares, o que tornou os pacientes mais confortáveis e sua frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio mais estáveis durante a cirurgia. Mas não houve diferenças significativas na ansiedade dos pacientes na visita inicial (T1), antes da cirurgia (T2) e 7 dias após a cirurgia (T3) de acordo com os escores do SAI nos dois grupos.

Blumer et al. (2018) examinaram se as alterações na saturação do oxigênio e frequência cardíaca de pacientes pediátricos durante a sedação consciente com midazolam e óxido nitroso estão associadas ao comportamento da criança, dose do midazolam, tipo e duração do tratamento e parâmetros demográficos. Foi realizado um estudo de forma prospectiva revisando prontuários de pacientes pediátricos com idade entre 2,5-12,5 submetidos à sedação consciente para tratamento odontológico com midazolam (com ou sem óxido nitroso). Os autores concluíram que o mau comportamento dos pacientes pediátricos não afeta a saturação de oxigênio, mas aumenta a pulsação das crianças sob sedação com midazolam e óxido nitroso.

No estudo de Mozafar et al., 2018, comparando a eficácia do óxido nitroso com midazolam e óxido nitroso com prometazina, em tratamento odontológico de crianças não cooperativas, a saturação de oxigênio e frequência cardíaca se mantiveram dentro dos padrões de normalidade em ambos os grupos. Embora no grupo midazolam, as crianças se apresentavam mais sedadas em comparação aos outros grupos.

Gadve et al. (2018) determinaram em seu estudo, as alterações hemodinâmicas em pacientes saudáveis durante a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores e também se essas variações são atribuíveis à ansiedade e dor do paciente durante o procedimento cirúrgico. Sessenta pacientes saudáveis foram avaliados (i) para determinar as alterações hemodinâmicas (pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD], FC e SpO<sub>2</sub> em nove ocasiões: antes de iniciar o procedimento cirúrgico, 1 min e 4 minutos após a injeção do

anestésico local, durante a incisão, no momento da ostectomia, na finalização da remoção do dente, no início e finalização da sutura e, finalmente, após a finalização da cirurgia e (ii) avaliar se essas variações são atribuídas à ansiedade e dor do paciente durante o procedimento cirúrgico. As variáveis hemodinâmicas foram comparadas entre os sexos e em diferentes momentos por meio de análise de variância de duas vias para medidas repetidas. Os resultados mostraram que PAS e PAD apresentaram alterações significativas; o maior valor foi registrado no momento da ostectomia/seccionamento do dente. A FC máxima foi observada 4 minutos após a injeção do anestésico local e a FC mais baixa foi registrada após a finalização da exodontia, ou seja, durante a sutura. Nas mulheres, a FC média aumentou significativamente. Os autores sugerem que a ansiedade odontológica impacta o efeito da aplicação da anestesia local na pressão arterial e está significativamente associada ao aumento da FC.

Lobb et al. (2018) investigaram os efeitos da ordem de administração quando um medicamento sedativo (midazolam) e um analgésico opioide (fentanil) são aplicados para sedação intravenosa (IV) moderada em odontologia. Foi realizada uma revisão retrospectiva de prontuários em uma clínica odontológica durante sua transição de um protocolo de midazolam para um protocolo de fentanil para procedimentos odontológicos que requerem sedação IV moderada. Parâmetros fisiológicos, tempos de administração de drogas, tempos de recuperação do paciente, dosagens de drogas e recordação e satisfação do paciente foram investigados. Um total de 76 prontuários (40 primeiras administrações de midazolam e 36 primeiras administrações de fentanil) foram utilizados na análise. A administração de midazolam primeiro resultou em uma redução média de 4,38 minutos (52%) nos tempos de administração e uma diminuição na lembrança do procedimento imediatamente após o procedimento e 24 a 48 horas depois. Administrar fentanil primeiro exigiu uma média de 2,43 mg (29%) menos midazolam. Não foram encontradas diferenças significativas para alteração nos sinais vitais, níveis mínimos de saturação de oxigênio, tempos de recuperação e satisfação do paciente. Os níveis de saturação de oxigênio não caíram abaixo de 90% para nenhum dos grupos; no entanto, 5 casos no grupo de fentanil-primeiro caíram para entre 90% e 92%, em comparação com 0 casos no grupo de midazolam-primeiro. Concluiu-se que a ordem de administração de fentanil e midazolam pode ter efeitos diferentes nos pacientes e na sedação.

Yamamoto et al. (2018) sugeriram que propofol, quando combinado com midazolam, minimiza os efeitos cardiovasculares em comparação com propofol sozinho quando usado para suprimir o reflexo de vômito em pacientes durante tratamento odontológico sob sedação intravenosa.

No estudo de De Moraes et al. (2019) a pressão apresentou diferença após 15 minutos de sedação com óxido nitroso. A oximetria e frequência cardíaca não mostraram alterações significativas. Porém, foi encontrada uma diferença ao comparar a saturação de oxigênio entre os períodos experimentais para óxido nitroso.

Salma et al. (2019) avaliaram a magnitude das alterações dos sinais vitais durante três diferentes tratamentos odontológicos. Foi realizado um ensaio clínico prospectivo longitudinal cruzado. Três procedimentos odontológicos foram realizados em cada participante: raspagem supra gengival, restauração dentária sob anestesia local (AL) e exodontia sob AL. Os parâmetros físicos foram avaliados em cada momento. Três medidas repetidas de cada parâmetro foram registradas em 3 fases de cada procedimento. Foram realizadas 150 intervenções odontológicas em 50 pacientes. O escalonamento causou aumento estatisticamente significativo da BT, FR e SpO<sub>2</sub> e redução da FC. O tratamento restaurador causou um aumento estatisticamente significativo da SpO<sub>2</sub> durante o AL. A exodontia causou um aumento estatisticamente significativo de BT, FR, PAS (durante o procedimento) e SpO<sub>2</sub> (durante AL). A raspagem e o tratamento restaurador não tiveram impacto significativo na frequência cardíaca. A frequência respiratória pode aumentar temporariamente durante a injeção de AL e alguns procedimentos odontológicos, especialmente exodontia. O aumento da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca durante a exodontia foi tolerado por pacientes saudáveis.

Sivasubramani et al. (2019) compararam a eficácia entre midazolam e dexmedetomidina em relação aos parâmetros vitais, escore de sedação, escore de dor, julgamento cognitivo e amnésia pós-operatória ao evento em sedação consciente para procedimento cirúrgico oral menor. Selecionaram uma amostra de 30 pacientes em cada grupo: Grupo M (midazolam) e Grupo D (dexmedetomidina). A frequência cardíaca média (FC) e as medidas de pressão arterial sistólica e diastólica foram significativamente maiores no Grupo M após o 20º min quando comparado ao Grupo D. Os escores de dor na EVA não foram estatisticamente significantes entre os dois durante o procedimento, mas no momento da alta foram encontrados escores EVA estatisticamente significantes entre os dois grupos. O grupo de pacientes com dexmedetomidina apresentou redução da pressão arterial e da FC. Não foram observadas diferenças significativas na saturação de oxigênio ou na frequência respiratória entre as duas drogas. Os pacientes tiveram melhor sedação, analgesia, menor comprometimento cognitivo e amnésia no grupo dexmedetomidina.

A remoção cirúrgica de um terceiro molar impactado pode causar ansiedade ao paciente. Tal ansiedade e o uso de drogas vasoconstritoras e anestésicos locais, por sua vez, podem

induzir variações hemodinâmicas durante a operação. Tarazona-Álvarez et al. (2019) realizaram um estudo feito das variações nos parâmetros hemodinâmicos e sua correlação com o sexo do paciente e ansiedade durante a remoção cirúrgica de um terceiro molar inferior impactado. Foi realizado um estudo prospectivo com a inclusão de 125 pacientes (idade média de 24,9 anos). A anestesia foi administrada na forma de articaína a 4% e adrenalina 1:200.000 para remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores impactados. Os resultados mostraram que as mulheres experimentaram maior ansiedade do que os homens. A pressão arterial sistólica apresentou poucas alterações – os valores máximo e mínimo foram registrados no momento da incisão e na sutura, respectivamente. Pressão diastólica, por sua vez, apresentou valores máximos e mínimos antes do início da cirurgia e durante a extração, respectivamente, enquanto a frequência cardíaca mostrou-se máxima durante a incisão e mínima na sutura. As diferenças na sistólica e pressão arterial diastólica e frequência cardíaca, entre homens e mulheres, e entre pacientes com e sem ansiedade, não atingiu significância estatística. O fato de serem pacientes jovens pode contribuir para explicar a ausência de alterações hemodinâmicas significativas.

No artigo de Vasakova et al. (2020) descreveram o efeito do midazolam administrado a crianças durante o tratamento odontológico sobre seus sinais vitais e monitoraram as mudanças no comportamento das crianças. Descreveram valores de sinais vitais e comportamento em 418 sedações realizadas em 272 crianças entre 1 e 12 anos de idade. Para alcançar os seguintes resultados, usaram dados de 272 todas as sedações de primeira vez. Após a administração de midazolam, a pressão arterial e a saturação de oxigênio no sangue diminuíram em valores que não eram clinicamente significativos. A frequência cardíaca aumentou, com os valores ficando dentro dos limites da faixa fisiológica. A relutância da criança em receber midazolam é um preditor de comportamento perturbador durante a sedação; 1,8% de todos os casos de sedação mostraram reações paradoxais. A administração de midazolam na dose de 0,5 mg por 1 kg de peso corporal da criança foi considerada segura e pode ser recomendada para tratamento odontológico em odontopediatria.

Araújo et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática que demonstrou que o Midazolam promove maior sedação, como também maiores efeitos adversos, citando grande sonolência, tontura, excitabilidade e mudanças nos sinais vitais. A medicina fitoterápica promoveu menores diferenças na pressão arterial e frequência cardíaca e respiratória.

Omran et al. (2021) compararam as alterações da função cardíaca, induzidas após sedação com midazolam ou dexmedetomidina, por meio de ressonância magnética cardíaca (RM). Trinta voluntários foram randomizados em dois grupos: 15 participantes do grupo midazolam (MID) e 15 participantes do grupo dexmedetomidina (DEX). Todos os participantes

foram submetidos a uma RM cardíaca de uma sessão antes e após o início da sedação. Os seguintes parâmetros foram registrados: volume sistólico dos ventrículos esquerdo e direito (Ao-vol e Pul-vol resp.) e velocidade máxima de fluxo através da valva mitral durante a diástole precoce (E-diast) e tardia (L-diast). Um monitor registrou valores de pressão arterial média (PAM), pulso (P) e SpO<sub>2</sub> em intervalos de 5 minutos. A dexmedetomidina levou a uma diminuição estatisticamente significativa em Ao-vol e Pul-vol, enquanto o midazolam diminuiu E-diast, Ao-vol e Pul- vol. O enchimento diastólico tardio não foi influenciado pela técnica de sedação. Os dois regimes de sedação pioraram a função sistólica de ambos os ventrículos. Além disso, o midazolam atenuou o enchimento diastólico precoce do ventrículo esquerdo.

#### 2.2.4. Sedação consciente e amnésia anterógrada

Um dos efeitos colaterais que os benzodiazepínicos podem causar é a amnésia anterógrada, caracterizada pelo esquecimento de episódios ocorridos durante o tratamento, evitando a construção de memórias negativas referentes ao procedimento cirúrgico. Este fato pode explicar a relação positiva e direta com a percepção da dor pós-operatória, pois se indivíduos ansiosos não lembram especificamente dos fatos ocorridos, os benzodiazepínicos, então, conseguem ter um efeito no componente afetivo-emocional da dor (ONG et al., 2005).

A amnésia anterógrada é um dos efeitos do midazolam que limita a recordação de eventos após a administração do fármaco (LUYK et al., 1987). Prejudica a aquisição de novas informações na memória episódica e interrompe a transferência de informações da memória de curto para longo prazo, mas não tem efeitos deletérios na retenção ou recuperação de informações que foram armazenadas anteriormente. Possui esse efeito tanto quando administrado por via intravenosa, por via intramuscular ou por via oral. Já a amnésia retrógrada é a incapacidade de recordar informações obtidas antes do início da perda de memória. Geralmente ocorre após alguma lesão nas áreas de o cérebro responsáveis pela memória declarativa ou episódica, ou ambos, embora isso seja raro. Outra causa é a hipoxia que pode resultar de afogamento, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Dundee e Pandit (1972) relataram amnésia retrógrada em um paciente após administração de 100 mg de petidina, 0,4 mg de hioscina e 10 mg de diazepam intravenosa, mas o efeito foi atribuído a um grau de hipoxia causada por depressão respiratória profunda (DUNDEE, WILSON 1980; GHONEIM, MEWALDT, 1990; TWERSKY et al., 1993; WARRINGTON, 1996; KAIN et al., 2000; QURAIISHI et al., 2007; AULAKH; SHOKOUHI; BENENG, 2018).

Clark et al. (1987) compararam as propriedades sedativas e amnésicas de midazolam e diazepam quando administrados para alívio do desconforto do paciente durante a cirurgia

odontológica. Foi um estudo de grupo duplo-cego controlado por placebo, envolvendo a análise de 60 pacientes distribuídos aleatoriamente nos três grupos: midazolam, diazepam e placebo. Havia 20 pacientes em cada grupo. Os pacientes com midazolam apresentaram desempenho superior nos parâmetros de sedação e amnésia quando comparados aos pacientes que receberam diazepam. Ambos os grupos apresentaram melhores resultados do que o grupo placebo.

Tompson et al. (1999) compararam os efeitos do óxido nitroso e midazolam na cognição e humor. Foi realizado um estudo cruzado de três vias, usando pacientes que recebem sedação consciente para tratamento odontológico de rotina. Em cada uma das três visitas separadas, os pacientes realizaram uma bateria de testes computadorizados para determinar o desempenho cognitivo inicial. Em seguida, após a administração de midazolam, óxido nitroso ou nenhum medicamento, os pacientes realizaram novamente os testes. Finalmente, os pacientes completaram escalas analógicas visuais avaliando seu estado de humor subjetivo. Os resultados mostraram que, em relação ao desempenho inicial, a administração de midazolam produziu tempos de reação significativamente mais lentos em comparação com óxido nitroso e condições sem drogas. Além disso, os pacientes que receberam midazolam foram prejudicados na precisão em relação a outras condições em muitas das tarefas cognitivas, particularmente aquelas que avaliam a recordação de informações. O desempenho do paciente em condições de óxido nitroso e controle não diferiu significativamente. Esses resultados não podem ser explicados por diferenças de humor entre as condições, pois as classificações subjetivas de humor durante a administração de midazolam ou óxido nitroso foram muito semelhantes. Os autores afirmam que é importante que os médicos estejam cientes de que a recordação perioperatória de informações é reduzida em pacientes submetidos à sedação com midazolam. Esta é uma vantagem para pacientes que estão ansiosos e não desejam estar cientes do tratamento operatório que está sendo realizado. É necessária a presença de um acompanhante adulto e instruções pós-operatórias escritas devem ser obrigatórias para pacientes sob sedação com midazolam. Em contraste, o uso de sedação com óxido nitroso não prejudica significativamente as tarefas cognitivas superiores e, portanto, podem retomar as atividades normais no período pós-operatório.

Bell e Kelly (2000) buscaram descobrir se a ansiedade afeta a dose de midazolam necessária para a sedação e se o tempo de operação, a dose de midazolam ou a técnica têm alguma influência nos níveis de amnésia e ansiedade. Sessenta pacientes fizeram parte do estudo. Um estudo piloto precedeu o estudo principal no qual 20 pacientes receberam apenas anestesia local e 20 receberam anestesia local e sedação intravenosa. Os pacientes do grupo de

estudo principal (n = 60) receberam anestesia local e sedação intravenosa. A dose necessária para a sedação não foi associada à amnésia, pulsação, pressão arterial ou ansiedade pré-operatória. A sedação reduziu significativamente os escores de ansiedade pós-operatória e a amnésia foi afetada pelo tempo de operação; a amnésia cirúrgica completa pareceu durar cerca de 25 minutos.

No estudo de Pinheiro et al. (2014) não foi observada a amnésia anterógrada após o uso da valeriana 100mg. Todavia, a maioria dos pacientes relatou ter alguma dificuldade em lembrar do ocorrido durante a cirurgia. Em alguns casos, os profissionais acham desejável esse efeito durante e após cirurgia, porém, alguns pacientes podem se sentir desconfortáveis experimentando esta sensação, além de que a assimilação das recomendações pós-operatórias pode ser prejudicada.

Shin et al. (2017) investigaram os fatores relacionados com a administração adicional de agente sedativo durante a sedação consciente intravenosa usando midazolam. O objetivo secundário foi analisar os fatores que afetam a satisfação do paciente. A maioria dos pacientes apresentou nível adequado de sedação apenas com a dose inicial do midazolam e ficou satisfeita com o tratamento sob sedação; porém, 19 pacientes necessitaram de administração adicional e 13 pacientes ficaram insatisfeitos. Segundo a análise a relação menor idade e maior ansiedade odontológica foram relacionados à administração adicional; menor amnésia intraoperatória e maior pontuação do índice bispectral imediatamente antes da administração do midazolam tiveram relevância para a insatisfação do paciente.

No estudo de De Moraes et al. (2019) os autores compararam os efeitos de três protocolos de sedação (diazepam, midazolam e óxido nitroso), não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas quando avaliaram a amnésia anterógrada.

### **2.3. Benzodiazepínicos**

O primeiro benzodiazepínico, clordiazepóxido, foi descoberto acidentalmente no final dos anos cinquenta, nos Estados Unidos, pelo químico Leo Henryk Sternbach. Nos anos 60 o diazepam já era comercializado. Nos anos 80, os BZD se tornaram os medicamentos mais amplamente prescritos no mundo e são considerados como drogas de escolha para sedação oral e ansiolíticos (LOEFFLER, 1992; DIONNE, 1998; ADA 1999; DIONNE et al., 2006; CORCUERA-FLORES et al., 2016).

Devido à presença de efeitos colaterais, seu uso passou a ser mais restrito. No Brasil o uso destes fármacos é regulamentado pela portaria 344/98 de 12 de maio de 1998, da Secretaria

de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e sua prescrição deve ser acompanhada da Notificação de Receita.

Exercem seus efeitos no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação ocorre por receptores específicos que fazem parte de um complexo que também possuem receptores ácido gama-aminobutírico (GABA), que é um neurotransmissor inibitório liberado das terminações nervosas sensoriais como resultado de estímulos nervosos que passam de um neurônio para outro. Esta ativação do receptor GABA<sub>A</sub> induz a abertura dos canais de cloreto da membrana dos neurônios, aumentando a entrada deste íon para dentro das células nervosas, gerando uma hiperpolarização da membrana celular, o que resulta na diminuição da propagação de impulsos nervosos, resultando em sedação, relaxamento muscular, ansiólise, amnésia e efeitos anticonvulsivantes. Caso ocorra o bloqueio da sua atividade ou a inibição de sua produção pode provocar intensa estimulação do sistema nervoso central, causando até sérias convulsões. Portanto, a ação dos benzodiazepínicos é prolongar o efeito do GABA. A quantidade de sedação dependerá da quantidade de ocupação do receptor de benzodiazepina (LOEFFLER,1992; NORDT, CLARK, 1997; CRAIG, SKELLY, 2004; RANALI; VOLPATO; RAMACCIATO, 2005; GAN, 2006; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007; FORMAN et al., 2009; TWEDDELL; BOYLE, 2009; MANCHIKANTI et al., 2011; GRIFFIN et al., 2013).

Também podem ocorrer os efeitos paradoxais, que se caracteriza em o paciente apresentar-se excessivamente excitado, desinibido e desorientado ao invés da tranquilidade e sedação esperada. Os efeitos colaterais dessas drogas são de baixa ocorrência, podendo haver sonolência, sedação excessiva, perturbação da coordenação motora, confusão e perda transitória de memória. Os pacientes sempre devem ser alertados para não se envolverem em tarefas que gerem riscos como, por exemplo, dirigir ou operar máquinas (RANALI; VOLPATO; RAMACCIATO, 2005; COGO et al., 2006; GALLAGHER, 2016).

Além de sua ação sobre o sistema nervoso central, os benzodiazepínicos têm efeito depressor ventilatório dose-dependente e também causam redução modesta da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca como resultado da diminuição da resistência vascular sistêmica (OLKKOLA, AHNEN, 2008; DHUVAD; KSHISAGAR; DHUVAD, 2014; WATANABE et al., 2016; SIVASUBRAMANI et al., 2019; VASAKOVA et al., 2020).

Os quatro benzodiazepínicos amplamente utilizados em anestesia clínica são os agonistas midazolam, diazepam e lorazepam e o antagonista flumazenil. Midazolam, diazepam e lorazepam são amplamente utilizados para sedação e, em certa medida, também para indução e manutenção da anestesia. A duração da ação de todos os benzodiazepínicos depende

fortemente da duração de sua administração. O midazolam tem o perfil de recuperação mais curto, seguido de lorazepam e diazepam (OLKKOLA, AHNEN, 2008).

O flumazenil é muito útil para reverter a sedação induzida por benzodiazepínicos, bem como para diagnosticar ou tratar a overdose de benzodiazepínicos. É uma imidazobenzodiazepina que funciona como um antagonista competitivo no sítio de ligação de benzodiazepina no recetor GABA<sub>A</sub>. Sua meia-vida de 40-80 minutos é menor do que a de outros benzodiazepínicos, incluindo midazolam, isso significa que os efeitos da droga que é usada para antagonizar pode reaparecer, e doses adicionais podem ser requeridas. Nenhuma dose pediátrica foi recomendada pelo fabricante nem está licenciada para uso em crianças. A dose para adultos é de 0,2 mg (IV), administrada em 15 s, e doses adicionais de 0,1 mg (IV) em intervalos de 60 s, se necessário, até um máximo de 1 mg (WHITWAM, AMREIN, 1995; ANVISA, 2008).

Para a sedação consciente mínima em adultos, a dose única do benzodiazepínico por via enteral que é administrada no pré-operatório não pode ser maior do que a dose máxima recomendada do fármaco que pode ser prescrita para uso doméstico não monitorado (ADA, 2012).

A farmacocinética dos BDZ modifica-se de acordo com características de cada fármaco. A duração da ação destes fármacos está relacionada à propriedade lipofílica. Quanto mais lipofílico, mais rápido é o início de sua ação e mais curta é a duração do fármaco (BERNIK, 1991; SILVA, 2006; NOIA; LOPES; MAZZONETTO, 2011).

Deve-se ter cuidado em relação ao aspecto metabólico destes medicamentos quando forem administrados em idosos, crianças, pacientes com problemas hepáticos e interações com outras drogas que tenham metabolização hepática (SILVA, 2006; NOIA; LOPES; MAZZONETTO, 2011).

Na odontologia, são indicados para controle da ansiedade em pacientes com distúrbio mental ou com patologias como alzheimer, pacientes incapazes de cooperar o suficiente para permitir o tratamento, disfunção motora (paralisia cerebral ou doença de Parkinson), pacientes pediátricos ou adultos que não tenham boa compreensão sobre o tratamento, procedimentos traumáticos ou extensos, pacientes incapazes de tolerar fisiologicamente o estresse, pacientes com cardiopatia isquêmica, hipertensão ou asma induzida pelo estresse (LOEFFLER, 1992; COGO, 2006; OLIVEIRA; ALEIXO; RODRIGUES, 2010).

Os mais comumente empregados na clínica odontológica são o diazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam e triazolam (COGO et al., 2006).

Possuem algumas contraindicações como pacientes com distúrbios metabólicos, síndrome da apneia do sono, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave,

mulheres grávidas, lactantes, hipersensibilidade aos benzodiazepínicos, pacientes com miastenia gravis, pacientes com glaucoma (OLIVEIRA; ALEIXO; RODRIGUES, 2010; CAVALCANTE et al., 2011).

Para as crianças, está contraindicado o uso de lorazepam, triazolam e alprazolam (COGO et al, 2006).

A prescrição do BZD para procedimentos odontológicos se limita ao dia do procedimento cirúrgico. Com isso, se houver prescrição correta da dose e atenção do paciente após o procedimento, quase não há desvantagens do seu uso (OLIVEIRA; ALEIXO; RODRIGUES, 2010).

Existem inúmeras vantagens do uso da sedação oral consciente com BZD quando se trata de cirurgia oral, entre elas podemos citar a possibilidade de manter o contato verbal com o paciente durante todo o procedimento (ADA, 2002; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007), a possibilidade dos pacientes de manterem a abertura e o fechamento de boca ao comando verbal; a permissão dos pacientes para que seja realizado o movimento correto das alavancas girando a cabeça de um lado para o outro e de poderem contribuir com uma visão adequada do cirurgião ao campo operatório, além da manutenção do reflexo da tosse, que protege as vias aéreas de forma segura para evitar aspiração de fluídos e corpos estranhos (SENEL et al., 2012; DE MORAIS et al., 2015).

Lino et al. (2017) descreveram as prescrições odontológicas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos para pacientes ambulatoriais. Foi realizado um estudo transversal com dados sobre o uso de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, 2010. Para cada prescrição, foram identificados os medicamentos prescritos e a quantidade prescrita. Os medicamentos prescritos foram classificados de acordo com o código *Anatomical Therapeutic Chemical*. Os resultados mostraram que foram dispensadas 16.436 prescrições, incluindo ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Essa quantidade permitiu o tratamento de aproximadamente 474.106 indivíduos. Os ansiolíticos mais dispensados foram bromazepam, alprazolam e diazepam. Os sedativos e hipnóticos mais prescritos foram zolpidem, midazolam e flunitrazepam. Os autores concluíram que os benzodiazepínicos e derivados foram os medicamentos mais prescritos e houve um baixo índice de prescrições odontológicas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

É muito comum que crianças sintam medo e ansiedade quando precisam realizar tratamentos odontológicos. Porém este medo pode levar a problemas comportamentais impedindo ou dificultando o sucesso do tratamento dentário. A sedação pode ser usada para aliviar a ansiedade e controlar o comportamento em crianças em tratamento

odontológico. Buscando determinar quais agentes, dosagens e regimes são eficazes, Ashley et al., em 2018, publicaram uma segunda atualização da *Cochrane Review* publicada pela primeira vez em 2005 e atualizada anteriormente em 2012. Tiveram como objetivo avaliar a eficácia e eficácia relativa de agentes e dosagens de sedação consciente para o manejo comportamental em odontopediatria. Foram incluídos cinquenta estudos com um total de 3704 participantes. Quarenta estudos estavam em alto risco de viés, nove estavam em risco incerto de viés, com apenas um avaliado como baixo risco de viés. Foram utilizados 34 sedativos diferentes com ou sem óxido nítrico inalatório. As dosagens, modo de administração e tempo de administração variaram amplamente. Os estudos foram agrupados em controlados por placebo, dosagem e comparações diretas. A meta-análise dos dados disponíveis para o desfecho primário (comportamento) foi possível para estudos que investigaram midazolam oral versus apenas placebo. Há evidências de certeza moderada de seis pequenos estudos clinicamente heterogêneos com risco alto ou incerto de viés, de que o uso de midazolam oral em doses entre 0,25 mg/kg a 1 mg/kg está associado a um comportamento mais cooperativo em comparação ao placebo. Os autores concluíram que há alguma evidência de certeza moderada de que o midazolam oral é um agente sedativo eficaz para crianças em tratamento odontológico. Embora sejam necessários mais ensaios clínicos bem desenhados e bem relatados para avaliar outros potenciais agentes de sedação.

No recente estudo de Teoh et al. (2021) compararam a prescrição odontológica de benzodiazepínicos entre os EUA, Inglaterra e Austrália em 2013-2018. Os dados em nível de população foram acessados a partir de conjuntos de dados nacionais para cada país para prescrições dentais de benzodiazepínicos. As medidas de desfecho da prescrição odontológica de benzodiazepínicos incluíram: (1) taxas de prescrição por população para cada ano e (2) a quantidade e proporção relativa de benzodiazepínicos por tipo para cada país. A análise foi realizada em 2020. Entre 2013 e 2018, os dentistas norte-americanos prescreveram 23 vezes mais do que dentistas ingleses e 7 vezes mais do que dentistas australianos por população. Durante o período do estudo, a taxa de prescrição de benzodiazepínicos dentais diminuiu na Inglaterra e nos Estados Unidos, mas aumentou na Austrália. Apesar dessas tendências, as taxas de prescrição dentária nos EUA permaneceram 28 vezes mais do que dentistas ingleses e 6 vezes mais do que dentistas australianos em 2018. Os dentistas americanos prescreveram uma variedade maior de BZD do que os dentistas ingleses e australianos. O diazepam foi mais comumente prescrito em todos os países. Nos Estados Unidos, triazolam, lorazepam e alprazolam foram os próximos medicamentos mais comumente prescritos. Os autores concluíram que a variação significativa nas taxas e tipos de prescrição de

benzodiazepínicos foi observada entre os países. Para melhorar a segurança do paciente é necessária uma investigação mais aprofundada sobre o uso apropriado e as escolhas de benzodiazepínicos em odontologia.

### 2.3.1. Midazolam

O midazolam foi sintetizado em 1975, sendo utilizado inicialmente como hipnótico. A partir de 1983, foi empregado na sedação pré-operatória, em procedimentos de curta duração e na indução de anestesia geral (LOEFLER 1992; COGO 2006).

Na administração via oral, é rapidamente absorvido devido à sua ação lipofílica, alcançando a concentração máxima em 30 minutos. É considerado um benzodiazepínico não irritante, solúvel em água, com meia-vida distribuição de 6 a 15 minutos e de eliminação de cerca de 1,5 a 2 horas. Sua metabolização ocorre no fígado e a excreção renal. Sua disponibilidade sistêmica de 41% e duração de ação aproximada de 2 a 4 horas. Por ser solúvel em água faz com que sua formulação intravenosa menos irritante. O metabolismo e a biotransformação do midazolam é semelhante aos dos demais benzodiazepínicos e envolvem vias oxidativas microssômicas hepáticas ou conjugação glicuronídica (REVES et al., 1985; LOEFLER 1992; DIONNE, 1998; FOLAYAN; FAPONLE; LAMIKARA, 2002; MERRITT et al., 2005; COGO 2006; DONALDSON, GIZZARELLI CHANPONG, 2007; TORRES-PÉREZ et al., 2007; JAIN et al., 2020).

Idealmente é usado em cirurgias ambulatoriais e procedimentos com pouco tempo de duração. Além disso, possui um efeito amnésico nos pacientes. Tem sido demonstrado que crianças sob sedação consciente com midazolam não se lembram de tratamentos difíceis ou desagradáveis (CHEUNG et al., 2007; RANALI; VOLPATO; RAMACCIATO, 2005; DE ALENCAR; GONÇALVES; CRUZ, 2010; NOIA; LOPES; MAZZONETTO, 2011; RAVITSKIY et al., 2011; TYAGI, TYAGI, JAIN, 2013; PEREIRA-SANTOS et al., 2013; DE MORAIS et al., 2015; DANTAS et al., 2017; JAIN et al., 2020).

O cirurgião-dentista deve estar sempre atento ao fato de que utilização dessa medicação deve ser precedida da realização de uma anamnese detalhada e de orientações específicas aos pacientes no que diz respeito à ingestão de bebidas alcoólicas e direção ou operação de máquinas pesadas (COGO et al., 2006; GALLAGHER, 2016).

As doses recomendadas para esse medicamento na sedação oral pré-operatória variam de 7,5 mg a 15 mg em adultos e de 0,2 a 0,6mg/kg em crianças (LANZ; SCHÄFER; BRÜNISHOLZ, 1987; KOGAN et al., 2002; SINGH et al., 2003; RANALLI et al 2005; GARIP et al., 2007; NÓIA et al., 2011).

Possui uma potencia de três a quatro vezes maior que a do diazepam. Seus resultados na odontologia se mostram satisfatórios e vem sendo muito pesquisado e utilizado na odontopediatria, demonstrando ser uma alternativa para sedação em crianças submetidas a procedimentos curtos, devido ao seu rápido início de ação (15 a 20 minutos) e sua vida plasmática curta (FOLAYAN; FAPONLE; LAMIKARA, 2002; HOSEY, FAYLE, 2006; CAVALCANTE et al, 2011).

Deve-se estar atendo às suas contraindicações, como em indivíduos com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos, pacientes com doença pulmonar aguda ou crônica, insuficiência pulmonar, insuficiência cardíaca e miastenia gravis. Uma grande desvantagem da sedação com midazolam é a possibilidade de reações paradoxais, que incluem desinibição, alucinações, agitação, choro inconsolável, inquietação e desorientação, principalmente em pacientes infantis (MASSANARI; NOVITSKY; REINSTEIN, 1997; FOLAYAN; FAPONLE; LAMIKARA, 2002; HOSEY, FAYLE, 2006).

Podem haver interações medicamentosas com eritromicina e claritromicina, fluconazol e cetoconazol e alguns antivirais como efavirenz, fosamprenavir e nelfinavir, que geralmente se manifestam como impedimento de seu metabolismo no fígado e aumento ou prolongamento das concentrações plasmáticas. O midazolam também pode gerar um aumento dos efeitos hipotensores dos bloqueadores dos canais de cálcio. Diminuições na pressão arterial média, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e volume sistólico também podem ocorrer, com apenas uma pequena queda na pressão arterial imediatamente após a administração da droga. Também pode levar a complicações como depressão respiratória acentuada, neste caso, é imprescindível que o oxigênio e todos os equipamentos necessários para o manejo da depressão respiratória usando ventilação com pressão positiva estejam disponíveis durante o atendimento. Também existem relatos de náusea quando administrado na forma injetável (NORDT, CLARK, 1997; MASSANARI; NOVITSKY; REINSTEIN, 1997; HOSEY, FAYLE, 2006; KAPUR, KAPUR, 2018).

O flumazenil é o medicamento usado para reverter a sedação excessiva, depressão respiratória ou reações paradoxais causadas por benzodiazepínicos (CRAIG, SKELLY., 2004).

Pacientes idosos são mais sensíveis à ação sedativa do midazolam do que pacientes jovens, podendo estar relacionado à sensibilidade causada por alterações farmacodinâmicas dependentes da idade. As doses ajustadas para a idade são eficazes e seguras em relação aos parâmetros hemodinâmicos (PLATTEN et al., 1998).

Algumas precauções devem ser tomadas quando o midazolam for utilizado como sedação consciente. Deve haver um tempo de recuperação no pós-operatório por pelo menos

uma hora; dar alta ao paciente somente se estiver acompanhado; possuir no consultório o antagonista de benzodiazepina específico (flumazenil) em caso de emergência; possuir equipamentos de suporte básico de vida; avisar o paciente para evitar dirigir ou assumir responsabilidades pelas próximas 12 ou 24 horas (DANTAS et al., 2017; KAISER et al., 2018).

Em 1987, Rodrigo e Cheung, realizaram um estudo duplo-cego randomizado para avaliar o valor do midazolam oral em pacientes submetidos a cirurgia oral menor. Foram incluídos no estudo trinta participantes jovens com impactação simétrica bilateral de terceiros molares inferiores a serem removidos cirurgicamente em duas visitas. Selecionado aleatoriamente, um comprimido de midazolam em pó ou placebo foi administrado na primeira consulta e a outra alternativa na segunda consulta. Aguardou-se o tempo de 45 minutos para ação do fármaco. A remoção cirúrgica dos dentes foi realizada por um único operador, aleatoriamente, sendo feito um lado em cada consulta. A maioria que recebeu midazolam estava relaxada durante a operação. Quase 75% tiveram amnésia parcial a completa. A sedação com midazolam durou aproximadamente 45 minutos, produzindo boas condições operacionais e sinais vitais estáveis com resposta verbal adequada. Os principais efeitos adversos foram sonolência e tontura no mesmo dia. A maioria nunca tinha ouvido falar de sedação oral disponível para complementar a anestesia local. A maioria dos pacientes preferiu midazolam ao placebo e preferiu ter anestesia local suplementada com sedação oral.

Zacharias et al. (1994) avaliaram a sedação com midazolam administrado como um bolus inicial, seguido por uma infusão contínua ou uma infusão controlada pelo paciente durante extrações de terceiros molares. Os resultados mostraram que não houve alterações significativas na pressão arterial, frequência de pulso ou saturação de oxigênio durante o procedimento. Ambos os métodos geraram amnésia a todos os momentos da cirurgia. Houve alta aceitação de ambos os métodos de sedação, embora não houve preferência do paciente por nenhum dos métodos de sedação. Portanto, conclui-se que a infusão controlada pelo paciente e a infusão contínua de midazolam são métodos satisfatórios de sedação para pacientes submetidos à cirurgia sob anestesia local.

Jerjes et al. (2005) avaliaram o papel do midazolam na redução do estresse cirúrgico. Participaram do estudo, trinta e oito pacientes do sexo masculino submetidos à remoção cirúrgica de terceiros molares sob anestesia geral. Cada paciente recebeu pré-medicação (midazolam ou placebo) e foram obtidas variáveis subjetivas e objetivas, coletados pré, peri e pós-operatório. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas na ansiedade entre o grupo de tratamento e o grupo controle antes da administração da pré-medicação. Após a administração de pré-medicação, a maioria do grupo controle apresentou níveis elevados de

cortisol no dia da cirurgia, em comparação com níveis relativamente baixos de cortisol na maioria do grupo de tratamento. Alguns pacientes no grupo de controle deram um efeito placebo (efeito sedativo) e vários do grupo de tratamento não responderam à droga. Houve uma ligeira queda da pressão arterial e da frequência respiratória com um ligeiro aumento da frequência cardíaca no grupo de tratamento; no entanto, esses resultados não foram estatisticamente significativos. O midazolam provou ter efeito na redução da ansiedade e estresse pré, peri e pós-operatório, sem efeito significativo sobre os sinais vitais de um paciente saudável.

Ustün et al. (2006) compararam o uso de dexmedetomidina com o de midazolam durante a sedação consciente intravenosa em cirurgia de terceiros molares. Vinte pacientes saudáveis com terceiros molares inferiores simetricamente impactados foram incluídos neste estudo duplo-cego, cruzado e randomizado. No grupo D foi utilizado a Dexmedetomidina (4 microg.kg(-1).h(-1)), no Grupo M foi utilizado o midazolam (0,4 mg.kg(-1).h(-1)). Os fármacos foram administrados por via intravenosa por 15 minutos antes da primeira operação. Na segunda operação, o outro agente foi aplicado. Dados cardiorrespiratórios foram coletados. O nível de sedação intraoperatória, a cooperação do paciente e o desempenho pós-operatório foram pontuados e qualquer reação à dor durante a injeção do anestésico local foi registrada. Escalas analógicas visuais foram utilizadas adicionalmente para a avaliação subjetiva da dor e satisfação do paciente. A amnésia foi avaliada pela capacidade dos pacientes de recordar os objetos mostrados durante as operações e a injeção do anestésico local. Os resultados mostraram que as medidas médias de frequência cardíaca e pressão arterial foram significativamente menores no grupo D. Não houve diferença significativa nos achados respiratórios. Um número significativamente maior de pacientes apresentou reações de dor no grupo M. Nível de sedação, desempenho pós-operatório e escores de dor em EVA não foram estatisticamente significativos, enquanto as diferenças no escore de cooperação e EVA para satisfação do paciente foram significativas. Amnésia se manifestou no grupo M, no entanto, nenhuma amnésia foi demonstrada no grupo D. Sessenta e cinco por cento dos pacientes indicaram preferência pela sedação com dexmedetomidina, podendo ser uma alternativa notável ao midazolam para sedação intravenosa.

Garip et al. (2007) comparar a satisfação e cooperação dos pacientes e a eficácia clínica de midazolam sozinho, midazolam e remifentanil para sedação controlada pelo paciente durante a remoção de terceiros molares. Quarenta pacientes foram incluídos neste estudo prospectivo randomizado. Eles receberam um bolus intravenoso de midazolam 0,03 mg/kg e, em seguida, foram autorizados a usar sedação controlada pelo paciente. No grupo do midazolam, 2 ml de

midazolam 0,5 mg/ml foram administrados automaticamente. No grupo midazolam-remifentanil, 2 ml de 0,5 mg/ml de midazolam e 12,5 µg/ml de remifentanil foram administrados da mesma maneira. O período de bloqueio foi de 5 minutos. Os sinais vitais e a saturação de oxigênio foram registrados. Satisfação dos pacientes e cirurgiões, e o grau de amnésia dos pacientes sobre a anestesia local, perfuração, remoção do dente e dor durante a extração também foram avaliados. Não houve diferenças significativas entre as pressões arteriais sistólica e diastólica durante a sedação, mas a frequência cardíaca após 30 min no grupo combinado foi significativamente menor do que no grupo midazolam. No pós-operatório imediato, 19 pacientes em cada grupo classificaram sua satisfação como excelente e 1 como boa. Vinte e quatro horas depois, permaneceu inalterado no grupo do midazolam, enquanto 15 pacientes do outro grupo acharam excelente, 3 bom e 2 ruim. O estudo demonstrou que ambas as técnicas de sedação utilizadas parecem ser seguras na exodontia de terceiros molares.

Nascimento et al. (2007) avaliaram a qualidade da sedação e os efeitos do midazolam e diazepam isolados ou combinados com clonidina sobre a frequência cardíaca e pressão arterial de pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. Foi realizado um estudo clínico prospectivo, controlado, randomizado, duplo-cego, com 160 pacientes divididos em cinco grupos de 32 pacientes cada, de acordo com a droga utilizada. A sedação foi avaliada com base na escala de Ramsay e no uso de meperidina 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>. A monitorização invasiva da PA, a FC e o escore de sedação foram analisados a cada cinco minutos em quatro momentos diferentes. Os pacientes que receberam midazolam apresentaram maiores escores de sedação, assim como variação da FC e PA.

Al-Zahrani et al. (2011) compararam a segurança da sedação oral com midazolam isoladamente com uma combinação de midazolam oral e sedação com óxido nitroso durante o tratamento odontológico de crianças. Foi realizado um estudo cruzado onde cada paciente recebeu dois regimes de sedação diferentes, ou seja, midazolam oral 0,6 mg/kg sozinho e midazolam oral 0,6 mg/kg com inalação de óxido nitroso durante duas consultas de tratamento odontológico. Trinta crianças foram selecionadas para o estudo. A segurança dos dois regimes foi avaliada monitorando os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio) e observando a criança por 24 horas após a sedação quanto a quaisquer efeitos colaterais, como náuseas e vômitos. Poucas mudanças na hemodinâmica foram observadas desde o início durante as duas visitas. Porém, o nível médio de saturação de oxigênio com midazolam oral e óxido nitroso foi significativamente maior do que o midazolam oral sozinho. Os efeitos colaterais pós-operatórios foram muito poucos e permaneceram principalmente limitados à sonolência pós-sedação. Puderam concluir que midazolam oral

sozinho e midazolam oral associado ao óxido nitroso são seguros no tratamento odontológico de crianças com problemas de comportamento.

Studer et al. (2012) avaliaram os efeitos colaterais e possíveis ansiolíticos da clonidina 150 µg em comparação com midazolam 7,5 mg para pré-medicação na extração cirúrgica de dentes do siso. Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, cruzado, duplo-cego, dez pacientes submetidos à cirurgia bilateral do siso receberam clonidina ou midazolam por via oral 1 hora antes do tratamento. Os pacientes que receberam midazolam na primeira cirurgia receberam clonidina na segunda cirurgia e vice-versa. A eficácia ansiolítica foi avaliada com EVA na admissão e 30, 50 e 60 minutos após a administração do medicamento. A satisfação do paciente foi registrada em uma EVA após a cirurgia e 7 dias após a cirurgia. Os resultados mostraram que, após 30 minutos da administração de midazolam e clonidina, foi registrado efeito ansiolítico. Ambos os medicamentos não diferiram na satisfação do paciente.

O manejo farmacológico de crianças não cooperativas está se tornando cada vez mais comum no ambiente odontológico. Azevedo et al. (2013) determinaram a eficácia e segurança de três doses diferentes de midazolam para sedação em crianças com necessidade de tratamento odontológico e comportamento negativo. Participaram do estudo dez crianças com idade entre 2 a 4 anos. Foi avaliado seu comportamento, duração da consulta e resposta do paciente após administração de 3 doses diferentes de midazolam ou placebo. Saturação de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial foram monitorados em todas as sessões. As crianças sedadas apresentaram comportamento mais positivo em relação ao grupo placebo. O uso de midazolam demonstrou ser uma opção segura em odontopediatria; permitiu consultas mais longas, e doses de pelo menos 0,3 mg/kg produziram uma maior taxa de comportamento positivo geral. Não foram observadas alterações na saturação de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial.

Silay et al. (2013) avaliaram a probabilidade de que a sedação consciente (SC) com midazolam intravenoso poderia se tornar uma modalidade alternativa à anestesia geral (AG) para procedimentos odontológicos. Participaram do estudo pacientes pediátricos, ASA-1, com idades entre média de 6 anos. Foram submetidos a procedimentos odontológicos e procedimentos cirúrgicos orais menores sob AG (58) e CS (47) com midazolam intravenoso, respectivamente. Os dois grupos foram avaliados em termos de sinais vitais, duração do procedimento de tratamento, comportamento do paciente e conforto do tratamento experimentado pelos médicos. O nível de saturação de oxigênio e a duração do procedimento de tratamento foram significativamente menores no grupo sedação em comparação com o grupo AG. Os médicos encontraram várias dificuldades durante a implementação da estratégia de

tratamento nos casos em que utilizaram SC. Procedimentos cirúrgicos orais menores e processos de extração de dentes que não requerem irrigação salina, no entanto, podem ser realizados com sucesso sob SC. Nos casos que requerem múltiplas questões de manejo odontológico, o método de sedação não se mostrou uma alternativa útil ao AG.

Tyagi et al. (2013) Avaliaram e compararam as alterações comportamentais e o efeito de técnicas sedativas em pacientes pediátricos odontológicos utilizando midazolam oral, midazolam intravenoso e diazepam oral como agentes sedativos. Foi considerado ensaio clínico randomizado triplo cego com 40 pacientes com idade entre 2 e 10 anos, apresentando dificuldade no comportamento. Os pacientes foram aleatoriamente designados para um dos quatro grupos de tratamento. O Grupo I recebeu midazolam 0,5 mg/kg por via oral, o Grupo II recebeu 0,5 mg/kg de diazepam por via oral, o Grupo III recebeu 0,06 mg/kg de midazolam por via intravenosa e o Grupo IV recebeu placebo oral. Alterações comportamentais (sono, choro, movimento e comportamento geral) e efeito de técnicas sedativas em pacientes pediátricos foram avaliados. Os efeitos sedativos do midazolam oral e do diazepam oral foram comparáveis, enquanto o midazolam intravenoso produziu mais sedação. A ansiólise foi maior em ambos os grupos de midazolam do que no grupo de diazepam. O maior número de alterações positivas foi observado nos grupos midazolam em comparação com o grupo diazepam.

Surender et al. (2014) avaliaram e compararam a eficácia e segurança da aplicação intranasal (IN) de dexmedetomidina, midazolam e cetamina na produção de sedação moderada em pacientes pediátricos não cooperativos. Foi realizado um estudo comparativo triplo cego randomizado compreende oitenta e quatro crianças ASA I de ambos os sexos, com idades entre 4-14 anos, não cooperativas para tratamento por técnicas convencionais. Todas as crianças foram randomizadas para receber um dos quatro grupos de medicamentos Dexmedetomidina 1 µg/kg (D1), 1,5 µg/kg (D2), Midazolam 0,2 mg/kg (M1) e Cetamina 5 mg/kg (K1) por via IN. Esses grupos de medicamentos foram avaliados quanto à eficácia e segurança medindo a taxa geral de sucesso e monitorando os sinais vitais, respectivamente. O início da sedação foi significativamente rápido com midazolam e cetamina em comparação com as duas doses de dexmedetomidina. A taxa geral de sucesso foi maior em D2. Os sinais vitais se mantiveram dentro dos limites fisiológicos, porém houve redução significativa da frequência de pulso e pressão arterial sistólica entre D1 e D2 em relação a M1 e K1. D1, D2 e K1 produziram maior analgesia intra e pós-operatória em relação a M1. Os grupos não apresentaram efeitos adversos significativos. Todas as três drogas avaliadas no presente estudo podem ser utilizadas com segurança e eficácia pela via IN em pacientes odontopediátricos não cooperativos por produzirem sedação moderada.

Tavassoli-Hojjati et al. (2014) investigaram a eficácia, segurança e aceitabilidade do midazolam bucal em pacientes pediátricos odontológicos e compararam com o midazolam oral. Dezoito crianças saudáveis não cooperativas com idade entre 2,5-6 anos foram randomizadas para midazolam bucal (0,3mg/kg) ou midazolam oral (0,5mg/kg) na primeira visita, a alternativa foi usada na segunda visita de maneira cruzada. Os sinais vitais e os escores comportamentais dos pacientes foram registrados. O paciente, o operador e o observador estavam cegos para a medicação aplicada. No pós-operatório, a satisfação dos pacientes e dos pais foi avaliada. Não houve diferenças significativas nos fatores fisiológicos nos grupos de medicação nos tempos 0, 10, 20, 30 minutos e alta. Também não houve diferença significativa entre os dois grupos nos parâmetros comportamentais. A maioria dos pais classificou ambos os agentes sedativos como "eficazes" ou "muito eficazes" e seus filhos, em sua maioria, estavam sem ansiedade ou com ansiedade menor. O midazolam bucal pode ser utilizado com segurança e eficiência na sedação de pacientes pediátricos odontológicos.

Chen et al. (2015) avaliaram por meio de uma revisão sistemática a eficácia do midazolam no controle da ansiedade em cirurgia de extração de terceiros molares. Dez estudos foram incluídos, mas a meta-análise não pôde ser realizada devido às diferenças significativas entre os artigos. Todos, exceto um artigo, demonstraram que o midazolam pode aliviar a ansiedade. Um artigo demonstrou que propofol oferecia ansiólise superior, com recuperação mais rápida do que com midazolam. Comparado com lorazepam e diazepam, o midazolam não dominou distintamente em seu efeito sedativo, mas foi mais seguro. Dois artigos utilizaram o midazolam na sedação intravenosa multidrogas e demonstraram ser mais eficaz do que o midazolam isolado. Verificou-se, por comparação e análise, que o midazolam pode ser eficaz para uso no controle da ansiedade durante a extração de terceiros molares. Também pode ser usado com outras drogas para obter melhores efeitos sedativos, mas a função respiratória do paciente deve ser monitorada de perto, pois a sedação multidrogas também é mais arriscada.

No estudo de Corcuera-Flores et al. (2016), por meio de uma revisão sistemática identificaram que o midazolam é o fármaco mais utilizado para o sucesso da sedação em procedimentos cirúrgicos odontológicos. Outros medicamentos sedativos como cetamina, dexmedetomidina e propofol também se mostraram seguros e eficazes, porém, são necessários mais estudos clínicos comparativos para demonstrar melhor quais são os mais seguros e eficazes.

Pensando em minimizar os efeitos adversos dos sedativos orais utilizados no consultório odontológico, Masuda et al. (2017) tentaram definir em seu estudo, doses ideais de midazolam e propofol necessária para alcançar altos níveis de satisfação do paciente e do cirurgião-dentista.

Os autores descobriram que 3 mg de midazolam e 3 mg/kg/h de propofol podem ser as doses ideais para maximizar a satisfação do paciente e do dentista. Mesmo sendo considerado um nível de sedação relativamente leve, pode-se esperar perda de memória e ausência de movimentos não intencionais do paciente sem eventos adversos.

Com o objetivo de avaliar o efeito da melatonina oral e midazolam como pré-medicação para sedação intravenosa de pacientes odontológicos pediátricos, Ansari et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego cruzado em 23 crianças de 2 a 6 anos não cooperativas para tratamento ambulatorial. Cada criança serviu como seu próprio controle. As crianças foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo I recebeu 0,5mg/kg de melatonina oral uma hora antes da sedação IV, enquanto o grupo II recebeu 0,5mg/kg de midazolam oral 30 minutos antes da sedação IV em sua primeira consulta. Cada criança recebeu a outra pré-medicação em sua segunda visita. Parâmetros fisiológicos e efeitos colaterais, incluindo tontura, náusea, vômito e sonolência foram avaliados. Foram pontuados os índices de satisfação dos pais e do operador. Os resultados mostraram que houve diferenças significativas nos escores de sedação entre as duas sessões. No entanto, não houve diferenças significativas nas alterações dos parâmetros fisiológicos entre as duas sessões. Náuseas e vômitos foram mais comuns durante as primeiras duas horas no grupo midazolam. Os tremores foram mais comuns no grupo melatonina. A tontura foi mais evidente quando se utilizou melatonina. O clínico e os pais ficaram mais satisfeitos com os resultados da ingestão de midazolam. A pré-medicação com midazolam oral em pacientes pediátricos é superior à melatonina com maior satisfação dos pais e do operador.

Dellovo et al. (2018) compararam os efeitos da auriculoterapia e do midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares. Os participantes receberam midazolam 15mg (oral) e auriculoterapia simulada em uma sessão, e um comprimido placebo (oral) e auriculoterapia na outra; as sessões foram randomizadas. O nível de ansiedade foi avaliado por meio de questionários e parâmetros físicos. Não foram observadas diferenças significativas entre os protocolos para PA e SpO<sub>2</sub>. A auriculoterapia induziu uma frequência cardíaca menor que o midazolam durante alguns períodos. Com relação a ansiedade, não houve diferença entre os dois tratamentos, sendo o momento da anestesia e o da remoção do dente os que mais foram relacionados à ansiedade.

Hiwarkar et al. (2018) em seu estudo prospectivo, randomizado, cego e boca dividida, realizaram uma avaliação comparativa da eficácia da formulação de spray atomizado intranasal de Dexmedetomidina com midazolam em pacientes submetidos à remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores impactados bilateralmente em vinte voluntários. Cada voluntário

foi submetido à remoção cirúrgica de um terceiro molar inferior impactado em duas consultas separadas em um intervalo de duas semanas. A cirurgia do primeiro terceiro molar foi realizada com midazolam intranasal (Grupo M) ou Dexmedetomidina intranasal (Grupo D). Na segunda consulta o procedimento cirúrgico foi realizado com o sedativo não utilizado na primeira consulta. A amostra foi composta por vinte pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo M e o Grupo D em relação à SpO<sub>2</sub> média. No entanto, pequenas diferenças foram observadas em 20 e 30 minutos após a sedação. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à frequência cardíaca média, pressão arterial, OAA/S, amnésia do evento, náuseas e vômitos pós-operatórios e cooperação do paciente. Concluíram que midazolam e Dexmedetomidina são equivalentes e podem ser usados em cirurgias orais menores com mínimas complicações.

Ma et al. (2019) avaliaram a segurança e eficácia da sedação oral com midazolam sedação combinada com óxido nitroso para reduzir o medo odontológico em crianças. O midazolam oral se mostrou seguro e eficaz para reduzir o medo odontológico em crianças. A combinação de midazolam oral com óxido nitroso pode melhorar os comportamentos das crianças durante o tratamento odontológico, principalmente em crianças acima de 3 anos.

Manso et al., 2019 realizaram uma revisão sistemática de literatura com a intenção de identificar estudos clínicos avaliando a eficácia do midazolam oral para sedação em pacientes pediátricos no contexto de pré-medicação antes da anestesia ou durante procedimentos de diagnóstico/tratamento. A eficácia do midazolam para sedação pediátrica mínima/moderada a partir de uma dose de 0,25 mg/kg e acima foi demonstrada. A probabilidade de ocorrência de eventos adversos e sedação excessiva aumenta com o aumento das doses.

Mehdi et al. (2019) compararam o xarope de midazolam oral e spray intranasal para pré medicação sedativa em cirurgias pediátricas. Participaram do estudo 66 pacientes entre a faixa etária de 4 e 10 anos. Foram alocados aleatoriamente em dois grupos de 33 cada. O grupo "O" recebeu midazolam oral (0,5 mg/kg) 20 minutos antes da indução. O grupo "N" recebeu midazolam intranasal (0,2 mg/kg) 20 min antes da indução. Os parâmetros físicos foram registrados. Escores de sedação satisfatórios foram melhores no grupo spray nasal do que no grupo oral. A facilidade satisfatória dos escores de indução, os tempos de recuperação e os escores de recuperação pós-anestésica foram melhores no grupo de spray nasal do que no grupo oral. O spray nasal de midazolam é aceitável e é uma boa alternativa ao midazolam oral como pré-medicação na população pediátrica.

A ansiedade perioperatória pode impactar negativamente na satisfação do paciente e pode complicar os procedimentos ambulatoriais. No estudo de Bezalel et al. (2020) avaliaram

os eventos adversos associados ao midazolam oral como ansiolítico perioperatório durante a cirurgia dermatológica e avaliar se uma abordagem de monitoramento aprimorada está associada a um aumento da taxa de detecção. Quinhentos casos (250 antes e depois da mudança no monitoramento) em que os pacientes receberam midazolam oral entre julho de 2015 e maio de 2017 foram revisados retrospectivamente. O número de procedimentos, tipo de procedimentos, dose em miligramas, número de doses, eventos adversos maiores e menores e sinais vitais foram registrados. Houve diferenças pequenas, mas significativas, na alteração média da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e pontuação da Escala de Agitação e Sedação de Richmond antes e após o procedimento, mas não a saturação de oxigênio. As alterações de sinais vitais não foram clinicamente significativas. Houve zero eventos adversos maiores em ambos os grupos. Houve 2 pacientes que se tornaram transitoriamente hipóxicos. Concluíram que a administração oral de midazolam não foi associada a eventos adversos maiores, inclusive no grupo monitorado mais intensamente. Isso apoia seu uso como ansiolítico para procedimentos dermatológicos ambulatoriais.

Wang et al. (2020) compararam a eficácia e segurança do midazolam e da dexmedetomidina como sedativos para implante dentário. Participaram do estudo 60 pacientes pertencentes ao grupo ASA I ou II, sendo tratados com midazolam ou dexmedetomidina de forma aleatória. Os pacientes que receberam dexmedetomidina tiveram uma duração de analgesia significativamente maior após o procedimento cirúrgico do que aqueles administrados com midazolam, e a diferença foi estatisticamente significativa. A dexmedetomidina teve um número significativamente maior de cirurgiões satisfeitos com o nível de sedação/analgesia do que o midazolam. Para os autores, a dexmedetomidina pode alcançar melhor analgesia pós-operatória, satisfação do cirurgião e sedação do que o midazolam.

Conway et al. (2021) realizaram uma atualização de uma revisão Cochrane publicada em 2016, que teve como objetivo determinar as evidências sobre a eficácia do midazolam para sedação quando administrado antes de um procedimento diagnóstico ou terapêutico em adultos e crianças. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados, CENTRAL, MEDLINE, Embase e dois registros de estudos até maio de 2020, juntamente com verificação de referência para identificar estudos adicionais. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de midazolam em comparação com placebo ou outros medicamentos usados para sedação. As evidências adicionais decorrentes da inclusão de novos estudos nesta revisão atualizada não produziram evidências de alta qualidade suficientes para determinar se o midazolam produz sedação mais eficaz do que outros medicamentos ou placebo em qualquer população específica incluída nesta

revisão. Para adultos, houve evidência de baixa qualidade de que o midazolam intravenoso não reduziu o risco de ansiedade ou desconforto ou dor em comparação ao placebo, mas o nível de sedação foi maior. Ao combinar os resultados de adultos e crianças, houve evidência de baixa qualidade de uma grande redução no risco de procedimentos difíceis de realizar com midazolam em comparação com placebo. As estimativas de efeito para esta comparação são incertas porque houve preocupação com o risco de viés e imprecisão. Há evidências de qualidade moderada sugerindo que o midazolam oral produz sedação menos eficaz do que o hidrato de cloral para a realização de procedimentos em crianças submetidas a procedimentos diagnósticos não invasivos. As classificações de ansiedade não foram diferentes entre midazolam oral e hidrato de cloral. A extensão em que a administração oral de midazolam a adultos ou crianças diminui a ansiedade durante os procedimentos em comparação com o placebo é incerta devido a preocupações sobre o risco de viés e imprecisão. Houve evidência de qualidade moderada de um estudo de que o midazolam oral reduziu a gravidade do desconforto/dor em adultos durante um breve procedimento de diagnóstico em comparação com placebo.

Pode-se dizer que o uso do midazolam, por via oral, se constitui um dos métodos de sedação consciente mais empregado atualmente, pela segurança que proporciona, já que, condições ventilatórias, reflexos de proteção e os sinais vitais ficam plenamente preservados na vigência de seus efeitos farmacológicos. Além de tornar o paciente mais cooperativo durante o procedimento, os benzodiazepínicos apresentam outras vantagens no seu emprego em odontologia, como a redução da salivagem e do reflexo do vômito, além de poder aumentar o limiar de sensibilidade dolorosa (ONG et al. 2004).

#### **2.4. Fitoterápicos**

A fitoterapia pode ser descrita como o uso de plantas com propriedades medicinais para prevenção e tratamento de condições que podem afetar a saúde geral. Recentemente, tem sido observado um crescente interesse pelo uso de fitoterápicos tradicionais ao lado de drogas sintéticas modernas. Cerca de 80% da população, especialmente nos países em desenvolvimento, depende dele para cuidados de saúde. Seu uso na odontologia pode ser uma alternativa aos métodos farmacêuticos devido à sua disponibilidade, baixo custo e menores efeitos colaterais (MOGHADAM et al., 2020).

Em 2011 foi desenvolvido pela Anvisa uma verificação do número de fitoterápicos registrados; constatou-se que havia cerca de 382 medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil (PRADO; MATSUOK; GIOTTO, 2018).

Na legislação sanitária brasileira, RDC no 26 de 13 de maio de 2014, os medicamentos fitoterápicos são descritos como aqueles obtidos através do uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, com a segurança e qualidade baseada em evidências clínicas (HARAGUCHI, CARVALHO, 2010; ANVISA, 2014).

Dois exemplos destes medicamentos de origem vegetal, constituído pela combinação do extrato de duas plantas, o *Humulus lupulus* e a *Valeriana officinalis*, agem sobre o SNC, ajudando no controle do sono e do comportamento, por mecanismos de ação não tão bem conhecidos, mas que podem estar relacionados a interação deste composto com os sistemas gabaérgicos, melatoninérgicos e/ou associados a adenosina (WEEKS, 2009).

Na odontologia a fitoterapia vem se tornando uma opção para tratamento de pacientes ansiosos. Dantas et al. (2017) compararam os efeitos da *Passiflora incarnata* (260mg) e midazolam (15mg) para o controle da ansiedade em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores. As medicações foram administradas via oral 30 minutos antes da cirurgia. O nível de ansiedade dos participantes foi avaliado por meio de questionários e mensuração de parâmetros físicos, incluindo FC, PA e SpO<sub>2</sub>. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre os protocolos em relação aos parâmetros físicos analisados. Mais de 70% dos voluntários responderam que se sentiam quietos ou um pouco ansiosos em ambos os protocolos. Com midazolam, 20% dos participantes relataram amnésia, enquanto *Passiflora* mostrou pouca ou nenhuma capacidade de interferir na formação da memória. Com isso, os autores concluíram que a *Passiflora incarnata* apresentou efeito ansiolítico semelhante ao midazolam, sendo uma alternativa para sedação consciente em pacientes adultos submetidos à extração de terceiros molares inferiores.

Brignardello-Petersen (2019) realizou um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos de um fitoterápico em pacientes submetidos à extração cirúrgica de terceiros molares. Eles inscreveram 84 participantes submetidos à cirurgia de terceiros molares e os designou para receber um fitoterápico, ibuprofeno, ou um placebo, duas vezes ao dia durante 5 dias. Todos os pacientes receberam antibióticos pré-operatórios, um pós-operatório protetor gástrico e bochecho com clorexidina. Os níveis médios de dor foram menores no grupo que recebeu o fitoterápico em comparação com o grupo que recebeu ibuprofeno e em comparação com o grupo que recebeu placebo, 12, 24 e 48 horas após cirurgia, respectivamente. Não houve diferenças na dor no qualquer outro momento. Os participantes, o cirurgião, o avaliador do resultado e os analistas dos dados estavam cegos para a intervenção que cada participante recebeu, minimizando o risco de viés devido ao desempenho, medição de resultados ou análise de dados. Apenas dois participantes não foram incluídos na análise de dados. Assim, os 3 grupos

foram equilibrado quanto aos fatores prognósticos que poderiam ter afetado o resultado em todas as fases do julgamento. Os pesquisadores não viram diferenças em nenhum dos resultados entre os 3 grupos. As diferenças estatísticas observadas na dor foram pequenas, sendo improvável que fossem importantes para os pacientes. Assim, este ensaio não forneceu evidência de alta qualidade de que o uso do medicamento fitoterápico resulta em importantes benefícios para os pacientes. No entanto, este julgamento sugere que os efeitos da droga são semelhantes aos de ibuprofeno e, portanto, é improvável que os pacientes que recebem o medicamento experimentar qualquer dano por não usar a medicina tradicional. Finalmente, os médicos devem ter em mente que os níveis de dor neste grupo de participantes foram no máximo moderados, mesmo em pacientes que receberam o placebo e, portanto, muitos pacientes com prognósticos podem não precisar de nenhum medicamento específico para reduzir a dor.

Neste mesmo ano, Isola et al. (2019) investigaram e compararam a eficácia de um medicamento fitoterápico composto por extratos de ervas no desconforto pós-cirúrgico após cirurgia de terceiros molares inferiores. Participaram do estudo oitenta e dois pacientes que necessitaram de remoção cirúrgica de um terceiro molar inferior e foram aleatoriamente designados para receber placebo (grupo 1), ibuprofeno (grupo 2) e um medicamento fitoterápico (composto por baicalina, 190 mg; bromelaína, 50 mg; escina, 30 mg (grupo 3). As drogas foram administradas após a extração do dente duas vezes ao dia durante 5 dias. O desfecho primário, dor, foi avaliado por meio de uma escala visual analógica em 2 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h e 7 e 10 dias após a cirurgia. Os desfechos secundários foram as mudanças na abertura máxima da boca e contornos faciais (mm) entre a linha de base e em 24 h, 72 h e 7 e 10 dias após a cirurgia. Os resultados mostraram que em comparação com a linha de base, todos os tratamentos demonstraram uma melhora nos resultados primários e secundários. Além disso, em comparação aos grupos 1 e 2, os pacientes do grupo 3 apresentaram redução significativa do escore de dor pós-operatória em 12 h, 24 h e 48 h após a cirurgia. A redução média do inchaço e trismo foi semelhante entre os grupos. Os resultados deste estudo sugerem que a administração pós-operatória de um medicamento fitoterápico foi eficaz no controle da dor pós-operatória após a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores impactados.

Da Cunha et al. (2020) compararam o efeito de diversos fitoterápicos e midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores e analisaram os dados por meio de questionários e parâmetros hemodinâmicos. Os resultados sugeriram que a *Passiflora incarnata* configura um fitoterápico com efeito ansiolítico semelhante ao midazolam, adequado para uso em extrações de terceiros molares.

De acordo com Gonçalves et al. (2020) as mudanças na legislação sanitária foram significativas e tornaram as exigências para o setor de fitoterápicos brasileiro, especialmente quanto à qualidade dos produtos, mais próximas dos padrões encontrados na legislação internacional. Porém existia, apesar dessas mudanças, uma carência de políticas públicas que incentivassem as práticas de fitoterapia dentro dos serviços de saúde, proporcionando maior efetividade e segurança no uso dos fitoterápicos no SUS.

Christoffoli et al. (2021) avaliaram a eficácia do *Passiflora incarnata* no controle da ansiedade durante a exodontia de terceiros molares inferiores em comparação ao midazolam. Os investigadores implementaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, de boca dividida. Participaram do estudo 20 pacientes, com média de idade de 22,5 anos. O grau de ansiedade dos pacientes foi avaliado antes do procedimento cirúrgico. As cirurgias aconteceram em duas sessões: o paciente recebeu uma das drogas, transversalmente. O controle da ansiedade foi mensurado por meio de parâmetros físicos, nos seguintes períodos durante a cirurgia. Os participantes também receberam um formulário de auto avaliação para relatar sua experiência. Os resultados dos parâmetros físicos mostraram diferenças estatisticamente significativas, principalmente a frequência cardíaca, que apresentou o maior controle para *Passiflora* no ponto temporal. Os efeitos indesejáveis relatados pelos pacientes, como sonolência, relaxamento muscular e tontura, foram maiores com benzodiazepínicos. Os resultados deste estudo sugerem que a *Passiflora* pode ser considerada uma alternativa ao midazolam no controle da ansiedade em odontologia.

Shavakhi et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo principal de avaliar os efeitos terapêuticos dos medicamentos fitoterápicos na estomatite aftosa recorrente (EAR). Trinta e três artigos com 2.113 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade, dos quais 30 estudos tiveram alta qualidade. No total, 22 dos 30 estudos que avaliaram a dor mostraram que os agentes fitoterápicos diminuíram significativamente a dor em comparação com o grupo controle ou placebo. Em 17 dos 25 estudos que avaliaram o tamanho da úlcera, os agentes fitoterápicos reduziram significativamente o tamanho das úlceras em comparação com os grupos controle ou placebo. Em 15 dos 18 estudos que avaliaram o tempo de cicatrização, os agentes fitoterápicos reduziram significativamente o tempo de cicatrização nos grupos de intervenção em comparação com os grupos placebo ou controle. Poucos eventos adversos foram relatados apenas em quatro estudos. Os achados da revisão atual indicaram plantas medicinais e fitoquímicos como agentes eficazes e seguros para o tratamento da EAR.

Safarzadeh et al. (2022) afirmam que plantas medicinais e fitoquímicos podem ser usados como agentes práticos na paliação da mucosite oral induzida pela terapia do câncer sem efeitos colaterais graves.

#### 2.4.1 *Valeriana officinalis*

A valeriana é uma erva nativa da Europa e Ásia e se estendeu mais tarde para a América do Norte. Seu crescimento se dá em solo rico e úmido e é caracterizada por raízes de rizoma marrom-amareladas (caules subterrâneos), folhas pinadas compostas por coloração verde-escuras e hastes ocas que são coroadas com massas de branco ou flores rosas. Possui aproximadamente 200 espécies conhecidas, sendo a *Valeriana officinalis* a mais comumente usada para fins terapêuticos (TWEDDELL; BOYLE, 2009).

Historicamente, no quarto ano a.C., há relatos que seu uso foi recomendado pelo médico grego Hipócrates, principalmente para distúrbios digestivos, náuseas, e cólicas menstruais. No entanto, foi o médico grego Galeno que registrou as propriedades promotoras do sono no ano 2 d.C. Na Idade Média, na Europa, a valeriana foi usada como agente tranquilizante para tratar a epilepsia. No final do século XVI, as propriedades medicinais da valeriana foram usadas para o tratamento de insônia, ansiedade e aflições nervosas e distúrbios digestivos. Em 1620, chegou na América do Norte trazida por colonos ingleses. A partir do século XVII ganhou popularidade na Europa. Durante os anos 1700 até próximo de 1900, foi estimado como um sedativo, como um remédio para distúrbios dos nervos e como um tratamento para a insônia. Era reconhecida como um remédio oficial nos Estados Unidos de 1820 a 1936 e foi incluída no Formulário Nacional de 1888 a 1946. Na atualidade, é um medicamento de venda livre aprovado na Alemanha, Suíça, Bélgica, Itália e França para o tratamento de estresse e tensão nervosa, distúrbios do sono e estados de ansiedade (THORPE, 1851; HATTESOHL et al., 2008; TWEDDELL; BOYLE, 2009).

Podemos dizer que a valeriana é um sedativo leve usado como alternativa de tratamento aos benzodiazepínicos, sendo relevante para ansiólise, relaxamento muscular e promoção do sono (PATOČKA, JAKL, 2010). Seus efeitos incluem a diminuição do tempo para induzir o sono, menos movimentações ao dormir e ausência de ressaca matinal. Também, pode ser utilizada contra transtornos de ansiedade, angústia e auxiliar em leves desequilíbrios do SNC (GRAVENA et al., 2009).

A composição química da valeriana inclui sesquiterpenos do óleo volátil (incluindo ácido valérico) - conhecido por seu odor forte característico, têm composições variáveis que dependem fatores ambientais, espécies e localização geográfica -, iridoides (valepotriatos),

alcaloides, ligninas de furanofuran, e aminoácidos livres como o ácido gama-amino-butírico (GABA), tirosina, arginina e glutamina. É provável que todos os constituintes ativos da valeriana ajam de uma forma sinérgica para produzir uma resposta clínica (TURNER, 1994; MORAZZONI, BOMBARDELLI, 1995).

Estudos sugerem que o ácido valerênico pode aumentar a modulação do GABA no cérebro, semelhante a ação dos benzodiazepínicos (THOMAS, et al., 2016).

Os seus efeitos sedativos e hipnóticos podem ser atribuídos a uma série de constituintes potencialmente ativos (DONATH et al., 2000; KENNEDY et al., 2006; HATTESOHL et al., 2008). A ação combinada de três princípios ativos é responsável por seu mecanismo farmacológico. Os valepotriatos: atuam na formação reticular por meio de um efeito estabilizante sobre os centros vegetativos e emocionais, restaurando o equilíbrio autônomo fisiológico; sesquiterpenos: incluem os ácidos valerênicos e seus derivados. Inibem a enzima que metaboliza o GABA (GABA transaminase), aumentando os níveis desse mediador no SNC. Não têm quaisquer efeitos citotóxicos e têm boas propriedades sedativa e tranquilizante; lignanas: induzem à sedação (PINHEIRO et al., 2014).

A ação nos distúrbios do sono também parece ocorrer devido ao ácido valerênico (HOUGHTON, 1999; ORTIZ; NIEVES-NATAL; CHAVEZ, 1999; YUAN et al., 2004; PUSHNER, 2000; LEFEBVRE et al., 2004; SCHELLENBERG et al., 2004; DIETZ et al., 2005; WHEATLEY, 2005; AWAD et al., 2007; KHOM et al., 2007; BENKE et al., 2009; MURPHY et al., 2010).

O uso de fitoterápicos como um tratamento para a insônia é biologicamente plausível (BONE et al., 2003; PEARSON, JOHNSON; NAHIN, 2006; SANCHEZ et al., 2009; CHO et al., 2010; LEACH, AMY, 2015).

Deve-se ter atenção, pois quando a valeriana é administrada juntamente com midazolam, pode resultar em aumento na depressão do sistema nervoso central ou, inversamente, reduzir os efeitos clínicos de os benzodiazepínicos. Valeriana também demonstrou deslocar as benzodiazepinas de seus receptores (BLUMENTHAL et al., 1998; YUAN et al., 2004).

Ou seja, baixos níveis de extrato de valeriana podem aumentar a ligação benzodiazepina, aumentando assim os seus efeitos, mas em níveis elevados, a valeriana inibe a sua ligação, reduzindo assim o efeito clínico dos benzodiazepínicos (TWEDDELL, BOYLE, 2009).

Ensaio clínico mostram que a dosagem de valeriana foi 400-900 mg administrada 30-60 minutos antes de dormir ou 450 mg três vezes ao dia parece ser eficaz. Para redução do

estresse, 100 mg tomados 90 minutos antes de um evento gerador de ansiedade; sua ação ansiolítica inicia em até 30 minutos. Pode haver excesso de sedação residual diurna quando utilizada em doses de 900mg (PLUSHNER, 2000).

Não possui efeitos colaterais relatados nas doses recomendadas e não são potencializados pelo álcool, também não interferem na capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas, e não causam dependência física ou psicológica como ocorre quando usados benzodiazepínicos (DEF 2005/06).

No trabalho realizado por Kennedy et al. (2006), a valeriana levou à redução da pressão arterial e aplacou o aumento da frequência cardíaca durante o procedimento. Foram demonstradas propriedades GABAérgicas por parte da planta.

Murphy et al. (2010) buscaram corroborar esses achados com medidas comportamentais, compará-los ao benzodiazepínico diazepam e analisar a composição química da *Valeriana officinalis*. Os ratos receberam etanol (1 ml/kg), diazepam (1mg/kg), extrato de raiz de valeriana (3 ml/kg), ácido valerênico (3mg/kg) ou uma solução de ácido valerênico e GABA exógeno (75 µg/kg. kg e 3,6 microg/kg, respectivamente) e avaliados quanto ao número de entradas e tempo gasto nos braços abertos de um labirinto em cruz elevado. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa no comportamento ansioso quando os indivíduos expostos ao extrato de valeriana ou ao ácido valerênico quando foram comparados ao grupo controle de etanol. As evidências apoiam a *Valeriana officinalis* como uma alternativa potencial aos ansiolíticos tradicionais.

Buscando encontrar alternativas com menos efeitos colaterais que os benzodiazepínicos, Pinheiro et al. (2014) avaliaram a eficácia da *Valeriana officinalis* no controle da ansiedade durante a cirurgia de terceiros molares. Uma dose oral única de valeriana (100 mg) ou placebo foi administrada aleatoriamente 1 h antes de cada procedimento cirúrgico a 20 voluntários entre 17 e 31 anos de idade. O nível de ansiedade foi avaliado por parâmetros fisiológicos e pela observação de sinais. De acordo com as avaliações do pesquisador e do cirurgião, os pacientes tratados com valeriana apresentaram-se mais calmos e relaxados durante a cirurgia. A valeriana teve maior efeito na manutenção da pressão arterial sistólica e da FC após a cirurgia. A valeriana foi mais eficaz no controle da ansiedade do que o placebo quando utilizada para sedação consciente de pacientes adultos submetidos à cirurgia de terceiros molares inferiores impactados.

Farah et al. (2019) avaliaram a eficácia da valeriana e do midazolam no controle da ansiedade durante a extração de terceiros molares inferiores. Foram selecionados 20 pacientes ansiosos com indicação de extração bilateral dos sisos. Os pacientes receberam cápsulas

contendo 100 mg de valeriana ou 15 mg de midazolam por via oral 60 minutos antes dos procedimentos em um desenho cruzado, randomizado, de boca dividida. Alterações nos parâmetros fisiológicos foram avaliadas em momentos específicos durante a cirurgia e os pacientes responderam a um questionário no pós-operatório. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na saturação de oxigênio, independentemente do fármaco utilizado. No entanto, os outros parâmetros fisiológicos foram significativamente menores quando os pacientes tomaram midazolam em comparação com a valeriana. A sonolência foi o efeito colateral mais comum relatado com ambas as drogas. Embora o midazolam tenha sido mais eficaz na redução dos parâmetros fisiológicos estudados, a valeriana pareceu proporcionar o conforto e relaxamento necessários, sem sedação e menos sonolência do que o midazolam, durante a extração de terceiros molares.

Taheri et al. (2019) sugeriram em seu estudo que plantas medicinais, como a valeriana, podem ser eficazes na indução pré-anestésica.

Bakalov et al. (2020) demonstraram a eficácia da valeriana no efeito ansiolítico em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares. O fitoterápico demonstrou ser mais seguro, com menos reações adversas a medicamentos em comparação com ansiolíticos convencionais, como benzodiazepínicos. Porém mais estudos devem ser realizados para analisar a segurança da valeriana.

Shinjyo et al. (2020) afirmaram que a valeriana pode ser uma erva segura e eficaz para promover o sono e prevenir distúrbios associados. Porém, devido à presença de múltiplos constituintes ativos e à natureza relativamente instável de alguns dos constituintes ativos, pode ser necessário revisar os processos de controle de qualidade, incluindo métodos de padronização e prazo de validade. Os benefícios terapêuticos podem ser otimizados quando combinados com parceiros fitoterápicos apropriado.

#### 2.4.2. *Humulus lupulus*

Historicamente, o primeiro registro do cultivo do *Humulus lupulus* é de 736 na região de Hallertau na Baviera, Alemanha. Também são encontradas citações escandinavas de 1000 a.C. Evidências sugerem que o *H. lupulus* foi usado principalmente para fins medicinais e não para a fabricação de cerveja antes do século VIII d.C., e suas infrutescências em forma de cone foram adicionado pela primeira vez durante a fermentação como agente aromatizante e natural antisséptico durante a Idade Média (LIN et al., 2019). Seu cultivo para a produção de cerveja foi extenso nas regiões da Baviera, Eslovênia e Bohemia, entre os séculos IX e XII. Na Inglaterra, no ano de 822, foi citada em um edital de um Monastério onde excluía os monges

dos deveres de moer malte e lúpulo. Depois, em 1524 iniciou o cultivo comercial nesta região. Os imigrantes europeus disseminaram o cultivo do lúpulo para outras regiões do mundo, em especial a América do Norte e Austrália.

É uma planta perene pertencente à família *Cannabaceae*, ordem Rosales (SOUSA, 2005). O seu florescimento ocorre entre julho e agosto por toda a Europa e Ásia ocidental. É cultivado nos Estados Unidos e Alemanha, sendo encontrado em expansão no Brasil. As flores, também conhecidas como cones, são geradas apenas pelas plantas fêmeas. Estas possuem grande interesse comercial devido às glândulas de lupulina, principal substância responsável pelas características organolépticas do lúpulo, que são utilizados na produção de fármacos e sabor amargo da cerveja (ZANOLI; ZAVATTI, 2008; GARRIS, 2011; CLARK et al., 2013; ALMAGUER et al., 2014; TEGHTMEYER, 2018; SPÓSITO et al., 2019).

Há muitos anos o lúpulo é usado para fins medicinais, como para hanseníase, odor nos pés, constipação e para purificação do sangue. Na atualidade, tem sido utilizada como aditivo de medicamentos que visam o controle da ansiedade, espasmos, tosse, febre, dor de dente e inflamação, além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* também demonstraram o potencial de alguns compostos presentes no lúpulo serem anticarcinogênico (CHATTOPADHYAY, 2010; KOETTER; BIENDL, 2010; KARABÍN et al., 2016; KNEZ HRNČIČ et al., 2019;).

No Brasil seu cultivo se expandiu na última década por quase todo o país. A variedade que mais se adaptou ao clima brasileiro foi à Columbus, também chamada de CTZ ('Columbus', 'Tomahawk' e 'Zues'), a mesma é originada dos Estados Unidos e é classificada como lúpulo de dupla aptidão (aroma e amargor) (SPÓSITO et al., 2019; CEOLA, 2020).

Devido aos seus compostos apresentarem atividades interessantes, o lúpulo vem sendo estudado, principalmente para a saúde humana, visto que apresenta baixa toxicidade, podendo ser usado como aditivo de suplementos alimentares, medicamentos, principalmente para tratar distúrbios do sono, ou cosmético (VAN BREEMEN et al., 2014; DRESEL; DUNKEL; HOFMANN, 2015; KARABÍN et al., 2016). Entretanto, sua atividade sedativa ainda está sob investigação, não sendo totalmente esclarecida (WEEKS, 2009).

Dados de estudos *in vivo* em ratos mostraram que um extrato de lúpulo e sua fração contendo alfa-amargo ácidos (humulonas) exercem efeitos sedativos e efeitos antidepressivos, enquanto os beta-ácidos do lúpulo (lupulonas) parecem também exibir atividade antidepressiva com menos efeitos sedativos, provavelmente por afetar a atividade de neurotransmissão do GABA. Além disso, experimentos de ligação *in vitro* em receptores selecionados do SNC usando uma combinação do extrato fixo de valeriana-lúpulo e seus componentes individuais, mostraram que o lúpulo interage com certas serotoninas (5-HT<sub>6</sub>) e melatonina (ML1) subtipos

de receptores, que estão envolvidos em várias funções do SNC relacionadas à atividade de estresse, relaxamento, ritmos circadianos e sono (ZANOLI et al., 2007, ZANOLI; ZAVATTI, 2008, KYROU et al., 2017).

Supõe-se os efeitos sedativos e hipnóticos do *humulus lupulus* sejam mediados por um aumento na função do receptor GABA<sub>A</sub>. Estudos recentes revelaram que a humulona pode atuar como um modulador positivo dos receptores GABA<sub>A</sub> em baixas concentrações. Este fato levanta a questão se a humulona desempenha um papel fundamental na atividade farmacológica do lúpulo (BENKHEROUF et al., 2019; BENKHEROUF et al., 2020).

#### 2.4.3. Valeriana -Lúpulo

Estes dois fitoterápicos parecem atuar como agonistas do receptor GABA ou para aumentar os níveis de GABA, possuem propriedades ansiolíticas e de relaxamento, melhorando o humor ((HOUGHTON, 1999; ORTIZ; NIEVES-NATAL; CHAVEZ, 1999; YUAN et al., 2004; PUSHNER, 2000; LEFEBVRE et al., 2004; DIETZ et al., 2005; WHEATLEY, 2005; AWAD et al., 2007; KHOM et al., 2007; KOETTER et al. 2007; BENKE et al., 2009; MURPHY et al., 2010).

O lúpulo (*Humulus lupulus*) e a raiz de valeriana (*Valeriana officinalis*) são ervas relatadas como agentes calmantes. Embora permaneçam dúvidas na literatura sobre o valor medicinal desses suplementos no tratamento de transtornos de humor e ansiedade, com base em estudos celulares e animais, bem como em ensaios clínicos em humanos, a literatura apoia um papel para essas preparações como alternativas úteis no gerenciamento do estresse e ansiedade da vida cotidiana (WEEKS, 2009).

Quando associado a outros fitoterápicos sedativos, o lúpulo pode agir em sinergia com a formulação, contribuindo para seus efeitos gerais (DIMPFE, SUTER, 2008). Seu efeito sedativo foi legitimado após ter sido associado à *Valeriana officinalis* em humanos, ambos agindo de maneira sinérgica como sedativo, intensificando a ação sedativa leve e indutora do sono (FRANCO et al., 2012; KOETTER et al., 2007).

A valeriana tem uma ação semelhante à adenosina e apoia a prontidão para adormecer. O controle do ritmo sono-vigília induz o sono quando a interação temporal está operando corretamente. O controle está intimamente relacionado à secreção endógena de melatonina. O lúpulo age de maneira semelhante à melatonina. Portanto, a eficácia de uma combinação de valeriana e lúpulo no distúrbio do sono pode ser explicada cientificamente (BRATTSTRÖM, 2007).

Acredita-se que hipnóticos e sedativos à base de plantas, como *Valeriana officinalis* e *H. lupulus*, funcionam via modulação de receptores de adenosina (por exemplo, antagonizando os efeitos de bloqueio de adenosina da cafeína), efeitos melatonérgicos, ou via atividade GABAérgica (SARRIS, 2007; SARRIS, BYRNE, 2011).

Estudos experimentais mostraram que o extrato de *Lúpulo* apresenta propriedades antinociceptivas, mediada por receptores opioidérgicos, revelada em dor pertinente ao processo inflamatório, tanto no sistema nervoso periférico (SNP) quanto no SNC (PARK et al., 2012), enquanto que em estudos com valeriana manifestaram ação analgésica no SNP por meio da inibição da síntese de prostaglandinas (SAH et al., 2010).

Morin et al. (2005) avaliaram a eficácia e segurança de uma combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina para o tratamento da insônia leve. Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos realizado em 9 centros de distúrbios do sono nos Estados Unidos. Participaram do estudo 184 adultos com diagnóstico de insônia leve. Os grupos foram divididos em: (1) Dois comprimidos noturnos de extratos padronizados de valeriana (187 mg de extratos nativos; 5-8:1, metanol 45% m/m) e lúpulo (41,9 mg de extratos nativos; 7-10:1, metanol 45% m/m) combinação por 28 dias (n = 59), (2) placebo por 28 dias (n = 65) ou (3) 2 comprimidos de difenidramina (25 mg) por 14 dias seguido de placebo por 14 dias (n = 60). Foram analisados os parâmetros do sono, medidos por diários e polissonografia, classificações de resultados clínicos de pacientes e médicos e medidas de qualidade de vida. Os resultados mostraram que melhorias modestas dos parâmetros subjetivos do sono foram obtidas com a combinação valeriana-lúpulo e difenidramina, mas poucas comparações de grupo com placebo atingiram significância estatística. A valeriana produziu reduções ligeiramente maiores, embora não significativas, da latência do sono em relação ao placebo e à difenidramina no final de 14 dias de tratamento e reduções maiores do que o placebo ao final de 28 dias de tratamento. A difenidramina produziu aumentos significativamente maiores na eficiência do sono e uma tendência de aumento do tempo total de sono em relação ao placebo durante os primeiros 14 dias de tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma das variáveis de continuidade do sono medidas por polissonografia. Além disso, não houve alteração dos estágios de sono 3-4 e sono de movimento rápido dos olhos com nenhum dos tratamentos. Os pacientes dos grupos valeriana e difenidramina classificaram sua gravidade da insônia mais baixa em relação ao placebo no final de 14 dias de tratamento. A qualidade de vida melhorou significativamente no grupo valeriana-lúpulo em relação ao grupo placebo ao final de 28 dias. Não houve efeitos residuais significativos e eventos adversos graves com valeriana ou difenidramina e sem insônia de

rebote após sua descontinuação. Os resultados mostram um efeito hipnótico modesto para uma combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina em relação ao placebo. As melhorias do sono com uma combinação de valeriana e lúpulo estão associadas a uma melhor qualidade de vida. Ambos os tratamentos parecem seguros e não produziram insônia de rebote após a descontinuação durante este estudo. No geral, esses achados indicam que uma combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina podem ser adjuvantes úteis no tratamento da insônia leve.

Ensaio clínico investigaram a efeito combinado de diferentes extratos vegetais sobre problemas no sono; a combinação de ingredientes mais estudada é valeriana e lúpulo (GUADAGNA et al., 2020).

Um estudo de Sun (2003) investigou os efeitos de uma mistura de extratos de ervas (kava, lúpulo, valeriana e muitos outros) sobre distúrbios do sono em mulheres na menopausa. Os autores relataram que a fórmula reduziu significativamente pontuação global do PSQI e pontuações em qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, distúrbios do sono e disfunção diurna.

Koetter et al. (2007) mostraram uma redução da latência do sono após um período de tratamento que durou 4 semanas com uma combinação de extrato fixo de valeriana e lúpulo. Afirmam também que a associação valeriana-lúpulo possui melhor efeito em indivíduos que sofrem de insônia não orgânica, quando comparadas ao placebo.

Dimpfel e Suter (2008) relataram que uma administração de dose única de um extrato fluido de valeriana e lúpulo melhorou a tempo de sono e qualidade do sono em pessoas que dormem mal (BORRÁS; MARTÍNEZ-SOLÍS; RÍOS, 2021).

Salter, Brownie em 2010, realizaram uma revisão para avaliar os efeitos da valeriana isolada ou associada a outros componentes no tratamento de insônia. Foram selecionados nove estudos que avaliaram a eficácia da valeriana isoladamente e três estudos que avaliaram a eficácia da valeriana em combinação com lúpulo no tratamento da insônia primária. Os autores descobriram que os indivíduos relataram melhora em pelo menos um parâmetro do sono, geralmente latência do sono e qualidade do sono. A valeriana, isoladamente ou em combinação com lúpulo, pode ser adequada como teste em pacientes que desejam uma alternativa ao tratamento atual, porém mais estudos são necessários antes que os médicos possam promover com confiança o uso dessas ervas como uma abordagem eficaz e confiável para o tratamento da insônia primária

Maroo te al. (2013) testaram uma mistura de valeriana, maracujá e lúpulo, encontrando melhorias significativas no tempo de sono, latência do sono, número de despertares noturnos e insônia índice de gravidade após um tratamento de 2 semanas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar os efeitos da sedação consciente mínima realizada com o extrato fixo de valeriana-lúpulo e midazolam na exodontia de terceiros molares inferiores retidos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os efeitos da sedação com extrato fixo de valeriana-lúpulo e midazolam sobre a ansiedade em três momentos: na consulta inicial, antes da primeira cirurgia e antes da segunda cirurgia utilizando a escala MDAS.
- Avaliar o nível sedação consciente de acordo com a escala Ramsay.
- Avaliar o efeito das medicações sedativas utilizadas sobre a dor pós-operatória.
- Comparar o pico da dor pós-operatória em cada uma das medicações.
- Analisar a quantidade de analgésico de escape utilizada no pós-operatório e o tempo da primeira tomada do analgésico nos dois grupos.
- Avaliar se a valeriana-lúpulo possui efeito de amnésia anterógrada assim como o midazolam.
- Analisar os efeitos hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e saturação de oxigênio) no uso das duas medicações.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Aspectos éticos da pesquisa

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS) sob o número 4.908.740 (Anexo A).

### 4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo do tipo *split-mouth* (boca dividida), triplo-cego e de tratamento randomizado, do tipo não probabilístico por conveniência, envolvendo indivíduos atendidos no período de agosto de 2021 a dezembro de 2021, nas clínicas da Faculdade de Odontologia (FAODO) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e no Ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Maria Aparecida Pedrossiam (HUMAP).

### 4.3 Seleção da amostra

Para a seleção da amostra foram avaliados 30 indivíduos saudáveis com classificação de risco cirúrgico ASA I (*American Society of Anesthesiologists*) por meio de ficha de anamnese (Apêndice B), com faixa etária entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com indicação ortodôntica para exodontia dos terceiros molares inferiores retidos analisados em radiografia panorâmica do participante. Cada participante recebeu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Este estudo conduzido de acordo com os *Guidelines* de CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para ensaios clínicos (MOHER et al., 2010) (Anexo B). Após o aceite e assinatura do TCLE, cada paciente foi incluído no estudo.

Como critérios de inclusão: Os participantes da pesquisa deveriam ter entre 18 e 25 anos; ter os terceiros molares inferiores (38 e 48) retidos bilateralmente tendo a mesma classificação de *Pell e Gregory e Miller Winter*, tais elementos deveriam necessitar de ostectomia e odontosseção e indicação ortodôntica para sua extração; e serem classificados como ansiosos.

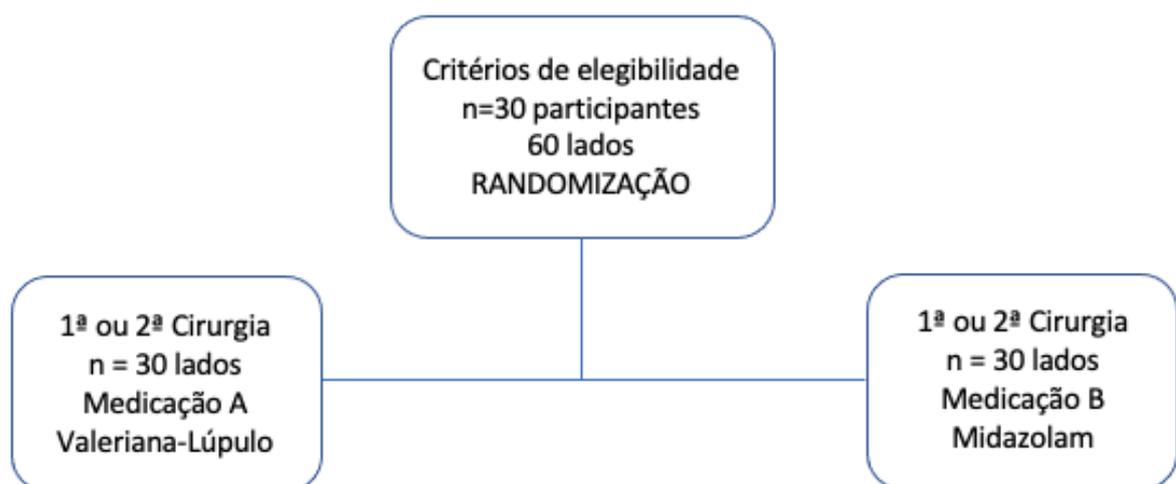
Como critérios de exclusão: aqueles que não aceitassem/assinassem o TCLE; os menores de 18 anos e maiores que 25 anos; aqueles que não possuíssem radiografia panorâmica; aqueles com pericoronarite prévia; alérgicos aos fármacos e materiais utilizados no estudo;

tabagistas, gestantes e lactantes; que fizessem uso de medicação contínua (incluindo anticoncepcionais) ou que tivessem feito uso de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos até 15 dias do início de sua participação no estudo; os que não pudessem retornar para segunda sessão cirúrgica; que fizessem uso de outro tipo de medicação que não as fornecidas pelo estudo; que não respondessem aos questionários da pesquisa; aqueles que se mostrassem não colaborativos aos protocolos farmacológicos instituídos e por fim, aqueles que desenvolvessem algum tipo de infecção local no pós-operatório (o voluntário que desenvolvesse qualquer complicação pós-operatória, como hemorragias, alveolite seca ou purulenta, seria devidamente tratado e, conseqüentemente, excluído da pesquisa).

#### 4.4 Randomização e mascaramento

Os participantes foram distribuídos de maneira randomizada em dois grupos de sedação. Os trinta indivíduos receberam de um dos lados a serem operados o tratamento A, onde foi administrado via oral, Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg, 45 minutos antes de começar a cirurgia. Já para o outro lado os mesmos indivíduos receberam o tratamento B, onde foi administrado via oral, midazolam 15 mg, 45 minutos antes do início da cirurgia (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção e distribuição dos pacientes de acordo com o CONSORT Stament (2010).



Com o intuito de garantir que o participante, pesquisador principal e o operador não soubessem qual medicação foi administrada antes do procedimento, a Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg e midazolam 15 mg foram manipulados e encapsulados de forma idêntica em

sua aparência (Farmácia de Manipulação Tavepharma – São Paulo - SP, Brasil), sendo separados por um pesquisador auxiliar em dois frascos denominados tratamento A e tratamento B. Com finalidade de promover analgesia preemptiva e controlar o processo inflamatório no pós-operatório foi também administrado uma cápsula de dexametasona 8 mg (Farmácia de Manipulação Tavepharma - São Paulo – SP, Brasil) 1 hora antes do procedimento cirúrgico via oral para ambos os lados a serem operados.

Os códigos utilizados na randomização dos tratamentos (A e B) só foram revelados após análise de todos os dados dos participantes envolvidos com a pesquisa.

O lado a ser operado foi informado pelo pesquisador auxiliar ao cirurgião e pesquisador principal. Desta forma, o cirurgião, o pesquisador principal e o participante foram mascarados quanto ao tipo de fármaco sedativo utilizado em cada procedimento cirúrgico.

#### **4.5 Riscos e desconforto**

Foram tomadas todas as medidas, afim de minimizar os riscos, porém durante a aplicação dos questionários poderia ocorrer constrangimento e o participante poderia não responder uma ou mais questões, não interferindo na sua participação do estudo. O participante poderia sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia, o participante poderia apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o participante foi devidamente medicado com Dexametasona 8mg e Paracetamol 750mg para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa.

Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são frequentes, entretanto, alguns participantes poderiam apresentar ligeiro desconforto gástrico, que possivelmente desapareceriam após a cessação dos efeitos do medicamento, sem que houvesse a necessidade de suspender ou encerrar a pesquisa, uma vez que ambos os protocolos são usados frequentemente em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, sendo pouco provável que os medicamentos que foram empregados nesta pesquisa promovessem algum tipo de reação adversa. Vale salientar que antes da cirurgia todos os participantes foram submetidos a uma criteriosa anamnese, ou seja, foi averiguado se encontravam-se nos critérios de inclusão da pesquisa, se poderiam ou não fazer uso das medicações descritas.

Por se tratar de um procedimento cirúrgico comumente realizado por profissionais especialistas em cirurgia buco-maxilo-facial, os riscos foram minimizados, porém poderia ocorrer: edema, hematoma, sangramentos, insensibilidade transitória de uma determinada região da boca (parestesia) ou infecções pós-operatórias, que se por ventura viessem a acontecer, os participantes seriam devidamente tratados de maneira adequada e individual para

cada caso, sem quaisquer ônus e dando a continuidade do tratamento até a total cura, porém o participante não participaria da pesquisa. É importante evidenciar que não houve grupo placebo (grupo em que todos os medicamentos não possuem princípio ativo). Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Resolução 466/12). Nenhum dos procedimentos usados ofereceu riscos à dignidade da participante. Foram adotadas todas as normas de biossegurança para a realização de uma cirurgia ambulatorial deste porte.

#### **4.6 Procedimento cirúrgico e medicação**

As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial, em duas sessões diferentes, com um intervalo de 21 dias entre elas, para que o processo inflamatório e de cicatrização da primeira cirurgia não interferisse na percepção da dor do lado contralateral.

Em cada cirurgia o participante recebeu um tipo de sedativo conforme a randomização, além de 1 cápsula de dexametasona 8 mg.

Foi realizada a antisepsia intra-bucal com solução de digluconato de clorexidina 0,12% (Farmácia de Manipulação São Bento – Brasil) por meio de bochecho vigoroso de 10 ml da solução por 1 minuto, e antisepsia extra oral com solução tópica de clorexidina a 2% (Farmácia de Manipulação São Bento – Brasil). Inicialmente, foi realizada uma anestesia tópica com Lidocaína a 10% (Xylocaína Spray 10%, AstraZeneca – Brasil). A anestesia local foi realizada com Articaina 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine, DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em (2,5) dois tubetes anestésico e meio. Após aguardar 5 minutos, foi realizada uma incisão sulcular, com lâmina de bisturi número 15C (Med Blade – Brasil), na região de crista óssea do terceiro molar inferior e na região do segundo molar inferior. Na sequência, foi feito o descolamento mucoperiosteal, osteotomia e odontosseção. A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (n 2, 1R ou 1L), em seguida, feita uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário utilizando cureta de Lucas e pinça Kelly curva (Quinelato – Brasil). As bordas ósseas da loja cirúrgica foram regularizadas com lima para osso (Quinelato – Brasil) para remoção das esquiúlas ósseas e, em seguida foi realizada uma irrigação abundante com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol – Brasil). Após o preenchimento da loja cirúrgica por sangue, foram realizadas suturas interrompidas com fio de seda trançada 4.0 (Ethicon, Jhonson & Jhonson – Brasil). Devido à possibilidade de algum grau de depressão respiratória causada pelos

fármacos sedativos, o oxímetro de pulso digital foi mantido para o monitoramento antes, durante e depois da cirurgia a fim de detectar alterações.

Ao término de cada cirurgia todos os participantes receberam 12 comprimidos de Paracetamol de 750 mg, sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, se dor. Caso houvesse a necessidade de tomar o medicamento, os voluntários deveriam anotar o dia e horário de cada tomada durante todo o pós-operatório. Os participantes foram informados de que o único analgésico que poderiam fazer uso seria o fornecido pela pesquisa.

#### **4.7 Orientações pré e pós-operatórias**

Os participantes da pesquisa foram orientados na consulta inicial quanto ao tipo de alimentação que deveriam realizar nas horas anteriores ao procedimento cirúrgico e no pós-operatório. Também foram orientados a não consumir álcool 24 horas antes e após o procedimento, e não dirigir, operar máquinas ou equipamentos que exijam atenção nas primeiras 12 horas pós-operatórias. Foram orientados que no dia do procedimento cirúrgico deveriam chegar pelo menos 1 hora e 30 minutos antes do início da cirurgia, devidamente acompanhados por um responsável maior de 18 anos de idade (Apêndice C).

#### **4.8 Parâmetros clínicos**

O tempo de cirurgia foi mensurado entre a incisão e a sutura. Todos os dados referentes à cirurgia foram anotados em fichas individuais (Apêndice E).

#### **4.9 Avaliação da ansiedade**

A ansiedade foi avaliada: na consulta inicial de seleção dos participantes e no pré-operatório (1 hora antes do início do procedimento cirúrgico) na primeira e na segunda cirurgia, segundo a Escala de Ansiedade Odontológica de Corah Modificada (MDAS), descrita por Corah (1969) e modificada por Humphris et al., (1995).

Foi fornecido ao paciente uma ficha impressa contendo cinco perguntas objetivas e através do somatório das respostas foi possível classificar a ansiedade de cada participante em: pouco (até 5 pontos), levemente (6 a 10 pontos), moderadamente (11 a 15 pontos) e extremamente ansioso (16 a 25 pontos) (Apêndice D).

#### 4.10 Avaliação dos sinais vitais

Os parâmetros hemodinâmicos foram utilizados para controle dos sinais vitais durante a sedação consciente mínima no pré-operatório, transoperatório e pós-operatório. As aferições da pressão arterial (PA) foram feitas com o auxílio de um Monitor de Pressão Arterial Digital Automático de Braço (*MG-150F – Tech Line*, EUA). Para mensuração da frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foi utilizado um oxímetro de pulso digital (Pulse Oximeter MF – 419 – More Fitness, EUA). A pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foram mensuradas em seis tempos, sendo eles: T0 (consulta inicial); T1 (no pré-operatório, *baseline*); T2 (45 minutos após a administração via oral do agente sedativo); T3 (no momento da punção da anestesia local); T4 (5 minutos após a realização da anestesia local); T5 (No momento da utilização do instrumento rotatório); T6 (imediatamente ao término do procedimento cirúrgico). Todos os valores obtidos foram registrados pelo auxiliar da pesquisa (Apêndice E).

#### 4.11 Avaliação do nível de sedação

Para avaliar o nível de sedação do participante foi utilizada a Escala de Ramsay, sendo aplicada 45 minutos após a administração do agente sedativo via oral (Apêndice E). Para realização da sedação consciente mínima foi utilizado os *Guidelines da ADA 2012*, tendo o cirurgião principal certificação em Suporte Básico de Vida. A pesquisa foi realizada em ambiente ambulatorial da clínica de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial do Hospital Universitário (HU-UFMS), sendo estes locais próximos ao pronto atendimento médico do Hospital Universitário (HU-UFMS).

#### 4.12 Avaliação da dor

Após o término de cada procedimento cirúrgico, os participantes receberam uma ficha para avaliação da dor pós-operatória com as Escalas Visuais Analógicas (EVA) e com os horários já determinados pelo auxiliar da pesquisa a partir do término da cirurgia com 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 e 72 horas (Apêndice F).

Também avaliaram, por meio de questionário, a efetividade da medicação analgésica com uma visão geral do tratamento recebido levando em consideração a dor pós-operatória.

#### **4.13 Avaliação da amnésia anterógrada**

Foi entregue aos participantes um questionário de auto avaliação para fosse preenchido nas primeiras 24 horas após cada cirurgia, a fim de avaliar seu estado pós-operatório em ambos tratamentos empregados. Para que fosse possível avaliar a amnésia anterógrada, no questionário havia uma pergunta (referente ao que recordavam) onde os participantes relataram sobre o que se recordavam do período da cirurgia, tendo como opções as seguintes alternativas: lembra de tudo; da maioria dos acontecimentos; de algum fato ou acontecimento específico; de quase nada; de absolutamente nada. Nesta ficha o voluntário também marcou os possíveis efeitos adversos ou colaterais durante o tratamento (sonolência, tonturas, relaxamento muscular, problemas gastrointestinais e os sinais de alergia) e após 24 horas da segunda cirurgia a sua preferência por um dos dois procedimentos cirúrgicos realizados (Apêndice G).

#### **4.14 Análise estatística dos dados**

A comparação entre os tratamentos (valeriana-lúpulo ou midazolam), em relação ao escore na Escala Visual Analógica da Dor, ao pico da dor na Escala Visual Analógica da Dor, à pressão arterial sistólica e diastólica, à frequência cardíaca, à saturação de oxigênio, à quantidade de analgésico de escape utilizada, ao tempo para a primeira utilização de analgésico de escape, ao escore MDAS, ao escore na escala de Ramsay, ao número de tubetes de anestésico utilizados na cirurgia, ao tempo de cirurgia e ao tempo para atingir o pico da dor, foi realizada por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon, uma vez que a maior parte das amostras não passaram no teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Já a comparação entre os momentos de análise, em relação às variáveis escore na Escala Visual Analógica da Dor, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio, foi realizada por meio do teste de Friedman, seguido pelo pós-teste de Dunn, quando pertinente. A avaliação da associação entre o grupo experimental e as variáveis uso de analgésico de escape, classificação do tratamento, amnésia anterógrada, classificação de Pell e Gregory, classificação de Winter, lado operado e tempo para atingir o pico da dor, foi realizada por meio do teste do qui-quadrado, com correção de Bonferroni, quando necessário. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SigmaPlot, versão 12.5, considerando um nível de significância de 5%.

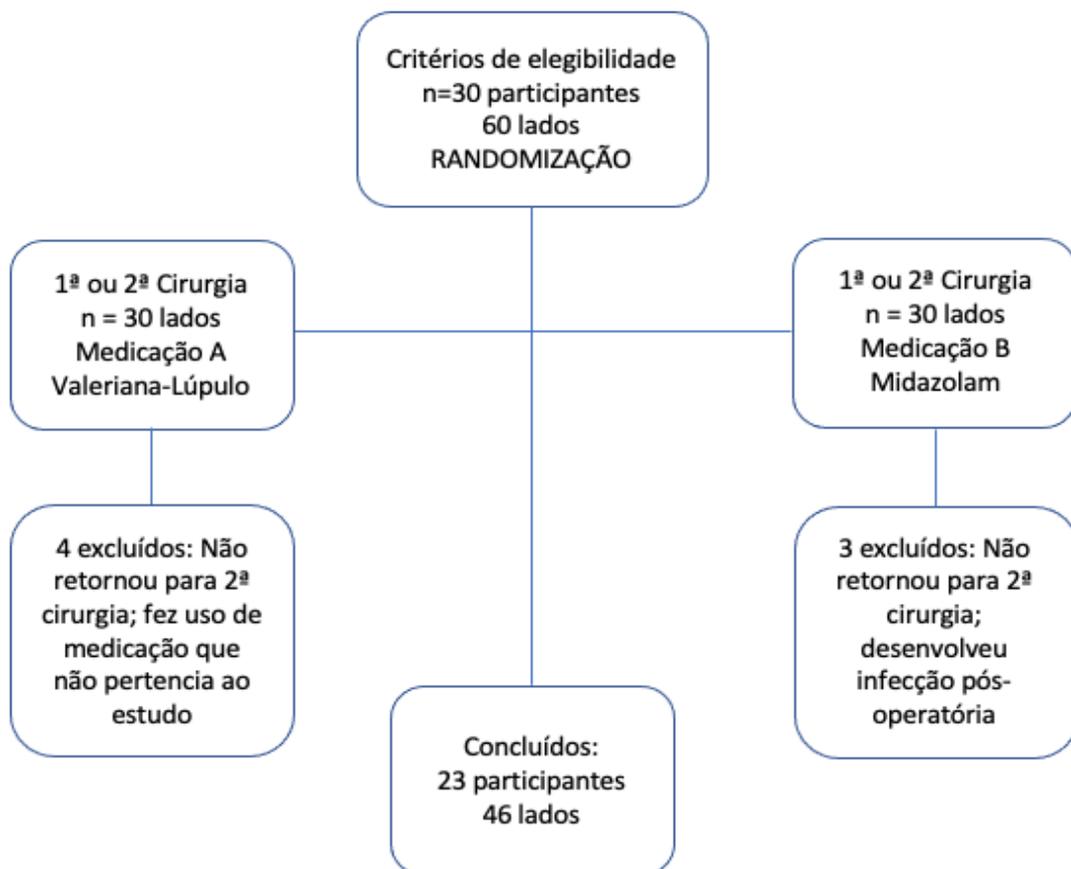
#### **4.15 Tamanho da amostra**

A amostra deste estudo foi composta por 30 participantes inicialmente, sendo concluída com 23.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente nosso estudo foi composto por 30 participantes tendo seus lados alocados em dois grupos de forma randomizada. Porém, quatro participantes foram excluídos do grupo A (valeriana-lúpulo) no período pós-operatório, sendo que, dois tomaram medicações que não faziam parte da pesquisa e outros 2 não retornaram para a segunda cirurgia. No tratamento B (midazolam) foram excluídos 3 participantes, onde 1 desenvolveu infecção pós-operatória (sendo devidamente atendido e medicado) e outros 2 não retornaram para finalizarem a segunda cirurgia. Portanto, 23 participantes concluíram o estudo e 46 lados foram operados. A figura 2 mostra o diagrama de seleção, distribuição e seguimento dos participantes.

Figura 2 – Diagrama de distribuição e seguimento dos participantes de acordo com o CONSORT Statement (2010).



Nosso estudo foi composto por 16 (69,5%) indivíduos do sexo feminino e 7 (30,4%) do sexo masculino, com idade entre 18 e 25 anos. Não realizamos associação entre sexo, idade e ansiedade. Os estudos de González-Lemonnier et al. (2011) e Watanabe et al. (2016) não encontraram uma associação entre ansiedade e sexo, embora a idade tenha influenciado. Assim

como no estudo de Sirin et al. (2020) que afirmam que indivíduos mais jovens tendem a ter um maior estado de ansiedade, semelhante o que relatam nos estudos de de Xu e Xia (2020), Dadalti et al. (2021) e El Hajj et al. (2021). Já o estudo de Labaste et al. (2019) sugere que o sexo feminino é considerado um fator dominante nos escores de ansiedade e dor, assim como os estudos de Gadve et al. (2018), Altan et al. (2019), Onwuka et al. (2020), Sirin et al. (2020). Em contrapartida, o estudo de Veeraboina et al. (2020) relatou que o sexo masculino teve maior escore para ansiedade.

A dose da valeriana (500mg) utilizada em nosso estudo difere da maioria dos estudos encontrados como Pinheiro et al. (2014), Farah et al. (2019), Araújo et al. (2021) que utilizaram 100mg. Também não foi encontrado na literatura uma associação utilizando valeriana 500mg e lúpulo 120 mg na exodontia de terceiros molares inferiores retidos. Para o midazolam utilizamos a dose de 15 mg, assim como nos estudos de De Alencar et al. (2010), Dantas et al. (2017), Dellovo et al. (2018), Da Cunha et al. (2020) e Araújo et al. (2021).

Os efeitos das medicações sedativas deste estudo (valeriana-lúpulo e midazolam) foram comparados quanto a classificação da posição dos dentes, necessidade e o tipo de remoção de osso, número de tubetes anestésicos utilizados e tempo gasto para realizar a cirurgia. Os resultados destas comparações estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados da comparação entre as medicações, em relação às variáveis relacionadas às cirurgias, Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>Número de tubetes</b>	2,02±0,02	2,00±0,00	1,000
<b>Tempo de cirurgia (minutos)</b>	14,57±0,76	12,13±0,76	0,265
<b>Classificação de Pell e Gregory</b>			
1C	4,3 (1)	50,0 (6)	0,953
2B	39,1 (9)	34,8 (8)	
2C	56,5 (13)	60,9 (14)	
<b>Classificação de Winter</b>			
Distoangular	4,3 (1)	4,3 (1)	1,000
Horizontal	13,0 (3)	13,0 (3)	
Mesioangular	78,3 (18)	78,3 (18)	
Vertical	4,3 (1)	4,3 (1)	
<b>Remoção de osso</b>			
Sim	100,0 (23)	100,0 (23)	-
<b>Tipo de remoção de osso</b>			
Parcial	87,0 (20)	87,0 (20)	1,000
Completa	13,0 (3)	13,0 (3)	
<b>Odontossecção</b>			
Sim	100,0 (23)	100,0 (23)	-

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste de Wilcoxon (variáveis quantitativas) ou no teste do Qui-quadrado (variáveis categóricas).

Nossos resultados mostraram que não houve associação entre as medicações sedativas utilizadas e as variáveis da tabela 1 (classificação de Pell e Gregory (teste do qui-quadrado,  $p=0,953$ ); b) classificação de Winter ( $p=1,000$ ); c) tipo de remoção de osso ( $p=1,000$ ): a) número de tubetes (teste de Wilcoxon,  $p=1,000$ ); e b) tempo de cirurgia ( $p=0,265$ ), demonstrando a homogeneidade da amostra com relação a dificuldade de remoção dos dentes. Utilizamos no presente estudo aproximadamente 2,02 tubetes de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 UI em cada cirurgia, semelhantes aos estudos de Pinheiro et al., (2014) com 2 tubetes e de Paiva-Oliveira et al., (2016) com 1,8 tubetes. Já Farah et al. (2019) utilizaram uma quantidade maior de anestésico, com um volume máximo 5,4 mL, ou o equivalente a 3 tubetes.

Nosso tempo de cirurgia variou entre 14,54±0,76 quando utilizamos valeriana-lúpulo e 12,13±0,76 ao utilizar o midazolam, sendo que todos os participantes necessitaram de remoção de osso e odontossecção. Existe na literatura relatos de tempos operatórios que variam de 13 a

59,5 minutos (LAGO-MÉNDEZ et al. 2006; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2016; BARBALHO et al., 2017; FARAH et al., 2019). O tipo de procedimento realizado e a ansiedade também podem interferir no tempo operatório (LAGO-MÉNDEZ et al. 2009; DERECCI et al., 2021; SULEIMAN et al., 2021) e um tempo superior a 20 minutos pode influenciar na resposta dolorosa nas 48 horas pós-operatórias (LAGO-MÉNDEZ et al., 2006).

Podemos constatar que neste estudo tivemos um tempo cirúrgico relativamente curto, garantindo a mínima interferência na dor pós-operatória.

Com relação ao escore na escala visual analógica da dor, os resultados da comparação entre os valeriana-lúpulo e midazolam e entre os momentos de análise (intra-grupo) estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de análise, em relação ao escore na escala visual analógica da dor (EVA), Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p (entre grupos)
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>EVA</b>			
2 horas	2,09±0,60bcd	1,44±0,48a	0,277
4 horas	3,44±0,50ab	2,44±0,41a	0,045
6 horas	3,30±0,53abc	2,17±0,37a	0,021
8 horas	3,57±0,59a	1,52±0,33a	<b>&lt;0,001</b>
12 horas	3,39±0,56abc	1,96±0,53a	0,057
24 horas	2,00±0,45cd	1,78±0,49a	0,626
48 horas	2,57±0,54abcd	2,70±0,68a	0,946
72 horas	1,39±0,45d	1,61±0,51a	0,465
Valor de p (entre tempos)	<0,001	0,025	

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste de Wilcoxon (entre grupos) ou no teste de Friedman (entre momentos). Letras diferentes na coluna indicam diferença entre os momentos (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

A escala visual analógica da dor, mostrou em nosso estudo que o lado tratado com valeriana-lúpulo apresentou maior nível de dor nos momentos 4, 6 e 8 horas, sendo significativamente maior que o grupo midazolam (teste de Wilcoxon, valor de p variando entre  $<0,001$  e  $0,045$ ). Este resultado pode ser devido ao efeito ansiolítico, de amnésia e sedativo do midazolam, que pode ter auxiliado na redução da percepção da dor (ONG et al., 2004). Segundo Garip et al. (2011) encontraram maior nível de dor às 4, 12 e 24 horas pós-operatórias quando utilizaram o midazolam, comparado com o midazolam + cetamina, havendo também a um

maior consumo de analgésicos. Geralmente a dor é mais intensa de 3 a 8 horas após a extração, logo após a interrupção da anestesia local. O estudo de Khader et al. (2015) não apresentou diferenças em relação a dor 24 horas após a extração ao utilizarem midazolam e fentanil. Nos demais momentos do nosso estudo, não houve diferença significativa entre os dois tratamentos (valor de p variando entre 0,057 e 0,946). Estes resultados estão ilustrados na Figura 3.

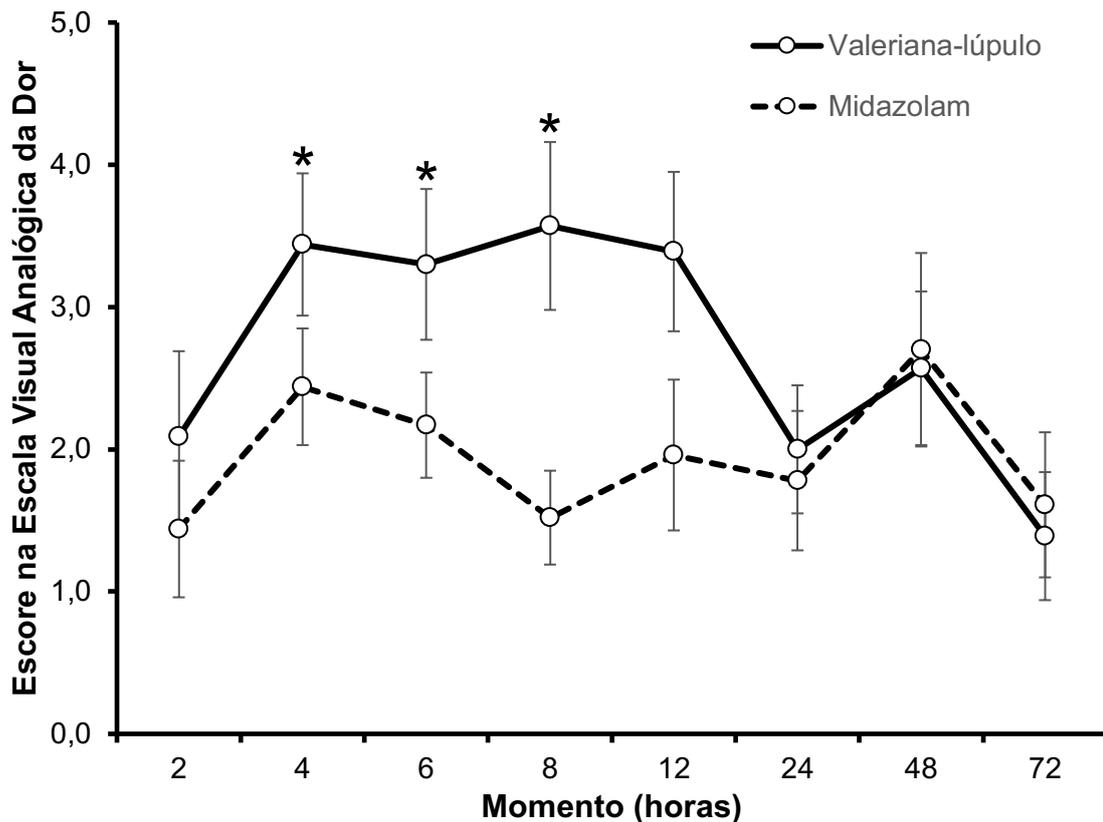


Figura 3: Gráfico apresentando o escore na Escala Visual Analógica da Dor, para cada grupo experimental, em cada momento de análise. Cada símbolo representa a média e a barra de erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação aos participantes do grupo Midazolam (teste de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).

Tanto a valeriana-lúpulo quanto o midazolam apresentaram diferença significativa entre os momentos de análise, em relação ao nível de dor, como avaliado pela EVA (teste de Friedman, valeriana-lúpulo:  $p < 0,0001$ ; midazolam:  $p = 0,025$ ).

No grupo valeriana-lúpulo houve mais dor no momento de 8 horas pós-operatórias do que em 2 horas, 24 horas e 72 horas (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). Além disso, a dor no momento 4 horas pós-operatórias foi maior do que aquela nos momentos 24 horas e 72 horas. Finalmente, a dor em 6 horas e 12 horas foi maior do que aquela observada no momento 72 horas ( $p < 0,05$ ).

O grupo tratado com midazolam manteve constante seus escores de dor ao longo do período pós-operatório, pois não houve diferença entre os valores da EVA, mostrando homogeneidade da dor pós-operatória (teste de múltiplas comparações de Dunn ( $p>0,05$ ), apesar de no teste de Friedman o valor ter sido significativo ( $p=0,025$ ). Portanto, a sedação com midazolam 15 mg interferiu positivamente na percepção da dor pós-operatória, assim como também encontraram Ong et al. (2004); Gupta et al. (2012); Eriksson, Tegelberg (2013) e Paiva-Oliveira et al. (2016). Para Bedeloglu et al. (2021) a sedação consciente auxiliou na redução na dor pós-operatória de indivíduos do sexo masculino.

No presente estudo, o escore do pico de dor no grupo tratado com valeriana-lúpulo foi de  $4,74\pm 0,61$  pontos, enquanto que no grupo tratado com midazolam foi de  $4,26\pm 0,64$  pontos, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os dois (teste de Wilcoxon,  $p=0,261$ ). No estudo de Sanikop et al. (2011) a pontuação média para a EVA foi de  $17,3 \pm 13,8$ . O escore médio de ansiedade foi de  $11,66 \pm 4,17$ , e foi significativamente maior em mulheres. No estudo de Sivasubramani et al. (2019), 14 indivíduos que fizeram uso de midazolam apresentaram escore de dor abaixo de 4 e 16 tiveram um escore de dor de 4 para cima. Analisando nossos resultados podemos considerar que tiveram uma dor de leve a moderada de acordo com a EVA. Estes resultados estão apresentados na Figura 4.

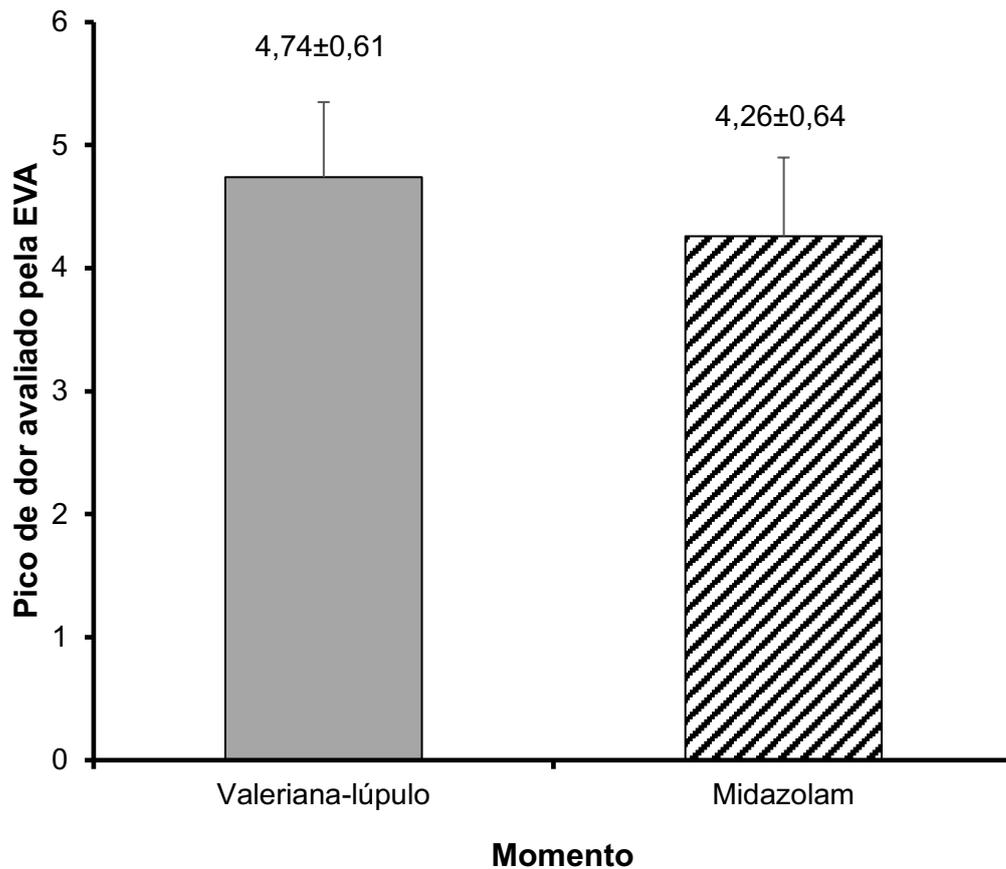


Figura 4: Gráfico apresentando o escore do pico da dor como avaliado na Escala Visual Analógica da Dor, para cada um dos tratamentos avaliados neste estudo. Cada coluna representa a média e a barra o erro padrão da média. Não houve diferença significativa entre o grupo valeriana-lúpulo e aquele que recebeu midazolam, em relação ao pico da dor na EVA (teste de Wilcoxon,  $p=0,261$ ).

Quando analisamos o pico da dor e as medicações utilizadas não encontramos associação significativa (teste do qui-quadrado,  $p=0,156$ ), ou seja, tanto a valeriana-lúpulo quanto o midazolam não apresentaram diferenças na distribuição do tempo para o pico da dor. Os resultados da avaliação da associação entre as medicações sedativas e o tempo para o pico da dor após a cirurgia, como avaliada pela escala visual analógica da dor (EVA), estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da avaliação da associação entre as medicações e entre tempo para o pico da dor após a cirurgia, como avaliada pela escala visual analógica da dor (EVA), Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p (entre grupos)
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>Tempo para o pico da dor</b>			
2 horas	17,4 (4)	34,8 (8)	0,156
4 horas	30,4 (7)	30,4 (7)	
6 horas	13,0 (3)	4,3 (1)	
8 horas	13,0 (3)	0,0 (0)	
12 horas	13,0 (3)	4,3 (1)	
24 horas	0,0 (0)	0,0 (0)	
48 horas	8,7 (2)	26,1 (6)	
72 horas	4,3 (1)	0,0 (0)	

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste do qui-quadrado.

O tempo mediano para atingir o pico da dor entre os participantes tratados com valeriana-lúpulo foi de 6 horas, com intervalo interquartil de 8 horas (amplitude entre o quartil 25 e 75%), semelhante ao estudo de Paiva-Oliveira et al. (2016) que mensuraram o pico da dor pós-operatória em torno de 6 horas. Enquanto que entre os participantes tratados com midazolam este tempo foi de 4 horas, com intervalo interquartil de 46 horas. Não houve diferença significativa entre os dois tratamentos em relação ao tempo para atingir o pico da dor (teste de Wilcoxon,  $p=0,804$ ). Estes resultados estão ilustrados na Figura 5.

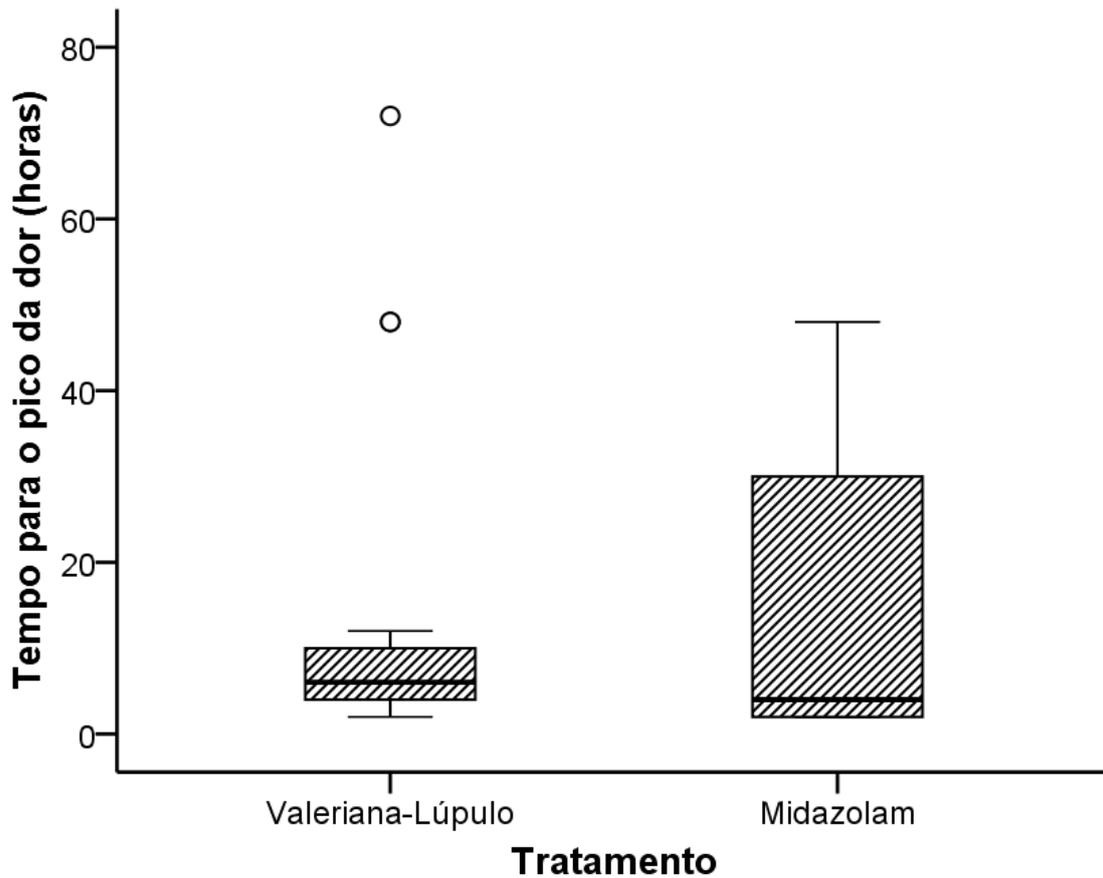


Figura 5: Gráfico *box plot* apresentando o tempo para o pico da dor, em horas, após a cirurgia, entre os pacientes de cada um dos tratamentos. A linha horizontal representa a mediana, a caixa representa o intervalo interquartil, as barras representam o valor adjacente inferior e superior, e os círculos representam valores discrepantes (*outliers*).

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados da avaliação da relação entre as medicações sedativas, as variáveis uso de analgésico de escape, quantidade de analgésico de escape e tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape.

Tabela 4 - Resultados da avaliação da relação entre as medicações e as variáveis uso de analgésico de escape, quantidade de analgésico de escape e tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape (minutos), Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>Uso de analgésico de escape</b>			
Sim	82,6 (19)	78,3 (18)	0,710
Não	17,4 (4)	21,7 (5)	
<b>Quantidade de analgésico de escape</b>	3,57±0,61	3,74±0,67	0,854
<b>Tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape (minutos)</b>	938,26±332,34 (15,64h)	1238,22±350,35 (20,64h)	0,104

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste do Qui-quadrado (uso de analgésico de escape) ou no teste de Wilcoxon (quantidade de analgésico de escape e tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape).

No que concerne ao uso do analgésico de escape, não houve associação entre os tratamentos A e B (teste do qui quadrado,  $p=0,710$ ). Também não houve diferença entre os tratamentos em relação à quantidade de analgésico de escape (teste de Wilcoxon,  $p=0,854$ ) e ao tempo para a 1ª tomada de analgésico de escape ( $p=0,104$ ). Segundo Seymour et al. (1985) a dor pós-operatória atinge sua maior intensidade máxima no pós-operatório imediato, sendo que em seu estudo todos os 80 participantes fizeram uso de analgésico em algum momento dos 7 dias. Hosgor et al. (2021) não encontraram associação entre pacientes ansiosos e total de analgésico tomado no pós-operatório de cirurgia de terceiros molares. Segundo Onwuka et al. (2020) ansiedade odontológica pré-operatória pode não influenciar significativamente a percepção da dor após a cirurgia de terceiros molares. Já no estudo de Altan et al. (2019), indivíduos com maior catastrofização da dor aumentaram o uso de analgésico no pós-operatório, assim como afirma o estudo de Torres-Lagares et al., 2014, que pacientes ansiosos podem fazer maior uso de analgésico no pós-operatório. Nossos resultados sugerem que a valeriana-lúpulo pode controlar o nível da dor pós-operatória tanto quanto o midazolam.

Os resultados da avaliação da relação entre as medicações sedativas e as variáveis escore no MDAS, escore na escala de Ramsay, visão global do tratamento e amnésia anterógrada, estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados da avaliação da relação entre as medicações e as variáveis escore no MDAS, escore na escala de Ramsay, visão global do tratamento e amnésia anterógrada, Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>Escore no MDAS</b>	13,48±0,80	12,91±0,87	0,330
<b>Escore na escala de Ramsay</b>	1,83±0,10	2,30±0,12	0,007
<b>Visão Global do Tratamento</b>			
Ótimo	21,7 (5)	30,4 (7)	0,300
Bom	60,9 (14)	60,9 (14)	
Razoável	13,0 (3)	0,0 (0)	
Ruim	4,3 (1)	8,7 (2)	
<b>Amnésia anterógrada</b>			
Lembra de absolutamente nada	0,0 (0)a	4,3 (1)a	<0,001
Lembra de quase nada	0,0 (0)b	43,5 (10)a	
Lembra de algum fato ou acontecimento específico	0,0 (0)b	21,7 (5)a	
Lembra da maioria dos acontecimentos	4,3 (1)a	0,0 (0)a	
Lembra de tudo	95,7 (22)a	30,4 (7)b	

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste de Wilcoxon (escore no MDAS e escore na escala de Ramsay) ou no teste do qui-quadrado (visão global do tratamento e amnésia anterógrada). Letras diferentes na linha indicam diferença entre os tratamentos (teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni,  $p < 0,05$ ).

No presente estudo, para medir o nível de ansiedade dos indivíduos utilizamos a Escala de Ansiedade Odontológica Modificada (MDAS), assim como realizaram Sghaireen et al. (2013), Dao et al. (2014) e López-Jornet et al. (2014), El Hajj et al. (2021). A maioria dos voluntários deste estudo foram classificados como extremamente ansiosos, porém nossos resultados mostram que não houve diferença entre o uso da valeriana-lúpulo ou midazolam em relação ao escore no MDAS (teste de Wilcoxon,  $p=0,330$ ), e também nos momentos da primeira consulta, primeira cirurgia e segunda cirurgia (teste de Friedman,  $p=0,201$ ). Normalmente, na segunda cirurgia os indivíduos apresentam menor ansiedade quando submetidos à sedação, como encontraram Pereira-Santos et al. (2013), Caumo et al. (2001), Paiva-Oliveira et al. (2017) e Dantas et al., (2017), porém, neste estudo, os participantes se mantiveram ansiosos em ambas sessões cirúrgicas, isto pode ser explicado pelo fato de que este ensaio clínico foi composto apenas por indivíduos ansiosos. Estes resultados estão ilustrados na Figura 6.

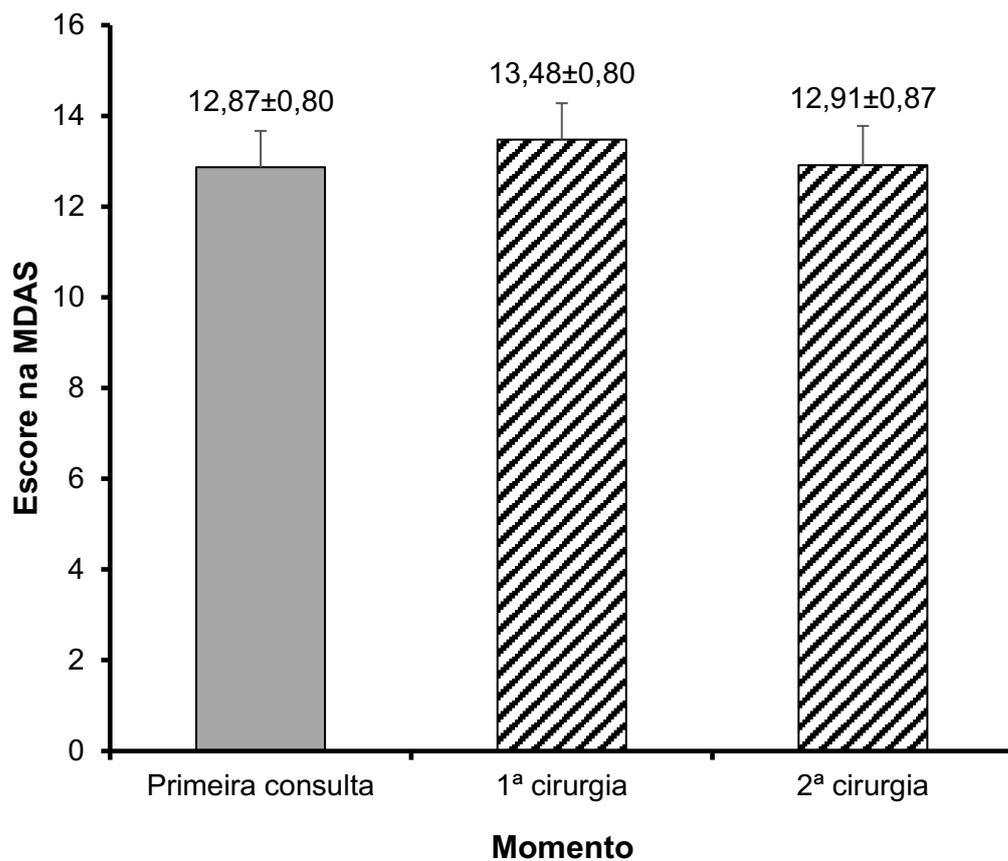


Figura 6: Gráfico apresentando o escore na MDAS na primeira consulta e em cada uma das cirurgias. Cada coluna representa a média e a barra o erro padrão da média.

Independente da medicação utilizada, o nível de sedação dos participantes não mostrou diferença com relação ao nível de ansiedade dos mesmos (teste de Wilcoxon,  $p=0,330$ ), embora os indivíduos que receberam midazolam tenham apresentado valores significativamente maiores em Ramsay do que aqueles que receberam valeriana-lúpulo ( $p=0,007$ ), consagrando o que a literatura nos reporta sobre a eficácia dos benzodiazepínicos (COGO et al., 2006; NASCIMENTO et al., 2007; DE MORAIS et al., 2015; DANTAS et al., 2017), podendo o efeito do midazolam ser mais uma vez validado nesta pesquisa, pelo fato de que os participantes ansiosos, mesmo permanecendo com estado de ansiedade elevado, tanto na primeira como também nas segundas cirurgias, puderam ter sua ansiedade controlada e atingiram um nível de sedação adequado. Com isso, também podemos considerar que a valeriana-lúpulo conseguiu trazer conforto adequado para a realização do procedimento. Porém, a literatura ainda é escassa em relação aos escores de ansiedade pré-operatória (DAS) e nível de sedação atingido (Escala Ramsay).

No que tange a visão global, não houve associação estatisticamente significativa entre os tratamentos A e B (teste do qui-quadrado,  $p=0,300$ ). Observamos que 30,4% classificaram como ótimo o midazolam contrapondo 21,7% desta mesma classificação no tratamento com

valeriana-lúpulo. Quatorze participantes em ambos os tratamentos (60,9%) classificaram como bom. O fato de o midazolam ter um maior percentual na classificação ótimo pode ser explicado por seu efeito amnésico, fazendo o participante não se lembrar do que aconteceu na cirurgia e eliminando a possível formação de memórias negativas. Como no estudo de Shin et al. (2017), onde a amnésia foi um fator importante para a satisfação do participante em relação ao tratamento. No estudo de Pinheiro et al. (2014) os participantes preferiram a cirurgia realizada com valeriana do que a que foi realizada com placebo em seu estudo.

Na análise da amnésia anterógrada houve associação entre os tratamentos ( $p < 0,001$ ), sendo que o percentual de participantes que recebeu midazolam e que não lembrava de absolutamente nada, não lembrava de quase nada ou lembrava apenas de algum fato ou acontecimento específico, foi maior do que o daqueles que receberam valeriana-lúpulo (teste do qui-quadrado, com correção de Bonferroni,  $p < 0,05$ ). Além disso, o percentual de participantes que recebeu midazolam e que lembrava de tudo, foi menor do que o daqueles que receberam valeriana-lúpulo ( $p < 0,05$ ). Corroborando com nossos resultados, os estudos de Ong et al. (2004), Merritt et al. (2005), Ustün et al. (2006), Cheung et al. (2007), Dantas et al. (2017), Farah et al. (2019) e Sivasubramani et al. (2019) também apresentaram resultado significativo para amnésia anterógrada ao utilizar o midazolam. Na comparação com placebo, os indivíduos que fizeram uso da valeriana relataram se lembrar da maioria dos fatos ocorridos, confirmando sua pouca eficácia em relação a amnésia (PINHEIRO et al., 2014). Já De Moraes et al., 2019, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de sedação e amnésia anterógrada.

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados da comparação entre as medicações sedativas e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

Tabela 6: Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p (entre grupos)
	Valeriana- lúpulo	Midazolam	
<b>PAS</b>			
1ª aferição	112,35±3,00b	110,65±2,62	0,557
2ª aferição	113,22±2,72b	108,17±2,36	0,043
3ª aferição	119,57±2,92ab	112,74±2,85	0,008
4ª aferição	117,52±2,86ab	113,26±3,79	0,188
5ª aferição	120,13±4,44ab	112,48±3,12	0,021
6ª aferição	123,70±3,06a	113,44±3,15	0,002
7ª aferição	118,52±3,41ab	111,22±3,14	0,033
Valor de p (entre tempos)	<b>&lt;0,001</b>	0,181	
<b>PAD</b>			
1ª aferição	74,74±1,77b	75,74±1,76ab	0,365
2ª aferição	77,22±1,74ab	75,13±1,75ab	0,414
3ª aferição	79,09±1,51ab	76,57±1,68a	0,210
4ª aferição	79,70±1,54ab	73,57±1,82ab	0,002
5ª aferição	74,65±1,69ab	70,39±2,06b	0,008
6ª aferição	79,74±1,46a	73,39±2,05ab	0,002
7ª aferição	78,17±1,71ab	74,04±1,54ab	0,029
Valor de p (entre tempos)	0,003	0,023	

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste de Wilcoxon (entre grupos) ou no teste de Friedman (entre momentos). Letras diferentes na coluna indicam diferença entre os momentos (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Com relação aos sinais vitais, a PAS apresentou resultados significativamente mais altos quando utilizamos a valeriana-lúpulo nos momentos da 2ª (pré-operatório baseline), 3ª (45 minutos após a administração da medicação), 5ª (5 minutos após a anestesia e antes da incisão), 6ª (no momento do uso do instrumento rotatório) e 7ª aferição (imediatamente ao término do procedimento cirúrgico) do que aquela observada entre aqueles que receberam midazolam (teste de Wilcoxon, valor de p variando entre 0,002 e 0,043). Podemos dizer com base nesses resultados que o midazolam teve maior controle da PAS comparado a valeriana. Assim como Farah et al., 2019, também encontraram resultados menores da PAS ao utilizar midazolam. No estudo de Dellovo et al. (2018) o midazolam diminuiu a PAS após 30 minutos do início da cirurgia até o último período da avaliação. Já no estudo de Kennedy et al., 2006, a valeriana levou à redução da PAS, corroborando com o estudo de Pinheiro et al., 2014. Dantas et al., 2017 não encontraram diferença significativa entre os protocolos de seu estudo e a PAS, assim como Garip et al. (2011) e Wang et al. (2020).

Na avaliação intra-grupo, os participantes tratados com valeriana-lúpulo, apresentaram diferença significativa em relação a PAS (teste de Friedman,  $p < 0,001$ ), sendo maior na 6ª

aferição (uso do instrumento rotatório) do que aquela observada nos momentos da 1ª (consulta inicial) e da 2ª aferição (pré-operatório, baseline) (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). O tipo de instrumento utilizado durante o procedimento, por exemplo o ruído do motor de alta rotação e a broca, podem aumentar o nível de ansiedade do indivíduo (STEFANO et al., 2019; CRIMI et al., 2019), isso justifica os participantes apresentarem menos alterações hemodinâmicas na primeira consulta quando comparados ao momento do uso da alta rotação.

Já entre os participantes que receberam midazolam, não houve diferença significativa entre os momentos de aferição. Corroborando com nosso estudo, alguns autores também não encontraram diferenças significativas para PA ao utilizarem o midazolam (FRÖLICH et al., 2011; DE MORAIS et al., 2015; WATANABE et al., 2016; DELLOVO et al., 2018; BEZALEL et al., 2020). Já para Dhuvad et al. (2014), o midazolam produziu diminuição da pressão arterial quando comparado com os participantes que não tomaram a medicação, assim como no estudo de Watanabe et al. (2016).

Os valores da PAD intergrupo também foram significativamente mais altos no tratamento com valeriana-lúpulo nos quatro últimos momentos da aferição (4ª, 5ª, 6ª e 7ª), do que entre aqueles que receberam midazolam (teste de Wilcoxon, valor de  $p$  variando entre 0,002 e 0,029). Corroborando com nosso estudo Farah et al. (2019) encontraram resultados menores de PAD ao utilizarem o midazolam. Devollo et al. (2018) manteve a PAS diminuída com midazolam após o uso do anestésico local, permanecendo-se estável até a sutura.

Na avaliação intra-grupo da PAD, no tratamento valeriana-lúpulo, houve diferença significativa entre os momentos de aferição (teste de Friedman,  $p = 0,003$ ), na 6ª aferição foi maior do que aquela observada no momento da 1ª aferição (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). No estudo Kennedy et al., 2006 a valeriana apresentou uma redução da PA, já em Pinheiro et al., 2014, apresentou maior controle da PA. Já o estudo de Dantas et al., 2017, encontraram diferença significativa no momento da extração utilizando o fitoterápico *Passiflora*.

O grupo midazolam também apresentou diferença significativa entre os momentos de aferição, em relação à PAD (teste de Friedman,  $p = 0,023$ ), na 3ª aferição (45 minutos após a administração via oral do agente sedativo) foi maior do que aquela observada no momento da 5ª aferição (5 minutos após a punção do anestésico local) (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). No estudo de Dantas et al., 2017 o grupo midazolam apresentou a PAD menor no momento da sutura comparado aos momentos iniciais e da extração. Este fármaco possui efeito depressor sobre a resposta simpática, que determina a diminuição da resposta vascular sistêmica, vasodilatação e contratilidade, podendo levar à hipotensão. Este mecanismo explicaria a diminuição da PAD quando o midazolam é utilizado (REVES et al., 1985; NASCIMENTO et

al., 2007). O estudo de Garip et al. (2007) não encontrou diferenças significativas na PAD durante a sedação com midazolam, assim como no estudo de De Moraes et al. (2015) e Watanabe et al. (2016).

Os resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados da comparação entre as medicações e entre os momentos de aferição, em relação às variáveis frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), Campo Grande, MS, 2021.

Variável	Tratamentos		Valor de p (entre grupos)
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
<b>FC</b>			
1ª aferição	80,04±3,10ab	79,83±2,94c	0,922
2ª aferição	81,30±2,84ab	84,83±2,54bc	0,148
3ª aferição	77,35±2,29b	83,65±2,80bc	0,016
4ª aferição	83,83±3,08ab	83,48±5,00c	0,661
5ª aferição	87,87±3,16ab	92,96±3,67ab	0,123
6ª aferição	90,13±3,73a	93,74±3,53a	0,266
7ª aferição	82,26±3,80ab	87,44±3,01abc	0,076
Valor de p (entre tempos)	0,008	<0,001	
<b>SpO<sub>2</sub></b>			
1ª aferição	97,44±0,22a	97,52±0,19a	0,688
2ª aferição	97,00±0,67a	98,09±0,15a	0,021
3ª aferição	97,74±0,18a	98,00±0,24a	0,203
4ª aferição	98,13±0,19a	98,09±0,22a	0,846
5ª aferição	98,17±0,24a	98,22±0,19a	0,898
6ª aferição	98,09±0,27a	98,35±0,15a	0,519
7ª aferição	97,96±0,48a	98,35±0,20a	0,470
Valor de p (entre tempos)	<0,001	0,006	

Fonte: pela própria autora, 2021.

NB: Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste de Wilcoxon (entre grupos) ou no teste de Friedman (entre momentos). Letras diferentes na coluna indicam diferença entre os momentos (pós-teste de Dunn, p<0,05).

Quando analisamos a frequência cardíaca intergrupo, na 3ª aferição (45 minutos após a administração da medicação sedativa) foi significativamente maior nos indivíduos tratados com midazolam que aquela observada entre os participantes que receberam valeriana-lúpulo (teste de Wilcoxon, p=0,016), porém sem diferença entre os tratamentos nos demais momentos (valor de p variando entre 0,076 e 0,922). Quando avaliamos clinicamente, os parâmetros da FC em nosso estudo se encontraram dentro dos padrões de normalidade. Assim como em nosso estudo, Ustün et al. (2006), Da Cunha et al. (2020) e Vasakova et al. (2020), encontraram um aumento na FC ao utilizarem midazolam, porém mantendo os valores dentro dos limites da faixa

fisiológica. No estudo de Araújo et al. (2021) também afirmaram que as medicações fitoterápicas promovem menores diferenças na FC, sendo que o midazolam promove mais mudanças nos sinais vitais. Embora no estudo Dantas et al. (2017), tanto o midazolam quanto o fitoterápico utilizado elevaram a FC. Já o estudo de Farah et al. (2019), apresentou resultado diverso ao nosso, com a FC menor com midazolam quando comparado a valeriana nos momentos 60 minutos antes da cirurgia e curetagem do alvéolo. Com resultados divergentes ao nosso, Kennedy et al. (2006) mostraram que a valeriana aumentou a frequência cardíaca durante o procedimento, assim como no estudo de Pinheiro et al. (2014).

Na avaliação intra-grupo, analisando a FC, os indivíduos tratados com valeriana-lúpulo apresentaram diferença significativa com relação aos momentos da aferição, sendo que na 6ª aferição (durante o uso do instrumento rotatório) a FC foi maior do que a observada na 3ª aferição (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Nos indivíduos que receberam midazolam também houve diferença significativa entre os momentos de aferição em relação à FC (teste de Friedman,  $p < 0,001$ ), sendo que a FC na 6ª aferição foi maior do que aquela observada nos quatro primeiros momentos (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). Além disso, a FC na 5ª aferição foi maior do que aquela observada nos momentos da 1ª e 4ª aferição ( $p < 0,05$ ). O estudo de De Moraes et al. (2015) apresentou aumento da FC somente nos momentos de 5 e 10 minutos após a aplicação da anestesia local. Dellovo et al. (2018) não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos valores da FC no grupo midazolam.

Com relação a saturação de oxigênio, os participantes tratados com midazolam apresentaram resultado significativamente maior no momento da 2ª aferição (pré-operatório baseline) que aquela observada entre os participantes que receberam valeriana-lúpulo (teste de Wilcoxon,  $p = 0,021$ ), porém sem diferença entre os tratamentos nos demais momentos (valor de  $p$  variando entre 0,203 e 0,898). Assim como nos estudos de Dantas et al. (2017) e Sivasubramani et al. (2019).

Tanto no grupo valeriana-lúpulo, como no grupo midazolam, houve diferença significativa entre momentos de aferição no teste de Friedman, em relação à saturação de oxigênio dos participantes (valeriana-lúpulo:  $p < 0,001$ ; midazolam:  $p = 0,006$ ). No entanto, no teste de múltiplas comparações de Dunn, não houve diferença significativa entre estes mesmos momentos ( $p > 0,05$ ). Corroborando com nosso estudo Dantas et al. (2017) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na  $SpO_2$ , assim como o estudo de De Moraes et al. (2015), Lobb et al. (2018), De Moraes et al. (2019), Farah et al. (2019) e Sivasubramani et al. (2019). Considerando que o valor de  $SpO_2$  para um indivíduo saudável seja entre 99% e 95%,

nossos resultados mostraram que ambas as medicações sedativas utilizadas não alteraram clinicamente a saturação do oxigênio. Já nos estudos Alemmy-Martínez et al. (2008) e Vasakova et al. (2020) tiveram diminuição da saturação de oxigênio com midazolam, porém também não foram clinicamente significativas.

## 6 CONCLUSÃO

- A valeriana-lúpulo e o midazolam mantiveram os níveis de ansiedade de forma semelhante nos três momentos analisados.
- Encontramos um maior nível de sedação quando utilizamos o midazolam.
- Os níveis de dor pós-operatória quando utilizado valeriana-lúpulo foi maior nos momentos de 4h, 6h e 8h quando comparado com os mesmos momentos do midazolam. Com isso, podemos dizer que o midazolam apresentou melhor controle da dor pós-operatória.
- Tanto o midazolam quanto a valeriana-lúpulo apresentaram o pico da dor de forma semelhante, não havendo diferença entre os grupos.
- A quantidade do analgésico de escape utilizada não teve relação com o tipo de sedação, assim como o tempo da primeira tomada de analgésico.
- A amnésia anterógrada foi eficaz apenas quando utilizamos o midazolam 15mg, demonstrando pouca ou nenhuma eficácia da valeriana-lúpulo.
- Embora tenham mantido os padrões de normalidade, o midazolam apresentou melhor controle da PAS e PAD, principalmente no momento final da cirurgia, enquanto que a valeriana-lúpulo apresentou um aumento dos dois valores. Quando comparado a valeriana-lúpulo, o midazolam apresentou maior valor da FC apenas 45 minutos após a administração da medicação, nos outros momentos não houve diferença entre as medicações. Na avaliação intra-grupo, a frequência cardíaca teve uma maior alteração no momento do uso do instrumento rotatório nas duas medicações utilizadas. Ambos os grupos de medicação não apresentaram resultados estatisticamente significativos na saturação do oxigênio.

Por fim, associação valeriana-lúpulo mostrou ser uma alternativa capaz de trazer conforto e relaxamento ao paciente, sem apresentar alterações hemodinâmicas significativas, auxiliando no controle do pico da dor e com menos efeitos colaterais do que o midazolam.

## REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, W.A; SHETA, S.A; NOOH, N.S. Inhaled methoxyflurane (Pentrox) sedation for third molar extraction: A comparison to nitrous oxide sedation. **Aust. Dent. J.**, v. 56, 296-301, 2011.
- ACHARYA, S; JOSHI, S; PRADHAN A. Anxiety Level of Patients Undergoing Oral Surgical Procedures. **J Nepal Health Res Council.**, v. 16, n. 38, p. 27-31, jan./Mar. 2018.
- ALCÂNTARA, C.E; FALCI, S.G; OLIVEIRA-FERREIRA, F; SANTOS, C.R; PINHEIRO, M.L. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a *split-mouth* randomized triple-blind clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v. 43, n. 1, p. 93-8, 2014.
- AL-ZAHRANI, A.M; WYNE, A.H; SHETA, S.A. Comparison of oral midazolam with combination of oral midazolam and nitrous oxide inhalation in relation to safety of dental sedation in young children. **Odontostomatol Trop.**, v. 34, n.135, p. 33-41, 2011.
- ALEMANY-MARTÍNEZ, A; VALMASEDA-CASTELLÓN, E; BERINI-AYTÉS, L; GAY-ESCODA, C. Hemodynamic changes during the surgical removal of lower third molars. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 66, n.3, p. 453-61, 2008.
- ALGHAREEB, Z; ALHAJI, K; ALHADDAD, B; GAFFAR, B. Assessment of Dental Anxiety and Hemodynamic Changes during Different Dental Procedures: A Report from Eastern Saudi Arabia. **Eur J Dent.** Jan 2022.
- ALMAGUER, C; SCHÖNBERGER, C; GASTL, M; ARENDT, E. K; BECKER, T. *Humulus lupulus* – a story that begs to be told. **A review Inst. Brew.**, v. 120, p. 289-314, 2014.
- ALTAN, A; AKKOÇ, S; ERDIL, A; ÇOLAK, S; DEMIR, O; ALTAN, H. Effects of pain catastrophizing and anxiety on analgesic use after surgical removal of impacted mandibular third molars. **J Dent Anesth Pain Med.** v. 19, n.6, p. 379-388, 2019.
- American Dental Association. American Dental Association Guidelines for the Use of Conscious Sedation, Deep Sedation and General Anesthesia for Dentists. Chicago, IL, **ADA**. 1999.
- American Dental Association. Guidelines for Teaching Pain Control and Sedation to Dentists and Dental Students. Chicago IL, **ADA**. Oct 2007.
- American Dental Association. Guidelines for Use of Sedation and General Anesthesia by Dentists. Chicago IL, **ADA**. Oct 2012.
- ANVISA, A. N. DE V. S. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 5, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2008.
- ANVISA. BRASIL, Formulário de Fitoterápicos. [Online]. 2011.

ANVISA, A. N. DE V. S. RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos., 2014.

ANSARI, G; FATHI, M; GHAJARI, MF; BARGRIZAN, M; EGHBALI, A. Oral Melatonin Versus Midazolam as Premedication for Intravenous Sedation in Pediatric Dental Patients. **J Dent (Tehran)**, v. 15, n. 5, p. 317-324, 2018.

ARAÚJO, J.O; BERGAMASCHI, C.C; LOPES, L.C; GUIMARÃES, C.C; ANDRADE, N.K; RAMACCIATO, J.C; MOTTA, R.H.L. Effectiveness and safety of oral sedation in adult patients undergoing dental procedures: a systematic review. **BMJ Open**. v. 11, n.1, p. 1-10, 2021.

ARRIGONI, J; LAMBRECHT, J.T; FILIPPI, A. Cardiovascular monitoring and its consequences in oral surgery. **Schweiz Monatsschr Zahnmed**, v. 115, n.3, p.208-13, 2005.

ARMPFIELD, J.M; HEATON, L.J. Management of fear and anxiety in the dental clinic: A review. **Aust. Dent**, v. 58, p. 390–407, 2013.

AULAKH, G; SHOKOUHI, B; BENENG, K. Retrograde amnesia after intravenous sedation and general anesthesia in a dental hospital. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 56, n. 7, p. 632-35, 2018.

ASHLEY, P.F; CHAUDHARY, M; LOURENÇO-MATHARU, L. Sedation of children undergoing dental treatment. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 12, n. 12, p. CD003877, 2018.

AWAD, R; LEVAC, D; CYBULSKA, P; MERALI, Z; TRUDEAU, V.L; ARNASON, J.T. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals of enzymes of the g-a. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**. v. 85, n. 9, p. 933–942, 2007.

AZEVEDO, I.D; FERREIRA, M.A.F; COSTA, A.P.S; BOSCO, V.L; MORITZ, R.D. Efficacy and safety of midazolam for sedation in pediatric dentistry: a controlled clinical trial. **Dent Child (Chic)**, v. 80, n.3, p.133-8, 2013.

BENKE, D; BARBERIS, A; KOPP, S; ALTMANN, K; SCHUBIGER, M; VOGT, K.E; RUDOLPH, U; MOHLER, H. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. **Neuropharmacology**, v. 56, n. 1, p. 174–181, 2009.

BENKHEROUF, A.Y.; SOINI, S.L.; STOMPOR, M; UUSI-OUKARI, M. Positive allosteric modulation of native and recombinant GABA A receptors by hops prenylflavonoids. **Eur. J. Pharmacol**, v. 852, 34–41, 2019.

BENKHEROUF, A.Y; EEROLA, K; SOINI, S; UUSI-OUKARI, M. Humulone Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors and Its Role in Hops Sleep-Promoting Activity. **Front Neurosci**, v. 14, 2020.

BENKHEROUF, A.Y; LOGRÉN, N; SOMBORAC, T; KORTESNIEMI, M; SOINI, SL; YANG, B; SALO-AHEN, OMH; LAAKSONEN, O; UUSI-OUKARI, M. Hops compounds modulatory effects and 6-prenylnaringenin dual mode of action on GABA<sub>A</sub> receptors. **Eur J Pharmacol**, v. 15, p.803, 2020.

BERNIK, M.A; ASBAHR, F.R; SOARES, M.B.M; SOARES, C.N. Perfil de uso e abuso de benzodiazepínicos em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos. **J Bras Psiq**, v. 40, n 4, p. 191-8, 1991.

Blumenthal M, Gruenwald J, Hall T, Rister R.S. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicine. Boston, MA: **Integrative Medicine Communications**; 1998.

BONE, K. A clinical guide to blending liquid herbs: herbal formulations for the individual patient. St Louis: **Churchill Livingstone**; 2003.

BORRÁS, S; MARTÍNEZ-SOLÍS, I; RÍOS, S.L. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. **Planta Med**, v.87, p738–53, 2021.

BRAMANTI, E; MATA CENA, G; CECCHETTI, F; ARCURI, C; CICCÌÙ, M. Oral health-related quality of life in partially edentulous patients before and after implant therapy: A 2-year longitudinal study. **Oral and Implant**, v. 6, p. 37-42, 2013.

BAKALOV, D.V; SABIT, Z.A; TAFRADJIISKA-HADJIOLOVA, R.K. Letter to the Editor Regarding: "Assessment of *Valeriana officinalis* (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, *Split-Mouth*, Double-Blind, Crossover Study". **J Oral Maxillofac Surg**, v. 78, n. 5, p. 676-677, 2020.

BARBALHO, J.C; VASCONCELLOS, R.J; DE MORAIS, H.H; SANTOS, L.A; ALMEIDA, R.A; REBELO, H.L, et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n.2, p. 236-42, 2017.

BRAGA A.D.F.D.A; D'OTTAVIANO, L.H; BRAGA, F.S.D.S; MORAIS, S.S. Extraction of retained third molar teeth under local anesthesia. Evaluation of anxiety, pain, hemodynamic and respiratory alterations. **Rev Fac Odontol**, v.51, n.2, p. 9-14, 2010.

BEDELOGLU, E. Evaluation of the effect of conscious sedation on patient satisfaction and pain after wisdom tooth extraction. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**, S2468-7855(21)00147-6, 2021.

BELL, G.W; KELLY, P.J. A study of anxiety, and midazolam-induced amnesia in patients having lower third molar teeth extracted. **Br J Oral Maxillofac Sur**, v. 38, n. 6, p. 596-602, 2000.

BEZALEL, X; CERVEJEIRO, J.D; BAUM, C.L; ARPEY, C.J; ROENIGK, R.K; OTLEY, C.C. Safety of Oral Midazolam as a Perioperative Anxiolytic for Outpatient Dermatologic Procedures. **Dermatol Surg**, v. 46, n.12, p. 1588-1592, 2020.

BLUMER, S; IRAQUIANA, R; BERCOVICH, R; PERETZ. Oxygen Saturation and Pulse Rate Change in Children during Sedation with Oral Midazolam and Nitrous Oxide. **J Clin Pediatr Dent**, v. 42, n. 6, p. 461-464, 2018.

BOZOVIC, D; RACIC, M; IVKOVIC, N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. **Med Arch**, v. 67, p. 374-7, 2013.

BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. Melatonin probably reduces anxiety in patients undergoing third-molar surgical extractions but maybe not as much as midazolam. **J Am Dent Assoc**, v. 150, n.10, p. e159, 2019.

CANAKÇI, C.F; CANAKÇI, V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. **J Am Dent Assoc**, v. 138, n. 12, p.1563-73, 2007.

CAPUTO, T.D; RAMSAY, M.A; ROSSMANN, J.A; BEACH, M.M; GRIFFITHS, G.R; MEYRAT, B, et al. Evaluation of the SEDline to improve the safety and efficiency of conscious sedation. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 24, n. 3, p. 200, 2011.

CAUMO W, SCHMIDT AP, SCHNEIDER CN, BERGMANN J, IWAMOTO CW, BANDEIRA D, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, n. 3, p. 298-307, 2001.

CAVALCANTE L.B; SANABE, M.E; MAREGA, T; GONÇALVES, J.R; ABREU-E-LIMA, F.C.B. Sedação consciente: um recurso coadjuvante no atendimento odontológico de crianças não cooperativas. **Arq Odontol**, v. 47, n.1, p. 45-50, jan/mar 2011.

CUI, Q.Y; CHEN, S.Y; FU, S; ZHANG, C.B; LI, M. Survey and analysis of tooth extraction anxiety of dental patients. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 36, p. 314-8, 2018.

CEOLA, D. Aspectos do Lúpulo no Brasil. Disponível em: <http://beerschool.com.br/author/duan/>. Acesso Junho 2020.

CHATTOPADHYAY, D. Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics. Research Signpost, T.C. 37/661 (2), Fort P.O., Trivandrum-695 023 Kerala, India, 2010.

CHAIA, A; MANDARINO, S.C.A; GANDELMANN, J.H; CAVALCANTE, M.A; ALENCASTRO, V.C. Análise da média aritmética da pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante as cirurgias de terceiros molares inclusos sob anestesia local e sedação prévia. **Rev Bras Implant**, v.8, n.4, p.29-31, 2002.

CHEUNG, C.W; YING, C.L; CHIU, W.K; WONG, G.T; NG, K.F. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. **Irwin MG Anaesthesia**, v. 62, n. 11, p. 1132-8, 2007.

CHEN, Q.I; WANG, L; GE, L; GAO, Y; WANG, H. The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction: a systematic review. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. e0121410., 2015.

CORCUERA-FLORES, J.R; SILVESTRE-RANGIL, J; CUTUANDO-SORIANO, A; LÓPEZ-JIMÉNEZ, J. Current methods of sedation in dental patients - a systematic review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, n.5, p. 579-86, 2016.

CLARK, M.S; SILVERSTONE, L.M; COKE, J.M; HICKS, J. Midazolam, diazepam, and placebo as intravenous sedatives for dental surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 63, n. 1, p. 127-31, 1987.

CLARK, S. M; VAITHEESWARAN, V; AMBROSE, S. J; PURVES, R. W; PAGE, J. E. Transcriptome analysis of bitter acid biosynthesis and precursor pathways in hop (*Humulus lupulus*). **BMC Plant Biology**, v. 13, n. 1, p. 12, 2013.

COGO, K; BERGAMASCHI, C.C; YATSUDA, R; VOLPATO, M.C; ANDRADE, E.D. Sedação Consciente Com Benzodiazepínicos em Odontologia. **Rev Odontol Univ São Paulo**. v.18, n.2, p. 181-8, 2006.

COFFEY, P.A; DI GIUSTO, J. The effects of waiting time and waiting room environment on dental patients' anxiety. **Aust Dent J**, v.28, p.139-42, 1993.

CONWAY, A; CHANG, K; MAFELD, S; SUTHERLAND, J. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. **Syst Rev**, v. 10, n. 1, p. 69, 2021.

CORAH, N.L. Development of a Dental Anxiety Scale. **J Dent Res**, v. 48, p. 596, 1969.

COSTA, R.R; SILVA, P.V.R; IWAKI, L.F.O; TAKESHITA, W.M; FARAH, G.J. Avaliação da influência da expectativa e da ansiedade do paciente odontológico submetido a procedimento cirúrgico a partir de seus sinais vitais. **Rev Odontol UNESP**, v. 41, n. 1, p. 43-7, 2012.

COSTA, F.W; ESSES, D.F; DE BARROS SILVA, P.G; CARVALHO, F.S; AS, C.D; ALBUQUERQUE, A.F, et al. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. **Anesth Prog**, v. 62, n. 2, p. 57-63, 2015.

COULTHARD, P; ROOD, J. An investigation of the effect of midazolam on the pain experience. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 30, n. 4, p. 248-51, 1992.

CHRISTOFFOLI, M.T; BACHESK, A.B; FARAH, G.J; FERREIRA, G.Z. Assessment of *Passiflora incarnata* L for conscious sedation of patients during the extraction of mandibular third molars: a randomized, *split-mouth*, double-blind, crossover study. **Quintessence Int**, v. 52, n.10, p.868-878, 2021.

CHO, S; SHIMIZU, M; LEE, C; HAN, D; JUNG, C; JO, J, et al. Hypnotic effects and binding studies for GABAA and 5-HT2C receptors of traditional medicinal plants used in Asia for insomnia. **J Ethnopharmacol**, v.132, p. 8, 2010.

CRAIG, D; SKELLY, M. Sedação consciente prática. **Publicação Quintessence**; 2004.

CRIMI, S; FIORILLO, L; BIANCHI, A; D'AMICO, C; AMOROSO, G; GORASSINI, F; MASTROIENI, R; MARINO, S; SCOGLIO, C; CATALANO, F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. **Viruses**, v.11, p. 463, 2019.

DA CUNHA, R.S; AMORIM, K.S; GERCINA, A.C; DE OLIVEIRA, A.L.A. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, v.25, p.1579-86, 2020.

DADALTI, M.T; CUNHA, J.L; SOUZA, T.G.D; SILVA, B.A; LUIZ, R.R; RISSO, P.A. **Acta Odontol Latinoam**, v. 34, n. 2, p. 195-200, 2021.

DANTAS, L.P; DE OLIVEIRA-RIBEIRO, A; DE ALMEIDA-SOUZA, L.M; GROPPPO, F.C. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.22, n.1, p. 95-101, 2017.

DAO, J; ZHANG, J; SONG, G; XIN, Q. Effect of preoperative anxiety level on postoperative pain sensation in patients receiving implant denture for partial edentulism. **J South Med Univ**, v. 34, n. 4, p. 528-31, 2014.

DE ALENCAR, V.M; GONÇALVES, R.D; CRUZ, A.A. Oral medication with diazepam or midazolam associated or not with clonidine for oculoplastic office surgery under local anesthesia. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 26, n.4, p. 269-72, 2010.

DIONNE, R.A. Oral sedation. **Compend Contin Educ Dent**, v.19, n. 9, p. 868-70, 1998.

DIONNE, R.A; GORDON, S.M; ROWAN, J; KENT, A; BRAHIM, J.S. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, n. 9, p. 997-1003, 2003.

DIONNE, R.A; YAGIELA, J.A; COTE, C.J; DONALDSON, M; EDWARDS, M; GREENBLATT, D.J, et al. Balancing efficacy and safety in the use of oral sedation in dental outpatients. **J Am Dent Assoc**. v.137, n. 4, p. 502-13, 2006.

DONALDSON, M; GIZZARELLI, G; CHANPONG, B. Oral sedation: a primer on anxiolysis for the adult patient. **Anesth Prog**, v. 54, n.3, p.118-28, 2007.

DE JONGH, A; STOUTHARD, M.E; HOOGSTRATEN, J. Sex differences in dental anxiety. **Ned Tijdschr Tandheelkd**, v.98, p. 156-7, 1991.

DE JONGH A, OLFF M, VAN HOOLWERFF H, et al. Anxiety and post-traumatic stress symptoms following wisdom tooth removal. **Behav Res Ther**, v. 46, p.1305–10, 2008.

DE MORAES, M.B; BARBIER, W.S; RALDI F, V; NASCIMENTO, R.D; DOS SANTOS, L.M; SATO, F.R.L. Comparison of Three Anxiety Management Protocols for Extraction of Third Molars With the Use of Midazolam, Diazepam, and Nitrous Oxide: A Randomized Clinical Trial. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 77, n. 11, p. 2258.e1-2258.e8, 2019.

DE MORAIS, H.H.A; SANTOS, T.S; ARAÚJO, F.A.C; XAVIER, R.L.F; VAJGEL, A; VASCONCELLOS, R.J.H. Hemodynamic changes comparing 2% lidocaine and 4% articaine with epinephrine 1: 100,000 in lower third molar surgery. **J Craniofac Surg**, v. 23, n. 4, p. 1204-11, 2012.

DE MORAIS, H.H.A; BARBALHO, J.C.M; VASCONCELLOS, R.J.H; LANDIM, F.S; ARAÚJO, F.A.C; DIAS, T.G.S. Comparative study of hemodynamic changes caused by diazepam and midazolam during third molar surgery: a randomized controlled trial. **Oral Maxillofac Surg**, v.19, n. 3, p. 267-73, 2015.

DERECI, O; SARUHAN, N; TEKIN, G. The Comparison of Dental Anxiety between Patients Treated with Impacted Third Molar Surgery and Conventional Dental Extraction. **Biomed Res Int**, v.4, p.7492852, 2021.

Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: DEF 2005/06. 34 ed. Rio de Janeiro. **Ed de Publicações Científicas**, p.817, 2005.

DIETZ, B.M; MAHADY, G.B; PAULI, G.F; FARNNSWORTH, N.R. Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. **Brain Res. Mol. Brain Res**, v. 138, n. 2, p. 191–197, 2005.

DIMPFEL, W; SUTER, A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract - a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. **Eur J Med Res**, v. 13, n. 5, p. 200-4, 2008.

DELLOVO, A.G; SOUZA, L.M.A; DE OLIVEIRA, J.S; AMORIM, K.S; GROppo, F.C. Effects of auriculotherapy and midazolam for anxiety control in patients submitted to third molar extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 5, p. 669-674, 2019.

DHUVAD, J.M; KSHISAGAR, R.A; DHUVAD, M.M. Comparative evaluation of vital parameters during third molar surgery under local anaesthesia with and without sedative agents. **J Clin Diagn Res**. v.8, n.12, p. ZC57-60, 2014.

DONATH, F; QUISPE, S; DIEFENBACH, K; MAURER, A; FIETZE, I; ROOTS, I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. **Pharmacopsychiatry**, v. 33, n. 2, p. 47–53, 2000.

DRESEL, M; DUNKEL, A; HOFMANN, T. Sensomics analysis of key bitter compounds in the hard resin of hops (*Humulus lupulus* L.) and their contribution to the bitter profile of pilsner-type beer. **J Agr Food Chem**, v. 63, n.13, p. 3402–18, 2015.

DUNDEE, J.W; PANDIT, S.K. Anterograde amnesic effects of pethidine, hyoscine and diazepam in adults. **Br J Pharmacol**, v. 44, p. 140–4, 1972.

DUNDEE, J.W; WILSON, D.B.: Amnesic action of midazolam. **Anaesthesia**, v. 35, p. 459, 1980.

EBERHART, L.H; NOVATCHKOV, N; SCHRICKER, T; GEORGIEFF, M; BAUR, CP. Clonidine compared to midazolam for intravenous premedication for ambulatory procedures. A controlled double-blind study in ASA 1 patients. **Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther**. v. 35, n. 6, p. 388-93, 2000.

EITHER, S; WICHMANN, M; PAULSEN, A; HOLST, S. Dental anxiety – an epidemiological study on its clinical correlation and effects on oral health. **J Oral Rehab**. v.33, n.8, p.588-593, 2006.

EL HAJJ, H.K; FARES, Y; ABOU-ABBAS L. Assessment of dental anxiety and dental phobia among adults in Lebanon. **BMC Oral Health**, v.21, p. 48, 2021.

ELI, I; UZIEL, N; BAHT, R; KLEINHAUZ, M. Antecedents of dental anxiety: learned responses versus personality traits. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 25, p. 233–7, 1997.

ERIKSSON L, TEGELBERG A. Analgesic efficacy and clinical acceptability of adjunct pre-emptive intravenous tramadol in midazolam sedation for third molar surgery. **Oral Maxillofac Surg**, v.17, n.3, p. 193-9, 2013.

FARAH, G.J. How to control the anxiety of the patient facing the dental procedures? **Rev Dental Press Periodontia Implantol**, v4, n2, p.33-8, 2010.

FARAH, G.J; FERREIRA, G.Z; DANIELETTO-ZANNA, C.F; LUPPI, C.R; JACOMACCI, W.P. Assessment of *Valeriana officinalis* L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, *Split-Mouth*, Double-Blind, Crossover Study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 77, n. 9, p. 1796.e1-1796.e8, 2019.

FAYAD, M; ELBIEH, A; BAIG, M.N; ALRUWAILI, S.A. Prevalence of Dental Anxiety among Dental Patients in Saudi Arabia. **Int Soc Prev Community Dent**, v.7, n. 2, p. 100-104, 2017.

FIORILLO, L. Conscious sedation in dentistry. **Medicina**, v.55, p. 778, 2019.

FOLAYAN, M.O; FAPONLE, A; LAMIKARA, A. Seminars on controversial issues. A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children. **Int J Paediatr Dent**, v. 12, p. 347-354, 2002.

FORMAN, S. A, et al. Farmacologia da Neurotransmissão Gabaérgica e Glutamatérgica. 2. ed. **Rio de Janeiro**, 2009.

FRANCO, L; SÁNCHEZ, C; BRAVO, R; RODRIGUEZ, A; BARRIGA, C; CUBERO, J.C. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiologica Hungarica*.v.99, n.2, p.133-39, 2012.

FREEMAN, R.E. Dental Anxiety: a multifactorial aetiology. **Brit Dent J**, v. 159, n. 12, p. 406-408, 1985.

FRÖLICH, M; ARABSHAHI, A; KATHOLI, C; PRASAIN, J; BARNES, S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. **J Clin Anesth**, v. 23, n. 3, p. 218-23, 2011.

FURGALA, D; MARKIWICZ, K; KOCZOR-ROZMUS, A; ZAWILSKA, A. Causes and Severity of Dentophobia in Polish Adults-A Questionnaire Study. **Healthcare (Basel)**, v. 9, n. 7, p.819, 2021.

GADVE, V.R; SHENOI, R; VIKAS, C; SHRIVASTAVA, A. Evaluation of Anxiety, Pain, and Hemodynamic Changes during Surgical Removal of Lower Third Molar under Local Anesthesia. **Ann Maxillofac Surg**, v. 8, n. 2, p. 247-253, 2018.

GALLAGHER, C. Benzodiazepines: Sedation and Agitation. **Dent Update**, v. 43, n. 1, p. 83-6, 89, 2016.

GAN, T.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. **Clin Pharmacokinet**, v. 45, n. 9, p. 855-69, 2006.

GARIP, H; ABALI, O; GOKER, K; GOKTURK, U; GARIP, Y. Anxiety and extraction of third molars in Turkish patients. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n.6, p. 551-4, 2004.

GARIP, H; GÜRKAN, Y; TOKER, K; GÖKER, K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanyl for patient-controlled sedation during operations on third molars. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 3, p. 212-6, 2007.

GARRIS, A. State's first hops specialist on tap to promote New York beer production. **Cornell University**. 2011 [Online] Available at: <http://www.news.cornell.edu/stories/2011/06/states-first-hops-specialist-tap>

GERMANO, F; BRAMANTI, E; ARCURI, C; CECCHETTI, F; CICCÌ, M. Atomic force microscopy of bacteria from periodontal subgingival biofilm: Preliminary study results. **Eur J of Dent**, v.7, p. 152-158, 2013.

GOMES, H.S; GOMES, H.S; SADO-FILHO, J; COSTA, L.R; COSTA, P.S. Does sevoflurane add to outpatient procedural sedation in children? A randomised clinical trial. **BMC Pediatrics**, v.17, p. 86, 2017.

GONZÁLEZ-LEMONNIER, S; BOVAIRA-FORNER, M; PEÑARROCHA-DIAGO, M; PEÑARROCHA-OLTRA, D. Relationship between preoperative anxiety and postoperative satisfaction in dental implant surgery with intravenous conscious sedation. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 15, n. 2, p. e379-82, 2010.

GONZÁLEZ-LEMONNIER, S; BOVAIRA-FORNER, M; PEÑARROCHA-DIAGO, D; PEÑARROCHA-DIAGO, MA. Hemodynamic and ventilatory changes during implant surgery with intravenous conscious sedation. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.16, n.4, p. e541-5, 2011.

GRAVENA, R. A. et al. Uso da *Valeriana officinalis* em dietas de codornas japonesas na fase de postura. **Biotemas**, v. 22, n. 4, p. 185–191, 2009.

GRIFFIN, C.E, KAYE; A.M, BUENO, F.R, et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system–mediated effects. **Ochsner J**, v. 13, p. 214–23, 2013.

GHONEIM, M.M; MEWALDT, S.P. Benzodiazepines and human memory: a review. **Anesthesiology**, v. 72, p. 926–38, 1990.

GUADAGNA, S; BARATTINI, D.F; ROSU, S; FERINI-STRAMBI, L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. **Evid Based Complement Alternat Med**, 3792390, 2020.

GUINOT JIMENO, F; YUSTE BIELSA, S; CUADROS FERNANDEZ, C; LORENTE RODRÍ- GUEZ, A.I; MERCADE BELLIDO, M. Objective and subjective measures for assessing anxiety in paediatric dental patients. **Eur J Paediatr Dent**, v.12, p. 239-44, 2011.

GULDIKEN, I.N; GURLER, G; DELILBASI, C. Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam in Conscious Sedation During Dental Implant Surgery: A Randomized Clinical Trial. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 36, n. 6, p. e159-e165, 2021.

- GUPTA, R; SHARMA, K; DHIMAN, U.K. Effect of a combination of oral midazolam and low-dose ketamine on anxiety, pain, swelling, and comfort during and after surgical extractions of mandibular third molar. **Indian J Dent Res**, v. 23, n. 2, p. 295-6, 2012.
- GUZELDEMIR, E; TOYGAR, H.U; CILASUN, U. Pain perception and anxiety during scaling in periodontally healthy subjects. **J Periodontol**.v.79, n.12, p. 2247-55, 2008.
- HARGREAVES, J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. **Br J Anaesth**, v. 61, n. 5, p. 611-16, 1988.
- HARAGUCHI, L. M. M; CARVALHO, O. B. **Plantas Mediciniais**. São Paulo: Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente. Divisão Técnica Escola Municipal de Jardinagem, p. 248, 2010.
- HATTESOHL, M; FEISTEL, B; SIEVERS, H; LEHNFELD, R; HEGGER, M; WINTERHOFF, H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. **Phytomedicine**, v. 15, n.1-2, p. 2–15, 2008.
- HIWARKAR, S; KSHIRSAGAR, R; SINGH, V; PATANKAR; A; CHANDAN, S; RATHOD, M; MOHITE, A. Comparative Evaluation of the Intranasal Spray Formulation of Midazolam and Dexmedetomidine in Patients Undergoing Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars: A Split Mouth Prospective Study. **J Maxillofac Cirurgia Oral**, v. 17, n. 1, p. 44-51, 2018.
- HOSHIJIMA, H; HIGUCHI, H; BOKU, A.S; SHIBUYA, M; MORIMOTO, Y; FUJISAWA, T; MIZUTA, K. Patient satisfaction with deep versus light/moderate sedation for non-surgical procedures: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 36, p. e27176, 2021.
- HOLLANDER, M.H.J, SCHORTINGHUIS, J, VISSINK, A. Changes in heart rate during third molar surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 12, p. 1652-57, 2016.
- HOSGOR, H; COSKUNSES, F.M; TOKUC B. Correlation between preoperative pressure pain assessments and anxiety and postoperative pain in impacted lower third molar surgery. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 47, n. 1, p. 15-19, 2021.
- HOSEY, M.T; FAYLE, S. Prescrição farmacêutica para crianças. Parte 5. Sedação consciente para odontologia em crianças. **Prim Dent Care**, v.13, p. 93-96, 2006.
- HOUGHTON, J.P. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. **J Pharm Pharmacol**, v. 51, n. 5, p. 505–512, 1999.
- HU, L.W; GORENSTEIN, C; FUENTES, D. Portuguese version of Corah's Dental Anxiety Scale: transcultural adaptation and reliability analysis. **Depress Anxiety**, v. 24, n.7, p. 467-471, 2007.
- HUMPHRIS, G.M; MORRISON, T; LINDSAY, S.J. The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. **Community Dent Health**, v. 12, n. 3, 143-150, 1995.

HUMPHRIS, G.M; CLARKE, H.M; FREEMAN, R. Does completing a dental anxiety questionnaire increase anxiety? A randomised controlled trial with adults in general dental practice. **Br Dent J**, v. 201, n. 1, p.33-5, 2006.

ISOLA, G; MATARESE, M; RAMAGLIA, L; IORIO-SICILIANO, V; CARDASCO, G; MATARESE, G. Efficacy of a drug composed of herbal extracts on postoperative discomfort after surgical removal of impacted mandibular third molar: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. **Clin Oral Investig**, v. 23, n. 5, p. 2443-2453, 2019.

ILGUY, D; ILGUY, M; DINCER, S; BAYIRLI, G. Reliability and validity of the modified dental anxiety scale in turkish patients. **J Int Med Res**, v. 33, p. 252–59, 2005.

JAIN, A.S; THOSAR, N; BALIGA, S. Midazolam uso in pediatric dentistry: a review. **J Dent Anesth Pain Med**, v. 20, n. 1, p.1–8, 2020.

JACKSON, D.L; JOHNSON, B.S. Conscious sedation for dentistry: risk management and patient selection. **Dent Clin North Am**, v. 46, n. 4, p. 767-80, 2002.

JANSSEN, K.J; KALKMAN, C.J; GROBBEE, D.E; BONSEL, G.J; MOONS, K.G; VERGOUWE, Y. The risk of severe postoperative pain: Modification and validation of a clinical prediction rule. **Anesth Analg**, v.107, p.1330-9, 2008.

JEDDY, N; NITHYA, S; RADHIKA, T; JEDDY, N. Dental anxiety and influencing factors: A cross-sectional questionnaire-based survey. **Indian J Dent Res**, v. 29, n.1, p.10-15, 2018.

JENSEN, M.P; KAROLY, P; BRAVER, S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. **Pain**, v.27, n. 1, p. 117-26, 1986.

JERJES, W; JERJES, W.K; SWINSON, B; KUMAR, S; LEESON, R; WOOD, P.J; KATTAN, M; HOPPER, C. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.100, n.5, p.564-70, 2005.

JOSHI, S; ANSARI, A.S.A; MAZUMDAR, S; ANSARI, S. A comparative study to assess the effect of oral alprazolam as premedication on vital parameters of patients during surgical removal of impacted mandibular third molars. **Contemp Clin Dent**.v.7, n.4, p. 464-68, 2016.

KAPUR, A; CHAWLA, H.S; GAUBA, K; GOYAL, A; BHARDWAJ, N. Effect of oral transmucosal midazolam sedation on anxiety levels of 3-4 years old children during a Class II restorative procedure. **Contemp Clin Dent**, v. 5, p. 334-9, 2014.

KAPUR, A; KAPUR, V. Conscious sedation in dentistry. **Ann Maxillofac Surg**, v.8, n.2, p. 320–323, 2018.

KAIN, Z.N; HOFSTADTER, M.B; MAYES, L.C, et al. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. **Anesthesiology**, v. 93, p. 676–84, 2000.

KAISER, P; KOHEN, D.P; BROWN, M.L; KAJANDER, R.L; BARNES, A.J. Integrating Pediatric Hypnosis with Complementary Modalities: Clinical Perspectives on Personalized Treatment. **Children**, v. 5, p.108, 2018.

KANEGANE, K; PENHA, S.S; BORSATTI, M.A; ROCHA, R.G. Ansiedade ao tratamento odontológico em atendimento de urgência. **Rev Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p.786-92, 2003.

KENNEDY, D.O; LITTLE, W; HASKELL, C.F; SCHOLEY, A.B. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. **Phytother Res**, n. 20, p. 96–102, 2006.

KYLE, B.N; MCNEIL, D.W; WEAVER, B; WILSON, T. Recall of Dental Pain and Anxiety in a Cohort of Oral Surgery Patients. **J Dent Res**, v. 95, n. 6, p. 629-34, 2016.

KUNUSOTH, R; TEJ, G; EALLA, K.K.R; KATHUROJA, P.K; AYYAGARI, A; ALWALA, A.M. Comparative Analysis of Intravenous Midazolam with Nasal Spray for Conscious Sedation in Minor Oral and Maxillofacial Surgeries. **J Pharm Bioallied Sci**, v.11, n 1, p.S42-S50, 2019.

KHADER, R; OREADI, D; FINKELMAN, M; JARMOC, M; CHAUDHARY, S; SCHUMANN, R; ROSENBERG, M. A prospective randomized controlled trial of two different sedation sequences for third molar removal in adults. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 73, n. 2, p. 224-31, 2015.

KHOM, S; BABURIN, I; TIMIN, E; HOHAUS, A; TRAUNER, G; KOPP, B; HERING, S. Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: molecular mechanism and subunit specificity. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 1, p. 178–187, 2007.

KINRYS, G; COLEMAN, E; ROTHSTEIN, E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. **Depress Anxiety**. v.26, p.259-65, 2009.

KLAGES, U; KIANIFARD, S; ULUSOY, O; et al. Anxiety sensitivity as predictor of pain in patients undergoing restorative dental procedures. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 34, p. 139, 2006.

KLINGBERG, G; BROBERG, A.G. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. **Int J Paediatr Dent**, v.17, p. 391–406, 2007.

KARABÍN, M; HUDCOVÁ, T; JELÍNEK, L; DOSTÁLEK, P. Biologically Active Compounds from Hops and Prospects for Their Use. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 15, n. 3, p. 542–567, 2016.

KNEZ HRNČIČ, M; ŠPANINGER, E; KOŠIR, I; KNEZ, Ž; BREN, U. Hop Compounds: Extraction Techniques, Chemical Analyses, Antioxidative, Antimicrobial, and Anticarcinogenic Effects. **Nutrients**, v, 11, n. 2, p. 257, 2019.

KOETTER, U; BIENDL, M. (2010). *Humulus lupulus*. A Review of its Historic and Medicinal Uses. **HerbalGram**, v.87, p. 44-57, 2010.

KOETTER, U; SCHRADER E; KAUFELER, R; BRATTSTRÖM, A. “A ” randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder.”. **Phytotherapy Research**, vol. 21, no. 9, pp. 847–851, 2007.

KOGAN, A; KATZ, J; EFRAT, R; EIDELMAN, L.A. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. **Paediatr Anaesth**, v. 12, n. 8, p. 685-89, 2002.

KYROU, I; CHRISTOU, A; PANAGIOTAKOS, D; STEFANAKI, C; SKENDERI, K; KATSANA, K; TSIGOS, C. Effects of a hops (*Humulus lupulus*) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. **Hormones (Athens)**, v.16, n. 2, p. 171-180, 2017.

LABASTE, F; FERRÉ, F; COMBELLES, H; REY, V; FOISSAC, J. C; SENECHAL, A; CONIL, J. M; MINVILLE, V. Validation of a visual analogue scale for the evaluation of the postoperative anxiety: A prospective observational study. **Nursing Open**, v.6, n. 4, p. 1323-30, 2019.

LAGO-MENDEZ, L; DINIZ-FREITAS, M; SENRA-RIVERA, C; SEOANE-PESQUEIRA, G; GANDARA-REY, J.M; GARCIAGARCIA, A. Dental anxiety before removal of a third molar and association with general trait anxiety. **J Oral Maxillofac Surg**. v.64, n.9, p.1404-8, 2006.

LAGO-MENDEZ, L; FREITAS, M.D; SENRA-RIVERA, C; SEOANE-PESQUEIRA, G; ANDARA-REY, J.M; GARCÍA, A.G. Postoperative recovery after removal of a lower third molar: role of trait and dental anxiety. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 108, n.6, p. 855-60, 2009.

LANZ, E; SCHÄFER, M; BRÜNISHOLZ, V. Midazolam (Dormicum) as oral premedication for local anesthesia. **Der Anaesthetist**, v. 36, n.5, p.197-202, 1987.

LEACH, M.J; AMY, P.T. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v.24, p. 1-12, 2015.

LIMA, S.D.M; BARRETO, K.A; RANK, R.C.I.C; VILELA, J.E.R; CORRÊA, M.S.N.P; COLARES, V. Does previous dental care experience make the child less anxious? An evaluation of anxiety and fear of pain. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 22, n. 2, p. 139-143, 2021.

LIN, C.S; WU, S.Y; YI, C.A. Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Dent Res**, v.96, n.2, p.153-162, 2017.

LIN, M; XIANG, D; CHEN, X; HUO, H. Role of Characteristic Components of *Humulus lupulus* in Promoting Human Health. **J Agric Food Chem**, v. 67, n.30, p. 8291-8302, 2019.

LINO, P. A. et al. Anxiolytics, sedatives, and Hypnotics prescribed by Dentists in Brazil in 2010. **BioMed Research International, New York**, v. 2017, p. 1-5, 2017

LOBB, D; CLARKE, A; HOLLIS, L. Administration order of midazolam/fentanyl for moderate dental sedation. **J Dent Anesth Pain Med**, v.18, n. 1, p.47-56, 2018.

LOEFFLER, P.M. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 50, n. 9, p. 989-97, 1992.

LÓPEZ-JORNET, P; CAMACHO-ALONSO, F; SANCHEZ-SILES, M. Assessment of general pre and postoperative anxiety in patients undergoing tooth extraction: a prospective study. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 52, n. 1, p. 18-23, 2014.

LOWE, T; BROOK, I.M. Oxygen saturation during third molar removal with local anaesthetic alone and in combination with intravenous sedation. **Br Dent J**, v. 171, n.7, p.210-1, 1991.

LUYK, N.H; BOYLE, M.A; CABINE, D.E; ALA, R.P. Evaluation of the anxiolytic and amnesic effects of diazepam and midazolam for minor oral surgery. **nesth Prog**, v. 34, n. 2, p. 37-42, 1987.

MA, L; ZHANG, J; YING HOU, X; JING, Q; WAN, K. Effectiveness and Safety of Oral Midazolam Combined Nitrous Oxide Sedation in Treating Children with Dental Fear. **Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao**, v. 41, n.1, p. 106-110, 2019.

MANSO, M.A; GUITTET, C; VANDENHENDE, F; GRANIER, L.A. Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: A systematic review. **Paediatr Anaesth**, v. 29, n.11, p. 1094-1106, 2019.

MAROO, N; HAZRA, A; DAS, T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 45, n. 1, p. 34–39, 2013.

MASSANARI, M; NOVITSKY, J; REINSTEIN, L.J. Reações paradoxais em crianças associadas ao uso de midazolam durante a endoscopia. **Clin Pediatr (Phila)**, 1997; v. 36, p. 681-684, 1997.

MASUDA, R.M; NISHIMURA, A; GOTOH, K; OKA, S; IJIMA, T. Optimal and safe standard doses of midazolam and propofol to achieve patient and clinician satisfaction with dental care: a prospective cohort study. **PLoS One**, v.12, n. 2, e0171627, 2017.

MALVANIA, E.A; AJITHKRISHNAN, C.G. Prevalence and socio-demographic correlates of dental anxiety among a group of adult patients attending a dental institution in Vadodara city, Gujarat, India. **Indian J Dent Res**, v. 22, p.179-80, 2011.

MANCHIKANTI, L; CHRISTO, P.J; TRECOT, A.M; et al. Clinical aspects: pain medicine and interventional pain management: a comprehensive review. **ASIPP Publishing**, p. 543–52, 2011.

MCNEIL, D.W; HELFER, A.J; WEACER, B.D; GRAVES, R.W; KYLE, BN; DAVIS, AM. Memory of pain and anxiety associated with tooth extraction. **J Dent Res**, v. 90, n.2, p. 220-4, 2011.

MEHDI, I; PARVEEN, S; CHOUBEY, S; RASHEED, A; SINGH, P; GHAYAS, M. Comparative Study of Oral Midazolam Syrup and Intranasal Midazolam Spray for Sedative Premedication in Pediatric Surgeries. **Anesth Essays Res**, v.13, n. 2, p. 370-375, 2019.

MENTO, C; GITTO, L; LIOTTA, M; MUSCATELLO, M.R.A; BRUNO, A; SETTINERI, S. Dental anxiety in relation to aggressive characteristics of patients. **Int. J. Psychol. Res**, v.7, p. 29–37, 2014.

- MERRITT, P; HIRSHMAN, E; HSU, J; BERRIGAN, M. Metamemory without the memory: are people aware of midazolam-induced amnesia? **Psicofarmacologia (Berl)**, v. 177, p. 336-343, 2005.
- MICHAELIDES, A; ZIS, P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. **Postgrad Med**, v.131, n.7, p. 438-444, 2019.
- MOHER, D; HOPEWELL, S; SCHULZ, KF; MONTORI, V, et al. **CONSORT 2010** explanation and elaboration: update guidelines for reporting parallel group randomised trials. 2010.
- MOZAFAR, S; BARGRIZAN, M; GOLPAYEGANI, M.V; SHAYEGHI, S; AHMADI, R. Comparison of nitrous oxide/midazolam and nitrous oxide/promethazine for pediatric dental sedation: A randomized, cross-over, clinical trial. **Dent Res J (Isfahan)**, v. 15, n. 6, p. 411-419, 2018.
- MURPHY, K; KUBIN, Z.J; PASTOR, J.N; ETTINGER, R.H. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. **Phytomedicine**, v.17, n.8-9, p. 674-8, 2010.
- MILLER, C.S; DEMBO, J.B; FALACE, D.A; KAPLAN, A.L. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.79, p. 436-41, 1995.
- MOORE, PA; BRAR, P; SMIGA, E.R; COSTELLO, B.J. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 99, Suppl:S1-7, 2005.
- MORAZZONI, P; BOMBARDELLI, E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia*, v.66, n.2, p. 99-112, 1995.
- MORIN, C.M; KOETTER, U; BASTIEN, C; WARE, J.C; WOOTEN, V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Sleep**, v. 28, n. 11, p. 1465–1471, 2005.
- MURILLO-BENÍTEZ, M; MARTÍN-GONZÁLEZ, J; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, M.C; CANANILLAS-BALSERA, D; VELASCO-ORTEGA, E; SEGURA-EGEA, J.J. Association between dental anxiety and intraoperative pain during root canal treatment: a cross-sectional study. **Int Endod J**, v.53, n. 4, p. 447-454, 2020.
- NASCIMENTO, J.D.O.S; MODOLO, N.S; SILVA, R.C; SANTOS, K.P; CARVALHO, H.G. Sedative and cardiovascular effects of midazolam and diazepam alone or combined with clonidine in patients undergoing hemodynamic studies for suspected coronary artery disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 6, p. 403–408, 2007.
- NOIA, C.F; LOPES, R.O; MAZZONETTO, R. Considerações sobre a utilização dos benzodiazepínicos em implantodontia. *Implantnews*, v.8, p. 674-7, 2011.
- NORDT, S.P; CLARK, R.F. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. **J Emerg Med**, v. 15, n.3, p. 357-365, 1997.

OLIVEIRA, M. C; ALEIXO, R. Q; RODRIGUES, T. V. Uso de benzodiazepínicos em cirurgia bucomaxilofacial. **Saber científico Odontológico**, v. 1, n. 1, p. 53 – 67, 2010.

OLKKOLA, K.T; AHNEN, J. Midazolam and other benzodiazepines. **Handb Exp Pharmacol**, n.182, p. 335-60, 2008.

ONG, C.K.S; SEYMOUR, R.A; CHEN, F.G; HO, V.C. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, p. 771-6, 2004.

ONG, C.K.S; LIRK, P; SEYMOUR, R.A; JENKINS, B.J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. **Anesth Analg**, v.100, n.3, p. 757-73, 2005.

ONWUKA, C.I; UDEABOR, S.E; AL-HUNAIF, A.M; AL-SHEHRI, W.A.K; AL-SAHMAN, L.A. Does preoperative dental anxiety play a role in postoperative pain perception after third molar surgery? **Ann Afr Med**, v.19, n. 4, p. 269-273, 2020.

OGLE, O.E; HERTZ, M.B. Anxiety control in the dental patient. **Dent Clin North Am**, v. 56, n. 1, p. 1-16, vii, 2012.

OMRAN, N; SKALOVA, V; FLAK, D; NERADOVA, K; MANDAK, J; HABAL, P; SKULEC, R; CERNY, V. Midazolam and dexmedetomidine sedation impair systolic heart function. **Bratisl Lek Listy**, v. 122, n. 6, p.386-390, 2021.

ORTIZ, J.G; NIEVES-NATAL, J; CHAVEZ, P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3H] flunitrazepam binding, synaptosomal [3H] GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. **Neurochem Res**, v. 24, n.11, p. 1373–1378, 1999.

PAIVA-OLIVEIRA, J.G; BASTOS P.R.H.O; PONTES, E.R.C; DA SILVA, J.C.L; DELGADO, J.A.B; OSHIRO-FILHO, N.T. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. **Oral Maxillofac Surg**, v. 20, n. 2, p. 123-33, 2016.

PALLER, C; CAMPBELL, C; EDWARDS, R; DOBS, A. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. **Pain**, v. 10, n.2, p. 289–99, 2009.

PALMA, F.R; LINS, L.H.S; BRANCO, F.P; WYGLADALA, L.G. Verificação da variação da pressão arterial pelo uso de anestésicos locais com vasoconstritor. **Rev Odonto Ciência**, v. 20, n. 47, p. 35-9, 2005.

PARK, S.H; SIM, Y.B; KANG, Y.J; KIM, S.S., et al. Hop extract produces antinociception by cting on opioid system in mice. **Korean J Physiol Pharmacol**, v.16, n. 3, p. 187-92, 2012.

PATOČKA, J; JAKL, J; Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. **J Appl Biomed**, v.8, p.11-18, 2010.

PEARSON, N; JOHNSON, L.L; NAHIN, R.L; Insomnia, trouble sleeping and complementary and alternative medicine. **Arch Intern Med**, v.166, n.16, p.1775-1782, 2006.

PEREIRA, L.H.M.C; RAMOS, D.L.P; CROSATO E. Ansiedade e dor em odontologia– enfoque psicofisiopatológico. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 49, n. 4, p. 285-90, 1995.

PEREIRA-SANTOS, D; BRÊDA-JÚNIOR, M.A; FERRAZ, E.P; CRIPPA, G.E; DE OLIVEIRA, F.S; DA ROCHA-BARROS, V.M. Study comparing midazolam and nitrous oxide in dental anxiety control. **J Craniofac Surg**, v. 24, n. 5, p. 1636-9, 2013.

PERETZ, B; EFRAT, J. Dental anxiety among young adolescent patients in Israel. **Int J Paediatr Dent**, v. 10, p. 126–32, 2000.

PERETZ, B; KHAROUBA, J. Dental anxiety among Israeli children and adolescents in a dental clinic waiting room. **Pediatr Dent**, v. 35, p. 252–6, 2013.

PINHEIRO, M.L.S; ALCÂNTARA, C.E.P; MORAES, M; ANDRADE, E.D. *Valeriana officinalis* L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled *split-mouth* study. **J Pharm Bioallied Sci**, v.6, n.2, p.109-114, 2014.

PLATTEN, H.P; SCHWEIZER, E; DILGER, K; MIKUS, G; KLOTZ, U. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. **Clin Pharmacol Ther**, v. 63, n. 5, p. 552-60, 1998.

POSSOBON RDF, CAMILLO CARRASCOZA K, ALVES DE MORAES AB, COSTA JR ÁL. O tratamento odontológico como gerador de ansiedade. **Psicologia em Estudo**. v.12, n.3, p. 609-16, 2007.

PLUSHNER, S.L. Valerian: *Valeriana officinalis*. **Am J Health Syst Pharm**, v. 57, n. 4, p. 328, 333, 335, 2000.

PRADO, M.A.S.A; MATSUOK, J.T; GIOTTO, A.C. Importância das Farmácias Vivas no âmbito da produção dos medicamentos fitoterápicos. **Rev Inic Cient Ext.**, v. 1, n. 1, p. 32-7, 2018.

QURAIISHI, S.A; GIRDHARRY, T.D; XU, S.G, et al. Prolonged retrograde amnesia following sedation with propofol in a 12-year-old boy. **Pediatr Anesth**, v. 17, p. 375–9, 2007.

RAVITSKIY, L; PHILLIPS, P.K; ROENIGK, R.K; WEAVER, A.L; KILLIAN, J.M; SCHOTT, A.H; OTLEY, C.C. The use of oral midazolam for perioperative anxiolysis of healthy patients undergoing Mohs surgery: conclusions from randomized controlled and prospective studies. **J Am Acad Dermatol**, v. 64, n. 2, p. 310-22, 2011.

RAJEEV, A; PATTHI, B; JANAKIRAM, C; SINGLA, A; MALHI, M; KUMARI. Influence of the previous dental visit experience in seeking dental care among young adults. **Family Med Prim Care**, v. 9, n. 2, p. 609-613, 2020.

RANALI, J; VOLPATO, M.C; RAMACCIATO, J.C. Conscious sedation in dental implants. **Rev Implant News**, v. 2, n. 2, p.105-187, 2005.

REHBERG, B; MATHIVON, S; COMBESCURE, C; MERCIER, Y; SAVOLDELLI, G.L. Prediction of acute postoperative pain following breast cancer surgery using the pain sensitivity questionnaire: a Cohort Study. **Clin J Pain**, v. 33, n. 1, p. 57–66, 2017.

REVES, J.G; FRAGEN, R.J; VINIK, H.R; GREENBLATT, D.J. Midazolam: pharmacology and uses. **Anesthesiology**, v. 62, n. 3, p. 310–324, 1985.

ROBLEDA, G; SILLERO-SILLERO, A; PUIG, T; GICH, I; BAÑOS; J.E. Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 22, n. 5, p. 785-91, 2014.

RODRIGO, S.R; CHEUNG, L.K. Oral midazolam sedation in third molar surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 6, n. 3, p. 333-7, 1987.

ROWE, Philip. Essential statistics for the pharmaceutical sciences. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltda, 2007.

SALTER, S; BROWNIE, S. Treating primary insomnia. The efficacy of valerian and hops. **Reprinted from Australian Family Physician**. v39, n.6, 2010.

SANIKOP, S; AGRAWAL, P; PATIL, S. Relationship between dental anxiety and pain perception during scaling. **J Oral Sci**, v. 53, n. 3, p. 341-8, 2011.

SANCAK, K.T; AKAL, U.K. Effect of Verbal and Written Information and Previous Surgical Experience on Anxiety During Third Molar Extraction. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 77, n. 9, p. 1769.e11769.e7, 2019.

SAFARZADEH, S; SHIRBAN, F; BAGHERNIYA, M; SATHYAPALAN, T; SAHEBKAR, A. The effects of herbal medicines on cancer therapy-induced oral mucositis: A literature review. **Phytother Res**, v. 36, n. 1, p. 243-265, 2022.

SAH, S.P; MATHELA, C.S; CHOPRA, K. Elucidation of possible mechanism of analgesic action of Valeriana wallichii DC chemotype (patchouli alcohol) in experimental animal models. **Indian J Exp Biol**, v. 48, n.3, p. 289-93, 2010.

SALMA, R.G; ABU-NAIM, H; AHMAD, O; AKELA D; SALEM, Y; MIDOUN, E. Vital signs changes during different dental procedures: A prospective longitudinal cross-over clinical trial. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 127, n. 1, p. 30-39, 2019.

SANCHEZ-ORTUNO, M; BELANGER, L; IVERS, H; LEBLANC, M; MORIN, C. The use of natural products for sleep: a common practice? **Sleep Med**, v.10. p.982e7, 2009.

SARRIS, J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. **Phytother. Res.** v. 21, p. 703–716, 2007.

SARRIS, J; BYRNE, G. A systematic review of insomnia and complementary medicine. **Sleep Med. Rev**, v. 15, n. 2, p. 99–106, 2011.

SELIGMAN, L.D; HOVEY, J.D; CHACON, K; OLLENDICK, T.H. Dental anxiety: An understudied problem in youth. **Clin. Psychol. Rev**, v. 55, p. 25–40, 2017.

SENEL, A.C; ALTINTAS, N.Y; SENEL, F.C; PAMPU, A; TOSUN, E; UNGOR, C; DAYISOYLU, E.H; TUZUNER, T. Evaluation of sedation in oral and maxillofacial surgery in

ambulatory patients: failure and complications. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 114, n. 5, p. 592–96, 2012.

SHANMUGAAVEL, A.K; ASOKAN, S; BABY, J.J; PRIYA, G; DEVI, J.G. Comparison of Behavior and Dental Anxiety During Intranasal and Sublingual Midazolam Sedation - A Randomized Controlled Trial. **J Clin Pediatr Dent**, v. 40, n.1, p. 81-7, 2016.

SEBASTIANI, F.R; DYM, H; WOLF, J. Oral Sedation in the Dental Office. **Dent Clin North Am**, v.60, n.2, p. 295-307, 2016.

SEYMOUR. R. A; BLAIR, G. S; WYATT, F. A. R. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part I. **British Journul of Oral Surgery**, v.21, p.200, 1983a.

SEYMOUR R.A; MEECHAN J.G; BLAIR G.S. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.23, p.410-18, 1985.

SHINJYO, N; WADDELL, G; GREEN, J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Evid Based Integr Me**, v.25, p.2515690X20967323, 2020.

SCHELLENBERG, R; SAUER, S; ABOURASHED, E.A; KOETTER, U; BRATTSTRÖM, A. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. **Planta Med**, v. 70, n. 7, p. 594-7, 2004.

SHAVAKHI, M; SAHEBKAR, A; SHIRBAN, F; BAGHERNIYA, M. The efficacy of herbal medicine in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review of randomized clinical trials. **Phytother Res**, 2021.

SHIN, D.W; CHO, J.Y; HAN, Y.S; SIM, H.Y; KIM, H.S; JUNG, D.U; LEE, H. Risk factor analysis of additional administration of sedative agent and patient dissatisfaction in intravenous conscious sedation using midazolam for third molar extraction. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 43, n.4, p. 229-238, 2017.

SINGH, N; PANDEY, R.K; SAKSENA, A.K; JAISWAL, J.N. A comparative evaluation of oral midazolam with sedatives as premedication in pediatric dentistry. **J Clin Pediatr Dent**, v.26, n.2, p. 161–164, 2003.

SILVA, P. Farmacologia. 7<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2006.

SIRIN, Y; YILDIRIMTURK, S; AY, N. Do state-trait anxiety and previous unpleasant dental experiences predict the need for sedation in women having third molar surgery? **Br J Oral Maxillofac Sur**, v. 58, n.5, p. 530-534, 2020.

SIVASUBRAMANI, S; PANDYAN, D.A; RAVINDRAN, C. Comparision of Vital Surgical Parameters, after Administration of Midazolam and Dexmedetomidine for Conscious Sedation in Minor Oral Surgery. **Ann Maxillofac Surg**, v.9, n. 2, p. 283-288, 2019.

SILAY, E; CANDIRLI, C; TASKESEN, F; COSKUNER, I; CEYHANLI, K.T; YILDIZ, H. Could conscious sedation with midazolam for dental. **Niger J Clin Pract**, v.16, n.2, p.211-5, 2013.

SONG, S.R; YOU, T.M. Minimal sedation using oral sedatives for multi-visit dental treatment in an adult patient with dental phobia. **J Dent Anesth Pain Med**, v. 21, n. 4, p. 369-376, 2021.

SOUSA, M. J. A. C. Obtenção de plantas de *Humulus lupulus* L. resistentes a vírus. Lisboa. Tese (Doutorado em Biotecnologia Vegetal. **Universidade de Lisboa**). Lisboa 2005.

SPÓSITO, M. B; ISMAEL, R. V; BARBOSA, C. M. A; TAGLIAFERRO, A. L. A cultura do lúpulo. Piracicaba, **ESALQ - Divisão de Biblioteca**, v. 81 p.: il. 2019.

STABHOLZ, A; PERETZ, B. Dental anxiety among patients prior to different dental treatments. **Int Dent J**, v. 49, n. 2, p. 90-4, 1999.

SGHAIREEN, M.G; ZWIRI, A.M; ALZOUBI, I.A; QODCEIH, S.M; AL-OMIRI, M.K. Anxiety due to Dental Treatment and Procedures among University Students and Its Correlation with Their Gender and Field of Study. **Int J Dent**, 647436, 2013.

STEFANO, R.D; BRUNO, A; MUSCATELLO, M; CEDRO, C; CERVINO, G; FIORILLO, L. Fear and anxiety managing methods during dental treatments: Systematic review of recent data. **Minerva Stomatol**, v.68, n.6, p.317-33, 2019.

STARETZ, L.R; OTOMO-CORGEL, J; LIN, J.I. Effects of Intravenous Midazolam and Diazepam on Patient Response, Percentage of Oxygen Saturation, and Hemodynamic Factors During Periodontal Surgery. **J Periodontol**, v. 75, n.10, p.1319-26, 2004.

STADERINI, E; PATINI, R; GUGLIELMI, F; CAMODECA, A; GALLENZI, P. How to Manage Impacted Third Molars: Germectomy or Delayed Removal? A Systematic Literature Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, p.79, 2019.

SULEIMAN, A.R; EFUNKOYA, A.A; OMEJE, K.U; AMOL, I.O. The effect of dental anxiety on surgical time of mandibular third molar disimpaction. **Niger J Clin Pract**, v.24, n. 10, p.1430-1437, 2021.

SUN, J. "Morning/evening menopausal formula relieves menopausal symptoms: a pilot study," **Fe Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 3, p. 403-409, 2003.

SURENDAR, M.N; PANDEY, R.K; SAKSENA, K; KUMAR, R; CHANDRA, G. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study. **J Clin Pediatr Dent**, v. 38, n. 3, p. 255-61, 2014.

STUDER, F.R; GRÄTZ, K.W; MUTZBAUER, T.S. Comparison of clonidine and midazolam as anxiolytic premedication before wisdom tooth surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study. **Oral Maxillofac Surg**, v.16, n. 4, p. 341-7, 2012.

TAHERI, F; ABBASZADEH, S; VALIBEIK, A; SATTARI, E; GHOLAMI, E. The most important natural antioxidants and native herbs of Iran used in the nervous system as pre-anesthetics. **Research J. Pharm. and Tech**, v.12, n. 3, p. 1453-1456, 2019.

TALEBI, N; NASRABADI, A.M; CURRAN, T. Investigation of changes in EEG complexity during memory retrieval: the effect of midazolam. **Cogn Neurodyn**, v. 6, n. 6, p. 537-46, 2012.

TAVASSOLI-HOJJATI, S; MEHRAN, M; HAGHGOO, R; TOHID-RAHBARI, M; AHMADI, R. Comparison of oral and buccal midazolam for pediatric dental sedation: a randomized, cross-over, clinical trial for efficacy, acceptance and safety. **Iran J Pediatr**, v. 24, n. 2, p.198-206, 2014.

TASKINEN, H; KANKAALA, T; RAJAVAARA, P; PESONEN, P; LAITALA, M.L; ANTONEN V. Self-reported causes for referral to dental treatment under general anaesthesia (DGA): a cross-sectional survey. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 15, n. 2, p. 105–112, 2014.

TARAZONA, B; TARAZONA-ALVAREZ, P; PENARROCHA-OLTRA, D, et al. Anxiety before extraction of impacted lower third molars. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 20, p. e246–50, 2015.

TARAZONA-ÁLVAREZ, P; PELLICER-CHOVER, H; TARAZONA-ÁLVAREZ, B; PEÑARROCHA-OLTRA, D; PEÑARROCHA-DIAGO, M. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. **J Clin Exp Dent**, v.11, n.1, p. e27-e32, 2019.

TEGHTMEYER, S. Hops. **Journal of Agricultural & Food Information**, v.19, n.1, p. 9-20, 2018.

TEOH, L; THAMPSON, W; HUBBARD, C.C; GELLAD, W; FINN, K; SUDA, K.J. Comparison of Dental Benzodiazepine Prescriptions From the U.S., England, and Australia From 2013 to 2018. **Am J Prev Med**, v. 61, n.1, p.73-79, 2021.

THOMAS, K; CANEDO J; PERRY, P.J; DOROUDGAR, S; LOPES, I; CHUANG, H.M; BOHNERT K. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. **Accid Anal Prev**, n. 92, p. 240-4, 2016.

THORPE, B. **Northern Mythology**, v.2, p. 64-65, 1851

TOMPSON, J.M; NEAVE, N; MOSS, M.C; SCHOLEY, A.B; WESNES, K; GIRDLER, N.M. Cognitive properties of sedation agents: comparison of the effects of nitrous oxide and midazolam on memory and mood. **British Dental Journal**, v.187, n. 10, p. 557-62, 1999.

TORRES-LAGARES, D; RECIO-LORA, C; CASTILLO-DALÍ, G, et al. Influence of state anxiety and trait anxiety in postoperative in oral surgery. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.19, n.4, p.e403-8, 2014.

TORUN, A.C, YÜCEER, E. Should Melatonin Be Used as an Alternative Sedative and Anxiolytic Agent in Mandibular Third Molar Surgery? **J Oral Maxillofac Surg**, v.77, n.9, p.1790-1795, 2019.

TORRES-PÉREZ, J; TAPIA-GARCÍA, I; ROSALES-BERBER, M.A, et al. Comparação de três regimes de sedação consciente para pacientes pediátricos odontológicos. **J Clin Pediatr Dent**, v.3, p.183-186, 2007.

TROIANO, G; LAINO, L; CICCIO, M; CERVINO, G, et al. Comparison of Two Routes of Administration of Dexamethasone to Reduce the Postoperative Sequelae After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Open Dent**, v.12, p.181–188, 2018.

TWEDDELL, P; BOYLE, C. Potential interactions with herbal medications and midazolam. **Dent Update**, v.36, n.3, p.175-8, 2009.

TWERSKY, R.S; HARTUNG, J; BERGER, B.J, et al. Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. **Anesthesiology**, v. 78, p.51–5, 1993.

TYAGI, P; TYAGI, S; JAIN, A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam in the dental treatment of children. **J Clin Pediatr Dent**, v.37, n.3, p. 301-5, 2013.

USTÜN, Y; GÜNDÜZ, M; ERDOGAN, O; BENLIDAYI, M.E. Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, v.64, n.9, p.1353-8, 2006.

VAN BREEMEN, R. B; YUAN, Y; BANUVAR, S; SHULMAN, L. P, et al. Pharmacokinetics of prenylated hop phenols in women following oral administration of a standardized extract of hops. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.58, n.10, p.1962–1969, 2014.

VAN WIJK, A.J; HOOGSTRATEN, J. Experience with dental pain and fear of dental pain. **J Dent Res**, v.84, p.947-50, 2005.

VAN WIJK A.J; JONGH, A.D; LINDEBOOM, J.A. Anxiety sensitivity as a predictor of anxiety and pain related to third molar removal. **J Oral Maxillofac Surg**, v.68, n.11, p.2723-9, 2010.

VAN GEMERT-SCHRIKS, M.C.M; BILDT, M.M. Dental treatment of fearful children: Subjection, denial or -guidance? **Ned. Tijdschr. Tandheelkd**, v.124, p. 215–221, 2017.

VASAKOVA, J; DUSKOVA, J; LUNACKOVA, J; DRAPALOVA, K, et al. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. **Physiol Res**, v.69, n.2, p.S305-S314, 2020.

VEERABOINA, N; DOSHI, D; KULKARNI, S; PATANAPU, S.K; DANTALA, S.N; ADEPU, S. Association of state and trait anxiety with oral health status among adult dental patients. **Acta Biomed**, v. 91, n.3, p.e2020070, 2020.

VERMAIRE, J.H; DE JONGH, A; AARTMAN, I.H. Dental anxiety and quality of life: the effect of dental treatment. **Community Dent Oral Epidemiol**, v.36, p.409-16, 2008.

YAMAMOTO, T; FUJII-ABE, K; FAKAYAMA, H; KAWAHARA, H. The Effect of Adding Midazolam to Propofol Intravenous Sedation to Suppress Gag Reflex During Dental Treatment. **Programa Anestesia**, v. 65, n. 2, p. 76-81, 2018.

WANG, T.J; LIU, Y; GUAN, M. Intravenous sedation with midazolam and propofol target controlled infusion on patients'perioperative anxiety under the mandibular third molar extraction. **Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 49, n. 6, p.1044-1049, 2017.

WANG, L; ZHOU, Y; ZHANG, T; HUANG, L; PENG, W. Comparison in Sedative Effects between Dexmedetomidine and Midazolam in Dental Implantation: A Randomized Clinical Trial. **Biomed Res Int**, 2020, p.1-7, 2020.

WARRINGTON, E.K. Studies of retrograde memory: a long-term view. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, p. 13523–6, 1996.

WATANABE, Y; HIGUCHI, H; ISHII-MARUHAMA, M; HONDA, Y, et al. Effect of a low dose of midazolam on high blood pressure in dental patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, two-centre study. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.54, n. 4, p. 443-8, 2016.

WEEKS, B.S. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: Relarian. **Med Sci Monit**, v.15, n. 11, p. 256-62, 2009.

WHITWAM, J.G; AMREIN, R. Pharmacology of flumazenil. **Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)**, v.108: 3–14, 1995.

WHEATLEY, D. Herbal products, stress, and the mind,” in *Nutrients, Stress, and Medical Disorders*, S. Yehuda and D. I. Mostofsky, Eds., Humana Press, **Totowa, NJ, USA**, p. 137–153, 2005.

WIECH, K; PLONER, M; TRACEY, I. Neurocognitive aspects of pain perception. **Trends Cogn Sci**, v. 12, n.8, p. 306–13, 2008.

WILSON, T.D; MCNEIL, D.W; KYLE, B.N; WEAVER, B.D; GRAVES, R.W. Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.117, n.3, 277-82, 2014.

YAKAR, B; KAYGUSUZ, T.O; PIRINÇCI, E. Evaluation of Dental Anxiety and Fear in Patients who Admitted to the Faculty of Dentistry: Which Patients are More Risky in terms of Dental Anxiety. **Ethiop J Health Sci**, v.29, n. 6, p. 719-726, 2019.

YILDIRIM, T.T; DUNDAR, S; BOZOGLAN, A; KARAMAN, T, et al. Is there a relation between dental anxiety, fear and general psychological status? **Peer J**, v.5, p.e2978-82, 2017.

YU, J; JIANG, R; NIE, E.M; ZHANG, C.Y; LI, X. The Prevalence of Dental Anxiety Associated with Pain among Chinese Adult Patients in Guangzhou. **Pain Res Manag**, 2021, p.7992580, 2021.

YUAN, C.S; MEHENDALE, S; XIAO, Y; AUNG, H.H; XIE, J.T; ANG-LEE, M.K. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. **Anesth Analg**, v.98, n.2, p. 353–358, 2004.

XU, J.L; XIA, R. Influence factors of dental anxiety in patients with impacted third molar extractions and its correlation with postoperative pain: a prospective study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.25, n. 6, p.e714-e719, 2020.

ZACHARIAS, M; HUNTER, K.M; LUYK, N.H. Patient-controlled sedation using midazolam. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.32, n.3, p. 168-73, 1994.

ZAKKO, S.F; SEIFERT, H.A; GROSS, J.B. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. **Gastrointest Endosc**, v. 49, n. 6, p.684-9, 1999.

ZANOLI, P; ZAVATTI, M; RIVASI, M; BRUSINANI; LOSI, G, et al. Evidence that the betaacids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission. **J Ethnopharmacol**, v.109, n. 1, p. 656–661, 2007.

ZANOLI, P; ZAVATTI, M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, n. 3, p.383-396, 2008.

ZOCCALI, R; MUSCATELLO, M.R.A; BRUNO, A; CEDRO, C, et al. The role of defense mechanisms in the modulation of anger experience and expression: Gender differences and influence on self-report measures. **Personal. Individ. Differ**, v.43, p. 1426–1436, 2007.

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****Titulo da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA REALIZADA COM O EXTRATO FIXO DE VALERIANA-LÚPULO E MIDAZOLAM NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES RETIDOS**

Pesquisadores:

Renata Lanzoni de Oliveira

Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Janayna Gomes Paiva Oliveira

Paulo Pereira do Nascimento

**Natureza da pesquisa:** Você está sendo convidado a participar deste estudo que tem como finalidade comparar a sedação consciente mínima de dois protocolos terapêuticos sobre dor, ansiedade e sinais vitais em exodontia bilateral de terceiros molares inferiores retidos. Participarão desse trabalho com indivíduos saudáveis com classificação de risco cirúrgico ASA I (*American Society of Anesthesiologists*). Todos os participantes deverão ter entre 18 e 25 anos, por isso não haverá responsável legal, todos os participantes serão maiores de 18 anos e deverão possuir os dois dentes do siso inferiores, que são os últimos dentes da mandíbula, um do lado direito e um do lado esquerdo (38 e 48 - terceiros molares), em posição simétrica, ou seja, parecida. Para que o posicionamento dos dentes (38 e 48) seja avaliado é necessário que todos os participantes tenham realizado previamente radiografia panorâmica. Para participar, você deve ser saudável, ou seja, não possuir nenhum problema de saúde. Será um estudo *Split-mouth* (boca dividida), ou seja, um único participante será submetido a dois tratamentos terapêuticos diferentes, sendo o tratamento A (1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg) para um lado e o tratamento B (midazolam 15 mg) para o outro lado da boca. Cada procedimento cirúrgico está estimado em um tempo de 60 minutos. Terá um intervalo mínimo de 21 dias entre um tratamento e o subsequente, para que o processo inflamatório e de cicatrização inicial do primeiro lado operado não intervenha com a percepção da dor no outro lado, respeitando o período *wash-out* entre os tratamentos. Todos os participantes receberão 1 cápsula de Dexametasona 8 mg, 1 hora antes das cirurgias. Para o controle da dor pós-operatória, além dos fármacos mencionados, serão fornecidos aos participantes da pesquisa 12 comprimidos de Paracetamol 750 mg. Será realizada a mensuração dos sinais vitais para o monitoramento antes, durante e depois da cirurgia. Todos os participantes deverão possuir algum nível de ansiedade para que participe da pesquisa, será aplicado pela pesquisadora principal um questionário que determinará essa ansiedade no momento da consulta inicial e antes das cirurgias. Em cada momento que será aplicado o questionário terá duração estimada de 40 minutos. A pesquisa será realizada no Ambulatório de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – HUMAP sendo liberado para o uso por meio de termo de anuência da responsável do setor.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura da pesquisadora

**Justificativa:** As extrações de terceiros molares mandibulares retidos bilateralmente, são extrações dos dentes do “siso” dos dois lados da boca, direito e esquerdo, são dentes que não possuem oclusão/função com o dente antagonista por estarem impedidos de nascerem pela sua posição ou pelo osso que os encobrem, justificando a indicação para a sua remoção. Este estudo vai avaliar o efeito da sedação consciente mínima, em dois protocolos diferentes, comparando os resultados entre o midazolam (15mg) e o extrato fixo de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg.

**Envolvimento na pesquisa:** Será garantido esclarecimentos antes e durante o curso da pesquisa, acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e a respeito do desenvolvimento da pesquisa, assim como poderá consultar a pesquisadora responsável acima identificado, sempre que julgar necessário obter informações ou esclarecimentos em relação ao projeto de pesquisa e participação no mesmo. Será utilizado um questionário para avaliar a dor dos participantes após os procedimentos em tempos pré-determinados e este tempo será explicado antes das cirurgias e também em cada tempo pré-estabelecido (por aplicativo de mensagem). O participante levará os questionários para a casa e anotará todas as informações solicitadas quanto à dor. Somente as medicações que forem entregues aos participantes deverão ser tomadas, em hipótese nenhuma deverá tomar outras medicações. Os participantes têm a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta, e a outros assuntos relacionados com a pesquisa. Os pesquisadores também assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando do mesmo. O participante poderá se retirar a qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento, tendo a garantia que o mesmo será concluído.

**Riscos e desconforto:** Serão tomadas todas as medidas, afim de minimizar os riscos, porém durante a aplicação dos questionários poderá ocorrer constrangimento, podendo o participante não responder uma ou mais questões, não interferindo na sua participação do estudo. O participante poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o participante poderá apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o participante será devidamente medicado com Dexametasona 8mg e Paracetamol 750mg para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa.

Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são frequentes, entretanto, alguns participantes poderão apresentar ligeiro desconforto gástrico, que deverão desaparecer após a cessação dos efeitos do medicamento, sem que haja a necessidade de suspender ou encerrar a pesquisa, uma vez que ambos os protocolos são usados frequentemente em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, sendo pouco provável que os medicamentos que serão empregados nesta pesquisa promovam algum tipo de reação adversa. Vale salientar que antes da cirurgia todos os participantes se submeterão a uma criteriosa anamnese, ou seja, serão averiguados se encontram-se nos critérios de inclusão da pesquisa, se podem ou não fazer uso das medicações descritas.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura da pesquisadora

Por se tratar de um procedimento cirúrgico comumente realizado por profissionais especialistas em cirurgia buco-maxilo-facial, os riscos são minimizados, porém poderão ocorrer: edema, hematoma, sangramentos, insensibilidade transitória de uma determinada região da boca (parestesia) ou infecções pós-operatórias, que se por ventura vierem a acontecer, os participantes serão devidamente tratados de maneira adequada e individual para cada caso, sem quaisquer ônus e será dado a continuidade do tratamento até a total cura, porém o participante não participará da pesquisa. É importante evidenciar que não haverá grupo placebo (grupo em que todos os medicamentos não possuem princípio ativo). Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Resolução 466/12). Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à dignidade da participante. Serão adotadas todas as normas de biossegurança para a realização de uma cirurgia ambulatorial deste porte.

**Confidencialidade:** Todos os dados coletados neste estudo são estritamente confidenciais, mantendo a privacidade do participante e garantindo a sigilosidade das informações. Somente a pesquisadora principal terá conhecimento dos dados. O nome não será relatado. Os resultados obtidos durante a coleta dos dados serão mantidos em sigilo, mas fica liberada a divulgação em publicações (revistas) científicas, uma vez que os dados pessoais não serão mencionados, tendo como garantia o sigilo dos envolvidos na pesquisa, assegurando-lhe absoluta privacidade, preservando o anonimato. Após a utilização das radiografias, estas serão devolvidas aos participantes. Sendo a imagem das cirurgias realizadas parte necessária do estudo, fica permitida a divulgação dessas em publicações científicas desde que seja preservada a identificação do participante. As imagens das cirurgias intra e extra-orais serão mantidas com a pesquisadora em dispositivo de armazenamento de dados (HD Externo) não veiculado a qualquer tipo de acesso à Internet, as imagens serão mantidas apenas com finalidade científica e serão armazenadas até que a pesquisa seja publicada em revista científica e/ou eventos científicos, aproximadamente até 5 anos após seu término, depois disto serão eliminadas.

**Benefícios:** O participante será beneficiado, pois receberá um atendimento qualificado e gratuito, pois o profissional que realizará a cirurgia já é especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial e possui habilidade nestas cirurgias. Portanto, se o participante possui a indicação para a remoção destes dentes deverá realizá-la por necessidade em algum momento de sua vida, e a conveniência de fazê-la com um profissional especializado e sem nenhum custo é uma oportunidade vantajosa. Além do que a expectativa é de que as medicações pré-operatórias e pós-operatórias descritas na pesquisa lhes proporcionem o mínimo de desconforto durante e após as intervenções cirúrgicas.

**Ônus:** Você não terá nenhum tipo de despesa ou pagamento para participar desta pesquisa, por isso não haverá nenhum ressarcimento aos participantes. Todos os medicamentos serão dados aos participantes. Apenas será feita uma coleta dos dados do participante a partir das cirurgias realizadas. O participante tem garantido o direito de tomar conhecimento, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial(is) e final(is) deste estudo. De acordo com os artigos 26 e 27 do Código de Defesa do Consumidor, o período de guarda das fichas e questionários da pesquisa serão os mesmos do tempo de guarda do prontuário odontológico, que se estende por toda a vida do profissional, no caso do pesquisador, ou do participante.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura da pesquisadora

**Retirada do consentimento:** O participante tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, retirando seu consentimento, conforme estabelecido pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

Os participantes para as cirurgias de terceiros molares que por ventura não participarem, por não se encaixarem nos critérios de inclusão da pesquisa, ou aqueles que vierem a desistir do tratamento será garantido a continuidade do tratamento. Se por acaso, algum participante desenvolver qualquer complicação pós-operatória, tais como: hemorragias, alveolites (infecções), ou outras complicações advindas do tratamento, o participante será primeiramente tratado e conseqüentemente retirado da pesquisa, com a garantia de inexistência de ônus.

**Ressarcimento e indenização:** A pesquisadora responsável se responsabiliza pelas despesas eventuais e pela indenização por eventuais danos que podem vir a ocorrer.

**Em caso de dúvidas quanto a sua participação nesta pesquisa entre em contato com a pesquisadora responsável Renata Lanzoni de Oliveira (e-mail re\_lanzoni@hotmail.com) ou também poderá encontrá-la no Ambulatório do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – HUMAP no setor de buco- maxilo-facial, no endereço**

**e/ou também poderá esclarecer suas dúvidas no Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS (3345-7187) ou no Endereço: Av. Costa e Silva, s/n. Cidade Universitária. Prédios das Pró-Reitorias, 1o andar, Sala do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP. Campo**

**Grande (MS). CEP 79070-900 e e-mail cepconep.propp@ufms.br .**

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar deste estudo preenchendo os itens que se seguem.

**Assinaturas:**

Para aderir ao estudo, o participante deverá assinar logo a seguir um Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Assinando, o participante deverá estar ciente dos seguintes tópicos:

- Você leu e entendeu todas as informações contidas nesse termo e teve tempo para pensar sobre o assunto;
- Todas as dúvidas foram respondidas a contento. Caso você não tenha compreendido qualquer uma das palavras, você solicitou ao responsável pelo trabalho que esclarecesse a você;
- Você concordou voluntariamente a sua participação, sendo assim, acatará os procedimentos recomendados;
- Você entendeu que poderá interromper sua participação a qualquer momento;
- Você entendeu sobre a disponibilidade de assistência no caso de complicações no decorrer do trabalho;
- Você recebeu uma cópia do consentimento esclarecido que permanecerá com você.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura da pesquisadora

**Av. Sen. Filinto Müller, 355 - Vila Ipiranga, Campo Grande - MS, 79080-190 (telefone: 67 – 3345-3000)**

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ DECLARO para fins de participação na pesquisa, na condição de sujeito objeto da pesquisa que fui devidamente esclarecido sobre as vantagens, desvantagens e riscos do Projeto de Pesquisa intitulado “ANÁLISE COMPARATIVA DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA REALIZADA COM O EXTRATO FIXO DE VALERIANA-LÚPULO (ZE91019) E MIDAZOLAM NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES RETIDOS”, desenvolvido por Renata Lanzoni de Oliveira.

Data: //

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Data: //

\_\_\_\_\_  
Renata Lanzoni de Oliveira  
Pesquisadora responsável

**APÊNDICE B - Ficha de anamnese**

**Participante (Iniciais):** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_

**Profissão:** \_\_\_\_\_ **Grau de instrução:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** ( ) F ( ) M - **Data/nasc:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ - **Idade:** \_\_\_\_\_

**Peso:** \_\_\_ kg - **Altura:** \_\_\_\_\_ m

**Fumante:** ( ) sim ( ) não **Quantos cigarros por dia?** \_\_\_\_\_

**História médica**

**1 - Tem ou teve alguma das doenças abaixo?**

( ) Diabetes ( ) Hepatite ( ) Tuberculose ( ) Artrite, Reumatismo ( ) Asma

( ) Febre reumática ( ) Hipertensão ( ) Hipotensão ( ) Arteriosclerose ( ) Angina pectoris

( ) Infarto ( ) AVC ( ) Prolapso de válvula mitral ( ) Sinusite ( ) Anemia ( ) Epilepsia

( ) Depressão ( ) Problemas renais ( ) É portador de marca-passo

( ) É portador de válvulas cardíacas

( ) Teve ou Têm doença dermatológica (pele) - \_\_\_\_\_

( ) Está grávida? ( ) sim ( ) não ( ) Está amamentando? ( ) sim ( ) não

( ) Faz uso de algum medicamento?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

( ) Alergia a medicamentos?

**Quais?** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - Orientações ao paciente

### **Após a cirurgia:**

**1) Gelo:** Compressas de gelo, sob pressão, na área operada por 20 min de 2 em 2 horas, nas primeiras 24h.

**2) Dieta:** Alimentação líquida/pastosa **FRIA**, hiperprotéica e hipercalórica, nas primeiras **24h**.

Alimentação líquida/pastosa, hiperprotéica e hipercalórica, por 5 dias.

- **Não deixe de se alimentar**, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa (sucos de frutas, sorvetes cremosos, iogurtes, vitaminas, caldos e sopas após resfriar);

**3) Higiene oral:** Escovação normal, COM ESCOVA DO TIPO MACIA, CUIDADO no local operado.

- Bochechos com 10ml de Digluconato de Clorheridina 0,12% (Periogard®, Noplak®, Perioplak®) de 12 em 12 horas, por 1 minuto – **Início: 24 horas após a cirurgia e Término: no Sétimo dia após a cirurgia.**

### **4) Repouso:**

- Evitar exercícios físicos e mentais.

- Mantenha sempre a cabeça mais elevado com o corpo (travesseiro alto).

- Não se expor ao sol.

- Não fumar e não beber nada que contenha álcool.

- Evite falar muito.

- Não tomar banho quente na face.

### **5) Demais recomendações:**

- Retirar a gaze protetora da boca somente após chegar em casa;

- Não faça movimentos de sucção;

- Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto;

- Em casos de sangramento que cause desconforto, comprimir o local com uma gaze e morder a gaze, que lhe será fornecida, durante aproximadamente 30 minutos. Se depois de tomada essa

providência perceber que não houve nenhuma melhora, entre em contato com a equipe, OU se tiver OUTRAS dúvidas.

**Observações:** O comprimido **analgésico** só deve ser tomado se houver dor após terminar os efeitos da anestesia local. **Apenas se a dor persistir** deverá ser tomado um novo comprimido analgésico, respeitando um **intervalo mínimo de 6 horas entre eles**.

Qualquer dúvida ou necessidade, entre em contato pelo telefone da pesquisadora Renata Lanzoni de Oliveira **(67) 99681-3503**.

**APÊNDICE D - Avaliação da ansiedade**

**Fase I (Basal)**

**Código**

**Protocolo de pesquisa empregado na consulta inicial, por ocasião do agendamento das cirurgias**

Idade..... Peso..... Sexo..... Data.....

PA...../.....mmHg FC..... bpm Saturação O2.....%

**Fase I (basal)**

**MDAS**

**Idade** \_\_\_\_\_

**Sexo** F \_\_\_ M \_\_\_

**Data** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**CONSEGUE INDICAR-NOS O QUANTO FICA ANSIOSO (SE É QUE FICA ANSIOSO) COM A SUA IDA AO DENTISTA?  
POR FAVOR, INDIQUE, ASSINALANDO A RESPECTIVA OPÇÃO COM UM X.**

**1. Se AMANHÃ fosse ao seu dentista para tratamento, como se sentiria?**

*Nada*                      *Um pouco*                      *Moderadamente*                      *Muito*                      *Extremamente*  
Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso

**2. Se estivesse sentado na SALA DE ESPERA (à espera de tratamento), como se sentiria?**

*Nada*                      *Um pouco*                      *Moderadamente*                      *Muito*                      *Extremamente*  
Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso

**3. Se lhe estivessem prestes a BROCAR UM DENTE, como se sentiria?**

*Nada*                      *Um pouco*                      *Moderadamente*                      *Muito*                      *Extremamente*  
Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso

**4. Se lhe estivessem prestes a fazer uma RETIRADA DE TÁRTARO DAS SUAS GENGIVAS E POLIMENTO (limpeza), como se sentiria?**

*Nada*                      *Um pouco*                      *Moderadamente*                      *Muito*                      *Extremamente*  
                      Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso

**5. Se estivesse prestes a receber uma INJEÇÃO DE ANESTESIA LOCAL na sua gengiva, na região de um molar superior, como se sentiria?**

*Nada*                      *Um pouco*                      *Moderadamente*                      *Muito*                      *Extremamente*  
Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso                       Ansioso

Pontuação: \_\_\_\_\_

Na avaliação dos resultados, a pontuação obtida neste questionário foi assim interpretada:

Até 5 pontos = muito pouco ansioso (baixa ansiedade)

De 6 a 10 pontos = levemente ansioso (baixa ansiedade)

De 11 a 15 pontos = moderadamente ansioso (ansiedade moderada)

De 16 a 25 pontos = extremamente ansioso (alta ansiedade)

Classificação: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE E - Parâmetros clínicos e avaliação da sedação

### Fase 2 - Dia dos procedimentos cirúrgicos - Protocolo de pesquisa empregado nos dias das intervenções

#### Ficha de Avaliação do Auxiliar da Pesquisa

GRUPO \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Código

Primeira cirurgia ( )      Segunda cirurgia ( )

Dente: ( ) 38      ( ) 48

Tratamento (A)/ (B)

#### AVALIAÇÃO DOS SINAIS VITAIS:

**1ª AFERIÇÃO:** Consulta inicial (no momento da aplicação da primeira MDAS)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**2ª AFERIÇÃO:** No pré-operatório, baseline (junto à segunda MDAS, 60 minutos antes da cirurgia, antes da sedação)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**3ª AFERIÇÃO:** 45 minutos após a administração via oral do agente sedativo (antes da anestesia local)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**4ª AFERIÇÃO:** No momento da punção da anestesia local

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**5ª AFERIÇÃO:** 5 minutos após a realização da anestesia local (antes da incisão)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**6ª AFERIÇÃO:** No momento da utilização do instrumento rotatório

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**7ª AFERIÇÃO:** Imediatamente ao término do procedimento cirúrgico (antes da alta do paciente)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SpO2.....%

**ESCALA DE SEDAÇÃO DE RAMSAY – Assinalar em um dos números abaixo:**

1	Paciente ansioso, agitado, impaciente ou ambos.
2	Paciente cooperativo, orientado e tranqüilo.
3	Paciente que responde somente ao comando verbal.
4	Paciente que demonstra resposta ativa a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.
5	Paciente que demonstra resposta débil a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.
6	Paciente que não responde aos mesmos estímulos dos itens 4 ou 5.

Solicitar para um dos auxiliares da pesquisa assinalarem nos números de 1 a 5 - após 45 minutos de administrado a sedação o número atribuído a condição do nível da sedação do paciente (GONÇALVES; CRUZ, 2009); Observação: Com o paciente sentado após feito a antisepsia da face antes da colocação do campo fenestrado e anestesia local.

**Tratamento:** A / B (\_\_\_)

**Retenção de Osso:** ( ) completo OU ( ) parcial

**Classificação de Pell & Gregory A – B – C: ( ) – c/ RELAÇÃO AO 2º MOLAR INF**

**Classificação de Pell & Gregory 1 – 2 – 3: ( ) – c/ RELAÇÃO AO RAMO MAND.**

**Classificação de Winter: 1. ( ) Mesioangular 2. ( ) Vertical 3. ( ) Distoangular**

**4. ( ) Horizontal**

**Início da cirurgia (a partir da incisão): \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ h**

**Término da cirurgia (sutura da ferida): \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ h**

**Diferença de tempo entre o Início e o Término da Cirurgia: \_\_\_\_\_ Minutos**

**Volume de anestésico empregado: (número de tubetes) \_\_\_\_\_**

**Remoção de Osso: ( ) Sim ( ) Não**

**Odontoseccção: ( ) Sim ( ) Não**

**Intercorrências (descrever):**

**Retorno agendado para o dia \_\_/\_\_/\_\_ - \_\_\_\_\_ horas**

## **2. PERGUNTAR AO OPERADOR (LOGO APÓS O ATO CIRÚRGICO):**

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

- ( ) tranquilo, relaxado
- ( ) moderadamente ansioso
- ( ) muito ansioso.

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sinais?

- ( ) inquietação/ agitação/ tiques nervosos
- ( ) palidez da pele
- ( ) transpiração excessiva
- ( ) sensação de formigamento das mãos, pés ou lábios
- ( ) alteração na profundidade ou ritmo respiratório
- ( ) alteração da frequência cardíaca
- ( ) Outros \_\_\_\_\_
- ( ) Nenhuma dessas alterações

3. No caso de o paciente ter apresentado sinais de ansiedade, qual o momento em que isto ocorreu?

- ( ) quando foi convidado a entrar na sala cirúrgica
- ( ) durante os procedimentos de antissepsia

- durante a anestesia local
- durante a cirurgia propriamente dita
- após o término do atendimento
- o paciente não mostrou-se ansioso

## APÊNDICE F - Avaliação da dor

**POR FAVOR, ANOTE NA FICHA CONFORME AS ORIENTAÇÕES, OBRIGADA!**

**Ficha de Avaliação entregue para os Participantes da Pesquisa - Código**

Idade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Término da cirurgia: \_\_\_\_\_:

Dente: 38 ( ) 48 ( )

Protocolo empregado: Tratamento: A / B (\_\_\_\_\_)

Anote o horário que acabou a anestesia (não "formiga" mais): \_\_\_\_\_:

2. Após **terminado o efeito da anestesia**, o que você sentiu?

( ) Não estou sentindo dor.

( ) Estou sentindo certo desconforto, mas não vou tomar remédio para dor.

( ) A dor está incomodando. Vou tomar um comprimido para dor.

( ) Estou sentindo muita dor. Vou tomar o remédio para dor e senão passar a dor, vou avisar o dentista.

3. Assinale com **X**, a sua sensação de dor nas **2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 e 72** horas após a cirurgia:

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana: \_\_\_\_\_ Horário:

\_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **2 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma DOR					Pior DOR Possível					

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana: \_\_\_\_\_ Horário:

\_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **4 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma DOR					Pior DOR Possível					

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana: \_\_\_\_\_ Horário:

\_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **6 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma DOR					Pior DOR Possível					

**Data:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Dia da semana:** \_\_\_\_\_ **Horário:**  
 \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **8 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma DOR Pior DOR Possível

**Data:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Dia da semana:** \_\_\_\_\_ **Horário:**  
 \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **12 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma DOR Pior DOR Possível

**Data:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Dia da semana:** \_\_\_\_\_ **Horário:**  
 \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **24 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma DOR Pior DOR Possível

**Data:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Dia da semana:** \_\_\_\_\_ **Horário:**  
 \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **48 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma DOR Pior DOR Possível

**Data:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Dia da semana:** \_\_\_\_\_ **Horário:**  
 \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ **72 HORAS**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma DOR Pior DOR Possível

Marque a hora e o dia em que **você teve necessidade** de consumir o **analgésico** (Paracetamol 750 mg - comprimido branco) com a finalidade de ``parar`` a dor.

1° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____	6° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____
2° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____	7° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____
3° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____	8° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____
4° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____	9° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____
5° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____	10° Comprimido de analgésico Horário: _____:____ DATA: ____/____/____

5. Anote quantos comprimidos do analgésico, **no total**, você tomou após a cirurgia: \_\_\_\_\_.

6. O que você achou deste tratamento para a dor, empregado nesta cirurgia?  
 Ruim    Razoável    Bom    Ótimo

**APÊNDICE G - Avaliação da amnésia anterógrada**

**Ficha de Avaliação entregue para os Participantes da Pesquisa  
AUTO-AVALIAÇÃO POR PARTE DO PARTICIPANTE PRIMEIRA CIRURGIA**

**Lado operado:**  direito  esquerdo

**Protocolo empregado:** (1 A) / (1 B)

No dia de amanhã, 24 HORAS APÓS A CIRURGIA, responder a este questionário, nos devolvendo por ocasião da consulta de retorno, marcada para o DATA ...../...../....., DIA \_\_\_\_\_.

1. No dia desta primeira cirurgia, desde sua chegada ao consultório até o término da intervenção, quando foi dispensado, como você se sentiu?

- tranquilo, relaxado
- um pouco ansioso
- muito ansioso ou com medo
- tão ansioso que comecei a me sentir mal

2. Com relação ao período da cirurgia, do que você se lembra?

- de tudo
- da maioria dos acontecimentos
- de algum fato ou acontecimento específico
- de quase nada
- de absolutamente nada

3. Nas primeiras 24 horas após as cirurgias, você notou ou sentiu alguma das seguintes reações?

- sonolência
- tontura
- relaxamento muscular
- problemas gastrintestinais (desconforto estomacal, náuseas, vômito, etc.)
- sinais de alergia (urticária, coceira)
- outras: \_\_\_\_\_.

**SEGUNDA CIRURGIA - Lado operado:**  direito  esquerdo  
**Protocolo empregado:** (1 A) / (1 B)

No dia de amanhã, 24 HORAS APÓS A CIRURGIA, responder a este questionário, nos devolvendo por ocasião da consulta de retorno, marcada para a data ...../...../....., DIA

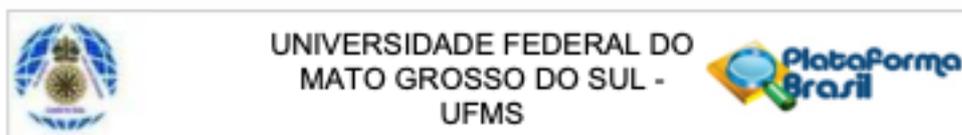
\_\_\_\_\_.

1. No dia desta segunda cirurgia, desde sua chegada ao consultório até o término da intervenção, quando foi dispensado, como você se sentiu?
  - tranquilo, relaxado
  - um pouco ansioso
  - muito ansioso ou com medo
  - tão ansioso que comecei a me sentir mal
  
2. Com relação ao período da cirurgia, do que você se lembra?
  - de tudo
  - da maioria dos acontecimentos
  - de algum fato ou acontecimento específico
  - de quase nada
  - de absolutamente nada
  
3. Nas primeiras 24 horas após as cirurgias, você notou ou sentiu alguma das seguintes reações?
  - sonolência
  - tontura
  - relaxamento muscular
  - problemas gastrintestinais (desconforto estomacal, náuseas, vômito, etc.)
  - sinais de alergia (urticária, coceira)
  - outras: \_\_\_\_\_.

**PARA RESPONDER APENAS NO DIA SEGUINTE À SEGUNDA CIRURGIA:**

Em qual das cirurgias você acha que se sentiu melhor? **Primeira / Segunda / Não senti diferença.**

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Análise da comparação da sedação consciente mínima realizada com o extrato fixo de Valeriana-Lúpulo (Ze91019) e midazolam na exodontia de terceiros molares inferiores retidos.

**Pesquisador:** Renata Lanzoni de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 40552320.2.0000.0021

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.908.740

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico prospectivo do tipo split-mouth (boca dividida), triplo-cego e de tratamento randomizado, que visa comparar o efeito da sedação consciente mínima do extrato fixo de Valeriana-Lúpulo e do midazolam por meio de análise da dor pós-operatória, da ansiedade e dos sinais vitais em indivíduos que serão submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Serão incluídos na pesquisa indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com classificação de risco cirúrgico ASA I e que possuam terceiros molares inferiores retidos posicionados de maneira similar bilateralmente. Serão excluídos do estudo pacientes com menos de 18 anos de idade; aqueles que não possuírem radiografia panorâmica; aqueles com pericoronarite prévia; alérgicos aos fármacos e materiais utilizados no estudo; tabagistas, gestantes e lactantes; pacientes que fazem uso contínuo de medicamentos ou que tenha feito uso de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos até 15 dias do início de sua participação no estudo; paciente que não puder retornar para segunda sessão cirúrgica; que fizerem uso de outro tipo de medicação que não as fornecidas pelo estudo; que não responderem aos questionários da pesquisa; aqueles que se mostrarem não colaborativos aos protocolos farmacológicos instituídos e por fim, aqueles que desenvolverem algum tipo de infecção local no pós-operatório. Os participantes da pesquisa receberão via oral, 1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg ou midazolam 15 mg para cada lado a ser operado, 45 minutos antes do início do procedimento.

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 2 Prédio das Pró-Reitorias 2 Hércules Maymones 2 1º andar  
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cep@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.908.740

cirúrgico, além disso, os pacientes serão tratados com dexametasona e paracetamol para alívio de inflamação e dor decorrente do procedimento cirúrgico. Espera-se observar os efeitos da associação Valeriana-Lúpulo para controle da ansiedade odontológica, dor pós-operatória e amnésia anterógrada nas cirurgias de terceiros molares inferiores retidos. A pesquisa será financiada pela própria pesquisadora.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- Analisar a comparação da sedação consciente mínima realizada com o extrato fixo de Valeriana-Lúpulo e midazolam na exodontia de terceiros molares inferiores retidos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisadora relata que serão tomadas todas as medidas com o intuito de minimizar os riscos, porém durante a aplicação dos questionários poderá ocorrer constrangimento, podendo o participante não responder uma ou mais questões, não interferindo na sua participação do estudo. O participante poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o participante poderá apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o participante será devidamente medicado com dexametasona 8mg e paracetamol 750mg para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa. Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são frequentes, entretanto, alguns participantes poderão apresentar ligeiro desconforto gástrico, que deverão desaparecer após a cessação dos efeitos do medicamento, sem que haja a necessidade de suspender ou encerrar a pesquisa. A pesquisadora ainda afirma que por se tratar de um procedimento cirúrgico comumente realizado por profissionais especialistas em cirurgia buco-maxilo-facial, os riscos são minimizados, porém poderão ocorrer: edema, hematoma, sangramentos, insensibilidade transitória de uma determinada região da boca (parestesia) ou infecções pós-operatórias, que se por ventura vierem a acontecer, os participantes serão devidamente tratados de maneira adequada e individual para cada caso, sem quaisquer ônus e será dado a continuidade do tratamento até a total cura, porém o participante não participará da pesquisa. A pesquisadora ressalta que não haverá grupo placebo (grupo em que todos os medicamentos não possuem princípio ativo).

A pesquisadora ainda relata que o participante será beneficiado, recebendo um atendimento qualificado e gratuito, pois o profissional que realizará a cirurgia é especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial. Portanto, se o participante possui a indicação para a remoção destes dentes deverá realizá-la por necessidade em algum momento de sua vida, e a conveniência

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros - Prédio das Pró-Reitorias - Hércules Maymone - 1º andar  
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900  
UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.908.740

de fazê-la com um profissional especializado e sem nenhum custo é uma oportunidade vantajosa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo clínico prospectivo do tipo split-mouth (boca dividida), triplo-cego e de tratamento randomizado, de caráter acadêmico para obtenção do título de Doutor. O objetivo do estudo é comparar o efeito da sedação consciente mínima do extrato fixo de Valeriana-Lúpulo e do midazolam por meio de análise da dor pós-operatória, da ansiedade e sinais vitais em indivíduos que serão submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Serão incluídos na pesquisa indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com classificação de risco cirúrgico ASA I e que possuam terceiros molares inferiores retidos posicionados de maneira similar bilateralmente. A pesquisa será financiada pela própria pesquisadora.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Apresenta o termo de anuência de execução de pesquisa.
- Apresenta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
- Apresenta instrumentos de coleta de dados.

**Recomendações:**

Observar conclusões.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências apontadas foram atendidas. O projeto encontra-se "Aprovado" junto ao CEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/novo-regimento-interno/>

2) Renovação de registro do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/registro/>

3) Calendário de reuniões de 2021

Disponível em: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

4) Composição do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/composicao-do-cep-ufms/>

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros Δ Prédio das Pró-Reitorias ΔHércules MaymoneΔ Δ 1º andar  
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 4.908.740

5) Etapas do trâmite de protocolos no CEP via Plataforma Brasil

Disponível em: <https://cep.ufms.br/etapas-do-tramite-de-protocolos-no-cep-via-plataforma-brasil/>

6) Legislação e outros documentos:

Resoluções do CNS.

Norma Operacional nº001/2013.

Portaria nº2.201 do Ministério da Saúde.

Cartas Circulares da Conep.

Resolução COPP/UFMS nº240/2017.

Outros documentos como o manual do pesquisador, manual para download de pareceres, pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica v 1.0, etc.

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/legislacoes-2/>

7) Informações essenciais do projeto detalhado

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-projeto-detalhado/>

8) Informações essenciais – TCLE e TALE

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-tcle-e-tale/>

- Orientações quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) que serão submetidos por meio do Sistema Plataforma Brasil versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os participantes da pesquisa versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os responsáveis pelos participantes da pesquisa menores de idade e/ou legalmente incapazes versão 2.0.

9) Biobancos e Biorrepositórios para armazenamento de material biológico humano

Disponível em: <https://cep.ufms.br/biobancos-e-biorrepositorios-para-material-biologico-humano/>

10) Relato de caso ou projeto de relato de caso?

Disponível em: <https://cep.ufms.br/662-2/>

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ˆ Prédio das Pró-Reitorias ˆ Hércules Maymone ˆ 1º andar  
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 4.908.740

11) Cartilha dos direitos dos participantes de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/cartilha-dos-direitos-dos-participantes-de-pesquisa/>

12) Tramitação de eventos adversos

Disponível em: <https://cep.ufms.br/tramitacao-de-eventos-adversos-no-sistema-cep-conep/>

13) Declaração de uso de material biológico e dados coletados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/declaracao-de-uso-material-biologico/>

14) Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários em projeto de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-prontuarios/>

15) Termo de compromisso para utilização de informações de banco de dados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-banco-de-dados/>

16) Orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual

Disponível em: <https://cep.ufms.br/orientacoes-para-procedimentos-em-pesquisas-com-qualquer-etapa-em-ambiente-virtual/>

17) Solicitação de dispensa de TCLE e/ou TALE

Disponível em: <https://cep.ufms.br/solicitacao-de-dispensa-de-tcle-ou-tale/>

#### DURANTE A PANDEMIA CAUSADA PELO SARS-CoV-2, CONSIDERAR:

Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam às medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ∩ Prédio das Pró-Reitorias ∩ Hércules Maymone ∩ 1º andar  
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 4.908.740

Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros.

Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

**SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:**

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer pendente, por meio da Plataforma Brasil, em até 30 dias a contar a partir da data de sua emissão. As respostas às pendências devem ser apresentadas em documento à parte (CARTA RESPOSTA). Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste. Além de indicar na carta resposta as alterações realizadas no protocolo de pesquisa, solicita-se que o pesquisador destaque estas alterações nos documentos que porventura sofram modificações. A carta resposta deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

**SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:**

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. Além de indicar na carta resposta as alterações realizadas no protocolo de pesquisa, solicita-se que o pesquisador destaque estas alterações nos documentos que porventura sofram modificações. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ∩ Prédio das Pró-Reitorias ∩ Hércules Maymone ∩ 1º andar  
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.926.740

“colar” em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser “colado”.

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

**EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:**

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_176424_2_E1.pdf	10/07/2021 10:54:51		Aceito
Outros	CartadaAnuenciav4.pdf	10/07/2021 10:50:02	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito
Outros	Cienciachefedoseitor.pdf	10/07/2021 10:49:32	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito
Outros	cartarespostav4.pdf	10/07/2021 10:48:22	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv4.pdf	10/07/2021 10:45:35	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folhad RostoAssinada.pdf	10/07/2021 10:35:21	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoRenataLanzoniEmenda.pdf	09/06/2021 12:36:00	Renata Lanzoni de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ∩ Prédio das Pró-Reitorias ∩ Hércules Maymone ∩ ∩ 1º andar  
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900  
UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cep@cep.prop@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 4.906.740

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPO GRANDE, 16 de Agosto de 2021

---

**Assinado por:**

**FLÁVIA RENATA DA SILVA ZUQUE**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ∟ Prédio das Pró-Reitorias ∟ Hércules Maymona ∟ 1º andar

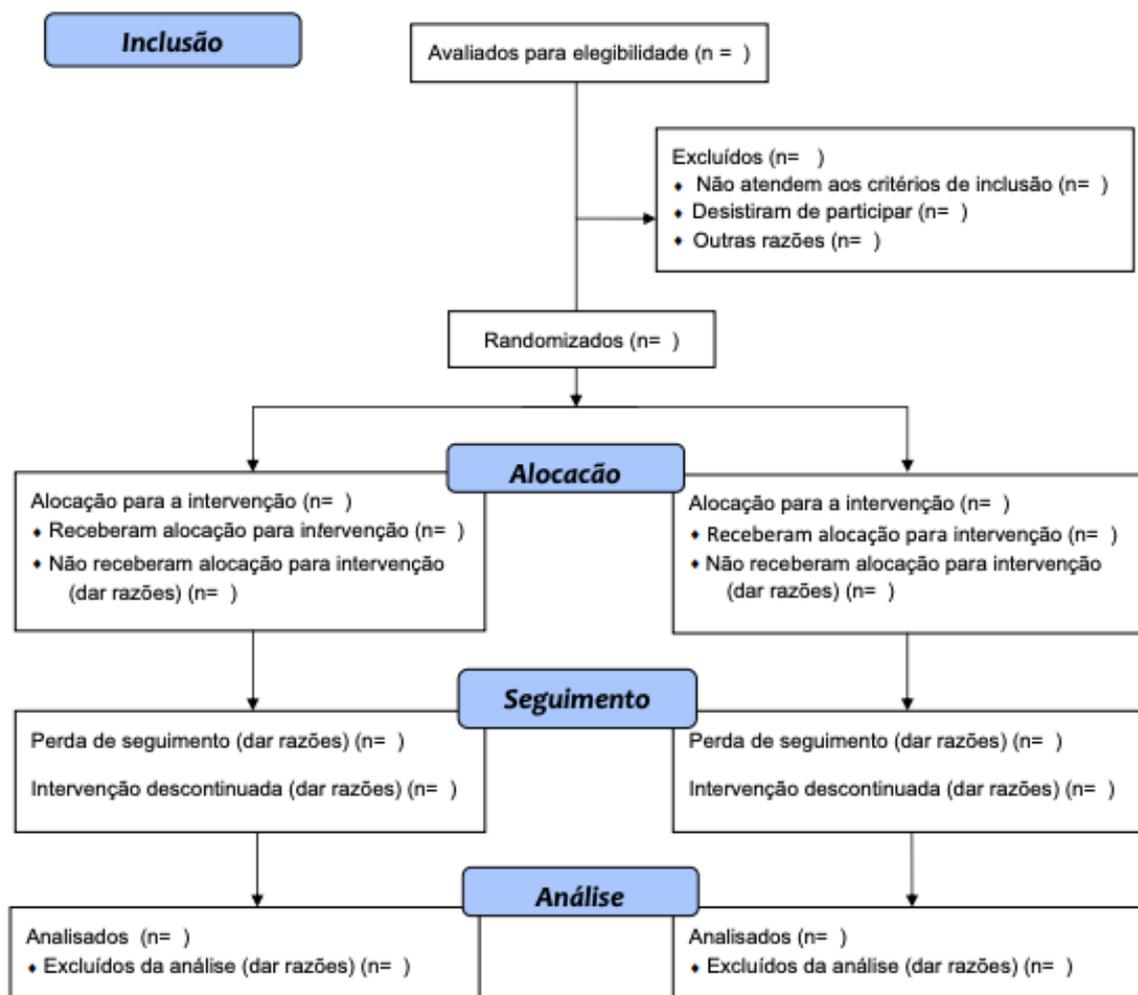
**Bairro:** Pioneiros **CEP:** 70.070-800

**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE

**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br

ANEXO B – Modelo de fluxograma segundo *Guidelines* de CONSORT 2010

Fluxograma CONSORT 2010



**Avaliação da ansiedade em indivíduos submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores em um ensaio clínico do tipo split-mouth, triplo cego randomizado**

Anxiety assessment in individuals undergoing lower third molar extraction in a split-mouth, triple blind randomized clinical trial

Evaluación de la ansiedad en individuos sometidos a extracción del tercer molar inferior en un ensayo clínico aleatorizado triple ciego de boca dividida

Recebido: 28/12/2021 | Revisado: 04/01/2022 | Aceito: 07/01/2022 | Publicado: 11/01/2022

**Renata Lanzoni de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-5324>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [re\\_lanzoni@hotmail.com](mailto:re_lanzoni@hotmail.com)

**Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8885-1461>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [phaidamus45@gmail.com](mailto:phaidamus45@gmail.com)

**Janayna Gomes Paiva Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2090-2872>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

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

**Elben Cristina Gaetti Jardim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2471-465X>  
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [elben.jardim@ufms.br](mailto:elben.jardim@ufms.br)

**Nathani Hevelin Moreira de Araujo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7601-5477>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [nathani\\_araujo23@hotmail.com](mailto:nathani_araujo23@hotmail.com)

**Paulo Pereira do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-8833>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [paolo\\_nascimento@hotmail.com](mailto:paolo_nascimento@hotmail.com)

**Francielli Thomas Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0196-1172>  
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [franciellythomas@ufms.br](mailto:franciellythomas@ufms.br)

**Gustavo Silva Pelissaro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-6001>  
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [gustavopelissaro@hotmail.com](mailto:gustavopelissaro@hotmail.com)

**Victor Greve Goes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5267-2296>  
Médico, Brasil

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

**Camila Stevanelli Freitas Grande**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3452-4182>  
Cirurgiã-dentista, Brasil

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

**Resumo**

Para muitos indivíduos o ambiente odontológico remete a uma situação de medo e ansiedade. Para que seja estabelecido um ambiente favorável ao profissional e paciente, o controle da ansiedade é de fundamental importância. Este ensaio clínico, prospectivo, do tipo split-mouth, triplo-cego e randomizado teve por objetivo avaliar a ansiedade em pacientes que seriam submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores com sedação consciente mínima utilizando o extrato fixo de Valeriana-Lúpulo e o Midazolam. Concluíram a pesquisa, 12 indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os gêneros, com classificação de risco cirúrgico ASA I. Para avaliar a ansiedade foi utilizada em três momentos a Escala de Ansiedade Odontológica de Corah Modificada. Os participantes receberam por via oral, 1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg ou Midazolam 15 mg para cada lado a ser operado, 45 minutos antes do início do procedimento cirúrgico. Não houve diferenças nos escores de ansiedade entre a 1ª e 2ª cirurgias para ambos os tratamentos. Foi

**Avaliação da amnésia anterógrada após o uso de midazolam e valeriana-lúpulo em indivíduos ansiosos submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores em um ensaio clínico do tipo split-mouth, triplo cego e randomizado**

Evaluation of anterograde amnesia after the use of midazolam and valerian-hops in anxious individuals undergoing mandibular third molar extraction in a split-mouth, triple-blind, randomized clinical trial

Evaluación de la amnesia anterógrada después del uso de midazolam Y valeriana-lúpulo en individuos ansiosos sometidos a extracción del tercer molar mandibular en un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego Y split-mouth

Recebido: 02/08/2022 | Revisado: 16/08/2022 | Aceito: 17/08/2022 | Publicado: 25/08/2022

**Renata Lanzoni de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1134-5324>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [re\\_lanzoni@hotmail.com](mailto:re_lanzoni@hotmail.com)

**Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8085-1461>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [phaidamus0@gmail.com](mailto:phaidamus0@gmail.com)

**Janayna Gomes Paiva Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2090-2872>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

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

**Ellen Cristina Gaetti Jardim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2471-465X>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [ellen.jardim@ufms.br](mailto:ellen.jardim@ufms.br)

**Nathani Hevelin Moreira de Araujo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-5477>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [nathani\\_araujo23@hotmail.com](mailto:nathani_araujo23@hotmail.com)

**Paulo Pereira do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-8925>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [paolo\\_nascimento@hotmail.com](mailto:paolo_nascimento@hotmail.com)

**Francielly Thomas Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4194-1172>

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [franciellythomas@ufms.br](mailto:franciellythomas@ufms.br)

**Resumo**

Este ensaio clínico, prospectivo, do tipo split-mouth, triplo-cego e randomizado teve como objetivo avaliar se houve amnésia anterógrada ao realizar a sedação consciente mínima com extrato fixo de valeriana-lúpulo e midazolam, em indivíduos ansiosos que foram submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidas. Concluíram a pesquisa 25 indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com classificação de risco cirúrgico ASA I e com terceiros molares inferiores retidos posicionados de maneira similar bilateralmente. As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um único especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial, em duas sessões diferentes, com um intervalo de 21 dias entre elas. Antes de todas as cirurgias cada participante recebeu uma cápsula de dexametasona 8 mg. Quarenta e cinco minutos antes da cirurgia receberam de forma randomizada, via oral, 1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg ou midazolam 15 mg para cada lado a ser operado. Cada participante recebeu 12 comprimidos de paracetamol 750 mg para tomar, se necessário, no pós-operatório. Foi utilizado um questionário para análise da amnésia anterógrada. Nossos resultados mostraram que o midazolam apresentou melhores resultados com relação a amnésia anterógrada. Concluímos que a valeriana-lúpulo não é eficaz em relação a amnésia anterógrada, porém consegue