

JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: ANALGESIA PREEMPTIVA NA ASSOCIAÇÃO
IBUPROFENO E DEXAMETASONA SOB SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA E
AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE E SINAIS VITAIS EM EXODONTIAS DE TERCEIROS
MOLARES INFERIORES**

CAMPO GRANDE

2017

JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: ANALGESIA PREEMPTIVA NA ASSOCIAÇÃO
IBUPROFENO E DEXAMETASONA SOB SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA E
AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE E SINAIS VITAIS EM EXODONTIAS DE TERCEIROS
MOLARES INFERIORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-
oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do
Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O.
Bastos.

Coorientador: Prof. Dr. Júlio César Leite da Silva

CAMPO GRANDE

2017

JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: ANALGESIA PREEMPTIVA NA ASSOCIAÇÃO
IBUPROFENO E DEXAMETASONA SOB SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA E
AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE E SINAIS VITAIS EM EXODONTIAS DE TERCEIROS
MOLARES INFERIORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-
oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do
Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado_____

Campo Grande (MS), _____de_____de_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos (Presidente)
Programa de Pós-graduação e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste / UFMS

Prof. Dr. Paulo Zárate
Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul / Faodo-UFMS

Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani
Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Odontologia de Araçatuba / UNESP-SP

Prof. Dr. Roberto Moreno
Hospital Israelita Albert Einstein / Albert Einstein São Paulo – Unidade Morumbi

Prof. Dr. Alcides Moreira
UNIGRAN - Centro Universitário da Grande Dourados

Aqueles que me deram a vida e a quem eu dei a vida, à minha rainha guerreira, minha mãe, Alvani Gomes da Silva e ao meu pai, meu exemplo de perseverança e trabalho, Marcus Antonius de Paiva Moitas e aos meus filhos Mariana e Victor, anjos enviados por Deus, que explicam toda a minha força, para eles e por eles por toda eternidade, Amém.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, meu pai amado, pela misericórdia e amor que tem tido continuamente para com a minha vida, me concedendo disposição, saúde e uma família linda. Sou grata por tudo: pelas lutas e vitórias, pelo dia da tristeza e da alegria, pela adversidade e pelo ânimo, porque Ele sempre nos ensinou que não seria fácil, mas que em tudo seria conosco, e é isso que nos move e nos faz vencer! Deus de amor e graça, a ti serei eternamente GRATA!

Aos meus queridos pais, **Marcus e Alvani** guerreiros protetores que sempre me incentivaram em tudo. Agradeço a educação e o exemplo que são para mim, de garra, determinação, força e fé de toda uma vida. À minha irmã, **Jayana**, agradeço as orações, a sua alegria, amor e carinho para comigo e com meus filhos. Ao meu irmão de coração, **Marcus**, que sempre com entusiasmo me incentivou ao longo de toda a minha vida profissional, a sua determinação sempre foi um exemplo para mim.

Ao meu esposo **Marcelo**, agradeço todo seu apoio, companheirismo ímpar, amizade, compreensão, cuidados e dedicação com os nossos filhos, cumprindo excelentemente seu papel de pai e por vezes de mãe, nas minhas ausências, ao seu amor incondicional, revelado a mim ao longo desses quase 12 anos juntos, não somente nos dias doces, mas principalmente nos dias de amargor, sempre me incentivando em todos os meus ideais.

À minha cunhada **Carolina Reis**, agradeço sua companhia nos momentos da minha vida em que estive mais frágil, que bom foi contar com você, cuidando de mim, nas horas de maior alegria, durante o nascimento dos meus filhos, como também na tristeza, nas cirurgias do ano passado, que Deus nos permitiu passar.

Aos **meus irmãos** que comigo participam e compartilham **da mesma fé**, não poderia deixá-los de agradecer neste momento, não posso citar nomes porque poderia ser injusta e esquecer de alguém, eles são fundamentais porque diuturnamente oraram e oram por mim, agradeço-os pelo amor e carinho que eles têm para comigo, não só agora, mas desde os tempos da minha mocidade.

Ao **Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos** pela sua disponibilidade, liberdade de trabalho dada a mim, Prof, isso foi realmente incrível!, agradeço sua compreensão e confiança transmitidas. À sua orientação e colaboração neste trabalho, minha sincera gratidão.

Ao **Prof. Dr. Júlio César Leite da Silva** por ter plantado em mim a semente da terapêutica medicamentosa (como ele mesmo diz) e da pesquisa, à sua coorientação e

confiança, serei sempre grata ao auxílio, dicas e ajudas na execução desse estudo e por ter ainda, gentilmente, cedido o Estágio Obrigatório em Clínicas Odontológicas Avançadas I e II (Cirurgia) junto à **Direção da Faculdade de Odontologia (FAODO-UFMS)**, representado na pessoa do **Prof. Dr. Paulo Zárate**, para execução de parte da pesquisa, agradeço-os por tudo.

Ao **Prof. Dr. Danilo Mathias Zanello Guerisoli** pela realização e entrega da estatística, pela compreensão que teve com todos os meus inúmeros pedidos.

Aos cirurgiões-dentistas **Luiz Augusto de Souza, Vitor Teslenko e Milena Correa Fernandes** que durante a sua academia se prestaram como auxiliares de pesquisa, não medindo esforços para cumprir com os objetivos deste estudo, sendo o **Luiz** na seleção e agendamento dos pacientes, controle das cirurgias e ajuda na formatação do trabalho e ainda por sua parceria e amizade, e ao **Vitor** e a **Milena** pela participação ativa no controle das cirurgias, na randomização, na tabulação dos dados, além da contínua presteza e agilidade em colaborar. Agora na reta final, pude também contar com o acadêmico **Muryllo Sales** que já iniciou a tradução deste estudo para artigos científicos.

Ao **Prof. Dr. José Carlos Mendonça**, Chefe do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do HUMAP-EBSERH, e ao nosso querido **Mestre Gustavo Silva Pelissaro**, cirurgiões bucomaxilofaciais do nosso Hospital Universitário, que agora na reta final, se prestaram com toda a benevolência, agilidade e resolutividade, em me ajudar nas minhas atribuições da assistência, tratando os pacientes que me foram encaminhados, com todo profissionalismo, carinho e espírito de equipe, agradeço-os de coração pela parceria. Vocês são “top”!

À **Profª. Drª. Ellen Cristina Gaetti Jardim**, que também nesta reta final, me ajudou a selecionar o que é importante para publicação e na revisão da redação deste estudo, conto ainda contigo, parceira, temos muito trabalho pela frente, tanto na parte científica quanto cirúrgica no HUMAP, obrigada!

Aos nossos **residentes** da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do HUMAP, que muitas vezes nos emprestaram seus instrumentos e se disponibilizaram a nos auxiliar durante as cirurgias da pesquisa, valeu queridos.

À minha funcionária **Dona Maria de Lourdes**, “Tia Lurdes”, com a qual posso contar há 5 anos no cuidado com meus filhos e casa, obrigada por ter sido sempre presente, nunca ter “me deixado na mão”, obrigada por poder verdadeiramente contar contigo e por amar meus filhos. À **Giseli Marques**, minha secretária e auxiliar do consultório, que tem sido

extremamente parceira com relação ao cuidado com os nossos pacientes e administração da clínica, e agora mais recentemente fazendo parte da equipe, a nossa querida cirurgia bucomaxilofacial, **Esp. Juliana Moreira Chramosta**, que tem em muito contribuído, somando seus conhecimentos e habilidade técnica, além do seu companheirismo e amizade.

À minha ex-chefe, **CD. Esp. Bruna Czameski Holsbach Però**, que me fez concessões em horas de trabalho no Centro de Especialidades Odontológicas da Prefeitura Municipal de Campo Grande, em 2015, quando eu ainda era servidora, sempre lembrarei com carinho da compreensão para com a minha pessoa e por ter entendido desde aquele momento o quão importante era a execução deste estudo para mim.

As minhas atuais chefes do Hospital Universitário “Maria Aparecida Pedrossian” HUMAP-EBSERH, a **Profª. Drª. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira**, a médica **Ms. Cláudia Emília Lang e mais recentemente, a Enf. Ms. Simone Crispim**, que creditaram a mim, o cargo de Chefe da Unidade Cabeça e Pescoço, que veio como um presente dos céus em minha vida no final do ano passado, dezembro de 2016, depois de tantas lutas que tive com relação a minha saúde no decorrer do mesmo ano. Serei sempre grata pela oportunidade e autonomia de trabalho concedida, podendo fazer mais pelo nosso hospital, obrigada também por entenderem toda a minha “correria” deste último mês.

A **Profª. Ms. Rosana Leite Melo**, médica cirurgia Cabeça e Pescoço e cirurgia Oncológica, minha amiga, meu exemplo de mulher cirurgia, obrigada por ter me ensinado “coisas” que estão bem além do bisturi, sabe que tem minha admiração e gratidão de longa data!

À **Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste (PPGSD), à Faculdade de Odontologia, ao Hospital Universitário HUMAP-EBSERH, ao Comitê de ética em Pesquisa (CEP/UFMS)**, à minha gratidão as estas instituições desta Universidade, em especial à **Profª Drª Iandara Schettert Silva**, coordenadora do **PPGSD** e aos **secretários (a) Áurea, Ademir e Sebastião** deste programa de pós-graduação, que possibilitaram da melhor forma toda a burocracia e oportunidades para a concretização deste estudo e defesa de tese.

Aos **pacientes voluntários da pesquisa** que colaboraram com a execução de difícil metodologia, os meus agradecimentos!

Agradeço também a todos que de forma silenciosa ou indireta, contribuíram para a realização desse estudo.



“Cada um terá a vista da
montanha que subir”.
(Autor desconhecido)

“Vales e montanhas nos farás transpor,
E o mar revolto, ó Deus criador;
Nada nesta terra pode nos parar,
Nada nos impede de Te exaltar”.
(Hino CCB 131, O Senhor
glorioso, Deus da perfeição)

“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber
que venceu. É sobre escalar e sentir que o
caminho te fortaleceu (...)”
(Ana Vilela, Canção Trem-Bala, 2016)

“Primeiro a chuva, depois o arco-íris. Se acostume a ordem é
essa”.
(Autor desconhecido)

“Só quem passou pelo deserto, sabe o valor de uma chuva”.
(Autor desconhecido)

“O bem que você faz hoje, pode ser até esquecido amanhã. Faça-o assim mesmo. Veja que
ao final das contas, é tudo entre você e Deus, nunca foi entre você e os outros”.
(Madre Tereza de Calcutá)

RESUMO

Paiva-Oliveira JG. Ensaio clínico randomizado: analgesia preemptiva na associação ibuprofeno e dexametasona sob sedação consciente mínima e avaliação da ansiedade e sinais vitais em exodontias de terceiros molares inferiores. Campo Grande; 2017. [Tese – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

A investigação clínica da analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios e as variáveis que são capazes de alterar a percepção da dor, como a ansiedade e a sedação, se faz necessária, na busca de alcançarmos melhores condutas terapêuticas na prevenção da dor pós-operatória, tendo segurança clínica por meio do controle dos sinais vitais em pacientes sedados. O presente ensaio clínico prospectivo, *split-mouth*, triplo-cego, randomizado-controlado e cruzado, teve por objetivo comparar a analgesia preemptiva do ibuprofeno associado ou não à dexametasona (EVA, tempo para consumo do 1º analgésico de escape, quantidade total de analgésicos de escape, visão global) e avaliar a ansiedade (Escala de Ansiedade Odontológica – DAS), a sedação (Escala de Ramsay) e os sinais vitais (PAS, PAD, FC e SpO₂) em exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Para tanto, 53 indivíduos de ambos os gêneros, entre 18 e 25 anos, possuindo terceiros molares inferiores retidos bilateralmente, em posição similar, completaram o estudo. O estudo foi dividido em 2 grupos, sendo o grupo 1 (27) os indivíduos que receberam midazolam 7,5 mg e o grupo 2 (26) os que receberam midazolam 15 mg, via oral, 45 minutos antes da cirurgia para ambos os grupos. O subgrupo 1A, recebeu 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg + 1 cápsula de dexametasona 8 mg, 1 h antes da cirurgia, por via oral. Para a exodontia do lado contralateral, subgrupo 1B, o mesmo indivíduo recebeu 1 cápsula de ibuprofeno + 1 cápsula de placebo, por via oral, 1 h antes da cirurgia. Os 26 indivíduos do Grupo 2 (Midazolam 15 mg) tiveram a mesma administração terapêutica randomizada do Grupo 1, sendo subgrupo 2A (1 cápsula de ibuprofeno 600 mg + 1 cápsula de dexametasona 8 mg) e subgrupo 2B (1 cápsula de ibuprofeno + 1 cápsula de placebo) também em um único indivíduo para ambos os lados. Comprimidos de paracetamol 500 mg foram fornecidos para medicação analgésica de escape. Duas intervenções cirúrgicas distintas foram realizadas, por um único cirurgião e separadas por um intervalo mínimo de 21 dias (*wash-out*). Sendo assim, a analgesia preemptiva se prolongou na associação da dexametasona e ibuprofeno de maneira superior (9,6 horas) ao ibuprofeno e placebo (6,3 horas) (Wilcoxon, $p=0,045$) na sedação com midazolam 15 mg, e a mesma associação anti-inflamatória também mostrou maior tempo de analgesia (7,6 horas) ao ser comparada com ibuprofeno e placebo (5,6 horas) com midazolam 7,5 mg (Wilcoxon, $p=0,016$). A ansiedade, a dor e o nível de sedação não mostraram correlações favoráveis neste estudo. O midazolam 15 mg apresentou maiores níveis de sedação (Mann-Whitney, $p<0,001$), amnésia anterógrada (Qui-quadrado, $p<0,001$) e controlou melhor a pressão arterial e a frequência cardíaca que o midazolam 7,5 mg (2-way ANOVA, $p<0,05$ ou $p<0,01$), e ambas doses de sedação se mostraram seguras, pois não tivemos nenhum caso de dessaturação de oxigênio (SpO₂>97%, 2-way ANOVA). Concluindo, que a tríade, ibuprofeno 600 mg, dexametasona 8 mg e a sedação consciente mínima com midazolam 15 mg, é uma ótima alternativa para prevenção da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas do procedimento cirúrgico e controle dos sinais vitais no transoperatório de pacientes jovens e saudáveis submetidos à exodontias de terceiros molares inferiores retidos.

Palavras-chave: Analgesia. Terceiro molar. Sedação consciente. Dexametasona. Ibuprofeno

ABSTRACT

Paiva-Oliveira JG. Randomized clinical trial: preemptive analgesia in the association between ibuprofen and dexamethasone under minimal conscious sedation and evaluation of anxiety and vital signs in third molar extraction Campo Grande; 2017. [Tese – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

The clinical investigation of preemptive analgesia of anti-inflammatories drugs and the variables that are capable of altering the perception of pain, such as anxiety and sedation, is necessary in order to achieve better therapeutic measures in the prevention of postoperative pain, while having clinical safety through the control of vital signs in sedated patients. The present prospective, split-mouth, triple-blind, randomized-controlled and crossover clinical trial aimed to compare the preemptive analgesia of ibuprofen coadministered or not with dexamethasone and to assess anxiety (Dental Anxiety Scale - DAS), sedation (Ramsay Scale), and the vital signs (SBP, DBP, HR, SpO₂) in impacted mandibular third molars extractions. To this end, 53 individuals of both genders, between 18 and 25 years old, having mandibular third molars retained bilaterally, in a similar position, completed the study. The study was divided into 2 groups, GROUP 1 (27) being those who received midazolam 7.5 mg and GROUP 2 (26) those who received midazolam 15 mg, orally administered 45 minutes before surgery for both groups. The 27 subjects in Group 1 had their sides (left or right) and subgroups 1A and 1B randomized. Subgroup 1A received 1 capsule of ibuprofen 600 mg + 1 capsule of dexamethasone 8 mg, 1 h before surgery, orally. For the contralateral side extraction, subgroup 1B, the same subject received 1 ibuprofen capsule + 1 placebo capsule, orally, 1 h prior to surgery. The 26 subjects in Group 2 (Midazolam 15 mg) had the same Group 1 randomized therapeutic administration, being subgroup 2A (1 capsule of ibuprofen 600 mg + 1 capsule of dexamethasone 8 mg) and subgroup 2B (1 ibuprofen capsule + 1 placebo capsule) also in a single subject for both sides. Paracetamol 500mg tablets were provided for analgesic escape medication. Two distinct surgical interventions were performed by a single surgeon and separated by a minimum of 21 days (*wash-out*). Thus, preemptive analgesia was prolonged in the association of dexamethasone and ibuprofen in a superior manner with the conscious sedation of midazolam 15 mg (9.6 hours) when compared to the same anti-inflammatory combination with the sedation of midazolam 7.5 mg (7.6 hours). The anxiety, pain and level of sedation did not show favorable correlations in this study. Midazolam 15 mg presented higher levels of sedation, anterograde amnesia, and better control on blood pressure and heart rate than midazolam 7.5 mg, and both sedation doses were shown to be safe since we had no case of oxygen desaturation (SpO₂>97%). In conclusion, the triad ibuprofen 600 mg, dexamethasone 8 mg and minimal conscious sedation with midazolam 15 mg, are a great alternative for the prevention of postoperative pain in the first 24 hours of the surgical procedure and control of vital signs in the transoperative period of extractions of impacted third molars in healthy young patients.

Key words: Analgesia. Third molar. Conscious Sedation. Dexamethasone. Ibuprofen.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
≥	Maior ou igual
>	Maior
<	Menor
±	Mais ou menos
mmHg	Miligrama de mercúrio
bmp	Batimento por minuto
IV	Intravenoso
1A	Tratamento com Ibuprofeno e Dexametasona
1B	Tratamento com Ibuprofeno e Placebo
ADA	<i>American Dental Association</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
bpm	Batimento por minuto
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
ReBec	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
APAIS	Escala de Ansiedade de Informação Pré-operatória de Amsterdã
MDAS	Escala Modificada de Ansiedade Odontológica Corah
BDI	Questionário de Depressão de Beck
DFS	Pesquisa do Medo Odontológico
DAS	Escala de Ansiedade Odontológica
MDAS	Escala de Ansiedade Dentária Modificada
EVA	Escala Visual Analógica
ASL	Rotulagem Quantitativa do Fluxo Arterial

COX	Ciclooxigenase
STAI	Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger
FC	Frequência Cardíaca
h	horas
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
MS	Mato Grosso do Sul
min.	Minutos
µg/kg	micrograma por quilo
ng/kg	nanograma por quilo
mg/Kg	miligrama por quilo
mg	miligramas
mm	milímetros
ml	mililitros
µg	micrograma
T½	Tempo de meia-vida
T0	Tempo 0
T1	Tempo 1
T2	Tempo 2
T3	Tempo 3
SO ₂	Saturação de Oxigênio
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho da hipersensibilidade em resposta ao estímulo nociceptivo, em condições normais e com o emprego da analgesia preventiva (A), preemptiva (B) e perioperatória (C).....	222
Figura 2 - Fluxograma de seleção e distribuição dos pacientes.....	103
Figura 3 - Monitor de Pressão Arterial Digital Automático de Braço (à esquerda) e Oxímetro de pulso digital (à direita).....	109
Figura 4 - Escala Visual Analógica, adaptada.....	110
Figura 5 - Diagrama de distribuição e seguimento dos pacientes, de acordo com CONSORT <i>statement</i>	114
Figura 6 - Valores médios de dor ao longo do tempo pós-operatório, nos grupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.....	118
Figura 7 - Valores médios da EVA após os procedimentos cirúrgicos medicados de forma distinta, 1A e 1B, para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.....	119
Figura 8 - Valores médios de dor após os procedimentos cirúrgicos medicados de forma distinta, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam.....	119
Figura 9 - Valores médios de dor ao longo do tempo pós-operatório, nos grupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 15 mg de midazolam.	121
Figura 10 - Gráfico do tempo para a primeira tomada do analgésico de escape no pós-operatório no grupo midazolam 7,5 mg. As barras horizontais indicam a média, enquanto as barras verticais ilustram o desvio-padrão da amostra.....	122
Figura 11 - Gráfico do tempo para a primeira tomada de analgésico no pós-operatório no grupo midazolam 15 mg e seus subgrupos. As barras horizontais indicam a média, enquanto as barras verticais ilustram o desvio-padrão da amostra.....	123
Figura 12 - Tempo para as tomadas da medicação de escape do grupo 1, midazolam 7,5 mg.	124
Figura 13 - Tempo para as tomadas da medicação de escape do grupo 2, midazolam 15 mg..	125
Figura 14 - Quantidade total de consumo de medicação analgésica de escape utilizada nos subgrupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 7,5 mg de midazolam.....	126

Figura 15 - Quantidade total de consumo de medicação analgésica de escape utilizada nos subgrupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 15 mg de midazolam.....	127
Figura 16 - Quantidade total de medicação de escape usada pelos pacientes sedados com 7,5 e 15 mg de midazolam.....	128
Figura 17 - Gráfico em barras da distribuição amostral dos valores da DAS na 1ª e 2ª cirurgias, no grupo 1, midazolam 7,5 mg.....	130
Figura 18 - Gráfico em barras da distribuição amostral dos valores da escala de ansiedade na 1ª e 2ª cirurgias dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, grupo 2.	131
Figura 19 - Correlação entre EVA e DAS em ambos os grupos.....	132
Figura 20 - Correlação entre Escala de Ramsay <i>versus</i> DAS durante a 1ª e a 2ª cirurgias para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.....	133
Figura 21 - Correlação entre escala de Ramsay <i>versus</i> DAS durante a 1ª e 2ª cirurgia para o grupo 2, midazolam 15 mg.....	134
Figura 22 - Gráfico da Escala de Ramsay para os diferentes protocolos de sedação. A linha horizontal indica a mediana.....	135
Figura 23 - Correlação entre escala de Ramsay <i>versus</i> EVA, no grupo 1, entre os seus subgrupos 1A e 1B.....	136
Figura 24 - Correlação entre escala de Ramsay <i>versus</i> EVA, no grupo 2, entre os seus subgrupos 2A e 2B.....	137
Figura 25 - Correlação entre faixa etária e escala de Ramsay, para os grupos 1 e 2.....	138
Figura 26 - Correlação entre gênero e escala de Ramsay.....	139
Figura 27 - Correlação entre peso e escala de Ramsay.....	140
Figura 28 - Gráfico da amnésia anterógrada apresentando a frequência relativa entre os grupos.....	141
Figura 29 - Visão global do tratamento no grupo 1, levando-se em conta os subgrupos 1A e 1B empregados.....	142
Figura 30 - Visão global do tratamento no grupo 2, levando-se em conta os subgrupos 2A e 2B empregados.....	142
Figura 31 - PA aferidas durante os tempos operatórios, para o grupo 1. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.....	143
Figura 32 - PA aferida durante os tempos operatórios, no grupo 2. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.....	145

Figura 33 - FC durante os diferentes tempos dos procedimentos cirúrgicos no grupo 1. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.....	146
Figura 34 - Frequência cardíaca durante os diferentes tempos operatórios, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.....	148
Figura 35 - SO ₂ durante os diferentes tempos dos procedimentos cirúrgicos. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra, no grupo midazolam 7,5 mg.....	149
Figura 36 - Saturação de O ₂ durante os diferentes tempos operatórios, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.....	150
Figura 37 - Pressão arterial dos pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da DAS.....	151
Figura 38 - Frequência cardíaca dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da escala de Ramsay.....	154
Figura 39 - Saturação de oxigênio dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da escala de Ramsay.....	155
Quadro 1 - Classificação de ansiedade, segundo DAS.....	107
Quadro 2 - Grau de ansiedade, segundo escala de Ramsay, traduzido.....	108
Quadro 3 - Tempos de aferição da PA, FC e SO ₂	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e dos procedimentos efetuados nos pacientes sedados com diferentes quantidades de midazolam.....	116
Tabela 2 -	Detalhes das cirurgias e parâmetros de eficiência registrados no estudo, para o grupo 1 e 2.....	117
Tabela 3 -	Resumo da média e desvio padrão dos valores de EVA em milímetros em função do tempo em todos subgrupos.....	120
Tabela 4 -	Detalhes das cirurgias e parâmetros de eficiência registrados no estudo.	129
Tabela 5 -	Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de PA aferidos durante os procedimentos, para o grupo 1.....	144
Tabela 6 -	Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de PA aferidos durante os procedimentos, no grupo 2.....	145
Tabela 7 -	Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de frequência cardíaca aferidos durante os procedimentos para o grupo 1.....	147
Tabela 8 -	Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de frequência cardíaca aferidos durante os procedimentos, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam.....	148
Tabela 9 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS <i>versus</i> pressão arterial em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.....	151
Tabela 10 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS <i>versus</i> frequência cardíaca e DAS <i>versus</i> saturação de oxigênio em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.....	152
Tabela 11 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS <i>versus</i> frequência cardíaca e DAS <i>versus</i> saturação de oxigênio em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.....	152
Tabela 12 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay <i>versus</i> pressão arterial em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam e 15 mg de midazolam nos tempos operatórios de T0 a T3.....	153

Tabela 13 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay <i>versus</i> frequência cardíaca em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.....	153
Tabela 14 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay <i>versus</i> frequência cardíaca em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.....	154
Tabela 15 -	Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay <i>versus</i> saturação de oxigênio em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.....	155

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
2.1 Informações relevantes e estudos dos fármacos empregados.....	25
2.1.1 <u>Dexametasona</u>	25
2.1.2 <u>Ibuprofeno</u>	30
2.1.3 <u>Midazolam</u>	35
2.2 Analgesia preemptiva.....	43
2.3 Mecanismos da dor e eficácia analgésica dos AINES.....	46
2.4 Analgesia preemptiva com estudos de anti-inflamatórios.....	49
2.5 Ansiedade odontológica.....	57
2.6 Emprego da sedação consciente em odontologia.....	69
2.7 Sedação consciente e dor pós-operatória.....	75
2.8 Sedação consciente e sinais vitais.....	79
2.9 Considerações sobre dor social – subjetividade da variável dor física.....	97
3 OBJETIVOS.....	99
4 MATERIAIS E MÉTODO.....	101
4.1 Desenho do estudo.....	101
4.2 Seleção da amostra, mascaramento e randomização.....	101
4.3 Procedimentos cirúrgicos.....	104
4.4 Medicação.....	106
4.5 Orientações pré e pós-operatórias.....	106
4.6 Parâmetros clínicos.....	106
4.6.1 <u>Avaliação da ansiedade pré-operatória</u>	107
4.6.2 <u>Avaliação do nível de sedação</u>	108
4.6.3 <u>Avaliação dos sinais vitais</u>	109
4.6.4 <u>Métodos de avaliação da dor pós-operatória</u>	110
4.6.4.1 Mensuração de dor.....	110
4.6.4.2 Consumo de analgésico de escape.....	111
4.6.4.3 Visão global dos tratamentos.....	111

4.7 Análise estatística.....	111
4.8 Tamanho da amostra.....	112
5 RESULTADOS.....	113
6 DISCUSSÃO.....	156
7 CONCLUSÕES.....	180
REFERÊNCIAS.....	183
APÊNDICES.....	204
ANEXOS.....	222

1 INTRODUÇÃO

A ideia de prevenção da dor foi introduzida pela primeira vez na prática clínica por Crile, em 1913, e posteriormente desenvolvida por Wall (1988) e Woolf e Chong (1993). Observações experimentais sugerem que os analgésicos e anti-inflamatórios são mais eficazes se administrados antes do estímulo nocivo e não somente após a injúria tecidual, como mencionaram Woolf e Chong (1993, p. 367) que "Alterações simples com relação ao momento da intervenção terapêutica podem ter efeitos profundos e benéficos sobre a dor pós-operatória". Subsequentemente, esses resultados experimentais promissores foram e são utilizados em inúmeros ensaios clínicos randomizados tendo a analgesia preemptiva como hipótese (DIONNE et al., 2003; ONG et al., 2004; ONG et al., 2005; COSTA et al., 2015). A analgesia preemptiva consiste no emprego de fármacos antes da estimulação nociceptiva e tem como finalidade a prevenção da hiperalgesia (MCQUAY, 1992; KISSIN 2000; KATZ; MCCARTNEY, 2002; POGATZKI-ZAHN; ZAHN, 2006). Sendo definida como um tratamento antinociceptivo que impede o estabelecimento da dor, da via aferente até o processamento pelo Sistema Nervoso Central (SNC), que é responsável pela amplificação da dor pós-operatória (KISSIN, 2000).

A prevenção da dor pós-operatória inclui a administração de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), corticosteroides, analgésicos de ação central e uso de anestésicos locais periféricos e peridurais. Muitos autores têm associado em suas posologias o uso de corticoide e AINE juntos, em estudos *split-mouth* com exodontias de terceiros molares inferiores, na tentativa de melhorar os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos fármacos nestas cirurgias, como fizeram Moore et al. (2005), Bamgbose et al., (2005), Barroso et al., (2006), Kang et al., (2010), Bauer et al., (2012); Mehra et al., (2013) e Barbalho et al., (2017).

Tais estudos têm utilizado o ibuprofeno 600 mg nos ensaios clínicos (LAU et al., 2009; AZNAR-ARASA et al., 2012; MOORE; HERSH, 2013) associados ou não a dexametasona (BAUER et al., 2012; MEHRA et al., 2013), pois o ibuprofeno 600 mg além de possuir uma excelente eficácia analgésica, tem um baixo risco para o desenvolvimento de efeitos adversos e complicações gastrointestinais quando comparados com outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), além de ser o único AINE aprovado pela *Food Drug Administration* (FDA), para uso em crianças

A maioria dos estudos para avaliação da analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios são sem sedação consciente e com anestesia local (SOUSA-SANTOS et al., 2012; BAUER et al., 2012; AZNAR-ARASA et al., 2012; MEHRA et al., 2013; ALCÂNTARA et al., 2014; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2015) ou anestesia geral (BAXENDALE et al., 1993; ONG et al., 2004; ONG et al., 2005). Poucos estudos têm descrito a sedação consciente e anestesia local com objetivo da avaliação da analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios, como fizeram Moore et al. (2005), porém, esses autores não relacionaram a sedação consciente com a dor pós-operatória.

Após traumas e cirurgias, a ansiedade e o estresse podem interferir diretamente na intensidade da dor pós-operatória, visto que não é somente determinada pela quantidade de nociceptores estimulados, mas como uma experiência complexa sensorial e emocional (GARIP et al., 2004; VAUGHN et al., 2007; ROBLEDA et al., 2014).

A dor é uma experiência multidimensional com componente sensorial-discriminativo e afetivo-emocional. Midazolam pode reduzir a percepção da dor pela sedação e amnésia, e seu efeito ansiolítico reduz o componente emocional da dor (ONG et al., 2004b). Para a dor pós-operatória, a ansiedade é o principal componente emocional envolvido. A ansiedade e a dor estão intimamente relacionadas na medida em que a ansiedade leva a uma exacerbação da dor (CANAKÇI; CANAKÇI, 2007; GUZELDEMIR et al., 2008; SANIKOP et al., 2011). Desta forma é importante investigar o efeito ansiolítico do midazolam e seu potencial efeito sobre a dor pós-operatória.

Não podemos deixar de salientar que a literatura é escassa com relação ao efeito da sedação consciente sobre a analgesia preemptiva e que a maioria dos estudos avaliam apenas o efeito anti-inflamatório e/ou analgésicos dos fármacos. As pesquisas com sedação consciente mínima se concentram na ansiedade e pouco a relacionam com o efeito analgésico dos anti-inflamatórios, portanto, a correlação entre ansiedade, sedação e analgesia conferem a este estudo o seu ineditismo na busca de melhores resultados sobre a dor pós-operatória.

A ansiedade é um dos componentes do estresse do paciente no consultório odontológico e é reconhecido como um dos principais fatores que afetam negativamente o tratamento (ILGUY et al., 2005; LOPES-JORNET et al., 2014; YILDIRIM et al., 2017). Apesar dos avanços tecnológicos alcançados nos últimos tempos, a reação de medo atrelada à expectativa de dor é tida como a principal agravante da ansiedade ao tratamento

odontológico, considerada até mesmo um problema de saúde pública (WILSON et al., 2014; YILDIRIM et al., 2017).

Embora o emprego da anestesia local torne as exodontias um procedimento praticamente indolor, a intervenção cirúrgica frequentemente leva a manifestações de ansiedade com diferentes implicações clínicas (GARIP et al., 2004). Cabe salientar que aproximadamente 75% das emergências médicas em consultório odontológico, tais como lipotímia e síncope, estão relacionadas à ansiedade, e que sua incidência tem aumentado nos últimos anos, assim como até mesmo demandas judiciais por negligência em atenção a esses casos. Desse modo, são de fundamental importância a identificação e o controle da ansiedade dos pacientes (LAGO-MENDEZ et al., 2008; SANIKOP et al., 2011; DAO et al., 2014; WILSON et al., 2014).

Uma das formas de controlar a ansiedade e diminuir o estresse durante os procedimentos cirúrgicos ambulatoriais e odontológicos é utilizar a sedação consciente mínima, por isso seu uso tem aumentado e é o recurso mais comumente aceito para controle e diminuição da ansiedade (SANIKOP et al., 2011; DAO et al., 2014; WILSON et al., 2014).

No Brasil, os cirurgiões-dentistas não têm o hábito de usar a sedação consciente com benzodiazepínicos na clínica (RANALI et al., 2005; COGO et al., 2006) devido principalmente 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) (BY NON-ANESTHESIOLOGISTS, 2002; ADA, 2012; OGLE; HERTZ, 2012).

É consenso que os efeitos benéficos da sedação consciente pré-operatória facilitam a interação cirurgião-paciente permitindo maior tranquilidade na realização do ato operatório, principalmente pela demanda do próprio paciente quanto pela opção do cirurgião que realiza um melhor procedimento cirúrgico estando o paciente colaborativo e relaxado. Atitudes não cooperativas desgastam tanto o paciente quanto o profissional não somente nas consultas odontológicas clínicas, mas principalmente nos procedimentos cirúrgicos na cavidade oral (SINGH et al. 2002; TYAGI et al., 2013)

A sedação consciente mínima age por depressão mínima do nível de consciência, não afetando a capacidade do indivíduo de respirar de forma automática e independente, com o

mínimo de efeitos sobre as funções respiratória e cardiovascular. Os pacientes são capazes de responder a estímulos físicos e ao comando verbal (EITHER et al., 2006; COGO et al., 2006; DONALDSON et al., 2007), a função cognitiva e a coordenação motora são modestamente alteradas (ADA, 2012) porém, a sua recuperação pós-sedação consciente é rápida (ADA, 1999; EITHER et al., 2006; DONALDSON et al., 2007; ADA, 2012), promovendo além desses benefícios, amnésia anterógrada (ADA, 1999; AZOUBEL et al., 2004; MATSUKI et al., 2007) e até analgesia, segundo Ong et al. (2004a).

Os benzodiazepínicos estão entre os fármacos mais prescritos em todo o mundo para o tratamento da ansiedade e da sedação pré-operatória (DIONNE, 1998; ADA 1999; MALAMED, 2006; DIONNE et al., 2006; CORCUERA-FLORES et al., 2016). Sendo o midazolam o benzodiazepínico de escolha usado como pré-medicação anestésica e para sedação consciente mínima em pacientes que serão submetidos a cirurgias ambulatoriais ou na prática odontológica, devido a sua eficácia, baixa toxicidade, margem de segurança clínica e facilidade de administração por via oral (LANZ et al., 1987; DIONNE, 1998; DIONNE et al., 2006). (HARGREAVES, 1988; ZAKKO et al., 1999; EBERHART et al., 2000; SINGH et al. 2002; STARETZ et al., 2004; DE ALENCAR et al., 2010; RAVITSKIY et al., 2011; TYAGI et al., 2013; PEREIRA-SANTOS et al., 2013; DE MORAIS et al., 2015; DANTAS et al., 2017).

Quando o objetivo é 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, no caso, mais comumente prescritos por médicos psiquiatras, portanto, a unidade posológica de 15 mg e 7,5 mg de midazolam é clinicamente segura (ADA, 2012), além do que o metabolismo de primeira passagem que o fármaco sofre por via oral, diminui sua biodisponibilidade absoluta para cerca de 30% a 50% da dose inicial (NISHIMURA et al., 2007; ANVISA, 2008; GUO et al., 2011).

Uma importante repercussão prática da sedação consciente é a redução de custos, uma vez que a anestesia geral ou sedação consciente moderada a profunda (ADA, 1999) requer a presença de médico anestesista, além de internação hospitalar, utilização de um centro cirúrgico e um período de observação do paciente em unidade de recuperação pós-anestésica (ADA, 1999; SINGH et al., 2002; DONALDSON et al., 2007).

Situações geradoras de ansiedade, tais como os procedimentos cirúrgicos eletivos realizados sob anestesia local, provocam não somente aumento da sensação de dor (VAN WIJK; HOOGSTRATEN, 2005; GUZELDEMIR et al., 2008; SANIKOP et al., 2011), mas também respostas fisiológicas de desequilíbrio hemodinâmico, com alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca e respiratória e na saturação de oxigênio (MEYER, 1987; STARETZ et al., 2004; GARIP et al., 2007; DHUVAD et al., 2014; JOSHI et al., 2016) e é sabido que o midazolam minimiza estas respostas cardiovasculares ocasionadas pela ansiedade, permitindo também uma recuperação pós-operatória rápida com efeitos colaterais mínimos, além de sua administração por via oral ser segura e de baixo custo, sua aplicabilidade clínica se torna viável por todos estes atributos e por isso neste estudo clínico também foi objeto de investigação.

A investigação clínica no que concerne as variáveis que estão em torno da analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios e que são capazes de alterar a percepção da dor pós-operatória, como a ansiedade e a sedação, se faz necessária, na busca de alcançarmos melhores condutas terapêuticas para prevenção da dor pós-operatória. E o controle dos sinais vitais em pacientes sedados a fim de garantirmos segurança clínica, também torna este objeto de estudo não menos importante nas pesquisas que envolvem sedação.

Diante da necessidade de pesquisas científicas no que tange a relação entre a analgesia preemptiva, ansiedade, sedação e sinais vitais, esse ensaio clínico *split-mouth*, prospectivo, triplo-cego, cruzado, e de tratamento randomizado-controlado, teve por objetivo comparar a analgesia preemptiva, a ansiedade, o nível de sedação e os sinais vitais em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores retidos, tratados com ibuprofeno, associado ou não à dexametasona, sob sedação consciente mínima com midazolam em duas dosagens distintas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Informações relevantes e estudos dos fármacos empregados

2.1.1 Dexametasona

A **dexametasona** é um glicocorticoide sintético usado principalmente por seus potentes efeitos anti-inflamatórios. Embora sua atividade anti-inflamatória seja acentuada, mesmo com baixas doses, seu efeito no metabolismo eletrolítico é leve. Em doses anti-inflamatórias equipotentes, a **dexametasona** é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio de hidrocortisona e dos derivados intimamente relacionados a ela. Os glicocorticoides provocam profundos e variados efeitos metabólicos. Quanto a sua farmacocinética, é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal. Tem um rápido início de ação, seu efeito máximo é atingido em 1 a 2 horas. Possui uma alta ligação as proteínas plasmáticas, cerca de 65% a 90%. Sofre biotransformação primariamente hepática e parcialmente pulmonar. Duração da ação é cerca de 2,75 dias. Sua meia-vida plasmática é de 3 a 4,5 horas e sua a meia-vida tecidual ou biológica (é o tempo necessário para que metade de uma substância seja removida do organismo por um processo químico ou físico) é de 36 a 54 horas. É excretada no leite materno. Eliminado por excreção renal por metabólitos inativos (ANVISA, 2008).

É sabido que anti-inflamatórios esteroidais se administrados por um longo período de tempo e com uso contínuo podem provocar alterações bem conhecidas, que incluem: efeitos metabólicos e endócrinos como hiperglicemia, hiperlipidemia total, alteração no metabolismo das proteínas, retenção de sódio e água, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com queda na secreção de corticoides endógenos. Pacientes que fazem uso prolongado de corticoide podem, ainda, apresentar maior predisposição a infecções. No uso odontológico, principalmente como pré-medicação em exodontia de terceiros molares, onde são administradas baixas doses por um curto período de tempo, estes efeitos colaterais são inexpressivos ou inexistentes (KIM et al., 2009).

Por meio de um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado, com a finalidade de avaliar os efeitos anti-inflamatórios sobre a dor, o edema, a limitação da abertura bucal, temperatura e níveis de cortisol no plasma após remoção cirúrgica de terceiros molares, Troullos et al. (1990) compararam 2 estudos com 3 grupos de tratamento em cada um, sendo que no primeiro estudo um grupo recebeu 1 cápsula de flurbiprofeno 100 mg por via oral (VO) administrado 30 min antes do procedimento combinado com uma dose de placebo por via intravenosa (IV) administrada imediatamente após o início da cirurgia; e o outro grupo recebeu 1 cápsula de placebo (VO) administrada 30 min antes da cirurgia combinado com uma dose de metilprednisolona 125 mg (IV) administrada imediatamente após o início da cirurgia. Antes do início das cirurgias todos os pacientes deste primeiro estudo receberam diazepam (IV) e como anestésico local a lidocaína com epinefrina 1:100.000. No pós-operatório, os pacientes do grupo do AINE receberam flurbiprofeno 50 mg de 4 em 4 horas por 3 dias, enquanto o grupo do esteroide recebeu 650 mg de acetaminofeno acrescido de 60 mg de codeína. Um terceiro grupo de tratamento recebeu somente placebo tanto 30 minutos (min.) antes da cirurgia (VO) quanto imediatamente após a cirurgia (IV) e no pós-operatório seguiu o mesmo esquema posológico do grupo do esteroide. A dor foi mensurada por meio da Escala Visual Analógica (EVA) (10 cm), o edema por meio do arco facial modificado (*facebow*) e a limitação de abertura por meio da distância interincisal, nas 3 e 7 horas pós-operatórias e repetidas nas 24, 48 e 72 horas pós-operatórias; amostras de sangue foram coletadas para determinação dos níveis de cortisol nas 24, 48, 72 e 168 horas. O flurbiprofeno suprimiu mais a dor que a metilprednisolona e o grupo placebo nas primeiras 2 e 3 horas pós-operatórias. A metilprednisolona suprimiu significativamente o edema em comparação com o flurbiprofeno e o grupo placebo. A abertura interincisal apresentou-se diminuída em todos os grupos, porém, essa diminuição foi menor no grupo da metilprednisolona quando comparada com os demais grupos, nas 24 e 48 horas pós-operatórias.

Neupert et al. (1992) avaliaram 60 pacientes com necessidade de remoção de terceiros molares inferiores retidos bilateralmente por meio de um estudo duplo-cego e randomizado, na finalidade de quantificar os efeitos da redução do processo inflamatório no pós-operatório de cirurgias de terceiro molar. Os autores administraram dexametasona 4 mg por via intravenosa, 5 a 10 minutos antes do procedimento da primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo), e o lado contralateral ao escolhido da primeira cirurgia foi utilizado como controle,

e para esse lado foi administrado 1 ml de solução estéril por via intravenosa. A medicação de analgesia de escape foi o acetaminofeno. Dados foram coletados pré e pós-operatoriamente por 4 dias consecutivos. Os autores realizaram um método próprio para mensuração do edema na face; a dor foi determinada por uma escala de 4 pontos e a limitação da abertura bucal pela abertura interincisal. Os autores não encontraram diferenças para o edema e a dor entre os tratamentos empregados, porém para a limitação da abertura bucal e para visão global do tratamento quanto a dor, o uso do esteroide mostrou-se significativamente melhor, apresentando a abertura interincisal, diariamente averiguada, de 4 a 6 mm maior do que o lado controle para o mesmo período averiguado. A maioria dos pacientes escolheram o lado em que foi administrado esteroide como sendo o lado que tiveram o mínimo de dor, numa relação de 4:1. Não houve aumento na taxa de complicações entre o lado controle ou o lado que o paciente recebeu esteroides.

Baxendale et al. (1993) com objetivo de avaliar o edema, a dor e a limitação de abertura bucal em modelo de estudo com exodontias de terceiros molares, os autores compararam a dexametasona 8 mg com um grupo placebo, em 50 voluntários. As medicações foram fornecidas por via oral 2 horas antes da cirurgia, os pacientes foram submetidos as cirurgias sob anestesia geral e como parte da medicação analgésica pré-anestésica receberam morfina 20 mg (mulheres) e 30 mg (homens), os pacientes não receberam anestésico local. A EVA foi aplicada assim que os pacientes acordaram da anestesia geral, 4 horas e 16 horas após o procedimento cirúrgico. A abertura bucal foi mensurada apenas no primeiro dia após a cirurgia (distância interincisal) e o edema foi avaliado de acordo com um único observador que o classificou em leve, moderado ou severo. Como medicação de escape foi utilizada a morfina 10 mg por via intramuscular (IM) para dores severas ou aspirina por via oral (VO) para dores leves a moderadas. Os voluntários do grupo da dexametasona apresentaram valores significativamente menores na escala de dor nas 4 horas após a cirurgia e o edema apresentou-se na maioria dos pacientes como leve quando comparado ao grupo placebo que mostrou a maioria dos pacientes com edema severo, no entanto, com relação à limitação de abertura de boca não houve diferenças entre os grupos.

Em ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado, Dionne et al. (2003) compararam a dexametasona (4 mg) a placebo, administrados por via oral 12 horas e 1 hora antes da remoção de terceiros molares, seguida da administração pós-operatória de

cetorolaco de trometamol 30 mg, por via intravenosa, em ambos grupos. Os autores mediram os elementos da inflamação (prostanóides) no sítio da lesão, por meio da técnica da microdiálise, e a dor após as cirurgias. Concluíram que, a dexametasona reduziu os elementos da inflamação no sítio cirúrgico (prostaglandinas e tromboxanos) sem evidenciar qualquer efeito sobre a dor pós-operatória. No entanto, o cetorolaco de trometamol diminuiu significativamente a dor, e também os níveis de prostaglandina e tromboxano no local da cirurgia. Nessa dose, o corticóide não suprimiu a liberação de prostaglandinas suficientemente para atenuar a sensibilização dos nociceptores periféricos depois da lesão tecidual.

Laureano-Filho et al. (2008) com o objetivo de avaliar o efeito anti-inflamatório das concentrações de 8 mg e 4 mg de dexametasona na diminuição do edema, limitação da abertura bucal e dor após exodontia de terceiros molares inferiores, realizaram um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, com 30 pacientes, sem quaisquer problemas sistêmicos ou locais, com necessidade de exodontia dos terceiros molares inferiores retidos em posição similar. As medicações foram administradas 1 hora antes da cirurgia. A dor pós-operatória foi avaliada usando a EVA; a diminuição do edema foi averiguada por meio da variação entre os pontos de referência na face e a limitação da abertura bucal foi analisada por meio da mensuração da distância interincisal. Todas as medidas foram obtidas antes da cirurgia, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. Os resultados mostraram que a dexametasona de 8 mg promoveu maior redução dos sintomas na diminuição do edema e limitação da abertura bucal nas 48 horas pós-operatórias, enquanto para a variável dor não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Em uma meta-análise para medir os efeitos dos corticoides sobre edema, limitação da abertura bucal e dor após exodontias de terceiros molares, Markiewicz et al. (2008) dividiram os períodos pós-operatórios em precoces (de 1 a 3 dias) e tardios (de 4 a 7 dias) e avaliaram estas 3 variáveis nos artigos para esses períodos. Verificaram que 12 artigos atenderam os critérios de inclusão que foram estabelecidos, e concluíram que a administração de corticoides produziu um efeito médio a moderado na redução dos sintomas inflamatórios pós-cirúrgicos, principalmente na redução do edema e limitação da abertura bucal quando comparados aos controles. Com relação à dor, devido ao limitado número de experimentos clínicos que atenderam às especificações da meta-análise, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Alcântara et al., em 2014, compararam o efeito da dexametasona 8 mg e com a metilprednisolona 40 mg no controle de dor, edema e trismo após a exodontia de terceiros molares inferiores retidos. Dezesesseis pacientes saudáveis com idade média de 20,3 anos receberam uma única dose por via oral 1 h antes de cada procedimento cirúrgico (lado esquerdo e direito). Às 24, 48 e 72 h e 7 dias após a cirurgia, o edema foi determinado usando medidas lineares no rosto e o trismo foi determinado pela abertura máxima da boca. A dor pós-operatória foi auto-registrada pelos pacientes usando uma EVA em intervalos de 8 h por um período de 72 h. A dexametasona controlou o edema melhor do que a metilprednisolona em todas as avaliações pós-operatórias ($p < 0,02$) e levou a maior abertura da boca 48 h após a cirurgia ($p = 0,029$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos em relação à dor. A dexametasona 8 mg utilizada de forma preemptiva demonstrou melhor controle no edema e abertura bucal em comparação com metilprednisolona 40 mg, sem diferenças entre fármacos quanto ao controle da dor.

Recentemente, Lima et al. (2017) compararam o efeito da dexametasona 8 mg e do diclofenaco sódico 50 mg associado à codeína 50 mg, no controle da dor, edema e trismo após a extração de terceiros molares impactados. Quinze pacientes saudáveis com idade média de 22,8 anos, receberam uma única dose oral de um dos medicamentos mencionados 1 hora antes de cada procedimento cirúrgico. Às 24, 48 e 72 horas após a cirurgia, o edema foi determinado pelo uso de medidas lineares no rosto e o trismo foi determinado pela abertura máxima da boca. A dor pós-operatória foi auto-registrada pelos pacientes usando uma escala de classificação numérica em intervalos de 24 horas por um período de 72 horas. A dor ($p = 0,016$) e o edema ($p = 0,08$) foram controladas pela dexametasona em 48 horas melhor que o diclofenaco sódico associado à codeína. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos quanto ao trismo e consumo de analgésicos de escape (paracetamol). Os resultados deste estudo sugerem que a administração prévia de dexametasona 8 mg, mostrou melhor controle de dor e edema em exodontias bilaterais de terceiros molares inferiores retidos.

2.1.2 Ibuprofeno

O ibuprofeno tem ação farmacológica de um agente anti-inflamatório não-esteróide e possui atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Age, provavelmente, inibindo a síntese de prostaglandinas. Quanto às suas propriedades farmacocinéticas, o ibuprofeno é absorvido do trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1-2 horas após a ingestão. Ele é rapidamente excretado na urina principalmente como metabólito e seus conjugados. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida plasmática (tempo no qual a concentração de sua ação no plasma decresce para a metade de sua quantidade original) de 1,8 a 2 horas. O ibuprofeno é rapidamente metabolizado e eliminado pela urina; a excreção é praticamente completa 24 horas após a última dose (ANVISA, 2008).

O ibuprofeno é o anti-inflamatório mais relatado na literatura americana, é um fármaco proveniente do ácido propiônico cuja aplicação também é indicada no controle da dor em cirurgias bucomaxilofaciais. É administrado por via oral, em doses de 300 a 600 mg, a cada 6 ou 8 horas, preferencialmente após as refeições. Tem início de ação 30 minutos após administração, leva 1 a 2 horas para ser absorvido por via oral e possui meia-vida plasmática em torno de 2 horas. O ibuprofeno é amplamente usado em diversos países para o alívio dos sintomas de dor, febre e inflamação. Na prática clínica odontológica é usualmente utilizado no período pós-operatório. De acordo com estudos epidemiológicos, o ibuprofeno apresenta baixo risco gástrico, hepático e de lesão renal em relação a outros anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) com a mesma eficácia analgésica (RAINSFORD, 2009).

No Brasil, o ibuprofeno está integrado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2013), lista elaborada por especialistas observando critérios de eficácia e segurança, entre outros, com base no paradigma da saúde baseada em evidências. E disponibilizado como componente básico da atenção à saúde.

Lau et al. (2009) realizaram um ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego e cruzado comparando o ibuprofeno 400 mg pré e pós-operatoriamente. A intensidade da dor foi avaliada em uma escala categórica de 4 pontos (0 = sem dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada e 3 = dor intensa) às 2, 4, 8, 12 e 24 horas após a cirurgia e o tempo médio para consumo da

primeira medicação analgésica de escape. O ibuprofeno 400 mg foi administrado 1 hora antes das cirurgias ou 1 comprimido 2 horas após a cirurgia, a média de uso da 1ª medicação para analgesia de escape foi de 7,3 horas para o grupo que administrou o ibuprofeno no pré-operatório e 8,3 horas para o grupo o ibuprofeno 2 horas após os procedimentos cirúrgicos, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Este tempo para aparecimento da dor a ponto requerer a medicação analgésica de escape corresponde ao tempo máximo para espera do surgimento da dor após exodontia de terceiros molares, que geralmente é de seis a oito horas pós-operatórias. Os resultados do estudo sugerem que seja administrado de forma preventiva ou pós-operatória, por prolongar ao máximo este período de tempo para o aparecimento da dor. Observamos também que nove pacientes (30%) no grupo pré-operatório e 12 pacientes (40%) no grupo pós-operatório não necessitou de nenhuma medicação analgésica de escape. Este estudo sugeriu que em cerca de 35% dos pacientes após exodontia de terceiro molar, necessitou de apenas 1 comprimido de ibuprofeno administrado por via oral no pré-operatório ou pós-operatório e este único comprimido pôde ser suficiente para controlar a dor. Embora 12 comprimidos de medicação analgésica de escape tenham sido administrados, nenhum dos participantes consumiu mais de oito comprimidos no total.

Bauer et al., em 2012, compararam a analgesia preemptiva da dexametasona e ibuprofeno associados com um grupo placebo e também do ibuprofeno isolado com um grupo placebo, os autores fizeram algumas considerações importantes com relação a farmacocinética dos fármacos a partir do estudo. Relataram que embora as mensurações da dor (EVA) tenham sido medidas desde a primeira hora depois da cirurgia, as medidas foram consideradas relevantes após os fármacos se tornarem semelhantes na corrente sanguínea com a concentração plasmática após 4 a 6 horas da administração inicial. De acordo com critérios relativos à meia-vida plasmática ($T_{1/2}$) do ibuprofeno (1,8 - 2,0 h), eles propuseram que os pacientes do grupo ibuprofeno teria no soro plasmático as mesmas concentrações para ambos grupos experimental e controle (placebo) até as primeiras 10 horas da dose pré-operatória, pois esse tempo (10 horas) seria o resultado de cinco vezes a meia-vida do agente testado quando aproximadamente menos de 5% da concentração plasmática máxima do medicamento ainda permanecem no plasma. Com relação à meia-vida plasmática ($T_{1/2}$) da dexametasona (3,0 - 4,0 h), os pacientes do grupo ibuprofeno e dexametasona não teriam qualquer remanescente do efeito analgésico no controle da dor somente após 15 a 20 horas

da dose pré-operatória. Os autores acreditam que as mensurações para verificação da eficácia da analgesia preemptiva devem ser feitas quando não houver mais na corrente sanguínea concentração plasmática sérica do AINE administrado preemptivamente, com intuito de alcançar dos indivíduos a mais real e fiel eficácia da analgesia preemptiva. Quanto à quantidade total de consumo de analgésicos de escape, tais dados devem ser considerados com relação aos efeitos farmacológicos da intervenção preemptiva inicial, ou seja, quanto ao período inicial do efeito do fármaco e sua eliminação do organismo. No consumo total de analgésicos (calculado no início do período pós-operatório quando o efeito analgésico da medicação é esperada) não deve ser usada para medir a efetividade máxima da analgesia preemptiva, os autores justificam que a efetividade máxima da intervenção preemptiva é mascarada pela ação analgésica inicial do ibuprofeno, embora a dor tenha sido medida desde a primeira hora após a cirurgia. O consumo de analgésicos de escape neste estudo, após 9 horas da cirurgia, seria mais fiel entre os grupos, porém na comparação entre o placebo e o ibuprofeno após este período não houve diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos, porém no grupo Ibuprofeno + dexametasona associados, a dor pós-operatória após 9 horas da cirurgia foi menor que no grupo do ibuprofeno isolado, os resultados só foram considerados relevantes depois que as drogas se tornaram semelhantes na concentração plasmática e os autores finalmente consideraram que seriam após 6 h da cirurgia.

Aznar-Arasa et al. (2012) utilizaram ibuprofeno 600 mg 1 hora antes da cirurgia e placebo no pós-operatório imediato e no outro grupo, exatamente ao contrário, administraram placebo antes e ibuprofeno no pós-operatório imediato, e para ambos os grupos os pacientes receberam 1 comprimido de ibuprofeno 600 mg de 8 em 8 horas por 5 dias, a contar do início da cirurgia. Os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para avaliação da dor. Com relação consumo da medicação analgésica de escape, para o grupo em que foi feito ibuprofeno 600 mg antes da cirurgia, contudo, houve um ligeiro aumento no consumo de analgésicos principalmente no segundo dia pós-operatório, como medicação de escape, porém não estatisticamente significativo.

Conforme Hodkinson et al. (2015) agentes não opióides, tais como os AINE's, são a classe mais comumente usada de analgésicos. Evidências crescentes sugerem que as ciclo-oxigenases (COX) são inibidas tanto em locais periféricos quanto no sistema nervoso central

(SNC) e podem contribuir para os efeitos anti-hiperalgésicos dos AINE's, com o efeito clínico predominante sendo mediado no SNC. Neste estudo, os autores examinaram a resposta cerebral para ibuprofeno em estados pré-cirúrgicos e pós-cirúrgicos, objetivando a interação analgésica do fármaco entre o transcirúrgico e tratamento pós-operatório. O modelo estabelecido para avaliação da dor foi o das exodontias de terceiros molares inferiores junto também do modelo de imagem (*scanner*) para rotulagem quantitativa do fluxo arterial (ASL) para medir as mudanças da atividade neural tônica em curso. Concomitante, aos *scanners* ASL, mensuramos a EVA no momento da utilização do *scanner* para avaliar a experiência subjetiva da dor. Esta nova metodologia foi incorporada a um projeto randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com um método aberto de administração dos fármacos. Os autores encontraram que independente de sua ação antinociceptiva, o ibuprofeno não tem efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral regional em condições livres de dor (pré-cirúrgicos). No entanto, no estado pós-cirúrgico, observou-se aumento da ativação de circuitos moduladores cerebrais (de cima para baixo), que foi acompanhada por reduções desses circuitos nas áreas envolvidas por causa da dor em curso. Os resultados demonstraram que o ibuprofeno tem uma resposta analgésica mensurável no cérebro humano, com os efeitos de alívio da dor subjetivos refletidos em duas redes cerebrais distintas. A ativação observada dos circuitos moduladores descendentes garantem uma investigação mais aprofundada, pois isso pode fornecer novos *insights* sobre os mecanismos inibitórios da analgesia que possam ser exploradas para melhorar a segurança e eficácia no tratamento da dor.

Christensen et al. (2016) encontraram em seu estudo que o ibuprofeno 600 mg [liberação prolongada 400 mg (ER) quanto ao de liberação imediata 200 mg (IR)] foi eficaz e seguro após doses únicas e múltiplas. Para isto, os autores realizaram 2 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por grupo placebo. Os pacientes que apresentavam dor moderada a grave após exodontia dos terceiros molares foram selecionados, um grupo recebeu uma única dose de ibuprofeno 600 mg de IR / ER, outro grupo naproxeno sódico 220 mg e outro grupo placebo (Estudo 1 - todos uma única dose) ou 4 doses de ibuprofeno de 600 mg de IR / ER ou placebo (Estudo 2 – doses múltiplas) por 2 dias de 12 em 12 horas. Ibuprofeno IR / ER forneceu um rápido início da analgesia e uma duração de 12 horas de efeito e foi seguro e bem tolerado, com uma dose de 12 em 12 horas com a duração de 2 dias. A análise estatística *post hoc* sugeriu que o ibuprofeno IR / ER (dose única) forneceu início mais rápido

da analgesia e uma duração superior de efeito em comparação com uma única dose de naproxeno sódico 220 mg. Assim, ibuprofeno IR / ER forneceu uma ação prolongada e o benefício de alívio da dor rápida que se manteve ao longo do tempo, além da conveniência de dosagens menos frequentes nos pacientes com dor persistente.

Silva de Oliveira et al., em 2016, realizaram um estudo a fim de comparar a eficácia do ibuprofeno (IBU) e etodolaco (ETO) para controlar a dor, edema e trismo após a exodontia dos terceiros molares inferiores. Vinte adultos jovens com 2 molares inferiores impactados (em posições semelhantes) foram selecionados para o estudo. Foram distribuídos aleatoriamente para o grupo IBU (600 mg 3 vezes ao dia durante 3 dias) ou para o grupo de ETO (300 mg 3 vezes ao dia durante 3 dias). Os fármacos foram administrados imediatamente após o procedimento cirúrgico. Durante os primeiros 2 dias após a exodontia, o edema foi mais pronunciado no grupo IBU do que no grupo de ETO ($p=0,033$). Sete dias após a cirurgia, não houve diferença no grau de edema entre os grupos. Nos 2 e 7 dias pós-operatórios, a abertura da boca foi significativamente mais reduzida no grupo IBU do que no grupo de ETO ($P<0,05$). Após as primeiras 6 horas, o grupo ETO teve alívio mais eficaz da dor ($P<0,05$), mas após este período, ambos os grupos relataram graus semelhantes de alívio da dor. Comparado com o grupo IBU, o grupo ETO teve uma menor necessidade de administração de analgésicos de escape adicionais. Após a exodontia dos terceiros molares inferiores retidos, o edema, o trismo e a dor foram mais eficazmente controlada com etodolaco do que com ibuprofeno.

2.1.3 Midazolam

O Midazolam foi sintetizado em 1975, e inicialmente empregado como hipnótico (indução do sono fisiológico). Passou a ser usado na sedação pré-cirúrgica ou previamente a procedimentos diagnósticos curtos, como a broncoscopia, gastroscopia, cateterismo cardíaco, como também na indução da anestesia geral. Quando administrado por via oral, o midazolam é rapidamente absorvido, atingindo sua concentração máxima após 30 minutos, com uma duração de efeito de aproximadamente 2 a 4 horas (DIONNE, 1998). O seu início de ação ocorre com 2 a 3 minutos da administração intravenosa e a duração depende da dose utilizada (LOEFFLER, 1992).

As doses empregadas na sedação pré-operatória em Odontologia variam de 7,5 a 15mg em adultos (LANZ et al., 1987) e de 0,2 a 0,6 mg/kg em crianças por via oral (SINGH et al., 2002; KOGAN et al., 2002). O uso de certos medicamentos em Odontologia, como os benzodiazepínicos, é regulamentado no Brasil pela portaria 344/98 de 12 de maio de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. A prescrição desses medicamentos deve ser acompanhada da Notificação da Receita que é um documento que autoriza a dispensação de vários tipos de drogas, como o diazepam e o midazolam, que se encontram na Lista de Substâncias Psicotrópicas (B-1) dessa portaria (ANDRADE, 2014).

O Midazolam comporta-se como todos os benzodiazepínicos quanto aos seus efeitos sobre os receptores gabaérgicos. Estes são considerados inibitórios no sistema nervoso central. Quando comparado ao Diazepam a sua potência chega a ser de 3 a 4 vezes maior e seu efeito hipnótico do midazolam está relacionado ao acúmulo do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) A sua curta duração de sua ação deve-se a seu rápido metabolismo e velocidade de eliminação por via renal. Os possíveis efeitos adversos estão relacionados à superdosagem e incluem fadiga, ataxia, amnésia e depressão respiratória (ZAKKO et al., 1999). O mecanismo de ação ocorre pela ativação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, que leva o aumento da condutância aos cloretos e, conseqüentemente, hiperpolarização neuronal, produzindo ansiólise e efeito anticonvulsivante. Não está claro se os efeitos sedativo e hipnótico são produzidos por interação com este mesmo receptor (GAN, 2006).

Os efeitos hemodinâmicos do midazolam relacionam-se à dose, mas aparentemente existe um nível plasmático, acima do qual, uma administração adicional não resulta em respostas progressivamente mais pronunciadas. Por outro lado, o midazolam, quando administrado em pacientes críticos, pode trazer instabilidade hemodinâmica. A explicação para este efeito parece estar relacionada à depressão direta do miocárdio por efeito inotrópico e cronotrópico negativo do fármaco, e também pela diminuição da atividade simpática do SNA reduzindo a liberação de catecolaminas (HIDAKA et al., 2005).

Este medicamento tem ação no sistema nervoso central (SNC), ligando-se a unidades específicas dos receptores para o ácido gama-aminobutírico (GABA), potencializando os efeitos do GABA, resultando numa hiperpolarização neuronal prolongada com rápida inibição ou atenuação da transmissão dos impulsos nervosos causando o efeito sedativo (DIONNE 1998; DONALDSON et al., 2007).

Os benzodiazepínicos parecem facilitar a ação do ácido gama aminobutírico (GABA) ou interferirem na atividade da serotonina, em determinados locais do sistema nervoso central, indicando que, o GABA, seja o principal medidor da regulação da ansiedade. Ele está presente em quase todas as regiões do cérebro e varia sua concentração conforme a região. Cerca de 30% dos neurônios são liberadores de GABA. O bloqueio da sua atividade ou a inibição de sua produção pode provocar intensa estimulação do sistema nervoso central, causando sérias convulsões. O efeito ansiolítico então ocorre devido ao aumento da atividade do GABA em locais que compõem o sistema límbico que, junto com o hipotálamo são responsáveis pelas emoções dos indivíduos (GAN, 2006).

As moléculas de benzodiazepínicos ligam-se as subunidades específicas dos receptores GABA inibitório que encontramos no SNC potencializando a sua ação sobre o canal de cloro acoplado. Quando o receptor GABA é ativado pelo Midazolam, aumenta a frequência de abertura dos canais de cloreto, aumentando a entrada deste íon na célula nervosa, gerando, assim, um estado de hiperpolarização na membrana celular que reduz a transmissão de impulsos, em consequência, produz os efeitos ansiolíticos e sedativos, diminuindo a ansiedade (RANALI et al., 2005).

O midazolam comprimidos de 7,5 mg e 15 mg é medicamento de uso adulto, indicado para tratamento de curta duração de insônia. Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo a extremo desconforto, é grave ou incapacitante. A

sedação, antecedendo procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos está indicada. Para o tratamento de insônia, a dose de midazolam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral no momento de deitar. A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (MONTI, 1993).

Para Ramos et al., (2009) devido à sua ampla variação de velocidade de início e duração e de ação, cada benzodiazepínico tem uma farmacocinética diferente. Depois de ingeridos, a maioria dos benzodiazepínicos é absorvida e liga-se altamente às proteínas plasmáticas, o que pode potencializar interações medicamentosas. A biodisponibilidade reduzida por via oral indica um intenso metabolismo de primeira passagem quando essa via é utilizada. Metabolismo de primeira-passagem (ou eliminação pré-sistêmica) se refere à possibilidade da droga, antes de cair na circulação sistêmica, sofrer, pelo menos parcialmente, ações metabólicas pelo epitélio intestinal e pelo fígado.

Em virtude do metabolismo de 1ª passagem, alguns medicamentos ou alimentos podem aumentar a concentração plasmática do midazolam quando utilizados concomitantemente com inibidores do citocromo CYP3A4, potencializando seus efeitos sedativos. São inibidores do CYP3A4 e alteram a concentração plasmática (C_{máx}) do midazolam oral em adultos: Eritromicina 500 mg, 3 vezes ao dia com aumento de 170 – 171% na concentração plasmática do midazolam; Claritromicina: o uso concomitante de claritromicina e midazolam, promove aumento da concentração plasmática do midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida. Cimetidina 800 - 1200 mg, até 4 vezes ao dia em doses fracionadas, aumentam de 6 – 138%; Diltiazem 60 mg, 3 vezes ao dia, aumentam 105%; Fluconazol 200 mg, 4 vezes ao dia, aumentam 150%; Suco de frutas cítricas, 200 ml, aumentam 56%; Itraconazol 100 - 200 mg, 4 vezes ao dia, aumentam de 80 – 240%, Cetoconazol 400 mg, 4 vezes ao dia, aumento de até 309%; Ranitidina 150 mg, 2 a 3 vezes ao dia, aumentam de 15 – 67%; Roxitromicina 300 mg, 4 vezes ao dia, aumentam de 37%; e o Verapamil 80 mg, 3 vezes ao dia, aumentam até de 97% a concentração plasmática do Midazolam por via oral. Então os bloqueadores do canal de cálcio, Verapamil e o Diltiazem, aumentam a concentração plasmática de midazolam oral em três e quatro vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41% e 49%, respectivamente. O Ácido valpróico que desloca o midazolam dos seus sítios de ligação com as proteínas plasmáticas pelo ácido valpróico e

podem aumentar a resposta a midazolam, e, por isso, deve-se tomar cuidado para ajustar a dose de midazolam para pacientes com epilepsia (RAMOS et al., 2009).

Por outro lado, alguns medicamentos podem funcionar como indutores enzimáticos do citocromo CYP3A4, reduzindo a concentração plasmática do midazolam. São eles: carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. Efavirenz: aumento de cinco vezes na relação de CYP3A, gerando o metabólito α -hidroximidazolam a partir do midazolam confirmando o efeito de indução do citocromo CYP3A. Extrato de equinacea purpúrea: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso (IV) em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida em cerca de 42%. Erva-de-são-joão: reduz a concentração plasmática de midazolam de 20% a 40%, associada à redução da meia-vida de 15% a 17%. Absorção após administração oral midazolam é absorvido rápida e completamente após administração oral. Depois da administração do comprimido de 15 mg, concentrações plasmáticas máximas de 70 a 120 ng/mL são atingidas em uma hora. Alimentos prolongam em cerca de uma hora o tempo até a concentração máxima, apontando para redução na velocidade de absorção do midazolam. Sua meia-vida de absorção é de 5 a 20 minutos. Em razão de substancial eliminação pré-sistêmica, sua biodisponibilidade absoluta é de 30% a 50%. A farmacocinética de midazolam é linear com doses orais entre 7,5 e 15 mg (ANVISA, 2008).

Fármacos que são altamente lipossolúveis, como os benzodiazepínicos e anestésicos gerais, são amplamente distribuídos e redistribuídos para o tecido adiposo, com prolongamento do tempo de eliminação (CHEYMOL, 1993; CHACON et al., 2004). Em obesos, não há modificações quanto à absorção do fármaco, entretanto, ocorrem alterações na via de eliminação. Por isso, benzodiazepínicos, que são altamente lipossolúveis, acumulam-se nos tecidos adiposos e podem ser lançados novamente à corrente sanguínea causando efeitos de “ressaca” (ressedação do paciente). Em procedimentos odontológicos em pacientes obesos que necessitem, apenas, de sedação consciente, é indicado um benzodiazepínico de curta duração de ação. O diazepam tem essa desvantagem em relação ao midazolam, que, além de ter uma meia-vida prolongada, é redistribuído em grande quantidade para o tecido adiposo (CHACON et al., 2004).

Os benzodiazepínicos têm como efeitos característicos: redução da ansiedade, sedação e indução do sono, redução do tônus muscular e da coordenação motora e efeitos anticonvulsivantes, efeitos hipnóticos e amnésia anterógrada, caracterizada pelo esquecimento de fatos ocorridos durante o tratamento odontológico. Além disso, podem causar os chamados efeitos paradoxais, que consiste em o paciente apresentar-se excessivamente excitado, desinibido e desorientado ao invés da tranquilização e sedação esperada. Os efeitos colaterais dessas drogas são de baixa ocorrência, entre eles estão à sonolência, sedação excessiva, perturbação da coordenação motora, confusão e perda transitória de memória. Embora para a maioria dos pacientes esses sintomas sejam suaves, estes devem ser alertados para não se envolverem em tarefas que gerem riscos como, por exemplo, dirigir ou operar máquinas (RANALI et al., 2005; COGO et al., 2006).

Existem quatro estágios de depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), são eles: 1º diminuição da ansiedade, também chamada de “ansiólise”, estado farmacológico induzido no qual o indivíduo responde normalmente aos comandos verbais, embora a função cognitiva e a coordenação motora possam ser afetadas, a ventilatória e a cardíaca permanecem inalteradas; 2º a sedação consciente mínima, estado controlado de diminuição da consciência que permite a manutenção de reflexos protetores, como deglutição e tosse, e mantém as vias aéreas independentes e contínuas, permitindo a resposta apropriada aos estímulos físicos e verbais e, por isso, o paciente é facilmente despertado; 3º a sedação moderada a profunda, estado de diminuição da consciência no qual o paciente não é despertado facilmente, podendo vir acompanhado de perda parcial ou total de reflexos protetores e da capacidade de responder a estímulos físicos ou comandos verbais e o 4º estágio da anestesia geral, estado induzido de inconsciência acompanhada de perda parcial ou total de reflexos protetores e inabilidade em manter as vias aéreas independentes (ADA,1999).

O midazolam é um dos benzodiazepínicos mais empregados na clínica odontológica em procedimentos curtos. Por via oral pode ser utilizado em doses de 7,5 a 15 mg, trinta minutos antes do procedimento. A característica principal do midazolam é o efeito amnésico, que diminui lentamente com o tempo (COGO et al., 2006).

Entre 2002 a 2008, Ramos et al. (2009) realizaram um estudo retrospectivo com duzentos e cinquenta e oito pacientes com indicação para procedimentos cirúrgicos dentro da cavidade oral e que foram operados em um serviço odontológico privado, em Salvador, BA,

e sendo sedados com midazolam 7,5 mg ou 15 mg. Os pacientes foram operados com sedação consciente mínima, sendo 149 mulheres e 109 homens, sob anestesia local. Durante a realização dos procedimentos cirúrgicos os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso, pressão arterial e frequência cardíaca periférica. Foram registrados os seguintes dados: sexo, idade, tipo de procedimento, transtornos pós-operatórios e nível de percepção do paciente em relação ao procedimento cirúrgico com sedação. O estudo mostrou que a idade é um fator importante com relação ao aumento da sensibilidade à sedação com o avançar da mesma. A tolerabilidade do tratamento foi considerada muito boa, embora, tenham sido registradas reações como: enjôo (6,59%), cefaleia (2,32%), insônia (3,49%), desmaio (0,38%) e vômito (3,10%), mesmo assim 95,35% dos pacientes fariam novamente o tratamento sob sedação consciente mínima. O vômito ocorreu em 3,10% dos casos, por isso o esvaziamento gástrico consiste num fator de proteção contra a aspiração do conteúdo gástrico numa eventual êmese. Os dados dessa casuística demonstram que embora não frequentes os mesmos tendem a ocorrer e deve-se estar vigilante para eventuais complicações do episódio. Para indivíduos acima de 3 anos, recomenda-se um jejum de alimentos sólidos e lácteos de 8 horas, sendo que a ingestão de líquidos claros deve se limitar a 2 horas antes do procedimento.

O midazolam apresenta as seguintes características farmacológicas: início de ação rápida e meia vida curta. Ele produz efeitos ansiolíticos, hipnóticos e amnésicos. O midazolam por via oral apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 94% a 97%, atinge o pico plasmático em 0 h 32 min a 1 h 52 min, apresenta uma meia-vida de 1 h 7 min a 4 h. O tempo de pico plasmático sugere que ele seja administrado por via oral, 30 a 45 minutos antes do procedimento. O midazolam comporta-se como todos os benzodiazepínicos, quanto aos seus efeitos, sobre os receptores gabaérgicos. As doses variam muito na literatura. Alguns trabalhos testaram as doses de 0,2 mg/kg e 0,5 mg/kg por via oral e concluíram que uma dose maior produziu maior efeito amnésico (SINGH et al., 2002).

O midazolam por via oral é bem tolerado, mas não desprovido de reações adversas, como a depressão respiratória, a depender da dose empregada. O flumazenil é um antagonista específico dos benzodiazepínicos, pode ser usado como um reversor durante um quadro de depressão respiratória ou intoxicação, embora o mesmo não tenha revertido todos os aspectos da sedação consciente com midazolam, principalmente a atividade psicomotora

e a atenção. Um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento, sua administração deve ser realizada apenas por médicos ou médicos especialistas em anestesiologia. Este fármaco está apenas disponível por via endovenosa (0,1 mg/ml) e tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Em anestesiologia é comumente utilizado para o encerramento de uma anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos em pacientes hospitalizados e para neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos usados em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambatório. A dose inicial recomendada é de 0,2 mg, administrada por via intravenosa (IV), em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada (ANVISA, 2008).

Alguns trabalhos indicam que o midazolam não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos, não deve ser usado no primeiro trimestre de gestação, a não ser que seja considerado absolutamente necessário (RAMOS et al., 2009).

Os recursos de monitoramento são essenciais para a prevenção de incidentes graves com drogas sedativas. O tipo de monitoramento varia de acordo com a profundidade de sedação. Na sedação consciente por realizada por dentistas, as diretrizes da Sociedade Americana de Anestesiologistas e as diretrizes da Associação Americana de Odontologia (ADA) (BY NON-ANESTHESIOLOGISTS, 2002) recomendam: - Saturação de oxigênio com oxímetro de pulso; - Frequência cardíaca; - Nível de consciência; - Pressão sanguínea; - Frequência respiratória. A frequência respiratória é de suma importância e não convém substituir a mesma pela oximetria de pulso, pois um paciente com suplementação contínua de oxigênio pode aumentar os valores de saturação deste, estando em hipoventilação, onde ocorre retenção de dióxido de carbono (hipercapnia) não detectada. O esvaziamento gástrico consiste num fator de proteção contra a aspiração do conteúdo gástrico numa eventual êmese. Os dados dessa casuística demonstram que embora não frequentes os mesmos tendem a ocorrer e deve-se estar vigilante para eventuais complicações do episódio. Para indivíduos acima de 3 anos, recomenda-se um jejum de alimentos sólidos e lácteos de 8 horas,

sendo que a ingestão de líquidos claros deve se limitar a 2 horas antes do procedimento (PÉREZ et al., 2001).

Os pacientes que recebem sedação oral devem ser monitorados antes, durante e após o procedimento. O monitoramento deve ser contínuo durante o procedimento odontológico e até o momento da alta. Durante o procedimento, deve ser monitorado os sinais vitais como alterações na saturação de oxigênio, frequência cardíaca e pressão arterial sanguínea. O equipamento de monitoramento do tipo hospitalar não é necessário, mas o monitoramento contínuo com oxímetro de pulso, frequência cardíaca e pressão arterial são obrigatórios. O oxímetro de pulso mede a saturação de oxigênio e fornece o estado respiratório do paciente enquanto está sedado. O resultado adverso mais comum e mais grave da sedação consciente é algum comprometimento respiratório e suas consequências relacionadas. Portanto, é imperativo que se preste atenção especial às vias aéreas. Qualquer diminuição na oximetria de pulso abaixo de 96% deve ser imediatamente notada como uma dessaturação (definida como uma leitura de oxímetro de pulso de SpO2 inferior a 95% quando o paciente está em repouso). Uma apneia por sedação oral raramente é vista dentro de dosagem adequada, recomendada e normal, por isso, na ausência de obstrução das vias aéreas, quando ocorre, é facilmente gerenciada com estimulação, ventilação por pressão positiva e administração suplementar de oxigênio (2L/min). A sedação oral destina-se a produzir apenas um nível de consciência minimamente deprimido, e esse nível de consciência deve ser monitorado continuamente. Respostas aos comandos verbais durante o procedimento servem de guia para o nível de consciência. Um nível apropriado de consciência implica que o paciente pode controlar suas próprias vias aéreas e respire fundo, conforme necessário. Após administração da medicação sedativa, a resposta do paciente aos comandos verbais pode apresentar-se com uma voz de pronúncias atrasadas e são frequentemente lentas ou arrastadas. Às vezes, uma leve estimulação tátil (na glabella) pode ser necessária para chamar a atenção do paciente. No entanto, uma vez despertado consegue responder adequadamente aos comandos verbais. O nível de consciência deve ser avaliado a cada 15 minutos (OGLE, HERTZ; 2012).

2.2 Analgesia preemptiva

O conceito de analgesia preemptiva, analgesia antes da intervenção, está bem estabelecido, visto que pode diminuir potencialmente a indução da sensibilização central por bloqueio dos nociceptores periféricos e centrais e conseqüentemente, prevenir a produção dos mediadores da dor no trauma tecidual (KACZMARZYK et al., 2010).

A analgesia preemptiva - do latim *praemare emptione*, comparar primeiro - tem como objetivo prevenir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos. A sensibilização central, quando estabelecida, é difícil de suprimir, prejudicando o controle da dor (KELLY et al., 2001). A analgesia preemptiva é, portanto, uma das estratégias para se obter analgesia pós-operatória eficiente.

Ao bloquear, antes da ocorrência do estímulo nocivo, a condução nervosa aferente, pode-se eliminar ou reduzir a hiperexcitabilidade neuronal; essa prática tem sido, para muitos autores (KISSIN, 2000), animadora na redução da intensidade e duração da dor pós-operatória e justifica o termo “preemptiva”, isto é, a analgesia que precede o estímulo doloroso.

Analgesia preemptiva é conceituada, atualmente como a prevenção da nocicepção que evita o processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias, estabelecendo um nível efetivo de analgesia, promovendo a inibição dos mediadores inflamatórios e bloqueio dos impulsos nociceptivos. Trata-se do tratamento precoce da dor, ou seja, antes mesmo que ocorra a lesão tecidual, e tem sido amplamente estudada e utilizada em medicina humana com o objetivo de reduzir a dor pós-operatória, que produz efeitos sistêmicos indesejados e retarda a recuperação do paciente. Quando os mecanismos nociceptivos não são inibidos, pode ocorrer a sensibilização periférica e em seguida a sensibilização central. A sensibilização periférica ocorre após a lesão tissular que, por consequência, inicia um processo inflamatório e ativação dos nociceptores. Quando os nociceptores são ativados, ocorre diminuição do limiar de resposta a estímulos supralimiais fazendo com que estímulos de baixa intensidade sejam percebidos como dolorosos. Um maior número de estímulos passa a produzir resposta nociceptiva, e este aumento de atividade no Sistema Nervoso Central (SNC) propicia o desenvolvimento dessensibilização central, que é produzida por uma alteração na

excitabilidade de neurônios da medula espinhal resultando em hiperalgesia e alodinia (MCQUAY, 1992).

O estímulo doloroso pode ser prevenido ou controlado por meio da analgesia preemptiva, preventiva ou perioperatória. Ao contrário da analgesia preemptiva, a analgesia preventiva, é caracterizada pela administração do analgésico logo após a intervenção cirúrgica e visa impedir o surgimento ou diminuir a intensidade da dor. Na analgesia preventiva, o regime analgésico é introduzido imediatamente após a intervenção que gerou o trauma cirúrgico, porém antes da sensibilidade dolorosa se manifestar por parte do paciente (POGATZKI-ZAHN; ZAHN, 2006). Quando é instituído este regime de analgesia preventiva e, portanto, após o estímulo nociceptivo, a hipersensibilidade é interrompida por um breve momento e retomada quase que de imediato, sendo mantida ao longo do período pós-operatório.

Já a analgesia perioperatória é definida como todo regime analgésico antes e após a lesão tecidual. Por sua vez, a analgesia perioperatória consiste na associação dos dois regimes supracitados, isto é, introduzido antes da cirurgia e mantido no período pós-operatório imediato, promovendo uma maior cobertura analgésica no período pré-, trans- e pós-cirúrgico, podendo ser considerado como forma mais adequada de tratamento analgésico caracterizado pela ausência do fenômeno de hipersensibilidade (WOOLF; CHONG, 1993) (ANEXO A, Figura 1, p. 222).

Para definir analgesia preemptiva neste contexto, é necessário observar 3 parâmetros: estabelecimento de um nível de efetividade analgésica pós-operatória; conhecimento da condição dos mediadores anti-inflamatórios que podem ser inibidos no período pós-operatório e a garantia de que a lesão tecidual associada com a inflamação pós-operatória será suficiente para anti-inflamatório (KELLY et al., 2001).

A controvérsia sobre a analgesia preemptiva continuam presentes na literatura, com estudos que apoiam e outros refutam sua eficácia. O momento das intervenções analgésica e a presença de grupo controle por placebo podem ter um impacto significativo na interpretação dos resultados e podem levar à uma conclusão prematura de que a analgesia preemptiva é de utilidade clínica limitada. É necessária uma revisão da literatura recente utilizando definições rigorosas de analgesia preemptiva e preventiva, a fim de esclarecer essa questão de forma mais ampla acerca dos benefícios da analgesia perioperatória. Um total de

27 estudos, publicados de abril de 2001 a abril de 2002, avaliaram a analgesia preemptiva (n=12) e a analgesia preventiva (n=15). A evidência para o benefício da analgesia preventiva foi preponderante, com 60% dos estudos que encontraram redução da dor e/ou consumo de analgésicos, além da duração clínica da ação da intervenção analgésica. A evidência para o benefício da analgesia preemptiva foi menor com 41,7% dos estudos demonstrando que o tratamento terapêutico analgésico pré-incisional (antes do trauma cirúrgico) reduziu a dor e/ou o consumo de analgésicos no pós-operatório. Os estudos que utilizaram modelos de estudos preventivos tiveram maior probabilidade de encontrarem efeitos benéficos com relação a dor pós-operatória do que os preemptivos. A aplicação da analgesia preventiva perioperatória (não necessariamente pré-incisional, antes da injúria tecidual) está associada a uma redução significativa da dor além da maior contribuição com relação a duração clínica de sua ação como agente analgésico, em particular para os antagonistas da ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (ex. quetamina). A definição clássica de analgesia preemptiva deve ser abandonada em favor da analgesia preventiva perioperatória. Isso ampliará o escopo que foca de forma estreita nas intervenções terapêuticas pré-cirúrgicas sobre as pós-cirúrgicas, para uma intervenção terapêutica global que vise realmente minimizar a dor pós-operatória e tudo que essa dor requer de analgesia efetiva para reduzir a sensibilização periférica e central decorrente dos estímulos nocivos pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios (KATZ; MCCARTNEY, 2002)

A sensibilização periférica da via nociceptiva é um resultado da liberação de mediadores inflamatórios no local da injúria. O estímulo elétrico originado pela ação dessas substâncias nos nociceptores é transmitido pela inervação periférica até a medula espinhal. A estimulação repetida dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal promove a sensibilização central. A quantidade de sinais que chegam à medula espinhal causa uma série de alterações nos neurônios do corno dorsal, principalmente com a ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), e com isso a resposta consequente aos estímulos que chegam fica alterada. Os neurônios apresentam-se hipersensíveis mesmo depois que o estímulo nociceptivo termine. A indução da sensibilização central requer um breve, porém intenso período de estimulação do nociceptor, como uma incisão cirúrgica, estímulos intensos provenientes de um nociceptor periférico após trauma tecidual, ou estímulo oriundo de neurônios sensoriais danificados após injúria nervosa. Como resultado deste estímulo, o limiar

de resposta dos neurônios centrais diminui, sua resposta subsequente ao estímulo é amplificada e seus campos receptivos aumentam para recrutar fibras aferentes silenciosas para a transmissão nociceptiva. Ao invés de produzir estímulos nociceptivos normais, estes neurônios modificados distorcem a transmissão do impulso, ocorrendo alodinia e hiperalgesia (SEYMOUR et al., 1985).

2.3 Mecanismos da dor e eficácia analgésica dos AINES

A compreensão básica da fisiopatologia da dor é necessária para que seja instituído um tratamento eficaz e seguro. As fibras nervosas dividem-se em A (alfa, beta, gama e delta), B e C. As fibras nervosas têm diâmetros diferentes e conduzem impulsos sensitivos e motores com diferentes velocidades. As fibras nervosas condutoras são do grupo A (alfa, delta) e C. As fibras mielinizadas A-alfa e A-delta são mielinizadas devido à camada de material isolante que separa as cargas intra e extracelulares e se diferem das fibras C que não são mielinizadas. A condução nas fibras mielinizadas ocorre por meio de saltos de corrente, nodo a nodo, processo determinado *condução saltatória*. Esta forma de condução é muito mais rápida e eficiente do que a empregada nos nervos não-mielinizados, por isso a taxa de condução das fibras mielinizadas está entre 14,8 a 120 m/s enquanto, que nas não-mielinizadas é em torno de 1,2 m/s (KELLY et al., 2001).

Ong et al., em 2007, propuseram que os anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) têm como mecanismo de ação o bloqueio da síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas são obtidas através do metabolismo do ácido araquidônico que se encontra esterificado nos fosfolipídios das membranas celulares. Uma vez liberado pela ação das fosfolipases, o ácido araquidônico será metabolizado através de duas vias enzimáticas distintas: a via das cicloxigenases, que desencadeia a biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese de leucotrienos, lipoxinas e outros compostos. A cicloxigenase é encontrada em 2 isoformas, denominadas de cicloxigenase 1 e cicloxigenase 2. A COX-1 é expressa constitutivamente, ou seja, está presente nas células em condições fisiológicas, principalmente nos vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins. A COX-2 pode ser induzida na presença de interleucina-1, 2 e fator de necrose

tumoral (TNF-alfa), fatores de crescimento e endotoxinas, e é expressa por células envolvidas no processo inflamatório (macrófagos, monócitos), mas pode ser expressa também constitutivamente em algumas regiões. Acredita-se que as prostaglandinas produzidas pela COX-1 participem de funções fisiológicas, como secreção de muco para proteção da mucosa gástrica, homeostasia e manutenção da função renal, enquanto a COX-2 contribui para formação do processo inflamatório e de outras alterações patológicas.

Otonello et al., (1992) realizaram um estudo bioquímico e imunológico com ibuprofeno, e concluíram que o ibuprofeno é anti-inflamatório que também age no processo inibição da agregação de neutrófilos e na sua quimiotaxia e não interferindo somente na cascata da inflamação. Esse AINE não age na produção de neutrófilos e nem na liberação de grânulos oxidantes primários destas células, os resultados deste estudo sugerem que ele atua principalmente nos passos iniciais da resposta de neutrófilos durante a inflamação, ou seja, no recrutamento de células nos locais de tecido inflamado, diminuindo-as e produzindo uma resposta anti-inflamatória eficaz por meio deste mecanismo de atuação sobre o processo inflamatório.

A dor aguda não tratada, persistente e intensa, leva à sensibilização do sistema nervoso central. Essa sensibilização central caracteriza-se pela diminuição do limiar algico, pela expansão do campo receptivo, pelas despolarizações ectópicas espontâneas (decorrentes das alterações de permeabilidade dos canais iônicos) e, principalmente, pela ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na área correspondente ao corno posterior da medula espinhal (CPME), onde os neurônios de 2ª ordem são bombardeados pelos estímulos provenientes da periferia conduzidos pelas fibras C, levando a alterações na modulação da nocicepção. Todas essas alterações centrais provocadas pela dor não tratada vão evoluir para hiperalgesia, cronificação da condição dolorosa e incapacidade funcional do paciente, tornando mais difícil o tratamento da dor (SEYMOUR et al., 1985).

A injúria tecidual aos tecidos ativa o processo inflamatório, os quais produzem uma grande série de mediadores químicos que produzem a dor. Tais mediadores, as prostaglandinas e as bradicininas, causam o aumento da sensibilização e excitação dos nociceptores periféricos. Em condições normais, na ausência de trauma, há uma pequena produção espontânea destes mediadores, fisiologicamente. No processo de injúria tecidual, com a estimulação repetida das fibras-C dos nociceptores periféricos, os aminoácidos

excitatórios, tais como o glutamato e o aspartato, bem como vários peptídeos (incluindo a substância P) aumentam e causam a ativação do receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) do neurônio pós-sináptico de 2ª ordem, pertencente ao corno dorsal da medula espinhal. Isso leva ao aumento da resposta dos neurônios do sistema nervoso central (SNC) e da sensibilização central, os quais são os responsáveis pela prolongada dor pós-cirúrgica de origem odontológica (ONG; SEYMOUR, 2003).

A COX-1 é expressa em muitos órgãos e governa a função homeostática necessária para a manutenção da integridade fisiológica em muitos tecidos, incluindo a proteção gástrica, enquanto a COX-2 é induzida por estímulo inflamatório e é responsável pela inflamação e dor. Todas as tradicionais drogas anti-inflamatórias não-esteroidais inibem a COX-2 bem como a COX-1 e estão associadas com o aumento do risco das complicações gastrointestinais, incluindo hemorragias, perfurações e obstruções do trato gastrointestinal. A capacidade ulcerativa dos tradicionais AINES está associada com a inibição da COX-1 na mucosa gástrica (ONG et al., 2007).

Muitos dos mediadores químicos podem ser bloqueados por analgésicos ou anti-inflamatórios. O efeito analgésico dos AINES é primeiramente o resultado da inibição da síntese das prostaglandinas e bradicininas por meio da inativação das ciclooxygenases. No entanto, os opióides exercem esse efeito pela inibição somente da substância P produzida no sistema nervoso periférico e central. Diante do processo doloroso, uma vez que a sensibilização do SNC é estabelecida, altas doses de analgésicos são requeridas para suprimir a dor (ONG; SEYMOUR, 2008). Para esses autores, a dor moderada a severa ocorre comumente durante as primeiras 12 horas após a cirurgia, mas a dor atinge sua intensidade máxima após 6 horas do procedimento; já o edema tem seu ponto máximo entre 48 e 72 horas depois da intervenção cirúrgica.

Para Andrade (2014), a dor pós-operatória decorrente de procedimentos odontológicos cirúrgicos eletivos ou não, perdura em geral por um período de 24 horas, com o pico de intensidade atingido entre 6 e 8 horas após as cirurgias. Da mesma forma, o edema inflamatório atinge seu ápice após 36 horas do procedimento. Com base neste conceito, a duração do tratamento com os inibidores da ciclooxygenase deve ser estabelecida por um período máximo de 48 horas, ou seja, o profissional deve se preocupar com o dia da intervenção e o dia seguinte à mesma (ANDRADE, 2014).

Em 1986, Jensen et al. compararam 6 métodos de mensuração da intensidade da dor: a escala analógica visual (1), a escala numérica de 101 pontos (2), a escala de 11 pontos em caixa (3), a escala de conduta em 6 pontos (4), a escala verbal de 4 pontos (5) e a escala verbal de 5 pontos (6). Avaliando a dor crônica em 75 pacientes eles observaram que não houve diferença significativa entre as escalas, sendo semelhantes em relação respostas 18 incorretas e validade. Encontraram ainda que a escala analógica visual apresentou maiores problemas de entendimento, principalmente à medida que aumentava a idade dos pacientes. Por outro lado, esta escala tem boa validade, pois, como não é limitada, oferece maior sensibilidade nos resultados. Os autores relatam ainda que, de maneira geral, todas as escalas podem ser consideradas válidas para medir dor, lembrando-se de que esta é uma sensação subjetiva e consequentemente difícil de ser medida.

2.4 Analgesia preemptiva com estudos de anti-inflamatórios

Ustun et al. (2003) compararam os efeitos da administração intravenosa de 1,5 mg/kg e 3 mg/kg de metilprednisolona (IV) na dor, limitação da abertura bucal e edema pós-operatórios de cirurgias de terceiros molares. Vinte e seis pacientes com terceiros molares em posição simétrica foram incluídos nesse estudo cruzado e duplo-cego. As doses foram administradas 1 hora antes da cirurgia. A dor foi determinada pela escala visual analógica. Os pacientes foram mensurados no segundo e sétimo dia pós-operatórios. A droga analgésica de escape foi o acetaminofeno 500 mg. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, sugerindo que não é necessário aumentar as doses de corticoide para mitigar a inflamação pós-operatória, considerando os potenciais efeitos colaterais dos corticoides.

O cetorolaco de trometamol 30 mg IV (grupo 2) teve sua eficácia analgésica comparada com tramadol 50 mg IV (grupo 1), um analgésico de ação central, ambos administrados por via intravenosa no pré-operatório (antes da sedação e anestesia local) de pacientes que seriam submetidos a exodontia de terceiro molar inferior retido. Os autores tiveram por objetivo avaliar a eficácia da analgesia preemptiva do cetorolaco de trometamol, para isso, eles utilizaram a EVA pelo período de 12 horas após a cirurgia, além do tempo para uso da

primeira medicação de analgésica de escape e consumo total de analgésicos por um período de 5 dias pós-operatórios. A medicação analgésica de escape foi o acetaminofeno 1000 mg, para o grupo cetorolaco esta medicação foi utilizada, em média, 9 horas após a cirurgia enquanto que pelo grupo que usou o tramadol esta média foi de 7 horas após a cirurgia. A média do consumo de analgésicos, nos 5 dias pós-operatórios, pelo grupo do cetorolaco foi de 4 comprimidos, no entanto, para o grupo do tramadol esta média foi de 6 comprimidos. Os pacientes não apresentaram efeitos adversos relacionados ao uso do cetorolaco (sangramento) e do tramadol (vômito). Além disso, 43,3% dos pacientes quando questionados sobre o que acharam do tratamento relataram que foi excelente para o grupo do cetorolaco enquanto que para o grupo do tramadol esta porcentagem foi de 23,3%. Os autores, Ong et al. (2005), concluíram que o cetorolaco 30 mg foi mais efetivo que o tramadol 50 mg na prevenção da dor pós-operatória.

Ong et al. (2004b) avaliaram a eficácia da analgesia preemptiva do cetorolaco de trometamol após a extração de terceiros molares. Administraram cetorolaco de trometamol 30 mg, intravenosamente, imediatamente antes da cirurgia e outro grupo logo após o procedimento cirúrgico. Concluíram que a administração de cetorolaco antes da cirurgia produziu uma analgesia pós-operatória de até 8,9 horas após o procedimento cirúrgico, quando os pacientes foram consumir analgésicos de escape (acetaminofeno 1000 mg) para dor pós-operatória, enquanto que, para o outro grupo esta média foi de 6,9 horas para o início de consumo de analgésicos. O grupo que recebeu o cetorolaco preemptivamente utilizou em média 4 comprimidos do analgésico de escape e o que recebeu o cetorolaco após o procedimento cirúrgico teve de fazer uso em média de 6 comprimidos, ambos grupos durante o período de 5 dias. Quando os pacientes foram questionados sobre o que acharam do tratamento, os pacientes do grupo preemptivo relatou como excelente em 46,7%, todavia o outro grupo relatou como excelente em 30%. O uso preemptivo do cetorolaco foi melhor que a sua utilização após o procedimento.

Anti-inflamatórios e analgésicos utilizados no pré-operatório apresentam-se mais efetivos no controle imediato da dor pós-operatória de terceiros molares, por produzirem resultados melhores quando as mesmas drogas são empregadas apenas no período pós-operatório. A analgesia preemptiva pode ser empregada com os vários AINES, como apresentaram em ensaio clínico (JOSHI et al., 2004) duplo-cego, randomizado, placebo-

controlado, em que compararam ibuprofeno 600 mg, diclofenaco 100 mg, paracetamol 1 g com codeína 60 mg e placebo (vitamina C 50 mg) administrados 1 hora antes do procedimento. Pacientes foram submetidos a Escala Visual Analógica (EVA) 15 e 30 min após a cirurgia e 1 e 3 horas do pós-operatório. Não houve diferença estatisticamente significativa no relato de dor pós-operatória entre os 4 grupos. O analgésico de escape foi utilizado o paracetamol 500 mg com codeína 30 mg com intervalo mínimo de 6 horas entre as tomadas. O grupo placebo foi o que utilizou mais a analgesia de escape, em menor tempo médio, 17 minutos após a cirurgia e o grupo que demorou mais para utilização desta analgesia foi o do diclofenaco, utilizando-se da medicação com 32 minutos. O grupo do diclofenaco foi também o que menos usou a analgesia de escape (10% dos pacientes). Os autores sugeriram que o tratamento preemptivo deva ser feito associado com doses subsequentes também no pós-operatório de 12 a 24 horas. Porque a diferença para a utilização da analgesia de escape tanto para o grupo placebo quanto para os grupos tratados não foi estatisticamente significativa.

Os resultados do estudo de Moore et al. (2005) mostraram que a combinação da administração de rofecoxibe 50 mg pré-operatoriamente (30 minutos antes da cirurgia) e o uso da dexametasona 10 mg IV no intra-operatório (10 minutos após o início da cirurgia) minimizou consideravelmente a dor e a limitação da abertura bucal após cirurgia de terceiros molares. Para isso, 35 indivíduos foram submetidos a um estudo duplo-cego e placebo controlado, divididos em 4 tratamentos: 1. administração de placebo VO antes da cirurgia e IV no intra-operatório; 2. administração de rofecoxibe 50 mg VO antes e placebo IV no intra-operatório; 3. placebo VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório; e 4. rofecoxibe 50 mg VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório. Os indivíduos utilizaram a escala visual analógica por 12 horas após a cirurgia. Os autores não quantificaram o consumo total da medicação analgésica de escape, porém mensuraram o tempo para utilização da 1ª medicação analgésica de escape e encontraram que no grupo 4, do rofecoxibe e dexametasona, teve uma média de 5,6 horas para uso da medicação de escape, a maior comparada aos outros grupos (5 horas e 3,8 horas, para os grupos 2 e 3, respectivamente); A combinação pré-operatória de rofecoxibe 50 mg e dexametasona 10 mg no intra-operatório foi mais efetiva na minimização da dor com escore médio da EVA de 18,3, a menor quando comparada aos demais grupos e a limitação de abertura bucal também mostrou-se menor.

A interação entre os mecanismos de ação dos AINES e esteroides co-administrados, simultaneamente, tem mostrado fornecer benefícios anti-inflamatórios e no alívio da dor sem a presença de efeitos colaterais. Bamgbose et al. (2005) avaliaram o efeito anti-inflamatório em dois grupos administrando dexametasona e diclofenaco potássico simultaneamente comparando com a administração apenas de diclofenaco potássico. Os autores realizaram a posologia das medicações da seguinte forma: a dexametasona 8 mg foi feita por via endovenosa 30 minutos antes da cirurgia e 4 mg 6 horas após a cirurgia em 2 doses consecutivas apenas e o diclofenaco 50 mg foi feito por via oral 30 minutos antes da cirurgia e 50 mg por 2 vezes ao dia durante 5 dias, o grupo em que foi administrado apenas o diclofenaco administrou-se a posologia de forma idêntica ao grupo que administrou as drogas de forma associada. Não foi quantificado a medicação analgésica de escape e nem o tempo para o uso da 1ª medicação analgésica de escape. Os resultados mostraram que a co-administração de dexametasona e diclofenaco foi significativamente superior tanto no alívio da dor quanto na diminuição do edema pós-operatório do primeiro e do segundo dia comparado ao grupo que foi administrado apenas diclofenaco. Os autores concluíram que a associação das administrações de dexametasona e diclofenaco em curto prazo apresentou ótimos resultados na diminuição da dor e edema pós-operatórios.

Na proposta de avaliar os efeitos anti-inflamatórios (dor, limitação da abertura bucal e edema) após cirurgias de terceiros molares com uma única dose de prednisolona (IM) e a combinação da prednisolona e diclofenaco, Buyukkurt et al. (2006) analisaram o efeito de uma dose única de prednisolona 25 mg (IM) e compararam com uma dose combinada de prednisolona 25 mg (IM) seguida da prescrição de diclofenaco por 2 vezes ao dia, sendo os fármacos administradas após as cirurgias. Tiveram como medicação de escape para o alívio da dor a prescrição do acetaminofeno 500 mg de 4 em 4 horas, se houvesse dor, porém não foi mensurada e nem visto o tempo para uso da primeira medicação analgésica de escape. Quarenta e cinco pacientes participaram da pesquisa e foram divididos em 3 grupos de 15 pacientes. Os dois primeiros grupos foram divididos nas administrações supracitadas e o terceiro grupo recebeu solução salina (IM) e serviu como controle. A dor pós-operatória foi avaliada pela escala visual analógica e o edema e limitação da abertura bucal foram mensurados no segundo e sétimo dia após a cirurgia. Os resultados mostraram que tanto o grupo que associou os fármacos quanto o grupo que utilizou apenas prednisolona em dose

única apresentaram maior remissão da dor na sétima hora pós-operatória do que no grupo controle. No conjunto, os melhores resultados foram obtidos do grupo de doses combinadas, portanto, a combinação de prednisolona em dose única com diclofenaco deve ser realizada sempre que o edema for previsto.

Barroso et al. (2006) realizaram uma pesquisa e compararam a combinação de piroxicam 10 mg, 1 mg de dexametasona, 35 mg de citrato de orfenadrina e 2,5 mg de cianocobalamina (Rheumazin®) com a administração de apenas piroxicam 20 mg (Feldene®) em cirurgia de terceiro molar, avaliando dor e edema. Os fármacos foram dados 30 minutos antes da cirurgia e uma vez ao dia por 4 dias consecutivos. A dor foi determinada pela EVA e como analgesia de escape foi utilizado o paracetamol 750 mg. Considerando a quantidade de analgesia de escape utilizada, apesar de não haver diferença estatística, o uso de paracetamol foi menor para o grupo Rheumazin®, em comparação com Feldene®. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o edema facial do Rheumazin e do Feldene® (grupo controle). Ambas as drogas foram igualmente efetivas no controle da dor, com Rheumazin® os efeitos adversos foram menores do que o Feldene®. Desta forma, o estudo sugeriu que Rheumazin® mostrou-se melhor na relação risco-benefício em pós-operatório de cirurgia de terceiro molar.

Leone et al., em 2007, em estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado compararam os efeitos anti-inflamatórios da metilprednisolona e do cetoprofeno, após a exodontia de terceiros molares. No início do procedimento cirúrgico todos os pacientes receberam paracetamol 1g por via intravenosa (IV), em adição ao analgésico já administrado, os pacientes receberam cetoprofeno 100 mg ou metilprednisolona 1 mg/Kg (IV), também administrados após a anestesia local e um pouco antes do procedimento cirúrgico. A dor foi avaliada pela EVA, quando apresentou-se maior que 30 mm, os pacientes receberam morfina 1 mg (IV), a cada 10 minutos até o alívio da dor. Sessenta e três por cento dos pacientes que receberam metilprednisolona tiveram a escala visual analógica menor que 30 mm, ou seja, pouca dor, enquanto que no grupo do cetoprofeno somente 42% tiveram a EVA menor que 30 mm, entretanto, não houve diferenças no consumo de morfina entre os grupos para o alívio da dor. Os autores observaram que foi pequena a diferença no alívio da dor após as cirurgias, entre a metilprednisolona e o cetoprofeno, porém a metilprednisolona associada com o paracetamol apresentou uma analgesia transitória melhor do que o cetoprofeno, porém esta diferença foi

facilmente igualada quando no grupo do cetoprofeno foi administrado uma baixa dose de morfina para o alívio da dor.

Chopra et al. (2009) estudaram o efeito anti-inflamatório do ibuprofeno, paracetamol, betametasona, serratiopeptidase, em 150 pacientes após cirurgia de terceiros molares inferiores, por meio de sorteio randomizado os pacientes receberam ibuprofeno 600 mg, paracetamol 1 g, betametasona 0,5 mg, serratiopeptidase 20 mg ou placebo, por 3 vezes ao dia, sendo a primeira dose de cada fármaco realizada 1 hora após a cirurgia por 5 dias. A avaliação da eficácia anti-inflamatória foi feita usando fita métrica (para o edema), escala visual analógica (para avaliação da dor), capacidade de abertura bucal e temperatura presente na cavidade oral. O escore do pico de dor foi averiguado nas 5 a 6 horas pós-operatórias e pelo período de 7 dias. Como resultado os autores encontraram que a betametasona mostrou significativa atividade analgésica desde primeiro dia pós-operatório comparando com o Ibuprofeno que foi a droga mais efetiva na redução do pico da dor no terceiro e quarto dia de dor pós-operatória. O Ibuprofeno e a betametasona foram significativamente mais efetivas do que o grupo placebo na redução do edema.

Kang et al. (2010) avaliaram 450 pacientes que foram categorizados e divididos randomicamente em 3 grupos de 150 pacientes cada, com o objetivo de analisar o efeito anti-inflamatório da prednisolona após cirurgias de terceiro molar. Os pacientes pertenciam entre a segunda e terceira década de vida, não possuíam nenhuma doença sistêmica e nem quaisquer infecções na região dos terceiros molares inferiores. Um grupo recebeu prednisolona 10 mg e o outro 20 mg, ambos os grupos 1 hora antes da cirurgia por via oral. Os pacientes receberam também ibuprofeno 200 mg, antes do início da cirurgia, imediatamente após o término da cirurgia e a cada 8 horas até o terceiro dia pós-operatório. O grupo controle não recebeu esteroides apenas AINES. Não foi realizada medicação analgésica de escape. Os resultados mostraram, que entre os grupos, uma única dose pré-operatória de prednisolona de 20 mg ou 10 mg não mostrou significantes efeitos nos sintomas pós-operatórios, como dor, edema e limitação da abertura bucal, portanto, doses menores ou iguais a 20 mg únicas de prednisolona empregadas pode não ser suficientes para o alívio dos sintomas pós-operatórios.

Por meio do modelo de estudo com exodontias de terceiros molares impactados, que atualmente é o modelo de análise da dor aguda mais comum e amplamente utilizado para

avaliar a potência analgésica de vários fármacos em humanos, Sotto-Maior et al. (2011) realizaram um estudo cruzado e randomizado para comparar os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides e AINES inibidores da COX-2, na dor, no edema e na limitação da abertura bucal após exodontias de terceiros molares impactados. Para isso, 50 indivíduos (25 homens e 25 mulheres) com idade entre 18 e 29 anos, sem quaisquer problemas locais ou sistêmicos, apresentando terceiros molares inferiores em posição similar, receberam etoricoxibe 120 mg ou dexametasona 4 mg, administrados 1 hora antes do procedimento cirúrgico, sendo empregado um fármaco para cada lado a ser operado. Como analgésico de escape os autores administraram paracetamol 750 mg a cada 6 horas, se necessário. A dor foi avaliada por meio da escala visual analógica, os dados foram acompanhados no pré-operatório, em 24 e 48 horas pós-operatórias. Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os tratamentos empregados para as variáveis avaliadas, porém, nas 48 horas pós-operatórias o edema facial mostrou-se aumentado nos dois grupos com relação ao período pré-operatório. Em ambos os grupos, os indivíduos tomaram em média 2 comprimidos de analgésico no período pós-operatório. Os autores concluíram que os efeitos anti-inflamatórios dos AINES e esteroides nas dosagens empregadas mostraram efeitos similares na dor, edema e limitação da abertura bucal.

Bauer et al. (2012) compararam o efeito da analgesia preemptiva da administração de Ibuprofeno 600 mg somente e associada com a dexametasona 8 mg, administrados 1 hora antes dos procedimentos cirúrgicos, para isto um grupo de 23 pacientes, grupo 1, (46 cirurgias) e 1 grupo de 24 pacientes, grupo 2, (48 cirurgias) foram submetidos a cirurgias de terceiros molares em um desenho tipo Split-mouth. Para o grupo 1, foi comparado Ibuprofeno 600 mg com placebo, e para o grupo 2 compararam dexametasona 8 mg + Ibuprofeno 600 mg com placebo. As variáveis utilizadas foram a EVA para mensuração da dor, a quantificação do analgésico de escape (paracetamol associado a codeína) e a satisfação do paciente com relação as terapêuticas empregadas. Pacientes consumiram menos analgésicos para o grupo 2, dexametasona + ibuprofeno, com diferenças estatisticamente significativas, para dor não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2, porém no grupo 2, dexametasona + ibuprofeno, teve um melhor conforto pós-operatório que os demais grupos. Os autores mencionaram também que existiram dois importantes vieses no trabalho: o bloqueio anestésico (que protegeu o sistema nervoso central de entrada nociceptiva superior

promovida por trauma durante a cirurgia) em ambos os grupos e a utilização de medicação de escape (mais potente do que o próprio ibuprofeno, paracetamol + codeína).

Por meio de um ensaio clínico duplo-cego, split-mouth e randomizado Sousa–Santos et al. (2012) compararam a eficácia do tramadol combinado com a dexametasona (tramadol + dexametasona) e diclofenaco (tramadol + diclofenaco). O estudo incluiu 30 pacientes, com idade entre 16 e 30 anos. A dor foi avaliada pela EVA, nas 4, 6, 12, 24 e 48 horas de pós-operatório. A intensidade da dor pós-operatória nas 4, 6 e 12 horas foi estatisticamente significativa entre os grupos, sendo menor para o grupo tramadol + dexametasona quando comparado ao grupo tramadol + diclofenaco, sendo a associação do opioide e do corticoide mais efetiva na diminuição da dor. Em relação às quantidades de analgésicos de escape consumidos no pós-operatório houve diferenças significativas entre os protocolos tramadol + dexametasona (2,4 comprimidos) e tramadol + diclofenaco (3,3 comprimidos), mais analgésicos de escape foram consumidos após a combinação de tramadol + diclofenaco.

Mehra et al. (2013) estudaram o nível de prostaglandinas (PGE) na urina e saliva após as cirurgias de terceiro molar, avaliaram 4 grupos: 1. placebo; 2. ibuprofeno 600 mg antes e ibuprofeno 600 mg por 7 dias, 3. placebo antes e dexametasona intraoperatório e 4. ibuprofeno 600 mg antes, dexametasona intra-operatório e ibuprofeno 600 mg por 7 dias. Concluíram em seu estudo que uma dose única de dexametasona tinha um ótimo efeito benéfico, mas transitório, quando comparado com os resultados de ibuprofeno continuamente (por 7 dias), que mostrou uma melhora significativa comparado com a dexametasona dose única. O uso de uma única dose de corticoide intravenoso perioperatório ajudou a reduzir os efeitos adversos do pós-operatório, embora em menor grau, com uma duração mais curta do que o ibuprofeno continuamente. A combinação de ibuprofeno com dexametasona no perioperatório mostrou benefícios em alguns dos parâmetros medidos, tais como menor nível de PGE na urina e saliva, mas sem uma vantagem estatisticamente significativa comparado ao grupo que usou apenas ibuprofeno antes e por 7 dias de pós-operatório continuamente. Porém, para a variável dor nas primeiras 24 horas do procedimento o grupo 4, da associação dexametasona e ibuprofeno foi o que apresentou os menores escores de dor. O grupo 2, com ibuprofeno somente, foi mais efetivo na redução da dor, quando comparado com o grupo 3, da dexametasona somente.

Um recente estudo, Barbalho et al., 2017, tiveram como objetivo determinar o efeito da co-administração da dexametasona 8 mg e nimesulida 100 mg administrados 1 h antes das cirurgias de terceiro molar. Foi um estudo prospectivo, randomizado, triplo-cego, um ensaio clínico tipo *split-mouth*. Participaram 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 os seguintes parâmetros: 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 consumo (número) total de analgésicos de escape 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. O edema e o trismo avaliados foram semelhantes em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.

2.5 Ansiedade odontológica

Kindler et al., em 2000, compararam diferentes métodos para medir a ansiedade pré-operatória, identificaram certas características do paciente que predisõem a ter uma ansiedade alta e descreveram a quantidade e a qualidade da ansiedade que os pacientes têm no pré-operatório. Setecentos e trinta e quatro pacientes participaram do estudo. A ansiedade foi avaliada por meio de escalas analógicas visuais (VAS) e o estado de ansiedade foi também obtida pelo Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI). O índice médio de ansiedade de STAI foi de 39 ± 1 (n=486) e a EVA média por medo da anestesia foi de 29 ± 1 (n=539). Os pacientes temeram a cirurgia significativamente mais do que a anestesia ($P < 0,001$). A EVA para ansiedade que mediu o medo da anestesia correlacionou-se positivamente com o escore STAI ($r=0,55$; $P < 0,01$). Pacientes jovens, pacientes do sexo feminino e pacientes sem experiência anestésica prévia ou experiência anestésica negativa anterior apresentaram maiores índices de ansiedade. Os pacientes preocupavam-se mais com o período de espera que precedeu a cirurgia e estavam menos preocupados com a possível consciência intra-operatória. A análise fatorial de vários itens de ansiedade mostrou três

dimensões distintas do medo: 1) o medo do desconhecido 2) o medo de se sentir doente e 3) o medo da sua vida. Entre essas dimensões, o medo do desconhecido correlacionou-se positivamente melhor com as técnicas de mensuração de ansiedade de STAI e EVA. A simples aplicação da EVA provou ser uma medida útil e válida para avaliação da ansiedade pré-operatória. Grupos de pacientes com maior grau de ansiedade pré-operatória e suas preocupações com relação aos tipos de anestesia específica que foram utilizadas podem ser identificadas usando a simples escala visual analógica para ansiedade.

Newton e Buck (2000) revisaram os instrumentos utilizados para medir ansiedade e dor usadas em estudos odontológicos recentes. Em particular, o estudo identificou confiabilidade, validade e utilidade dos instrumentos para avaliar dor e ansiedade. Foram pesquisados três bancos de dados informatizados da literatura científica durante um período de 10 anos. Apenas foram incluídos estudos que incluíram medidas de ansiedade ou dor. Informações sobre a confiabilidade e validade de 15 instrumentos para medir ansiedade com relação ao tratamento odontológico e 3 instrumentos para mensurar dor e comportamentos relacionados à dor foram apurados. Os dados de confiabilidade e validade para a maioria dos instrumentos foram bons e satisfatórios. A Escala de Ansiedade Odontológica de Corah foi a medida de ansiedade mais amplamente utilizada, embora não tenha sido tão sensível quanto outras medidas. O Questionário de dor de McGill foi o instrumento de escolha pelos autores para a avaliação da dor. Os autores resumiram as propriedades dos instrumentos para clínicos e pesquisadores que planejam e pretendem usar medidas de ansiedade, de dor ou de ambas.

A ansiedade pré-operatória é generalizada e afeta adversamente o desfecho físico e psicológico do paciente. A exodontia de terceiros molares é comum, e muitos pacientes se queixam de ansiedade e distúrbios emocionais. Garip et al., em 2004, avaliaram a ansiedade de pacientes na Turquia antes da exodontia de terceiros molares. Um total de 120 pacientes foram admitidos para remoção de um ou mais terceiros molares sob anestesia local. A Escala de Ansiedade de Informação Pré-operatória de Amsterdã (APAIS) e o Inventário de Ansiedade do Traço do Estado de Spielberger (STAI) foram utilizados para avaliar a ansiedade. Os seguintes resultados foram alcançados e mostraram: que as mulheres estavam significativamente mais ansiosas do que os homens; as mulheres que não tinham passado por procedimentos cirúrgicos anteriores estavam mais ansiosas do que as mulheres que já haviam experienciado cirurgias; não houve diferença nos resultados de ansiedade dos pacientes que

anteriormente tinham já sido submetidos à anestesia local e aqueles que não tinham e por fim, os pacientes que queriam muita informação no pré-operatório eram aqueles que apresentavam maiores níveis de ansiedade.

Pessoas ansiosas tendem a superestimar a intensidade de eventos aversivos, como medo e dor. Quando um evento aversivo é vivenciado, a previsão de dor é baseada nessa experiência e possivelmente este indivíduo está menos sujeito a dor diante de um novo evento devido à essa ansiedade vivida previamente. Portanto, o estudo de Van Wijk e Hoogstraten (2005) foi de os sujeitos que superestimaram o medo de dores de origem odontológica específicas em relação a indivíduos que experimentaram a dor ou o procedimento pessoalmente. Amostras de pacientes odontológicos altamente ansiosos ($n = 48$), pacientes em espera de tratamento periodontal ($n = 56$) e estudantes de psicologia ($n = 262$) completaram uma medida de ansiedade odontológica e o questionário *Fear of Dental Pain* (FDP). Todos os itens FDP foram estendidos com a questão de saber se o sujeito experimentou a dor pessoalmente (sim ou não). Menos medo foi relatado quando a dor foi experimentada pessoalmente, com exceção da amostra de pacientes odontológicos altamente ansiosos. Os resultados sugerem que o medo da dor odontológica é uma co-variável altamente importante na pesquisa da dor de origem dentária.

I'lgüy et al., (2005) determinaram a ansiedade odontológica entre os pacientes turcos e avaliaram a sensibilidade e especificidade positiva e negativa da Escala de Ansiedade de Corah e suas modificações. Os valores preditivos e confiabilidade da Escala Modificada da Ansiedade Odontológica (MDAS) e da Escala de Ansiedade Odontológica de Corah (DAS) foram determinados neste estudo para esta população. Os pacientes selecionados tinham um histórico de ansiedade e foram incluídos no estudo. Duzentos e noventa e quatro pacientes, 294 selecionados aleatoriamente (média 38,8 anos) preencheram um questionário combinando as escalas DAS e MDAS. Eles foram reanalisados 15 dias depois. A prevalência da ansiedade odontológica encontrada foi de 9,9% (29/294) para o DAS de Corah no ponto de corte Ponto ≥ 15 e 8,8% (26/294) para o MDAS no ponto de corte ≥ 19 . As escalas de ansiedade tiveram uma sensibilidade aceitável, especificidade preditiva positiva e negativa. Além disso, a taxa de confiabilidade tanto da DAS quanto da MDAS é elevada, e que tem mostrado precisão preditiva.

Van Wijk e Hoogstraten (2005) afirmaram em seu estudo que pessoas ansiosas tendem a superestimar a intensidade de eventos aversivos como medo e dor. Quando um evento aversivo, que causa medo, é experimentado pessoalmente é esperado que a experiência negativa prévia aumente a diante de um novo evento, aumentando a possibilidade de viés em pesquisa de ansiedade com estes sujeitos. Portanto, foi previsto neste estudo sujeitos que superestimavam o medo de dores de origem odontológica específica com relação a indivíduos que experimentaram dor de forma geral ou apenas experimentaram o procedimento individualmente. Amostras de pacientes odontológicos altamente ansiosos (n=48), pacientes à espera de tratamento periodontal (n=56) e calouros de psicologia (n=262) completaram as mensurações de ansiedade odontológica e o questionário de medo da dor odontológica (DFS). Todos os itens DFS estendiam-se com uma pergunta se o sujeito já havia experienciado a dor pessoalmente (sim ou não). O medo foi relatado quando a dor tinha sido experienciada pessoalmente, com exceção da amostra dos pacientes odontológicos altamente ansiosos. Os resultados sugerem que o medo da dor de origem odontológica é uma covariável altamente importante na investigação da dor de origem odontológica.

Humphris et al., (2006) verificaram em um estudo randomizado e controlado com 1004 adultos se a aplicação de um questionário de ansiedade odontológica aumentava a ansiedade situacional antes do tratamento. Utilizaram para tanto a Escala de Ansiedade Odontológica Modificada, que é diferente da DAS por incluir uma pergunta adicional sobre a injeção de anestésico local e também utilizaram o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade. Os autores concluíram que responder um questionário para avaliar a ansiedade odontológica não aumentou significativamente a ansiedade do paciente. Os autores referem ansiedade como uma “construção psicológica aversiva”, ou seja, uma desagradável experiência que quase sempre está associada com um evento específico, o qual leva tempo para se dissipar. Esta afirmação foi suportada pelos achados com escores empregados até o sétimo dia pós-operatório, os pacientes do referido estudo relataram menor ansiedade uma semana após a operação em todos os testes. Isto resultou de uma rápida recuperação pós-operatória.

Lago-Mendez et al., (2006) avaliaram a ansiedade odontológica em pacientes consultados para remoção de terceiros molares e avaliaram possíveis relações com traços de ansiedade gerais. A ansiedade odontológica foi medida usando a Escala de Ansiedade Odontológica de Corah (DAS), a Pesquisa do Medo Odontológico (DFS) e o traço de ansiedade

foi medido com Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI). O traço de ansiedade mostrou correlações positivas significativas tanto com a pontuação DAS quanto com a pontuação DFS. As 3 medidas de ansiedade odontológica mostraram correlação positiva significativa entre si. A diferença entre homens e mulheres foi apenas estatisticamente significativa no caso do traço de ansiedade (STAI). Os autores concluíram que o traço de ansiedade pode ser um preditor útil da predisposição de um paciente para ansiedade odontológica.

Canakçi e Canakçi (2007) avaliaram os níveis de dor pós-operatória, hipersensibilidade da dentina pós-operatória e desconforto atendidos em vários tratamentos periodontais usando a escala visual analógica (EVA). Eles visaram determinar se os escores da EVA poderiam ser preditos pela idade e sexo do paciente para avaliar se esses fatores estavam associados à dor. O estudo foi realizado com 56 pacientes que apresentavam periodontite crônica. Usando um desenho de boca dividida, os autores selecionaram um quadrante bucal em cada paciente e o trataram com raspagem e alisamento de raiz (SRP). Eles trataram outros quadrantes com as terapias cirúrgicas, por meio do retalho de Widman modificado (MWF), retalho com ressecção óssea (OF) e gengivectomia (GV), dependendo do diagnóstico e das necessidades de tratamento de cada paciente. Eles mediram o desconforto dos pacientes durante os tratamentos periodontais, dor pós-operatória e hipersensibilidade da dentina pós-operatória, aplicando a VAS. A análise dos autores não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de desconforto dos pacientes associados aos quatro tipos de terapia durante o tratamento periodontal. No entanto, a dor pós-operatória foi significativamente maior nos procedimentos OF ($P < 0,01$) e GV ($P < 0,05$) do que nos procedimentos SRP e MWF. Todos os procedimentos cirúrgicos produziram significativamente mais hipersensibilidade dentinária do que a terapia não cirúrgica. A análise não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o desconforto dos pacientes do sexo masculino e feminino durante os tratamentos periodontais. Para todos os tratamentos periodontais, os escores da EVA diminuíram com o aumento da idade dos pacientes. O desconforto durante os tratamentos periodontais, a dor pós-operatória e a hipersensibilidade dentinária pós-operatória foram associados significativamente com a idade, tipo de terapia e maiores pontuações também na Escala de Ansiedade Odontológica de Corah.

Para determinar se uma única pergunta com resposta na Escala Likert (tipo de escala de ansiedade) ou na Escala Visual Analógica (EVA) mede adequadamente o estado de ansiedade nos indivíduos, Davey et al. (2007) realizaram um estudo com mulheres adultas que frequentavam uma clínica particular de mama numa grande cidade australiana, elas foram convidadas a preencher o Inventário de Ansiedade de Traço do Estado (STAI) e uma única pergunta com uma resposta na escala de Likert de cinco pontos e na Escala Visual Analógica para Ansiedade, as últimas duas escalas foram aplicadas aleatoriamente. Quatrocentas das 497 (80%) mulheres concordaram em participar. A correlação com a STAI foi de 0,78 (intervalo de confiança de 95% [CI] 0,73-0,82) para o VAS e 0,75 (IC 95%: 0,70-0,79) para a Escala Likert. Uma única pergunta com resposta na escala Likert ou resposta na EVA para ansiedade, pode substituir adequadamente o STAI. Tanto a Escala de Likert ou a EVA para ansiedade avaliam e mensuram de forma rápida e facilmente a ansiedade e podem ser muito úteis para fins de pesquisa quando os pesquisadores têm espaço de tempo limitado ou quando a carga de questionários da pesquisa precisa ser reduzida sobre participantes, para que o estudo se torne mais viável e os pacientes completem o estudo (DAVEY et al., 2007).

Van Wijk e Lindeboom (2008) testaram o efeito de uma consulta separada com um cirurgia oral e maxilofacial sobre os níveis de ansiedade antes da exodontia do terceiro molar. Os pacientes foram atribuídos aleatoriamente ao grupo experimental ou ao grupo controle. Os indivíduos experimentais receberam informações padrão sobre a extração do terceiro molar em uma visita de consulta separada antes do procedimento cirúrgico. Os sujeitos de controle receberam a mesma informação logo antes e no mesmo dia da cirurgia da remoção do terceiro molar. Todos os pacientes completaram vários questionários abrangendo medidas de ansiedade e dor. Ter uma consulta separada foi altamente apreciada pelos pacientes. No entanto, não foram observadas diferenças subsequentes nas medidas de ansiedade. Foram encontradas associações fortes entre o nível de ansiedade e a dor sentida após a exodontia. A prática de ter uma consulta separada (e possivelmente uma mais próxima da cirurgia) deve ser considerada pelos cirurgiões.

A ansiedade foi avaliada com o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger. Este inventário inclui duas escalas de auto-relato. Essas escalas de auto-relato medem duas dimensões diferentes da ansiedade: ansiedade de estado e ansiedade de traço. A escala de ansiedade de traço é usada para descrever como os sujeitos geralmente se

sentem, Inventário do Traço de Ansiedade de Spielberger (STAI-T), e a escala de ansiedade de estado, Inventário do Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI-S) reflete uma resposta em um momento específico no tempo. Os escores possíveis variam de 20 a 80; os escores de teste menores do que 30 podem indicar pouca ou nenhuma ansiedade, as pontuações entre 31 e 49 podem indicar ansiedade moderada e pontuações superiores a 50 indicam ansiedade extrema ou resultados positivos do teste de ansiedade (LOPEZ-JORNET et al., 2014).

Al-Omari e Al-Omiri, em 2009, investigaram os índices subjetivos de níveis de ansiedade odontológicas entre estudantes universitários da Universidade da Jordânia de Ciência e Tecnologia. O estudo teve por objetivo explorar as fontes de ansiedade ao tratamento odontológico e o impacto do gênero na ansiedade percebida e a sua correlação entre o campo de estudo dos estudantes (curso de graduação) e os seus níveis de ansiedade frente ao tratamento odontológico. A Escala Modificada de Ansiedade Odontológica Corah foi utilizada para medir a ansiedade na população estudada. Foram recrutados 600 sujeitos no estudo, sendo estudantes de graduação jordanianos das faculdades de Medicina, Engenharia e Odontologia. Quinhentos e trinta e cinco questionários completos foram devolvidos, que representou uma taxa de resposta de 89,2%. Os totais dos escores médios de ansiedade foram os seguintes: estudantes de medicina, 13,58%; estudantes de engenharia, 13,27% e estudantes de odontologia, 11,22%. Os alunos de odontologia tiveram os escores da DAS mais baixos. Surpreendentemente, os estudantes de medicina foram os responsáveis pela maior porcentagem de escores da DAS acima de 15 (extremamente ansioso). Embora as mulheres tenham demonstrado resultados de ansiedade odontológica estatisticamente maiores que os homens ($p = 0,03$), a diferença entre ambos os sexos foi pequena e foi clinicamente insignificante. Os alunos se mostraram ansiosos principalmente no questionamento com relação a perfuração por broca nos dentes e injeção de anestésico local. A falta de educação adequada em saúde bucal pode resultar em um alto nível de ansiedade odontológica entre estudantes universitários não odontólogos na Jordânia. Estudos adicionais são necessários para identificar os correlatos da ansiedade odontológica entre estudantes universitários.

Midazolam é a substância padrão usada como pré-medicação anestésica em pacientes que serão submetidos a cirurgias ambulatoriais. Porém, a clonidina possui raramente esta indicação, apesar de ser um fármaco com inúmeras propriedades úteis que a tornam indicada para uso como medicação pré-anestésica. Em um estudo duplo-cego, randomizado e

controlado, o efeito ansiolítico do midazolam foi comparado com o da clonidina e seus efeitos foram avaliados no pós-operatório. Para isso, Eberhart et al., em 2010, *selecionaram* 100 pacientes ASA 1, submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores em uma anestesia geral padronizada (fentanil, isoflurano, propofol em N₂O/O₂) foram incluídos no estudo. Cinquenta pacientes não receberam medicação pré-anestésica e foram considerados controle, mas receberam a anestesia geral. O efeito ansiolítico da pré-anestesia foi medido por meio da escala Erlanger, o qual o paciente foi submetido antes e depois da administração da medicação intravenosa com 1,5ug/kg de clonidina ou 50ug/kg de midazolam e uma vez foi aplicado o teste no pós-operatório. Em ambos os grupos que receberam a medicação pré-anestésica a ansiedade perioperatória e stress mostraram resultados similares após a administração do teste. Os valores de ansiedade pós-operatórios foram novamente mensurados e apresentaram resultados significativamente mais baixos do que os níveis de ansiedade do pré-operatório. Os resultados da ansiedade no pós-operatório não mostraram diferenças estaticamente significativa entre os dois grupos de tratamento, e entre os grupos de tratamento e o controle. O tempo para recuperação pós-anestésica e alta dos pacientes não diferiram entre os grupos, mostrando que não houve diferenças com relação a utilização ou não da medicação pré-anestésica na alta dos pacientes. Os efeitos da medicação pré-anestésica intravenosa com 1,5 µg/kg de clonidina ou 50 µg/kg midazolam, em pacientes jovens ASA-1 submetidos a pequenos procedimentos cirúrgicos de rotina, estão restritos à diminuição da ansiedade e do stress antes cirurgia. Não foram observados efeitos benéficos durante o período pós-operatório em comparação aos pacientes não tratados com pré-medicação anestésica ansiolítica.

Dor de origem odontológica, ansiedade e medo são os principais fatores que impedem que os pacientes de procurarem atendimento odontológico. Sanikop et al., 2011, avaliaram a percepção de dor dos pacientes durante o atendimento e sua relação com a ansiedade odontológica. Cem pacientes foram avaliados 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 ($p = 0,005$). 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.

Lopes-Jornet et al., em 2014, analisaram a quantidade de ansiedade e medo que os pacientes sentiram antes, imediatamente depois, e uma semana após exodontias sob anestesia local. Foram estudados 70 pacientes (35 homens e 35 mulheres (43 ± 10 anos)). Os pacientes foram avaliados em momentos consecutivos, no pré-operatório, no pós-operatório imediato, e 7 dias após a exodontia. A ansiedade foi medida por meio de três instrumentos sendo eles: o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger, a Escala de Ansiedade Odontológica de Corah Modificada (MDAS) e a Pesquisa de Medo Odontológico (DFS). Para o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger houve diferenças estatisticamente significativas entre o pré-operatório e 7 dias após a exodontia ($p=0,04$), e no MDAS entre o pré-operatório e o tempo imediatamente após a exodontia ($p=0,02$), e entre tempo imediatamente depois da cirurgia e 7 dias após a exodontia ($p<0,001$). Na DFS diferiam o tempo entre imediatamente antes e após a exodontia ($p=0,002$) e entre após a exodontia e 7 dias depois da exodontia ($p<0,001$). Os autores concluíram que a ansiedade odontológica no tempo imediatamente após a exodontia pode ser influenciada pela técnica operatória realizada (tipo de anestesia, a duração da operação, ou a posição do dente extraído), porém a ansiedade após 7 dias da exodontia não mostrou-se não ser influenciada pela técnica operatória realizada.

Hasheminia et al., (2014) investigaram se a fragrância de ambiente com odor de laranja, em comparação com nenhuma fragrância, pode reduzir a ansiedade do paciente antes e durante a exodontia de terceiros molares inferiores retidos. O ensaio clínico foi randomizado de maneira que foi utilizado um questionário de escala de ansiedade dental (DAS) para determinar o nível de ansiedade dos pacientes antes da cirurgia. Apenas pacientes com níveis de ansiedade moderada e alta (escala DAS ≥ 9 a ≤ 14) foram incluídos. A variável preditora foi a exposição à fragrância. O grupo de fragrâncias foi exposto a fragrância laranja, e o grupo de controle foi exposto a fragrância. As variáveis de desfecho foram medidas fisiológicas relacionadas à ansiedade, incluindo a pressão arterial média, frequência respiratória e pulso. As alterações fisiológicas vitais foram determinadas antes e durante o procedimento cirúrgico.

Um total de 56 pacientes preencheram os critérios de inclusão (grupo de fragrâncias, 19 homens e 9 mulheres, grupo sem fragrância, 12 homens e 16 mulheres). Antes de entrar na sala de espera, os sinais vitais dos pacientes foram registrados duas vezes. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. A pressão arterial média, a taxa de pulso e a frequência respiratória foram significativamente menores no grupo de fragrâncias durante a cirurgia (de sentar na cadeira dentária até o final da cirurgia, $p < 0,05$). Os resultados do nosso estudo mostraram que a fragrância laranja é eficaz na redução da ansiedade relacionada à remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores retidos.

Dao et al. (2014) com o objetivo de explorar o efeito do nível de ansiedade pré-operatória na sensação de dor pós-operatória em pacientes parcialmente edêntulos submetidos a cirurgia implantes dentários, 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 questionários do Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI) e da Escala de Ansiedade Dentária Modificada (MDAS) antes das cirurgias de implante. A Escala Visual Analógica (EVA) e um Questionário de Intensidade da Dor Presente (sem sigla) 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 de estado (STAI-S) e a escala de ansiedade odontológica (DAS) entre os pacientes ($p < 0,01$). O escore de dor pós-operatória da EVA foi positivamente correlacionado com o escore de traço de ansiedade (STAI-T) ($p < 0,01$) e diferiu significativamente entre os seus diferentes grupos ($p < 0,01$). Os autores concluíram que o nível do traço 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.

A sedação moderada diminui a ansiedade pré-operatória e também a lembrança da ansiedade pré-operatória e lembrança da dor pós-operatória, resultando em menos memórias desagradáveis oriundas dos tratamentos odontológicos. Abordar a dor e a ansiedade do paciente, por meio da sedação moderada, podem melhorar a memória de experiência do procedimentos realizados, uma vez que a sedação moderada causa uma amnésia anterógrada satisfatória, aumentando posteriormente a probabilidade dos pacientes terem mais cuidados com sua saúde bucal por não terem medo das consultas odontológicas

de rotina, baseado nisto, Wilson et al. (2014) avaliaram o efeito da sedação consciente ("moderada") com efeitos amnésicos junto da anestesia local e compararam apenas com anestesia local isolada (sem sedação), na lembrança da dor e ansiedade relacionadas a exodontias. Os pacientes submetidos a exodontia, receberam sedação moderada (midazolam 2,5 mg até 10 mg + fentanil 100 µg) mais anestesia local (lidocaína, bupivacaína ou articaína) (n=27) ou anestésico local somente (n=27). Os pacientes foram avaliados com uma escala de ansiedade visual numérica (de 0 a 100 mm) e uma escala visual analógica de dor, em três momentos: dor e ansiedade antes da exodontia; previsão da dor e ansiedade a ser experienciada durante a exodontia, e avaliação da dor e ansiedade 1 mês após a cirurgia. Os pacientes com sedação moderada, em comparação com aqueles que receberam apenas anestesia local, lembraram bem menos da dor pós-operatória e da ansiedade pré-operatória após 1 mês da cirurgia. O grupo que apenas utilizou anestésico local relatou que teria mais dor durante exodontia e previu também mais ansiedade. A sedação moderada teve o efeito desejado de menor dor e ansiedade registradas associadas à exodontia, mesmo após 1 mês do procedimento. Os autores afirmaram que a sedação moderada também induz a expectativa de menor ansiedade e dor durante o procedimento e até 1 mês após o procedimento cirúrgico.

A ansiedade odontológica é avaliada por diferentes questionários e escalas como a Escala Odontológica de Ansiedade (DAS – Dental Anxiety Scale) proposta por Corah em 1969 (CORAH, 1969). Esta escala mede o grau de ansiedade relacionada ao tratamento odontológico através de um questionário com 4 perguntas de múltipla escolha de cinco itens cada uma, que procura avaliar os sentimentos, sinais e reações dos pacientes, relacionados ao tratamento odontológico. Cada alternativa de resposta recebe uma determinada pontuação (de 1 a 5), sendo que, ao final, os pacientes são classificados quanto ao seu grau de ansiedade com base na somatória destes pontos. A escala é instrumento de boa consistência interna e confiabilidade de teste e reteste, sendo um instrumento confiável para avaliar as características dos pacientes ansiosos. Assim, as pontuações totais variam de 4 (sem ansiedade) a 20 (ansiedade elevada) (CORAH, 1969). As pontuações são classificadas da seguinte maneira: menos de 12 indica baixa ansiedade, de 12-14 indica ansiedade moderada e escores maiores que 14 indicam ansiedade elevada. Esta escala é aplicada rapidamente (menos de cinco minutos) (YILDIRIM et al., 2017).

Para Yildirim et al., (2017) a ansiedade odontológica é um problema generalizado em muitas populações. Normalmente é uma barreira aos cuidados odontológicos e pode levar a má saúde bucal. A ansiedade de origem odontológica pode estar relacionada ao estado psicológico do paciente. Os autores avaliaram os níveis de ansiedade odontológica, o medo odontológico, depressão de Beck e Estado-traço de ansiedade de acordo com idade, sexo e nível de escolaridade. Um total de 231 pacientes (115 do sexo masculino, 116 do sexo feminino) foram submetidos a questionários e avaliações de Medo Odontológico (DFS), Escala de Ansiedade Odontológica (DAS), Questionário de Depressão de Beck (BDI), Inventário do Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI-S), Inventário do Traço de Ansiedade de Spielberger (STAI-T). Houve uma associação significativa entre DFS, DAS, BDI, STAI-S e STAI-T ($p < 0,05$). Mulheres tiveram maiores escores que os homens, mostrando-se o medo odontológico mais comum em mulheres do que em homens. Houve uma associação entre idade e medo odontológicos, de maneira que quanto mais jovens eram os pacientes mais ansiosos eram os níveis de ansiedade dentro dos instrumentos de avaliação. Este estudo mostrou que a ansiedade odontológica e o medo odontológico estão relacionados ao estado e perfil psicológico do paciente. Estes escores dos inquéritos foram significativamente mais elevados em mulheres do que em homens ($p < 0,05$).

2.6 Emprego da sedação consciente em odontologia

Em 1974, Ramsay, realizaram um estudo que configurou, normatizou a padronização dos níveis de sedação. É 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 paciente após estímulos, de acordo com o julgamento do avaliador. 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.

Em 1987, Lanz et al., já afirmavam que para uma cirurgia confortável e sem estresse sob anestesia local em ambiente ambulatorial é necessário um bom relacionamento profissional-paciente e para isso uma medicação ansiolítica no pré-operatório, que seja sedativa e amnésica é imprescindível. A administração intramuscular e intravenosa do midazolam é largamente empregada até nos dias atuais, porém o conhecimento relativo à sua administração por via oral ainda é escasso. O estudo dos autores foi randomizado, duplo-cego, e o midazolam (Dormicum®) foi investigado como medicação pré-operatória por via oral antes da anestesia local. Duas dosagens de midazolam foram estudadas e comparadas com diazepam e placebo. Uma hora antes de cirurgia oftalmológica sob anestesia local, quatro grupos randomizados de 30 pacientes cada, receberam 1 comprimido de 7,5 ou 15 mg de midazolam, 1 comprimido de 10 mg de diazepam ou um 1 comprimido placebo. Após a medicação, os efeitos ansiolíticos, sedativos, amnésicos e colaterais foram determinados em tempos definidos no dia da cirurgia e no 1º dia de pós-operatório. A ansiedade foi determinada utilizando o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger (STAI). A sedação foi avaliada de acordo com Pandit et al; e a amnésia anterógrada foi determinada pela retirada de cartões com imagens que haviam sido apresentados aos pacientes 50 min após a medicação sedativa. Como resultados, os autores encontraram que ansiedade aumentou pouco após o uso do placebo; diminuiu significativamente após 10 mg de diazepam e mais acentuadamente após 7,5 e 15 mg de midazolam. A sedação aumentou pouco no grupo placebo; aumentou mais e de forma semelhante 50 min após os benzodiazepínicos; e após 90

min o efeito sedativo foi mais acentuado para 15 mg de midazolam. No entanto, a sedação foi de menor duração após o midazolam do que após o diazepam.

Milgrom et al. (1993) examinaram quatro combinações de drogas (midazolam, midazolam-midazolam, fentanil-midazolam e fentanil-midazolam-metohexital) em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo de sedação intravenosa. A hipótese era de que não havia diferença entre o efeito ansiolítico das quatro combinações quando comparado com um placebo salino. Os indivíduos eram 207 adultos jovens pouco ansiosos, com indicação para exodontia de terceiros molares. As medidas cognitivas da ansiedade aumentaram dos níveis pré-operatórios no placebo e em ambos os grupos midazolam ($P < 0,05$). A resposta à ansiedade permaneceu a mesma nos grupos fentanil-midazolam e fentanil-midazolam-metohexital ($P > 0,05$). As comparações sugerem que os grupos de drogas (do midazolam sozinho à combinação metohexital) têm efeitos ansiolíticos cada vez mais positivos uma vez que controlam os efeitos do medo odontológico e da dor intra-operatória. O grupo fentanil-midazolam é 8.1 e o grupo fentanil-midazolam-metohexital é 9,0 vezes mais propenso a ter um desfecho favorável do que o grupo placebo. As avaliações globais após a cirurgia foram relacionadas ao sucesso da ansiólise para os indivíduos nas condições de fármaco ativo ($P < 0,05$).

O cirurgião-dentista deve avaliar cinco aspectos antes de indicar a sedação consciente ao seu paciente; são elas: 1 - grau de habilidade psicológica do paciente para tolerar o tratamento; 2- condição sistêmica do mesmo para se submeter ao tratamento; 3 – necessidade da utilização da sedação consciente; 4 e 5 - indicação e contra-indicação da sedação em função do procedimento odontológico proposto. A estes cinco aspectos devem ser acrescentados ainda qual o tipo de sedação mais adequado ao paciente (ROBB, 1996).

Os *guidelines* clínicos da ADA mencionam que os pacientes que serão submetidos a sedação consciente mínima devem ser avaliados antes dos procedimentos e classificados quanto a sua condição sistêmica de saúde. Anamnese com uma revisão da história médica e medicações de uso corrente deve ser realizada. Pacientes que possuem comprometimento sistêmico (ASA III, IV) podem requerer consultas prévias com seus médicos especialistas ou ainda solicitação do risco cirúrgico e avaliação do cardiologista para ser submetido a sedação consciente mínima. Com relação ao preparo prévio ao procedimento, familiar, cuidador ou responsável deverá ser avisado, pois o paciente não poderá dirigir sozinho após o

procedimento. Suprimento de oxigênio adequado deve estar disponível caso seja necessário, sendo que a calibração do oxigênio não deve ser menor que 30%. Sinais vitais devem ser monitorados. A circulação através do oxímetro de pulso, com os níveis saturação de oxigênio e visualização da cor das mucosas e pele devem ser observados. Deve ser avaliado também a ventilação, por meio da observação da excursão do tórax. Não poderá ser esquecido a avaliação da pressão arterial pré-operatoriamente, no transoperatório e no pós-operatório antes da alta. Estas mensurações devem ser registradas no prontuário (ZUNIGA, 2000).

A sedação consciente mínima (sedação leve) é a mais comumente aceita, na qual o paciente é capaz de responder a estímulos dolorosos e verbais e tem como objetivos diminuir a ansiedade do paciente, promover analgesia e amnésia retrógrada (anterógrada). Além disso, deve ser segura, ou seja, apresentar o mínimo de efeitos adversos como depressão cardiorrespiratória e promover rápida recuperação pós-operatória. Com relação à anestesia local, além de promover analgesia na região aplicada, esta pode diminuir a quantidade de medicação sistêmica destinada à sedação durante a cirurgia. Portanto, é de crucial importância que o cirurgião esteja habituado em após o alcance de uma sedação satisfatória, realizar uma adequada anestesia local proporcionando menor dependência das medicações sedativas na analgesia do paciente (WEBER et al., 2010).

Além das propriedades ansiolíticas, tornando o paciente mais cooperativo ao tratamento dental, os benzodiazepínicos apresentam outras vantagens do uso como:

- 1.Retardam a absorção dos anestésicos locais, permitindo seu uso em menor volume;
- 2.Reduzem o fluxo salivar e o reflexo do vômito;
- 3.Relaxamento musculatura esquelética;
- 4.Pacientes hipertensos e diabéticos, ajudam a manter a PA ou a glicemia em níveis aceitáveis;
- 5.Podem induzir amnésia anterógrada.

Malamed, em 2006, ainda acrescenta seu papel na prevenção das situações de emergência, como lipotimia e a síndrome de hiperventilação. Deste grupo de drogas pode-se destacar o diazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam, que se diferenciam com relação a propriedades farmacocinéticas (início e duração de ação), sendo que o midazolam também induz ao sono fisiológico (ação hipnótica) (ANDRADE, 2014).

A sedação em odontologia, de acordo com a *American Dental Association* (ADA), é dividida em mínima, moderada e profunda. A sedação mínima é obtida pela administração de drogas como os benzodiazepínicos ou da inalação da mistura de óxido nítrico (NO₂) e oxigênio (O₂), nesta ocorre uma pequena redução no nível de consciência do paciente, a função

cardiorrespiratória não é alterada e o mesmo responde ao estímulo físico e comandos verbais. Para sedação moderada, geralmente, utiliza-se a associação de vários agentes sedativos, os quais são 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 as funções cardiorrespiratórias são mantidas geralmente. A sedação profunda é conseguida através do emprego de altas doses de sedativos, neste tipo de sedação ocorre perda de consciência induzida pelo fármaco, as funções neuromuscular, cardiovascular e respiratória são alteradas, portanto, necessitando de assistência ventilatória para as vias áreas em ambiente hospitalar por profissionais habilitados (ADA, 2012).

Existem algumas contra-indicações absolutas para o uso de midazolam e as principais contra-indicações são: hipersensibilidade ao midazolam ou a outros benzodiazepínicos, pacientes com miastenia gravis, pacientes com glaucoma, gestantes, mães lactantes e pacientes psiquiátricos (ADA, 2012).

No protocolo para sedação em consultório odontológico deve ser estabelecido que: nenhum álcool ou outros sedativos devem ser consumidos 24 horas antes da sedação; não deve haver possibilidade de mulheres jovens em idade fértil estarem gestantes; o paciente deve ter um acompanhante para levá-lo para casa; o paciente não poderá dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade que possa ser perigoso até 12 horas após o procedimento. Nenhum álcool ou outros sedativos podem ser tomados por 24 horas após a sedação. Os *guidelines* de ingestão de alimentos para pacientes que serão submetidos a sedação consciente em nível ambulatorial deverão ser seguidos e são estes: Alimentos sólidos podem ser consumidos de 8 a 10 horas antes do procedimento incluindo alimentos fritos e gordurosos, Alimentos leves podem ser consumidos até 6 horas antes do procedimento (torradas e líquidos claros), Líquidos claros (água, sucos de polpa de frutas, bebidas rica em carboidratos, chá claros e café preto) até 2 horas antes da cirurgia. Leite não-humano é considerado sólido pelo tempo que leva para ser digerido e para que haja esvaziamento gástrico, por isso deve ser consumido até no máximo 8 horas antes do procedimento. A quantidade ingerida deve ser considerada ao determinar um período de jejum adequado. O paciente deve chegar ao consultório 1 hora antes do início do procedimento. Após a administração do medicamento observar o paciente por um membro da equipe treinada com instruções para alertar o cirurgião-dentista se houver algum problema ou se o paciente estiver

roncando. Se não houver sedação evidente após 30 minutos, administre metade da dose original. Se uma ligeira sedação for observada aos 30 minutos, o paciente já possui uma sedação adequada. Para o procedimento à medida que o paciente ficar sonolento, eles devem encaminhados até a área de tratamento, pois ainda estarão caminhando. 75% dos pacientes têm amnésia a partir deste ponto que dura de 2 a 3 horas. É comum a esta técnica que o nível de sedação possa não parecer adequado, mas há amnésia suficiente para permitir que eles esqueçam mais, ou se não, todos os procedimentos realizados (ADA, 2012; OGLE; HERTZ, 2012).

Para o atendimento e realização da sedação consciente mínima, seguindo os *guidelines* da ADA (2009) é necessário que: coloquemos o esfigmomanômetro e o oxímetro de pulso; administremos a anestesia local lentamente com uma agulha de pequeno calibre, cerca de 1 hora após ter feito a administração do medicamento sedativo inicial. Se o paciente roncar, eles podem estar “sobressedados” e devem ser despertados por comandos verbais ou com um toque manual o suficiente para o despertar. O procedimento odontológico deve se limitar a 1 hora. Mantenha o paciente no consultório até que ele possa deambular com uma marcha estável sem assistência. É importante que tenha um adulto que leve o paciente para casa.

Para realização da sedação consciente mínima o cirurgião-dentista deve possuir um treinamento para exercer essa competência em nível ambulatorial, de preferência seguindo os “*Guidelines* da ADA para ensino de controle da dor e sedação para cirurgiões-dentistas e estudantes de odontologia” ou outro programa avançado em educação que seja validado pela comissão da ADA ou outra Instituição de ensino odontológica que ofereça treinamento compatível e apropriado necessários para administrar e ter manejo da sedação consciente mínima, sendo proporcional aos *Guidelines* da ADA e ainda que os profissionais envolvidos tenham uma certificação atual em suporte básico de vida que é fornecido a profissionais de saúde após treinamento específico. A administração da sedação consciente mínima pode ser realizada por outro cirurgião-dentista qualificado ou independentemente pelo anestesista que preste serviços ao cirurgião-dentista, mesmo assim este último deve manter sua equipe com uma certificação atual em suporte básico de vida para profissionais de saúde (ADA, 2012).

Pereira-Santos et al. (2013) realizaram um estudo comparativo entre óxido nitroso e o midazolam 7,5 mg em cirurgias de terceiros molares inferiores, mensurando o nível de

ansiedade e o nível de cortisol dos indivíduos. Os autores concluíram, de acordo com os níveis de cortisol salivar, que o midazolam 7,5 mg foi mais efetivo que o óxido nitroso para as exodontias de terceiros molares inferiores. Vinte e oito pacientes do sexo masculino foram submetidos a exodontia de terceiros molares sob sedação consciente mínima com midazolam e óxido nitroso. Foram obtidos dados de objetivo (dosagem de cortisol salivar) e subjetivo (DAS). O cortisol salivar, 40 minutos após a administração de midazolam, mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao valor médio basal. O midazolam foi o método de sedação mais eficaz para reduzir o nível de cortisol salivar. A DAS foi mostrada como a mais indicada para avaliar a ansiedade de origem odontológica. Os resultados obtidos sugerem a condução de um novo estudo avaliando a sedação oral usando 15 mg de midazolam e sedação consciente com 50% de N₂O precedida de uma consulta prévia em pacientes que serão submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores.

2.7 Sedação consciente e dor pós-operatória

Nakanishi et al. (1997) investigou os efeitos do midazolam, um sedativo, sobre sensações táteis e dor na pele do queixo. Trinta e sete voluntários foram segregados em quatro grupos; o primeiro grupo foi o grupo controle; do segundo ao quarto grupos foram administrados 0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg e 0,075 mg/kg de midazolam, respectivamente, com injeção em bolus. Todos os voluntários foram reclinados em uma cadeira odontológica para o experimento. As sensações tácteis e dolorosas foram determinadas ao longo do tempo após a injeção de midazolam, o primeiro usando um fio de *"Fray"*, o último usando um estesiometro. Os limiares de sensibilidade tátil e de dor foram estatisticamente significativamente diferentes dos valores de controle aos 10 minutos após injeção de midazolam no grupo 0,05 mg/kg e no grupo 0,075 mg/kg. Os autores concluíram que embora 0,025 mg/kg de midazolam produzisse sedação, pelo menos 0,05 mg/kg desse agente foi necessário para alterar os limiares para percepção de estimulação tátil e dolorosa, de maneira que diferiram estatisticamente e significativamente dos valores do grupo controle aos 10 minutos após a injeção de 0,05 mg/kg de midazolam. Os autores concluíram que seu trabalho que estudos devem ser feitos na busca de que haja uma melhor compreensão sobre as propriedades analgésicas do midazolam.

Ong et al. (2004b) investigaram em seus estudos possíveis propriedades antinoceptivas do midazolam, eles mencionaram que seus resultados foram limitados para afirmar isso, porém afirmaram que o midazolam tem um efeito direto no componente afetivo-emocional da dor. O mecanismo do efeito analgésico do midazolam é explicado por sua via inibitória no SNC, que afeta o sistema límbico e reticular responsáveis pelo aspecto afetivo-emocional da dor. A dor é uma experiência multidimensional com um componente sensorial-discriminado e um componente afetivo-emocional. O midazolam pode reduzir a percepção da dor por produzir sedação, causando amnésia e por seus efeitos ansiolíticos que reduzem os componentes emocionais. Para dor pós-operatória a ansiedade é o principal componente emocional envolvido. A ansiedade e a dor estão intimamente relacionadas, na qual a ansiedade leva a exacerbação da dor. Evidências em cuidados paliativos tem mostrado que a sedação temporária com midazolam resulta em um bom controle da dor severa, principalmente em pacientes com relato de câncer que não respondem mais a opióides. Por

isto estes autores, avaliaram o potencial efeito do midazolam (IV) 0,09 mg/kg na redução da dor, na segurança e eficácia, em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares. Cento e dez pacientes foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo (n=58) foi submetido a sedação consciente mínima e anestesia local e o segundo grupo (n=59) foi feito apenas anestesia local. O estudo foi single-blind, as cirurgias foram padronizadas e realizadas pelo mesmo cirurgião. Os resultados foram mensurados nos seguintes instrumentos: intensidade da dor através da EVA e uma escala categorizada em 4 pontos de 8 em 8 horas para aplicação da EVA, tempo de uso para a tomada do primeiro analgésico, consumo total de ibuprofeno nas primeiras 48 horas, visão global do paciente sobre o tratamento (ruim, regular, bom, muito bom e excelente). Durante o período de 8 horas os pacientes do grupo do midazolam relataram os menores escores de intensidade de dor do que aqueles do grupo controle (média de 19,0 e 28,0 mm, respectivamente). Os pacientes do grupo midazolam fizeram uso da medicação de analgesia de escape (ibuprofeno 400 mg) com maior tempo com relação ao grupo controle (média de 202,2 min., 3h36, e 165,5 min., 2h75, respectivamente) e para a quantidade total de analgésico utilizado no pós-operatório o grupo midazolam também ingeriu menor quantidade de ibuprofeno do que o grupo controle (1,275 mg, média de 3,18 comprimidos e 1,688 mg, média de 4,22 comprimidos, respectivamente) sendo este consumo durante as primeiras 48 horas. Os autores concluíram que a administração de midazolam é efetiva na redução da dor após cirurgia de terceiros molares, não foi visto no estudo a sua atividade ansiolítica.

Com a finalidade de estudar os efeitos do midazolam associado a baixa dose de quetamina na sedação consciente mínima por via intravenosa sobre a dor pós-operatória, edema e trismo após exodontia de terceiros molares inferiores, Garip et al., 2011, submeteram 50 pacientes a uma dose inicial de 0,03 mg/kg de midazolam, então os pacientes do grupo midazolam-placebo (MP) receberam mais 2 ml de um placebo IV, enquanto os pacientes do grupo midazolam-ketamina receberam mais 2 ml de ketamina (0,3 mg/kg diluído em solução salina) IV ambos associados ao midazolam no pré-operatório. Os autores objetivaram alcançar a Escala de Ramsay no nível 2 e mantê-la até o final da cirurgia. Os escores de dor mostraram por meio da Escala Visual Analógica nas 4, 12 e 24 horas após a cirurgia que foi significativamente maior no grupo midazolam-placebo do que no grupo

midazolam-ketamina, além de um menor consumo do analgésico de escape (paracetamol 1000 mg) no grupo midazolam-ketamina.

Wille-Ledon et al. (2011) compararam a eficácia do midazolam sublingual com morfina oral *versus* a morfina oral com placebo em uma população pediátrica atendendo a um departamento de emergência (DE) com fraturas agudas de ossos longos. Uma amostra de crianças de 5 a 16 anos com fraturas de ossos longos fechada clinicamente foi randomizada em 2 grupos que receberam: morfina oral (0,5 mg / kg) / placebo sublingual ou morfina oral (0,5 mg / kg) / midazolam sublingual (0,2 mg / kg). Os principais critérios de exclusão foram o uso de narcóticos ou benzodiazepínicos, lesões na cabeça do fêmur extensas, falência de vários órgãos, fratura femoral e alergia. Os escores de dor foram classificados em uma escala analógica visual de 100 mm (VAS) a 0, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Cinquenta e oito crianças foram recrutadas (idade média: 10,5 anos). As fraturas foram de rádio em 43 casos (74,1%), o úmero (22,4%) e a tíbia ou fíbula (3,5%). Não foi observada diferença significativa nos escores VAS entre os dois tratamentos ($p = 0,72$). A sonolência foi significativamente mais frequente no grupo midazolam ($p = 0,007$) durante as primeiras 2 h após a administração. Não foi observado nenhum evento adverso grave. Os desempenhos analgésicos da morfina e a combinação de morfina com midazolam avaliados por VAS foram semelhantes em crianças que se apresentam no DE com fratura de osso longo.

Eriksson e Tegelberg (2013) compararam a eficácia analgésica da administração preemptiva de midazolam e tramadol (1 mg/kg) (M+T) e apenas midazolam e solução salina (M+S), os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes para ambos os grupos quanto as variáveis dor e EVA. O estudo foi randomizado, controlado e com blindagem única, para isto, 87 indivíduos foram divididos nestes dois grupos e houve um grupo controle que não recebeu nenhuma medicação. Para a tomada da primeira medicação analgésica de escape (Ibuprofeno 400 mg) o grupo (M+S) teve uma maior tolerância para uso da medicação com 193 minutos (3h 13min), porém com a utilização de 2,5 comprimidos em média no consumo total da medicação analgésica de escape, já grupo (M+T) teve menor tolerância com 157 minutos (2h 37min) para uso da medicação analgésica de escape, contudo apresentou um consumo médio de 2,1 comprimidos no total da medicação analgésica de escape, no grupo controle estes valores foram de 110 minutos (1h 50min). Este estudo concluiu que a dose de tramadol foi insuficiente para alcançar uma melhor analgesia.

A associação de midazolam e morfina é uma prática rotineira em pacientes pré e pós-operatórios, mas não foi avaliada em ambiente pré-hospitalar. Os autores Auffret et al. (2014) avaliaram o efeito da co-administração do midazolam nos adultos traumáticos pré-hospitalares. Um estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado por placebo de morfina intravenosa 0,10 mg/kg e midazolam 0,04 mg/kg versus morfina 0,10 mg/kg e placebo foi realizado. A avaliação da dor foi feita usando uma escala de classificação numérica (NRS) validada. O ponto final primário foi alcançar um efeito analgésico eficiente ($\text{NRS} \leq 3$) 20 minutos após a linha de base. Os pontos finais secundários foram a segurança do tratamento, a dose total de morfina necessária até a obtenção de $\text{NRS} \leq 3$ e efeito analgésico eficiente 30 minutos após a linha de base. Noventa e um pacientes foram randomizados em grupos midazolam ($n=41$) e placebo ($n=50$). Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com escore de dor ≤ 3 entre midazolam (43,6%) e placebo (45,7%) após 20 minutos ($p=0,849$). Os pontos finais secundários foram semelhantes em relação à proporção de pacientes com escore de dor ≤ 3 em T3, os efeitos colaterais e eventos adversos, exceto a sonolência no midazolam versus placebo, 43,6% vs 6,5% ($P<0,001$). Não foi observada diferença significativa na dose total de morfina, ou seja, midazolam ($14,09 \text{ mg} \pm 6,64$) versus placebo ($15,53 \text{ mg} \pm 6,27$) ($P=0,315$). De acordo com este estudo, o midazolam não aumentou o controle da dor como um esquema adjuvante para a morfina no tratamento da dor induzida por trauma em ambiente pré-hospitalar. No entanto, o uso de midazolam pareceu estar associado a um aumento da sonolência.

Watanabe et al. (2016), mencionaram que alguns pacientes desenvolvem uma hipertensão transitória antes do tratamento odontológico como resultado da ansiedade e do estresse. O midazolam é um ansiolítico eficaz para o gerenciamento desse tipo de hipertensão transitória. Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado, com uma dose baixa de midazolam na finalidade de diminuir a pressão arterial em pacientes odontológicos em um nível aceitável sem sedação excessiva. Pacientes foram randomizados em um grupo experimental – midazolam e um grupo controle de solução salina fisiológica por via intravenosa. 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 por ventura apresentem uma hipertensão transitória durante as exodontias.

2.8 Sedação consciente e sinais vitais

Durante todo o procedimento odontológico, o monitoramento dos sinais vitais deve ser executado, como a frequência cardíaca e respiratória, pressão sanguínea e saturação de oxigênio. O constante monitoramento dos parâmetros vitais pode ajudar na prevenção de situações indesejáveis de emergência durante o atendimento odontológico, tais como a síncope. A extração de terceiros molares tem sido associada a relativo grau de ansiedade do paciente com diminuição da saturação periférica de oxigênio, para níveis abaixo de 90%, avaliada através de oximetria de pulso. Considerando que durante os procedimentos odontológicos sob sedação, o ponto de referência padrão para a segurança do paciente é manter a saturação periférica de oxigênio superior a 95%, o Colégio de Anestesiologistas da Austrália e Nova Zelândia, e o Real Colégio Austro-Asiático de Cirurgiões-Dentistas, preconizaram um protocolo para sedação em odontologia, no qual a oximetria de pulso constitui monitorização obrigatória (WOODS, 2000).

O monitoramento básico fornece informações essenciais para avaliar os principais sinais vitais, tanto circulatórios quanto respiratórios, e compreende fundamentalmente o controle da pressão arterial (PA) (através de esfigmomanometria) e frequência cardíaca (FC) e ritmo. A pulsoximetria é usada para registrar FC e saturação de oxigênio (SpO_2). O monitoramento do paciente durante a exodontia de terceiros molares é aconselhável quando é esperado um procedimento cirúrgico traumático ou se a condição psicológica do paciente torna esse controle desejável a fim de otimizar a segurança. O monitoramento durante a cirurgia permite identificar imediatamente situações de risco, estabelecer um diagnóstico precoce e prevenir possíveis complicações e operar com maior segurança. As 3 principais vantagens do monitoramento são a capacidade de detectar, avaliar e prevenir situações de emergência na prática clínica (MESTRE-ASPA et al., 2001).

Rodrigo e Rosenquist (1988) compararam o uso Isoflurano a 0,5% para sedação consciente moderada com um grupo placebo (apenas oxigênio) e com um grupo utilizando óxido nitroso com a finalidade de verificar a dessaturação de oxigênio durante a exodontia de terceiros molares inferiores bilaterais e simetricamente retidos. A sedação consciente moderada foi realizada e as exodontias foram feitas de forma cruzada e randomizada com 32 pacientes selecionados. Os valores de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio foram registrados a cada 2 segundos por meio digital (*software*). Aleatoriamente, os pacientes também receberam sedação com midazolam por via intravenosa, 1 mg por minuto até no máximo 5 mg, e anestesia local complementar (lidocaína a 2% com 1: 80.000 adrenalina) ou receberam apenas anestesia local não associada ao uso do midazolam. Foram observadas as doses de midazolam e anestesia local por paciente, de maneira a administrar de forma equânime. As cirurgias foram realizadas de maneira padronizada pelo mesmo cirurgião e a ordem do lado a ser operado foi randomizada, e se por ventura o terceiro molar superior ipsilateral tivesse irrompido este era extraído no mesmo tempo cirúrgico. A dose média de midazolam usada foi de $4,7 \text{ mg} \pm 1 \text{ mg}$. Não houve diferença significativa na saturação de oxigênio entre os valores pré-operatórios e durante o procedimento entre os grupos. Não houve alterações significativas na pressão arterial ou na frequência cardíaca associadas a qualquer episódio de dessaturação de oxigênio em nenhum dos grupos.

Foram administrados intravenosamente lorazepam (0,05 mg/kg), diazepam (0,25 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg) para sedação moderada durante a cirurgia oral sob anestesia local no estudo de Van Der Bijl et al., (1991). Sessenta pacientes foram alocados aleatoriamente em três grupos neste estudo paralelo duplo-cego. Os resultados deste teste mostram que os três medicamentos proporcionam sedação satisfatória. As pressões arteriais médias, no entanto, diminuíram significativamente com midazolam e diazepam. As frequências cardíacas foram mais altas durante todo o procedimento para lorazepam quando comparado com diazepam e midazolam, com diferenças estatisticamente significativas. No estágio pós-anestesia, o grupo midazolam apresentou taxas respiratórias significativamente superiores às dos outros dois grupos de fármacos. Pacientes nos grupos diazepam e midazolam levaram significativamente mais tempo para completar o teste de *Pegboard* no estágio pré-anestésico após a sedação do que os do grupo lorazepam. À 1,0, 1,5 e 2 horas após a chegada à sala de recuperação pós-anestésica, ocorreu uma inversão com relação aos

resultados pré-operatórios, com o grupo do lorazepam levando mais tempo para os testes do que os outros dois grupos. Verificou-se melhora nos níveis de ansiedade aos 10 minutos pós-sedação para os pacientes que receberam diazepam e isso tendeu a permanecer assim até a chegada na sala de recuperação. Quando comparado com os outros dois grupos, mais pacientes no grupo lorazepam relataram vertigem e tonturas e no grupo diazepam relataram mais dor por injeção.

Os vasoconstritores e anestésicos locais comumente utilizados na cirurgia oral podem induzir alterações hemodinâmicas durante a extração cirúrgica de molares da mesma forma que outros fatores, como a ansiedade ou estresse do paciente. A adrenalina adicionada à solução anestésica é utilizada em cirurgia oral para aumentar a potência e duração da anestesia, e reduzir as concentrações plasmáticas do anestésico e melhorar o controle local do sangramento. O uso deste medicamento tem sido criticado pela possível absorção sistêmica, resultando em efeitos cardiovasculares indesejáveis, porém a ansiedade e o estresse produzidos pela dor durante o tratamento odontológico também induzem a secreção de catecolaminas endógenas, que também exercem efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular. A articaína com uma concentração de 4% com adrenalina em uma concentração de 1:100.000 administrada a doses razoáveis não exerce nenhum efeito importante na PA, FC ou SpO₂. O estresse ou o medo do paciente associados a diferentes momentos do procedimento cirúrgico induz variações significativas nessas variáveis. O aumento da PA que ocorre durante o tratamento cirúrgico não depende se a solução anestésica contém ou não um vasoconstritor; em vez disso, parece ser atribuível à ansiedade ou a outros fatores inerentes ao paciente (BRAND et al., 1995; BRAND, ABRAHAM-INPIJN; 1996).

Aeschliman et al. (2003) compararam os níveis de saturação de oxigênio em 12 pacientes sob sedação oral (diazepam 5mg) e não sedados, submetidos à cirurgias periodontais, em um estudo randomizado, cruzado e *split-mouth*. A determinação do quadrante em que a cirurgia seria feita apenas com anestesia local ou com anestesia e sedação foi realizada por sequenciamento aleatório. Os indivíduos receberam 5mg de diazepam na noite anterior e 1h antes da cirurgia. A saturação de oxigênio foi monitorada utilizando oximetria de pulso, e foi feito registro das vezes que a saturação ficava abaixo de 95%, em 5 períodos de tempo, desde o pré-operatório ao final da cirurgia. Por fim, puderam determinar

que não houve depressão respiratória significativa com diazepam 5mg administrado oralmente; e que apesar de não terem obtido resultado estatisticamente significativo, o estudo indicou que em pacientes saudáveis o diazepam é seguro e por isso reduz a incidência de depressão respiratória.

Azoubel et al. (2004) verificaram os graus de sedação e amnésia anterógrada induzidos pelo maleato de midazolam em pacientes com indicação para cirurgia dos quatro terceiros molares nas posições 1A e/ou 1B. A casuística foi com 30 pacientes, de ambos os sexos, com os quatro terceiros molares na posição 1A e/ou 1B. Avaliou-se o tempo necessário para a ocorrência de sedação e a amnésia, com os seguintes parâmetros: idade, sexo, peso, índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e estresse pré-operatório. O tempo em que foi constatado o melhor nível de sedação foi de 45 minutos, havendo influência do estresse pré-operatório no nível de sedação. Os pacientes do sexo masculino foram mais susceptíveis à sedação. Pode-se sugerir que o midazolam é benéfico para cirurgias com duração de aproximadamente 1 hora. Considerando-se que o grupo foi constituído predominantemente de pacientes jovens, o fator idade não permitiu comparações e não pode ser avaliado.

Com o objetivo de analisar e comparar os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão sanguínea diastólica e sistólica, saturação de oxigênio), a resposta psicomotora e a amnésia anterógrada do momento cirúrgico em pacientes submetidos a cirurgia periodontal, Staretz et al. (2004) realizaram um estudo com sedação consciente mínima por meio da sedação intravenosa com midazolam ou diazepam, para tanto quinze pacientes foram selecionados e necessitavam de 2 ou 3 cirurgias periodontais. O estudo foi randomizado, duplo-cego e cruzado. Para os pacientes que precisavam de 2 cirurgias foram atribuídos para cada cirurgia, de maneira aleatória, o uso de midazolam ou diazepam; já para os que necessitavam de 3 cirurgias determinaram randomizadamente midazolam, diazepam ou placebo para cada procedimento separadamente. Todos os pacientes se mantiveram conscientes durante todo período de sedação, de modo que os reflexos das vias aéreas permaneceram responsivos, foram capazes de responder a comandos verbais e em nenhum momento se tornaram inconscientes. As drogas foram administradas de modo não excederem 10 mg de midazolam ou 20 mg de diazepam, e os pacientes foram sedados ao nível +3 de Shepherd et al. (1988). Todos os

paramentos foram monitorados antes, durante e depois da cirurgia, sendo a cada 15 minutos continuamente. Desta forma, os resultados do estudo sugeriram que tanto midazolam quanto diazepam tem suas vantagens e desvantagens clínicas na sedação intravenosa. O midazolam pode ser utilizado para procedimentos curtos, devido ao início de ação mais rápido, porém a concentração de balanço do midazolam é mais difícil de mensurar e titular durante a sua administração pois este possui uma margem de segurança mais estreita (dose total administrada tem de ser pequena). Já o diazepam, para os autores, apresentou maiores vantagens práticas em procedimentos com duração mais longa, maior que 45 minutos, pois possui uma margem de segurança maior durante a sua administração, pois permite que seja utilizado doses maiores (do total administrado e requerido para todo o tempo do procedimento) sendo suficiente para atingir o nível de sedação desejado e amnésia anterógrada e com isso o diazepam diminui a possibilidade de efeitos adversos por sedação excessiva, como a depressão respiratória.

As alterações da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) foram relatadas durante a sedação consciente com propofol e midazolam por Win et al., em 2005. Um mecanismo potencial para explicar essas mudanças é que o propofol e o midazolam afetam a FC e a PA através de mudanças no sistema nervoso autônomo cardíaco. Duas hipóteses específicas foram testadas por análise de variabilidade da frequência cardíaca: 1) o propofol induz a predominância da atividade parassimpática, levando a diminuição da FC e da PA, e 2) o midazolam induz a predominância da atividade simpática, levando ao aumento da FC e redução da PA. Trinta pacientes foram incluídos em estudo prospectivo e randomizado. A FC, a PA, a baixa frequência cardíaca (LF), a alta frequência cardíaca (HF) e o inotropismo foram monitorados durante os períodos de pré-sedação, de sedação e de recuperação e a profundidade da sedação foi avaliada usando o Índice de Avaliação de Alerta/Sedação do Observador. No período de sedação, o midazolam aumentou a FC. Em comparação com o período de pré-sedação, o propofol foi associado a uma diminuição significativa na FC, enquanto o midazolam foi associado a um aumento na relação LF / HF sem alteração na FC. Estes resultados indicaram um efeito parassimpático dominante do propofol e um efeito simpático dominante do midazolam nos períodos citados. Durante o período de sedação, o midazolam causou uma diminuição significativa da pressão arterial, LF, HF e inotropismo, com aumento significativo da FC e sem alteração na LF / HF, sugerindo diminuição da atividade

parassimpática e atividade simpática inalterada. O aumento da FC com diminuição da PA durante a sedação significa que a atividade barorreflexa¹ ocorreu. Estes resultados devem ser considerados durante a sedação consciente, especialmente em pacientes com risco de complicações cardiovasculares.

Jerjes et al. (2005) avaliaram a redução do estresse cirúrgico sob o uso do midazolam 7,5 mg. Trinta e oito pacientes do sexo masculino submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores retidos sob anestesia geral, em um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, receberam midazolam 7,5 mg ou placebo. Foram analisados: a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) respondida no dia da cirurgia pelo paciente, amostras de cortisol na saliva e os sinais vitais (pressão sanguínea sistólica e diastólica, frequência cardíaca, frequência respiratória e PaO₂ (que representa a pressão parcial do oxigênio no sangue arterial)). De maneira geral, os autores concluíram que doses pequenas de midazolam parecem ter um benefício significativo sobre os níveis de cortisol, controle do estresse e ansiedade dos pacientes sem apresentar um efeito significativo nos sinais vitais, não houve diferença estatisticamente significativa, e também não foi visto prolongamento do tempo de recuperação pós-anestésico.

Hidaka et al., 2005, para investigar o efeito do propofol e midazolam sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) durante a anestesia espinal-epidural combinada realizaram um estudo clínico prospectivo, de 40 pacientes de estado físico I e II da ASA agendados para cirurgia no joelho. Os pacientes foram randomizados para receber sedação com propofol ou midazolam. As medições de frequência cardíaca (FC), variabilidade da VFC e pressão arterial sistólica. Estes valores foram medidos no período pré-anestésico, após injeção intratecal pela

¹ A função barorreflexa ou reflexo barorreceptor é um dos mecanismos homeostáticos do organismo para regular a pressão sanguínea através do controle da frequência cardíaca, força das contrações do coração e diâmetro dos vasos sanguíneos. Os mais importantes barorreceptores arteriais estão localizados no seio da carótida e no arco aórtico. Esses barorreceptores respondem ao estiramento da parede arterial de forma que se a pressão arterial subitamente aumentar, as paredes desses vasos expandem passivamente, estimulando a ativação desses receptores. No caso da pressão sanguínea arterial cair subitamente, o estiramento diminuído das paredes arteriais leva a uma redução na ativação do receptor. A perda da influência estabilizadora do controle vagal aumenta a susceptibilidade de influências simpáticas. De outro lado o resultado da melhoria barorreflexa é a inibição do sistema nervoso simpático e ativação do sistema nervoso parassimpático. Portanto, são os barorreceptores que detectam a queda de pressão, ocasionada pela diminuição do débito cardíaco, e promovem uma resposta simpática, que desencadeia as seguintes conseqüências hemodinâmicas: 1. Aumento da frequência cardíaca; 2. Aumento no inotropismo, ou seja, a força de contração miocárdica; 3. Aumento da resistência vascular periférica devido a uma vasoconstrição arteriolar; 4. Vasoconstrição venular, para que seja aumentado o retorno venoso* Hidaka S, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. J Clin Anesth. 2005; 17(1):36-43

anestesia espinal, após sedação com propofol ou midazolam, e antes do término da cirurgia com sedação. O propofol foi mais potente do que o midazolam, fazendo com que a atividade do SNA fosse simpática. O propofol ou midazolam intravenoso após a anestesia espinal causou reduções na PA e uma diminuição da FC. O propofol alterou menos o SNA parassimpático do que o SNA simpático, ele atenuou o fluxo simpático alterando a sensibilidade barorreflexa. O midazolam diminuiu a frequência cardíaca e deprimiu a atividade simpática. Para os autores o propofol e o midazolam foram igualmente potentes para sedação. O sistema cardiovascular tanto o para o propofol quanto o para o midazolam, durante a anestesia espinal exerceram um fluxo parassimpático sobre o SNA, com depressão da PA e da FC por redução da sensibilidade barorreflexa.

Durante as cirurgias de implantes dentários, uma grande quantidade de anestésicos locais contendo epinefrina é frequentemente utilizada, e os efeitos cardiovasculares resultantes da adrenalina administrada não devem ser negligenciáveis. Por outro lado, a sedação tem ampla utilização nestas cirurgias. O óxido nitroso, o propofol ou o midazolam são comumente usados como fármacos sedativos, Niwa et al., em 2006, investigou os efeitos cardiovasculares destes sedativos sobre a administração de epinefrina. Os autores avaliaram 9 voluntários saudáveis. Eles receberam infusão de epinefrina a uma taxa nominal de 10, 25 ou 50 ng / kg por minuto, sob sedação com inalação de óxido nitroso (30%), 4 mg / kg por hora de propofol IV ou 0,2 mg / Kg por hora de midazolam IV. Foram medidos a resposta hemodinâmica e pressão sanguínea e variabilidade da frequência cardíaca. Quando a adrenalina foi infundida sozinha a 50 ng/kg por minuto, a frequência cardíaca (FC) e o índice cardíaco (IC) aumentaram em 19,5% e 40,7%, respectivamente. O propofol suprimiu o aumento induzido pela epinefrina no IC. Durante a infusão de midazolam, a maior dose de epinefrina causou aumento de 37,5% na FC, o que foi significativamente maior do que na infusão de epinefrina sozinha. Essa resposta, sugeriu uma diminuição da atividade parassimpática pelo midazolam. O óxido nitroso não influenciou o sistema cardiovascular. O aumento da atividade cardiovascular devido à epinefrina pode ser aliviado pelo propofol. No entanto, midazolam e o óxido nitroso não estabilizaram o estado hemodinâmico do paciente. A sedação intravenosa com propofol é útil durante procedimentos cirúrgicos orais se por ventura for utilizada uma grande quantidade de epinefrina.

Garip et al. (2007) compararam a satisfação e cooperação dos pacientes de acordo com a eficácia clínica da sedação com midazolam e da associação de midazolam e remifentanil em exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Neste estudo foram incluídos 40 pacientes com idades entre 17 e 37 anos, divididos aleatoriamente entre os dois grupos, sendo realizado apenas uma cirurgia em cada paciente. Os indivíduos da pesquisa foram submetidos a duas escalas psicológicas (Escala de ansiedade pré-operatória de Amsterdam de Informação [APAIS] e o Inventário do Traço-Estado de Ansiedade de Spielberger [IDATE]), e um questionário sócio-demográfico, no pré-operatório. A PA, a FC, a FR (frequência respiratória) e a SpO₂ foram registradas antes da administração dos fármacos e aos 10 minutos durante o procedimento. Após a administração da dose inicial de 0,03 mg/kg de midazolam (Dormicum®, Roche - Suíça), os pacientes dos dois grupos é que acionavam a bomba de infusão de analgesia (por meio de dispositivo) e foram autorizados a pressioná-lo até se sentirem adequadamente sedados. As bombas do grupo midazolam e remifentanil-midazolam foram programadas para fornecer volumes de bolus de 2 ml. No grupo midazolam, a dose em bolus de midazolam foi ajustada a 0,5 mg/ml, e o intervalo de bloqueio foi ajustado em 5 minutos. A dose máxima foi estabelecida em 12 mg de midazolam/hora. No outro grupo, a dose em bolus da associação de remifentanil-midazolam foi ajustada para administrar 0,5 mg/ml de midazolam e 12,5 mg/ml de Remifentanil (Ultiva TM®) o intervalo de bloqueio também foi fixada em 5 minutos. A dose máxima foi estabelecida em 12 mg de midazolam e 300 mg/h de remifentanil. Quando a pontuação Alderete chegou a 9, os pacientes receberam alta. Não houve diferenças significativas na pressão arterial sistólica e diastólica entre os dois grupos durante a sedação. Em ambos os grupos houve quedas estatisticamente significativas em ambas as pressões sanguíneas sistólica e diastólica em comparação com as aferições pré-operatórias antes do início da sedação. Não houve diferenças significativas entre os grupos na FC durante a sedação, porém depois de 30 min de realizada a sedação, a FC no grupo remifentanil-midazolam ($75,8 \pm 6,3$) foi significativamente inferior do que no grupo de midazolam ($82,3 \pm 9,4$). Não houve diferenças significativas entre os grupos para a SpO₂ durante a sedação, exceto aos 30 min, quando 10 pacientes no grupo remifentanil-midazolam apresentaram SpO₂ inferior a 95% ($95,9 \pm 1,59$) foi significativamente mais baixa do que no grupo do midazolam não que apresentou SpO₂ inferior a 97%, ($97,4 \pm 1,6$). A maioria dos pacientes classificou sua satisfação como excelente. Os 19 pacientes do grupo de midazolam

classificaram sua satisfação como excelente, e apenas um como boa. No grupo midazolam + remifentanil, 19 pacientes também classificaram como excelente e apenas 1 como boa.

A oximetria constitui método simples, não invasivo e acurado para monitorização contínua do oxigênio que é liberado aos tecidos. Entre suas vantagens citam-se a calibração permanente e a rápida resposta as alterações da saturação de oxigênio. Estas características fazem da oximetria de pulso um método rotineiramente empregado na monitorização da oxigenação, contribuindo para a diminuição da morbidade e mortalidade, durante procedimentos cirúrgicos. A monitorização é definida como um método global de observação e obtenção de dados em relação aos órgãos do corpo e à função dos sistemas, permitindo informação e avaliação contínua da condição física do paciente durante determinada situação ou procedimento. Possibilita o registro de dados vitais do paciente, relacionados a sua condição fisiológica ou patológica, devendo ser interpretada como orientação e alerta, para a tomada de condutas. O emprego simultâneo da oximetria de pulso e da capnografia, contribuem para reduzir cerca de 93% das complicações no intra-operatório. A segurança do paciente constitui o principal objetivo da monitorização durante as cirurgias. Embora seja raramente utilizada em procedimentos odontológicos normais, ressalta-se que apesar de raras, algumas situações emergenciais podem ocorrer, mesmo em pacientes saudáveis (FUKAYAMA; YAGIELA et al., 2006).

Alemany-Martinez et al., 2008, conduziram um estudo para determinar as alterações hemodinâmicas em pacientes saudáveis durante a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores e para avaliar se essas variações são atribuíveis à ansiedade do paciente e à dor experimentada durante o procedimento cirúrgico. Um estudo prospectivo foi realizado em 80 indivíduos normotensos (40 mulheres e 40 homens, idade média, 27 anos [intervalo, 18 a 67 anos]) no Serviço de Cirurgia Oral no contexto do Programa de Mestrado em Cirurgia Oral e Implantologia Faculdade de Odontologia da Universidade de Barcelona, para extração cirúrgica dos terceiros molares inferiores. A anestesia local compreendeu 4% de articaína com vasoconstritor (adrenalina 1: 100.000). Os seguintes parâmetros foram monitorados em cada uma das intervenções cirúrgicas: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO₂). Finalmente, foram realizados testes de ansiedade do paciente (Escala de Ansiedade Odontológica de Corah e Escala de Medo Dental de *Kleinknecht*) e o grau de dor experimentada durante o procedimento cirúrgico

foi avaliado por meio de uma escala analógica visual. As mulheres apresentaram maiores níveis de ansiedade. No presente estudo, os autores encontraram as alterações na PA, tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD), e FC ocorrendo no decurso da exodontia de terceiros molares inferiores em pacientes normotensos ao usar 4% de articaína como anestésico local e adrenalina 1:100.000 como vasoconstritor. Os pacientes mais ansiosos tiveram os valores mais baixos da PA e na frequência cardíaca se mostraram maiores, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativa. As variações na PA e FC durante a exodontia estavam dentro dos limites normais. No caso da FC, não foram registradas alterações significativas; os valores médios da PA e FC foram observados no momento da ostectomia e/ou odontosseção. Os valores de FC mais baixos foram registrados no pré-operatório, antes do início do procedimento cirúrgico, enquanto que os maiores valores foram constatados durante a incisão e descolamento do periósteo. Os valores de SpO₂ não mostraram alterações significativas e foram menores no início do procedimento cirúrgico. A maioria das alterações cardiovasculares induzidas pela exodontia estavam dentro dos limites da normalidade, considerando a ansiedade e o estresse induzidos pela cirurgia. Os autores julgaram essencial evitar a dor e minimizar a ansiedade do paciente para garantir uma prática clínica segura.

Gonçalves e Cruz (2009) avaliaram a eficácia e a segurança do emprego oral de midazolam (15 mg) como medicação pré-anestésica em pacientes submetidos a blefaroplastias. Realizaram um ensaio clínico prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado com 42 pacientes, risco ASA I e II, divididos em três grupos de 14 pacientes: grupo M (midazolam 15 mg), grupo P (placebo) e grupo SM (sem medicação). Os pacientes foram avaliados quanto ao grau de sedação e dor intraoperatórias e variação entre os períodos pré e transoperatórios da ansiedade, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência respiratória e pulso. A análise de variância unifatorial com teste de Tukey mostrou que a administração de midazolam ocasionou uma redução significativa da pressão arterial sistólica e da frequência respiratória no período transoperatório em relação aos pacientes que utilizaram placebo ou não fizeram uso de medicamento. Esses efeitos foram discretos e acompanhados de diminuição na percepção da dor, discreta sedação e redução da ansiedade. A sedação por via oral com midazolam em pacientes submetidos a cirurgias palpebrais demonstrou ser eficiente de fácil aplicação e com mínimos efeitos sistêmicos.

Alencar et al. (2010) selecionaram 70 pacientes ASA I e II para blefaroplastia de pálpebra inferior, os indivíduos foram randomizados em 4 grupos de acordo com o sedativo por via oral utilizado: grupo 1- diazepam 10 mg; grupo 2 - diazepam 10 mg mais clonidina 0,15 mg; grupo 3 - midazolam 15 mg; grupo 4 - midazolam mais clonidina 0,15mg. A PAS e PAD, FC e SpO₂ foram registradas antes da administração do sedativo e 1 hora após sua administração. No início da cirurgia, os parâmetros vitais foram novamente mensurados e também foi medido o nível de sedação com a escala da Universidade de Michigan. Esta escala classifica a profundidade da sedação em 5 níveis (0 - acordado/alerta, 1 - sonolento/responde adequadamente, 2 - sonolento/desperta para estímulos de luz, 3 - profundo Sono/ desperta com estímulos físicos mais fortes, 4 - não-sensíveis a estímulos físicos). A profundidade da sedação foi significativamente mais acentuada com o midazolam (nível 2) do que com o diazepam (nível 1). Enquanto que com diazepam, apenas 18% dos pacientes estavam sonolentos, com midazolam este número aumentou para 81,25%. A clonidina aumentou o nível de sedação do diazepam 10 mg e do midazolam 15 mg, mas sem atingir significância estatística. A queda da PAD induzida pelo midazolam 15 mg associado ou não à clonidina foi significativamente maior do que a PAD induzida pelo diazepam. Apenas 3 pacientes que receberam midazolam 15 mg (1 paciente) e midazolam 15 mg mais clonidina (2 pacientes) necessitaram de oxigênio via cânula nasal (2L/min) para controlar uma pequena dessaturação (85%) que ocorreu. Os autores concluíram que a sedação via oral com diazepam ou midazolam associado ou não com clonidina é segura para pacientes ASA I – II. Os efeitos sistêmicos do diazepam e do midazolam foram mínimos e muito similares, o que garante uma boa segurança para emprego em ambiente ambulatorial. A sedação induzida pelo midazolam foi notavelmente melhor do que a induzida pelo diazepam.

O mais comum dos efeitos adversos na sedação são a sobredosagem, levando a hipoventilação e a desaturação de oxigênio, ou uma sedação insuficiente gerando desconforto no paciente por isso, em 2011, Caputo et al., realizaram um estudo com 21 pacientes que foram sedados conscientemente por via intravenosa com midazolam e fentanil, com a finalidade de avaliar um Índice do Estado do Paciente (PSI) Sedado por meio de um monitor cerebral Sedline®, tal como acontece com a maioria dos monitores de função cerebral, o PSI foi desenvolvido utilizando uma escala adimensional de 0 a 100, onde o escore 0 total repouso cerebral, e o escore sobe a medida que aumenta a atividade da córtex cerebral indo até 100.

O método foi aplicado com a finalidade de determinar a segurança e eficiência da sedação consciente por via endovenosa em pacientes submetidos a cirurgia periodontal. Sinais vitais, Escala de Ramsay, medicações administradas, efeitos adversos, PSI, a foram mensurados. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia periodontal ambulatorial e sedação intravenosa leve a moderada, utilizando midazolam e fentanil. A monitorização ocorreu após a administração das medicações para sedação em intervalos de 5 minutos desde o início do procedimento até o momento da alta. PAD, PAS, FC e SpO₂ eram registrados pelo monitor bem como a Escala de Ramsay. Os eletrodos SEDline foram conectados ao paciente antes da sedação. O oxigênio foi administrado através de uma cânula nasal a 2l/min durante o curso da sedação. Foi escolhida a escala de Ramsay para avaliar o nível de sedação de cada paciente, sendo o nível 2 ou 3 uma sedação moderada, e o nível 4 classificado como uma sedação progredindo para profunda. A hipóxia foi definida como uma saturação de oxigênio <93%. Foram relatados quatro tipos de eventos que exigiram intervenção durante as sedações. Sete incidentes de dessaturação de oxigênio, um evento de dor intensa, um incidente de excesso de fármaco que exigiu agentes reversíveis da sedação e seis incidentes de subestimulação, no qual foi administrado mais sedativo do que o previsto, foram encontrados ao longo do estudo. Uma avaliação dos sete eventos de dessaturação de oxigênio abaixo de 93% não encontrou nenhuma correlação com PSI ($r = -0,08$; $P = 0,064$) ou com a Escala de Ramsay ($r = 0,11$; $P = 0,008$). O PSI variou de 6 a 95 no momento do reconhecimento clínico, o mínimo escore foi de 6 em que o paciente dessaturou a um ponto que exigiu intervenção. Neste estudo, os valores Escala de Ramsay de 2 foram designados a 82% do tempo e apenas um paciente teve a escala de Ramsay em 4, sedação moderada a profunda, foi observado com uma PSI correspondente de 64. Curiosamente, a distribuição dos valores PSI tendeu a ser desviada para cima dos valores correspondentes à escala de Ramsay. Esta inclinação positiva foi provavelmente devido a interferência da eletroneumiografia (EMG) excessiva, o que foi observado em todos os 20 casos com valores PSI elevados e reconhecimento de padrão EMG na tela de monitoramento de função cerebral. É bem sabido que, em resposta a um estímulo doloroso, o paciente se retira da dor e altera a sua expressão facial normal. No entanto, essa atividade é provável que forneça um indicador precoce de dor quando o rosto do paciente é coberto, como é típico durante procedimentos odontológicos. Os valores PSI tão elevadas como 95 foram encontrados quando a saturação de oxigênio diminuiu abaixo de 93%. Essas altas leituras são provavelmente causadas por altos sinais de EMG mascarando uma PSI muito mais baixa. No

entanto, os valores de PSI podem ser precisos e a dessaturação de oxigênio pode ser um resultado da oclusão da via aérea devido ao posicionamento do paciente.

Goktay et al. (2011) pesquisaram os efeitos do fentanil e do tramadol, utilizados em associação, como sedação para extração cirúrgica do terceiro molar. Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo e incluiu 60 pacientes que foram submetidos à exodontia de terceiros molares horizontais com uma pontuação na Escala de Ansiedade Pré-operatória e Escala de Informações de Amsterdã acima de 10 pontos. Todos os pacientes receberam primeiro em bolus a dose de midazolam de 0,03 mg / kg e, em seguida, foram randomizados em 3 grupos: grupo A, apenas midazolam; Grupo B, midazolam e 1 µg / kg de fentanil; e grupo C, midazolam e 1 mg / kg de tramadol. Os sinais vitais foram registrados. Os pacientes foram avaliados quanto a dor pós-operatória e efeitos adversos, e a satisfação do paciente e cirurgião foi avaliada. Não foram encontradas diferenças na frequência cardíaca entre os grupos ($P > 0,05$). A pressão arterial média também foi semelhante até 40 minutos após a cirurgia, a pressão arterial média nos pacientes do grupo A foi menor do que nos outros 2 grupos ($P < 0,01$). Na avaliação pós-operatória da dor, os escores da escala analógica visual dos pacientes no grupo C foram inferiores aos dos outros 2 grupos na primeira hora pós-operatória ($P < 0,05$). O tempo em que o primeiro analgésico de escape foi realizado nos grupos A, B e C foi 3, 3,5 e 5 horas pós-operatório, respectivamente, e foi significativamente mais tarde no grupo C ($P < 0,01$). Nenhuma diferença foi encontrada na satisfação do paciente / cirurgião entre os grupos. O tramadol/midazolam teve um melhor efeito analgésico nas cirurgias dos terceiros molares do que fentanil/midazolam e midazolam apenas (placebo).

Frölich et al. 2011, estudaram o efeito da sedação intravenosa (IV) sobre a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FR) e taxas respiratórias (TR) para determinar se os sedativos IV diferem em relação ao seu efeito sobre os sinais vitais. Foi um estudo prospectivo, randomizado, de único cego e controlado por placebo. O atendimento aos pacientes foi monitorizado em um centro de pesquisa clínica. 60 voluntários ASA I participaram do estudo. Os indivíduos foram randomizados para receber, em doses crescentes, um dos três sedativos IV: Propofol, midazolam ou dexmedetomidina; ou controle salino. Para dexmedetomidina, houve uma redução significativa da PA que foi dose-dependente e em menor grau essa redução dose-dependente ocorreu para o propofol; a PA e a FC dos participantes que

receberam midazolam não alteraram. Quando administrado em doses para sedação consciente, a dexmedetomidina e, em menor grau, o propofol, reduz a PA de forma dependente da dose. A dexmedetomidina também reduziu a FC. O Midazolam não afetou a frequência cardíaca e nem tão pouco a taxa respiratória.

Senel et al. (2012) avaliaram as taxas de falha e complicação da sedação consciente moderada (IV) em pacientes ambulatoriais submetidos à cirurgia oral e maxilofacial. Este estudo de coorte retrospectivo foi realizado em 619 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos maxilo-faciais sob sedação intravenosa com midazolam e fentanil (0,05 mg / kg de midazolam e 1,5µg/kg de Fentanil). Em todos os casos, o nível desejado de sedação foi de Ramsay nível 2. Alterações ventilatórias foram avaliadas, monitoramento da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Esses valores foram registrados antes da cirurgia, durante a injeção de anestésico local e a cada 15 minutos durante a cirurgia. Uma cânula foi usada para administrar oxigênio, em todos os pacientes para que mantivessem uma saturação de oxigênio de pelo menos 95%. Num total de 400 pacientes ASA I, 199 ASA II e 20 ASA III (619 pacientes) entre as idades de 9 meses a 84 anos foram incluídos no estudo. Os distúrbios sistêmicos mais comuns em nossos pacientes foram retardo mental (35%), hipertensão (19%) e epilepsia (15%). A avaliação dos casos revelou 9 complicações (1,4%) e 9 falhas de sedação (1,4%). As complicações foram bradicardia, agitação pós-operatória, alucinação, hipersensibilidade, vômitos, náuseas, dessaturação e hipotensão. Os resultados para procedimentos cirúrgicos ambulatoriais em cirurgia bucomaxilofacial revelaram baixas taxas de complicações e falhas. Neste estudo, 1 paciente teve um efeito adverso cardiovascular, no qual apresentou bradicardia (diminuição da frequência cardíaca abaixo do normal) e hipotensão (diminuição da pressão arterial sistólica, abaixo de 50%), realizaram infusão de atropina e epinefrina e acesso venoso central para administração de fluídos IV, realizaram também compressões torácicas, e após isto o paciente voltou ao normal.

Dhuvad et al. (2014), conduziram um estudo clínico com objetivo de verificar a FC, PA e SpO₂ de 90 pacientes distribuídos de forma aleatória em 3 grupos: Grupo A - receberam propofol por uma bomba infusora (20ug/kg/min) para manter um nível constante de anestesia mais perto de sedação "consciente" e após 30 segundos foi administrado anestesia local, Grupo B - receberam midazolam 1,5 mg de dose intravenosa inicial por 2 minutos com

dose total máxima de 5 mg, e após 3 min foi administrado a anestesia local e o Grupo C - recebeu somente anestesia local. A administração de agentes sedativos foi interrompida imediatamente após a conclusão do procedimento, sendo que o tempo médio do procedimento foi de 1 hora. O nível de sedação foi avaliado utilizando a Escala de Ramsay. A SpO₂, FC, PAS e PAD foram comparadas entre os grupos e durante os tempos registrados (10 min antes do procedimento; a cada 5 minutos durante o ato operatório e após 10 minutos do término da cirurgia). Como resultados os autores obtiveram que todos os pacientes apresentaram diminuição da SpO₂ durante o procedimento. A menor saturação de oxigênio com o grupo propofol foi de 97%, midazolam 96% e anestesia local 96,5% intra-operatoriamente. A frequência cardíaca média dos três grupos 10 minutos antes da cirurgia foi de 80 bpm/min. Tanto o midazolam como o grupo de anestesia local, a frequência cardíaca foi aumentada e atingiu 120 batimentos/min durante o procedimento. No grupo propofol manteve-se equivalente ao valor pré-operatório. Após 10 minutos de pós-operatório, a frequência cardíaca dos pacientes foi maior no grupo midazolam (96 bpm/min) seguida pelo grupo da anestesia local (92 bpm/min) e por último do grupo propofol (82 bpm/min). A pressão arterial média de todos os pacientes aos 10 minutos pré-operatórios foi de 124/82 mmHg. No grupo da anestesia local, a PAD durante o procedimento foi aumentada e atingiu 138/90mmHg, enquanto no grupo do midazolam e propofol apresentou-se diminuída e atingiu 116/78 mmHg. Após 10 minutos de pós-operatório, a PA permaneceu equivalente ao valor pré-operatório (124/82 mmHg) no grupo propofol e midazolam enquanto estava no nível mais alto no grupo de anestesia local (134/84mmHg). Todos os pacientes (n = 30) no grupo propofol recuperaram-se dos efeitos sedativos completamente dentro de 2 horas enquanto que no grupo midazolam (N = 30) a recuperação não estava completa em 14 dos 30 pacientes mesmo após 2 horas após a conclusão do procedimento. Os autores concluíram que o grupo propofol na maioria das medidas, incluindo parâmetros vitais, eficácia ansiolítica, "conforto do paciente" e satisfação foram melhores que o grupo midazolam e o anestesia local (grupo C).

Shivananda et al. (2014) em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e split-mouth, avaliaram a segurança da sedação oral consciente mínima com diazepam utilizando como parâmetro os níveis de saturação de oxigênio durante cirurgias periodontais em pacientes ansiosos. Foram selecionados 20 pacientes (10 homens e 10 mulheres) com alto nível de medo

do atendimento odontológico determinado a partir de análise verbal e escala de ansiedade odontológica (DAS), e que requeriam pelo menos 2 cirurgias de retalho em sextantes diferentes. Cirurgias de mesma complexidade foram executadas de um lado do paciente recebendo apenas placebo e anestesia local, e no outro lado paciente sob sedação por via oral com diazepam (5mg para pacientes abaixo de 150 libras e 10mg para os acima de 150 libras) e anestesia local. A saturação de oxigênio (SpO₂) foi medida com oxímetro de pulso durante todo procedimento cirúrgico. Os autores não encontraram diferença significativa na saturação de oxigênio entre pacientes sedados e não sedados. Entretanto, de forma geral, pode-se sugerir que a sedação com diazepam pode ser obtida sem incidência de hipóxia durante cirurgia oral e o uso é seguro em pacientes ansiosos.

de Moraes et al. (2015) em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, cruzado e *split-mouth* com 120 pacientes investigaram as alterações hemodinâmicas causadas pelo diazepam e pelo midazolam em cirurgia de terceiros molares inferiores retidos bilateralmente. Os pacientes foram divididos em três grupos, cujos indivíduos do primeiro grupo receberam 10 mg de diazepam e placebo, do segundo grupo recebeu 7,5 mg midazolam e placebo e do terceiro grupo 10 mg diazepam e 7,5 midazolam, todos os voluntários foram submetidos a duas cirurgias e receberam as cápsulas dos medicamentos, via oral, 45 minutos antes do procedimento. Os parâmetros avaliados foram pressão arterial sistólica, diastólica, pressão média, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, produto da taxa da pressão e quociente da taxa de pressão, em 5 tempos: T0 - no exame clínico, T1 – imediatamente antes da anestesia, T2 – 5 min após a administração do anestésico, T3 – 10 minutos após anestesia e T4 no final da anestesia. Os dados obtidos foram avaliados de modo comparativo dentro do mesmo grupo. Houve diferenças estatisticamente significantes na pressão arterial diastólica no grupo do midazolam e diazepam, no momento T3 e T4, sendo que o midazolam apresentou menor valor da PAD quando comparado com diazepam, porém na frequência cardíaca o midazolam se apresentou com maiores valores em T3 enquanto que o diazepam menores valores. Quanto à frequência cardíaca, o grupo que comparou midazolam com placebo apresentou diferença significativa estatisticamente em T2 e T3, sendo que o lado que recebeu midazolam mostrou maiores valores de frequência cardíaca nestes tempos quando comparado ao placebo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na saturação de oxigênio em

nenhum dos grupos. Os autores concluíram que o midazolam 7,5 mg e o diazepam 10 mg são aceitáveis do ponto de vista hemodinâmicos, sem alterações clínicas importantes.

Joshi et al. (2016) avaliaram e monitoraram as alterações nos parâmetros vitais dos pacientes durante a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores retidos. Para isto, sessenta pacientes foram selecionados aleatoriamente. Trinta pacientes 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.

A ansiedade é um fenômeno psicológico indesejável. Os pacientes geralmente estão ansiosos quando submetidos a cirurgia de terceiro molar, mas o padrão de ansiedade é desconhecido. Hollander et al. (2016) avaliaram a intensidade e o curso da ansiedade durante as cirurgias de terceiro molar. Este estudo incluiu 48 pacientes consecutivos (idade média de 25 ± 6 anos) 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 Escala de Ansiedade Odontológica Modificada. O nível de ansiedade de cada paciente foi avaliado quando na sala de espera, sentado na cadeira odontológica, 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 ($p < 0,005$). Em conclusão, 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.

Recentemente, neste ano, 2017, Dantas et al., realizaram uma pesquisa para comparar os efeitos da *Passiflora incarnata* e do midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Para isto, 40 voluntários com necessidade de exodontia destes dentes foram selecionados e participaram deste ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e cruzado. *Passiflora incarnata* 260 mg ou midazolam 15 mg foram administrados 30 minutos antes do procedimento. O nível de ansiedade dos participantes foi avaliado por questionários e mensurações dos parâmetros físicos, incluindo FC, PAD, PAS e SpO₂. Mais de 70 % dos pacientes responderam que sentiram calma ou pouca ansiedade em ambos os protocolos. Com midazolam 20% dos participantes relataram amnésia (não lembraram de nada), enquanto que com *passiflora* mostrou pouco ou nenhuma capacidade de interferir na formação da memória. *Passiflora incarnata* mostrou um efeito ansiolítico similar ao midazolam, e foi seguro e efetivo para sedação consciente em pacientes adultos que foram submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores.

González-Martínez et al. 2017, determinaram a influência do perfil psicológico sobre as alterações hemodinâmicas em pacientes submetidos à remoção cirúrgica dos terceiros molares sob sedação intravenosa e avaliaram o efeito na ansiedade dos pacientes e na recuperação pós-operatória. Foi realizado um estudo prospectivo de 100 pacientes (American Society of Anesthesiologists classes I e II, com ≥ 18 anos) que foram submetidos a exodontias de todos os terceiros molares sob sedação intravenosa (midazolam+fentanil+propofol). Todos os pacientes receberam uma Lista de Verificação de Sintomas 90 Revisada (SCL-90-R). Os seguintes parâmetros foram monitorados em diferentes momentos durante as intervenções cirúrgicas: PAS, PAD, SpO₂ e FC. A posição e a profundidade da impactação do dente (classificação de Pell e Gregory e classificação de Winter), duração da cirurgia e técnica cirúrgica também foram registradas. Finalmente, os escores de dor foram mensurados na semana após a intervenção cirúrgica e foi medido usando uma escala visual analógica. Os níveis de ansiedade dos pacientes pré-operatórios foram significativamente maiores em pacientes com transtornos psicológicos ($p=0,023$). 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 ($p < 0,05$). 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. Pacientes com sofrimento psíquico apresentaram níveis mais elevados de ansiedade odontológica e dor pós-operatória.

2.9 Considerações sobre dor social – subjetividade da variável dor física

Conforme Baumeister e Leary (1995), os psicólogos observaram há muito a importância da conexão social para a sobrevivência humana e sugeriram que os seres humanos têm uma "necessidade de pertencer" fundamentalmente ou ser socialmente conectado a outros. Modelos de estudo recentes tentaram avançar esta ideia ainda mais propondo que, como outras necessidades básicas, a falta de conexão social pode sentir-se "dolorosa". Especificamente, nós e outros argumentamos que pode haver uma sobreposição no circuito neural de experiências subjacentes de dor física e "dor social" - os sentimentos dolorosos que seguem por rejeição social ou perda social (EISENBERGER; LIEBERMAN, 2005)

Do ponto de vista evolutivo, a ideia de que a falta de conexão social se sente "dolorosa" faz sentido. Como uma espécie de mamífero, os seres humanos nascem relativamente imaturos, sem a capacidade de alimentar ou de se defender e, em vez disso, dependem quase completamente de um cuidador para fornecer cuidados e nutrição. Por causa desse período prolongado de mamíferos imaturidade, o sistema de apego social - que promove a ligação social - pode ter encaminhado para o sistema de dor físico, emprestando o próprio sinal da dor para indicar quando as relações sociais são ameaçadas, promovendo a sobrevivência. De fato, nos idiomas em todo o mundo fornece evidências anedóticas agradáveis para a hipótese de que social e a dor física depende do circuito neural compartilhado. Especificamente, quando descrevemos experiências de dores sociais - rejeição social ou perda social - muitas vezes o fazemos com palavras de dor física, queixando-se de "sentimentos feridos" ou "corações partidos" (PANKSEPP, 1988).

Para Eisenberger e Naomi (2012) ao longo dos últimos anos, os autores investigaram, diretamente a hipótese de que processos de dor social causam dor física e se sobrepõem usando uma variedade de metodologias diferentes, incluindo abordagens comportamentais, genéticas e de neuroimagem. Como um primeiro teste desta hipótese, os autores concluíram que experiências de dor social ativam as regiões neurais que são tipicamente implicadas no processamento de dor física. Os indivíduos que são mais sensíveis a um tipo de dor também são mais sensíveis a outro indivíduo, e os circuitos de dor são manifestados em ambos os tipos de dor, na física e na social. Os autores também concluíram que as alterações de dor num tipo de experiência dolorosa, física ou social, altera outro tipo dor reciprocamente de forma semelhante. Para os autores esses dados sustentam a idéia de que as experiências de rejeição, exclusão ou perda podem ser descritos como "dolorosos" porque eles dependem, em parte, de relacionamentos relacionados com circuitos neurais da dor.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar a analgesia preemptiva, a ansiedade, o nível de sedação e os sinais vitais de pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores retidos, após a administração de ibuprofeno, associado ou não à dexametasona, sob sedação consciente mínima com midazolam em duas dosagens distintas.

2.2 Objetivos específicos

- a) Comparar a percepção da dor pós-operatória quando da utilização da associação dexametasona 8 mg e ibuprofeno 600 mg com o ibuprofeno 600 mg e placebo, por meio da mensuração da percepção da dor em diferentes períodos pós-operatórios sob sedação consciente mínima com midazolam 7,5 mg e 15 mg;
- b) Comparar a analgesia preemptiva entre a associação dexametasona 8 mg e ibuprofeno 600 mg e ibuprofeno 600 mg e placebo por meio do tempo para o consumo do primeiro analgésico de escape no pós-operatório sob sedação consciente mínima com midazolam 7,5 mg e 15 mg;
- c) Comparar o consumo total dos analgésicos de escape nos tratamentos com a associação dexametasona 8 mg e ibuprofeno 600 mg e com o ibuprofeno 600 mg e placebo nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg.
- d) Avaliar a ansiedade pré-operatória e a escolha pelos pacientes das sessões cirúrgicas nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg;
- e) Correlacionar a ansiedade pré-operatória com dor pós-operatória e a ansiedade pré-operatória com os níveis de sedação atingidos nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg

- f) Correlacionar os níveis de sedação atingidos com a dor pós-operatória nas 72 horas pós-operatórias com midazolam 7,5 mg e 15 mg;
- g) Comparar a amnésia anterógrada em ambos os grupos sedados;
- h) Apurar a visão global dos pacientes com relação à dor para os tratamentos anti-inflamatórios empregados;
- i) Verificar as alterações da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) e frequência cardíaca (FC), do grupo midazolam 7,5 mg e 15 mg, entre os tempos operatórios;
- j) Avaliar as alterações da saturação de oxigênio, nas sessões cirúrgicas, dos grupos midazolam 7,5 e midazolam 15 mg, entre os tempos operatórios;
- k) Averiguar a correlação entre os níveis de ansiedade e a pressão arterial sistólica e diastólica e também entre os níveis de ansiedade e a frequência cardíaca nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg, em ambas sessões cirúrgicas, em todos os tempos operatórios;
- l) Avaliar a correlação entre os níveis de sedação e frequência cardíaca e também entre os níveis de sedação e saturação de oxigênio nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg, na primeira e segunda cirurgias, em todos os tempos operatórios.

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico prospectivo do tipo *split-mouth*, triplo-cego, e de tratamento randomizado-controlado foi realizado na clínica de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do Hospital Universitário e da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) sob o número n. 1151405/2015 (ANEXO B, p. 223), estando também em conformidade com a Declaração de Helsinki. O estudo foi conduzido entre julho de 2015 a dezembro de 2016, e foi realizado de acordo com os *Guidelines de Consolidated Standards of Reporting Trials* - CONSORT para ensaios clínicos (SCHULZ *et al.*, 2010) e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec) sob o número 5343, este registro satisfaz os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da *International Committee of Medical Journal Editors* 2008 (ICMJE). Cada paciente após o aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi incluído no estudo (APÊNDICE B, p. 205).

4.2 Seleção da amostra, mascaramento e randomização

Foram selecionados sessenta e quatro voluntários com os seguintes critérios de inclusão: pacientes com classificação de risco cirúrgico ASA I (*American Society of Anesthesiologists*); pacientes saudáveis sem doenças sistêmicas e sem utilização de medicação de uso contínuo), com idade entre 18 e 25 anos (HUPP *et al.*, 2009; CARVALHO; DO EGITO VASCONCELOS, 2011), de ambos os sexos, e que possuíam indicação ortodôntica para exodontia de terceiros molares inferiores retidos, simetricamente posicionados e similares no tipo de retenção bilateralmente. Para aplicar este critério de inclusão, um exame clínico prévio foi realizado (APÊNDICE A, p. 204) e solicitado uma radiografia panorâmica para determinar a posição dos dentes de acordo com a classificação A, B e C; I II e III de *Pell-Gregory* e vertical, horizontal, mesioangular e distoangular de *Miller-Winter*, bem como as características das raízes e grau de retenção. Os elementos retidos a serem removidos deveriam necessitar da

utilização de instrumento rotatório para sua remoção, e para ostectomia e odontosseção concomitantes ou separadamente.

Também foram considerados critérios de inclusão: ausência de pericoronarite, durante no mínimo 30 dias que antecederam a cirurgia, sinais ou sintomas clínicos inflamatórios locais e lesões ósseas. Os critérios de exclusão foram: pacientes que não aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; alérgicos aos fármacos e materiais do estudo, fumantes, grávidas e lactantes, indivíduos que fizessem uso de medicação que interagisse com os fármacos utilizados no estudo ou que tivessem feito uso de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos até 10 dias antes de iniciar sua participação no estudo. Pacientes os quais não retornassem para a segunda sessão cirúrgica, pacientes que utilizassem outras medicações que não as fornecidas pelo estudo, pacientes que não respondessem aos questionamentos pós-operatórios e que se mostrassem intoleráveis aos protocolos farmacológicos do estudo ou que desenvolvessem algum tipo de infecção local no pós-operatório, seriam excluídos.

Para garantir que o paciente, o cirurgião (pesquisador principal) e o primeiro pesquisador auxiliar não soubessem quais medicamentos anti-inflamatórios estavam sendo administrados no pré-operatório, os comprimidos de ibuprofeno 600 mg, dexametasona 8 mg e placebo foram manipulados e encapsulados de forma idêntica na aparência, sendo separados em um invólucro plástico com 2 cápsulas cada, contendo 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de dexametasona 8 mg, codificado como fármaco 1A ou 2A e outro invólucro codificado como fármaco 1B ou 2B, (contendo 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de placebo), todos os frascos e cápsulas eram iguais na cor e tamanho. Além disso, as cápsulas de midazolam para sedação consciente mínima eram iguais e separadas de acordo com as dosagens também em invólucros distintos, denominados grupo 1 (Midazolam 7,5) e grupo 2 (Midazolam 15 mg). Todas as cápsulas foram fabricadas em farmácia de manipulação especializada (Laboratório de Manipulação, São Bento e Farmacêutica, Campo Grande, Brasil) (ANEXO C, p. 227; ANEXO D, p. 229; ANEXO E, p. 231, ANEXO F, p. 232).

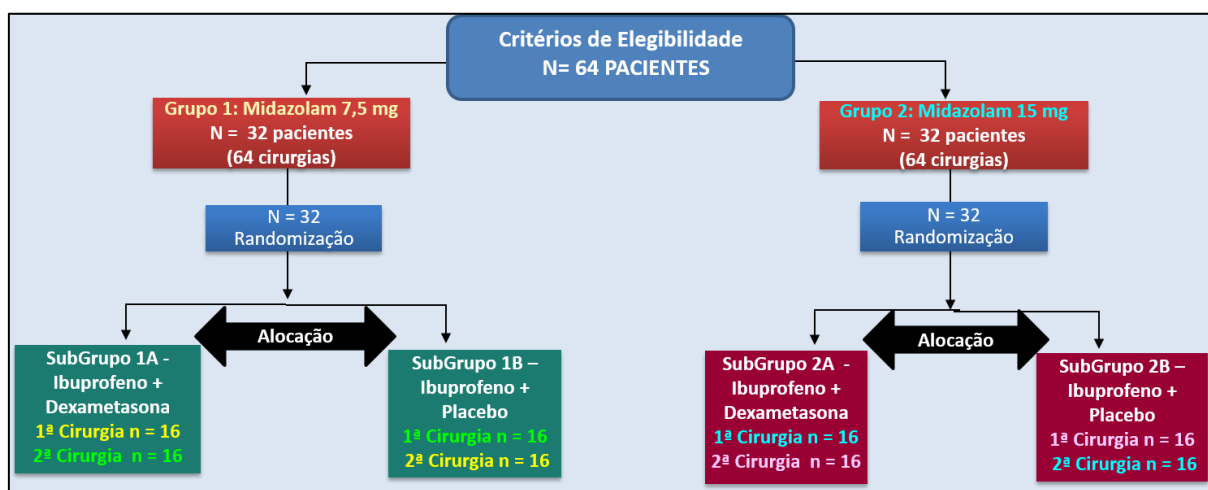
Os códigos usados só foram revelados após análise de todos os dados dos pacientes envolvidos com a pesquisa. O pesquisador principal não estava envolvido na análise dos dados e nem tão pouco com a randomização.

Os sessenta e quatro indivíduos selecionados foram alocados por randomização simples, de forma alternada, determinado previamente à sorte, que os pacientes de número

ímpar iriam para o grupo 1 – midazolam 7,5 mg e os de número par para o grupo 2 – midazolam 15 mg, sendo distribuídos trinta e dois (32) indivíduos para cada grupo. A randomização dos subgrupos de anti-inflamatórios (1A e 1B e 2A e 2B) e dos lados a serem operados (48 – direito ou 38 – esquerdo) em cada grupo de sedação, 1 ou 2, foram realizados por um segundo pesquisador auxiliar, que não estava envolvido com a avaliação clínica dos pacientes, nem com as cirurgias.

Para cada paciente, em ambos os grupos 1 e 2 de sedação, (de 1 a 32), o lado a ser operado, direito ou esquerdo, e o tratamento anti-inflamatório a ser instituído, 1A ou 1B / 2A ou 2B, foram randomizados com a finalidade de que estes tivessem a mesma oportunidade de ser a 1ª e a 2ª sessões cirúrgicas, de maneira que fossem proporcionais os tratamentos anti-inflamatórios (1A e 1B ou 2A e 2B) aos lados a serem operados (48 - direito ou 38 - esquerdo) dentro das sessões cirúrgicas (1ª e 2ª cirurgias) em ambos os grupos de sedação (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma de seleção e distribuição dos pacientes de acordo com o CONSORT Stament (2010).



Desta forma, para randomização dos lados foi realizado um sorteio (tipo envelope selado) para os pacientes de número ímpar (ex. paciente n. 1), de modo que o seu lado sorteado (direito ou esquerdo) seria operado na primeira sessão cirúrgica, e consequentemente, para a sua segunda sessão cirúrgica seria realizado o lado oposto ao sorteado. Para o paciente subsequente ao anterior, de número par (ex. paciente n. 2), na sua primeira sessão cirúrgica foi o realizado o lado oposto ao sorteado para a primeira cirurgia do

paciente de número ímpar, e assim foi feito sucessivamente, com novos sorteios para os lados dos pacientes ímpares e eleição dos lados opostos para a primeira cirurgia nos pacientes pares (APÊNDICE C, p. 210).

A randomização dos tratamentos anti-inflamatórios nos grupos foi feita da mesma forma, sendo os tratamentos 1A ou 1B para o grupo 1, e os tratamentos 2A ou 2B para o grupo 2, realizado a partir de sorteio (envelope selado) para o paciente ímpar, que na sua primeira cirurgia, teve um dos tratamentos A ou B e conseqüentemente, para a sua segunda cirurgia o tratamento não sorteado. O paciente subsequente, de número par, teria sua primeira cirurgia, com o tratamento não sorteado da primeira cirurgia do paciente ímpar, e para sua segunda cirurgia, conseqüentemente, o tratamento sorteado da primeira cirurgia do paciente de número ímpar. Desta forma à randomização dos subgrupos de tratamento anti-inflamatório e os lados foram equalizados entre a primeira e a segunda sessões cirúrgicas.

Após o sorteio e uma hora antes da cirurgia o primeiro pesquisador auxiliar fornecia ao paciente o subgrupo anti-inflamatório (1A ou 1B; 2A ou 2B) e 45 minutos antes da cirurgia o sedativo (grupo 1 ou grupo 2), ambos administrados por via oral. Na primeira cirurgia, o lado a ser operado era informado pelo primeiro auxiliar da pesquisa ao cirurgião (pesquisador principal). Para o lado contralateral, nas segundas cirurgias, também era informado o lado ao cirurgião, com o *wash-out* de 21 dias. Nas segundas cirurgias, nos grupos 1 e 2, a mesma sedação da primeira cirurgia era realizada 45 minutos antes do procedimento. Dessa forma, o paciente, o cirurgião (pesquisador principal) e o primeiro pesquisador auxiliar, envolvidos nas avaliações clínicas foram mascarados quanto ao tipo de fármaco anti-inflamatório e sedativo utilizados em cada procedimento cirúrgico.

4.3 Procedimentos cirúrgicos

As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um único cirurgião especialista, em duas sessões distintas, com um intervalo mínimo de 21 dias entre elas. Em cada cirurgia, o paciente pertencia a um grupo de sedação 1 ou 2. Além disso, uma hora antes do início da cirurgia os indivíduos receberam 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de dexametasona 8 mg, por via oral ou 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de placebo. Os sujeitos da pesquisa foram submetidos à antisepsia intrabucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12% (Farmácia de Manipulação São Bento® -Brasil) por meio de

bochecho vigoroso de 10 ml da solução por 1 minuto, e antissepsia extra oral com solução tópica de clorexidina a 2% (Farmácia de Manipulação São Bento® - Brasil). Foi realizada inicialmente uma anestesia tópica com Lidocaína a 10% (Xylocaína Spray 10%®, Astra Zeneca - 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 e meio. Foi realizada uma incisão mucoperiosteal linear, com lâmina de bisturi número 15C (Med Blade® - Brasil), na região distal do 2° molar inferior, em cima da crista óssea, localizada mais para vestibular, associada a uma pequena incisão relaxante vestibular na região mesial do 2° molar, do tipo retalho em L, de maneira que os tecidos incisados repousassem sobre tecido ósseo íntegro após o descolamento.

Na sequência, foi feito o descolamento mucoperiosteal, com destaca-periosteio do tipo Freer (Quinelato® - Brasil) e ostectomia e / ou odontosseção por meio de fresa carbide tronco-cônica denteada nº 702 (Jet Carbide® - Brasil). A exodontia foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (nº 2, 1R ou 1L), em seguida, foi realizada uma inspeção do alvéolo para remoção do folículo pericoronário com cureta de Lucas e pinça Kelly curva (Quinelato® - Brasil). As bordas ósseas foram regularizadas com lima para osso (Quinelato® - Brasil) e, em seguida, foi feita a 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 trançado 4.0 (Ethicon®, Johnson & Johnson - Brasil). O tempo de cirurgia foi considerado entre a incisão e a sutura. Todos os dados referentes à cirurgia foram anotados em fichas individuais (APÊNDICE D, p.211).

Os pacientes foram observados por um membro da equipe treinado a orientar o operador se houvesse alguma intercorrência. Para tanto, a pressão arterial sanguínea sistólica e diastólica, a frequência cardíaca, a saturação de oxigênio e o nível de consciência, foram monitorados, devido a administração do benzodiazepínico e também pelos sinais vitais serem objetos deste estudo, como será descrito posteriormente (APÊNDICE D, p.211).

Após administração do midazolam 7,5 mg e 15 mg, à medida que os pacientes ficavam sonolentos eles eram conduzidos até área de tratamento cirúrgico ambulatorial, quando ainda estavam caminhando (OGLE, HERTZ; 2012).

4.4 Medicação

Nos pacientes dos subgrupos 1A e 2A foram administrados 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de dexametasona 8 mg, 1 hora antes da cirurgia, por via oral, e para os pacientes dos subgrupos 1B e 2B foram administrados 1 cápsula de ibuprofeno 600 mg e 1 cápsula de placebo, 1 hora antes da cirurgia, por via oral. Para o grupo 1 – midazolam 7,5 mg e para o grupo 2 - midazolam 15 mg foram administrados 45 minutos antes do procedimento, 1 cápsula de midazolam 45 minutos antes da cirurgia. Todos os fármacos dos subgrupos de anti-inflamatórios (1A, 2A, 1B e 2B) foram mascarados de modo que possuíam a mesma forma e cor e para os grupos de sedação (1 e 2) também foi padronizado a mesma forma e cor entre eles, porém diferentes das cápsulas dos subgrupos anti-inflamatórios.

4.5 Orientações pré e pós-operatórias

Os voluntários selecionados foram orientados na consulta inicial quanto ao tipo de alimentação nas horas anteriores ao procedimento cirúrgico, sendo que foi preconizado que os mesmos ingerissem alimentos sólidos principalmente gordurosos e leite até no máximo 8 horas antes do procedimento, ingerissem alimentação leve (torrada e líquidos claros) até 6 horas antes dos procedimentos e fizessem ingestão de líquidos claros (água, chás, bebidas ricas em carboidratos e sucos sem polpa) até o limite de 2 horas antes do procedimento, a fim de evitar uma possível aspiração gástrica numa eventual êmese perioperatória. Também foram orientados a não consumir álcool 24 horas antes e após o procedimento, e não dirigir, operar máquinas ou equipamentos que exigissem atenção nas primeiras 12 horas pós-operatórias (ADA, 2012; BY NON-ANESTHESIOLOGISTS, 2002).

Foi recomendado aos voluntários que no dia do procedimento cirúrgico chegassem pelos menos 1 hora e 30 minutos antes do início da cirurgia, devidamente acompanhado por um responsável maior de 18 anos de idade, já que não poderiam dirigir ou ir embora sozinhos após o procedimento.

Os pacientes foram orientados previamente, que ao término do ato cirúrgico, após total consciência, iriam se alimentar com uma dieta líquida e/ou pastosa, hiperprotéica e fria nas primeiras 24 horas, além de outros cuidados de ordem geral, como não realizar esforço

físico, não se expor ao sol e não realizar qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas após o procedimento. As orientações foram dadas antes da sedação, pois até a alta os pacientes tinham aproximadamente 1 hora e 30 minutos da realização da sedação. O paciente que desenvolvesse qualquer complicação pós-operatória, como hemorragias, alveolite seca ou purulenta, seria tratado e consequentemente excluído (APÊNDICE E, p.213).

4.6 Parâmetros clínicos

4.6.1 Avaliação da ansiedade pré-operatória

O grau de ansiedade foi mensurado uma hora antes de cada intervenção cirúrgica por meio da Escala de Ansiedade Odontológica de Corah (DAS) (Corah, 1978). A DAS classifica os participantes em relação ao seu nível de ansiedade em diferentes situações que envolvem o atendimento odontológico, por meio de quatro perguntas objetivas, com cinco alternativas cada, a soma dos pontos do questionário resulta numa classificação de: pouco (até 5 pontos), levemente (6 a 10 pontos), moderadamente (11 a 15 pontos) e extremamente ansioso (16 a 20 pontos) (Quadro 1) (APÊNDICE F, p.214)

Quadro 1 – Classificação de ansiedade, segundo DAS*, traduzido.

Até 5 pontos	Muito pouco ansioso (baixa ansiedade)
6 a 10 pontos	Levemente ansioso (baixa ansiedade)
11 a 15 pontos	Moderadamente ansioso (ansiedade moderada)
16 a 20 pontos	Extremamente ansioso (alta ansiedade)

*Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. J Am Dent Assoc 1978; 97:816-19.

4.6.2 Avaliação do nível de sedação

Para avaliar o nível de sedação do paciente foi utilizado a Escala de Ramsay (RAMSAY et al., 1974), sendo aplicada 45 minutos após administração do midazolam por via oral. A escala compreende valores (de 1 a 6) atribuídos pelo avaliador sobre a sedação alcançada pelo paciente, observando as respostas produzidas pelo paciente após a sedação, de acordo com o julgamento do operador, sendo: 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 (Quadro 2) (APÊNDICE D, p.211).

Quadro 2 – Grau de ansiedade, segundo escala de Ramsay*, traduzido.

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
Grau 6	Dormindo, sem resposta

* Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. (1974). Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974; 2(5920): 656.

Vale salientar que utilizamos os *Guidelines da ADA 2012*, para realização da sedação consciente mínima, tendo o cirurgião principal certificação em Suporte Básico de Vida, estando disponível dentre os materiais e equipamentos para realização do mesmo, tais como oxigênio, se por ventura houvesse dessaturação e o fármaco flumazenil para realizar manobras de reversão do efeito do midazolam por equipe médica, se necessário. A pesquisa foi realizada no ambiente ambulatorial da clínica de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário da UFMS e nas Clínicas de Cirurgia Bucomaxilofacial da Faculdade de

Odontologia da UFMS, sendo estes locais próximos ao pronto atendimento médico do Hospital Universitário da UFMS.

4.6.3 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 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 (SO₂) utilizou-se um oxímetro de pulso digital (Pulse Oximeter MF – 419 – More Fitness®, EUA) (Figura 3). Foram estabelecidos quatro tempos para aferições dos sinais vitais: T0 (60 minutos antes do procedimento cirúrgico, *baseline*, junto da DAS), T1 (após 45 minutos da sedação, mas antes do início do procedimento cirúrgico), T2 (no momento do uso do instrumento rotatório) e T3 (após o término da cirurgia, antes da alta do paciente) (Quadro 3) (APÊNDICE D, p.211).

Quadro 3 – Tempos de aferição da PA, FC e SO₂ *.

T0	60 minutos antes do procedimento cirúrgico - <i>baseline</i> (junto da aplicação DAS e antes da sedação consciente mínima)
T1	Após 45 minutos da administração via oral do midazolam (antes da anestesia local e do início do procedimento cirúrgico)
T2	Durante a cirurgia na utilização do instrumento rotatório (no momento da realização da ostectomia e/ou odontosecção)
T3	Término da cirurgia (após a finalização da cirurgia e antes da alta do paciente)

*Fonte: Própria

Figura 3 – Monitor de *Pressão Arterial* Digital Automático de Braço (à esquerda) e Oxímetro de pulso digital (à direita)*.



*Fonte: Própria

4.6.4 Métodos de avaliação da dor pós-operatória

4.6.4.1 Mensuração de dor

A EVA é uma linha de 100 mm (10 cm) de comprimento cujas extremidades representam os limites da dor, de ausente a severa. Os pacientes foram instruídos a assinalar, com um “X”, em algum ponto da linha (Figura 4), que melhor representasse a sensação de dor que estavam sentindo nos momentos pré-definidos a partir do término dos procedimentos cirúrgicos. De maneira que zero (0) representava nenhuma dor e cem (100) a pior dor possível (JENSEN, 1986). Esta escala foi adaptada as necessidades da pesquisa, para que os participantes pudessem ter maior facilidade em assinalar o nível de dor que acreditavam possuir pela representação numérica na escala, e também para que depois pudessemos visivelmente colher os dados para análise estatística.

Ao final de cada procedimento cirúrgico, os participantes receberam uma ficha de avaliação da dor pós-operatória com as Escalas Visuais Analógicas (EVA) e com os registros dos horários que iriam ser avaliados, para que os mesmos assinalassem os episódios de dor, nestes horários previamente determinados pelo primeiro auxiliar da pesquisa, a partir do término do procedimento cirúrgico nas 4, 6, 8, 12, 24, 48 e 72 horas pós-operatórias (APÊNDICE H, p.217).

Figura 4 - Escala Visual Analógica, adaptada*.

Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: ____ Horário ____ : ____										
(Pré-determinados a contar do término do horário das cirurgias)										
4 HORAS										
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100mm
Nenhuma DOR						Pior DOR Possível				

*Fonte: Própria.

4.6.4.2 Consumo de analgésico de escape

Todos os pacientes receberam 12 comprimidos de Paracetamol de 500 mg, sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, sempre que sentissem dor. O intervalo mínimo para uma nova tomada foi de 6 horas.

No momento da ingestão de cada comprimido analgésico, os pacientes anotaram o dia e horário em que consumiram o medicamento durante todo período pós-operatório, conforme orientações contidas no protocolo de pesquisa do APÊNDICE I, p.219. O período para o uso da 1ª medicação para analgesia de escape após o término da cirurgia foi contabilizado como também os períodos subsequentes. O consumo total de analgésicos também foi registrado durante todo período pós-operatório. Em hipótese alguma os sujeitos da pesquisa puderam fazer uso de outro tipo de analgésico e se fizessem eram excluídos.

4.6.4.3 Visão global dos tratamentos

Os pacientes foram questionados sobre a eficácia analgésica dos tratamentos anti-inflamatórios considerando também a visão global que tiveram do tratamento com relação à dor, no final de cada cirurgia, em 4 categorias: ruim, razoável, bom e excelente (APÊNDICE I, p.219). E ao final da segunda cirurgia, escolheram qual cirurgia se sentiram melhor, se na primeira ou segunda cirurgia (APÊNDICE K, p.221). Também foram avaliados com relação à amnésia anterógrada, acerca da lembrança dos acontecimentos, considerando: tudo, a maioria dos acontecimentos, algum fato ou acontecimento específico, quase nada ou absolutamente nada.

4.7 Análise estatística

Os valores obtidos durante o estudo foram comparados através do teste *t* ou de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank test*) e teste de ANOVA ou de Friedman, ambos para amostras pareadas, na dependência da distribuição dos valores. Para comparação de proporções foram utilizados os testes Qui-quadrado corrigido por Yates ou Exato de Fisher. Para as correlações foram utilizados testes de Pearson ou Spearman.

O nível de significância adotado foi de 5%. Foi utilizado GraphPad Prism® versão 6.01. para as análises estatísticas e o GPower 3.1.9.2 para cálculos de poder.

Para as variáveis de análise da dor foram utilizados os seguintes testes estatísticos: para EVA, o Two-way ANOVA; para primeira medicação analgésica de escape, o teste Mann-Whitney; para o consumo total de analgésico de escape, utilizamos o teste t de Student pareado; para a visão global do tratamento (anti-inflamatório) foram utilizadas 2 análises distintas, uma para cada dosagem de midazolam com testes qui-quadrado.

Para a ansiedade medida por meio da DAS utilizou-se 2 análises distintas, uma para cada dosagem de midazolam, sendo o Teste de Wilcoxon (pois os dados foram não-paramétricos e pareados) e para a amnésia anterógrada, foi utilizado o Teste qui-quadrado. Já na avaliação dos sinais vitais, foi empregado para a PAS e PAD, FC e SpO₂, o teste 2-way ANOVA (pois tivemos duas variáveis independentes, os tempos cirúrgicos e as doses de midazolam).

4.8 Tamanho da amostra

Em análise *a priori*, para obtenção de poder igual 80%, utilizando da metodologia e os parâmetros obtidos nesse ensaio, seriam necessárias apenas 16 pacientes no grupo de sedação midazolam 7,5 mg e de 11 pacientes no grupo de sedação midazolam 15 mg. Neste estudo para o midazolam 7,5 mg, o cálculo do poder em análise *post hoc* indicou que a participação de 27 pacientes (54 cirurgias) alcançou um poder de 96,45% e para o grupo midazolam 15 mg a participação de 26 pacientes (52 cirurgias) o cálculo indicou um poder 99,62% na realização dos testes envolvendo a variável dor.

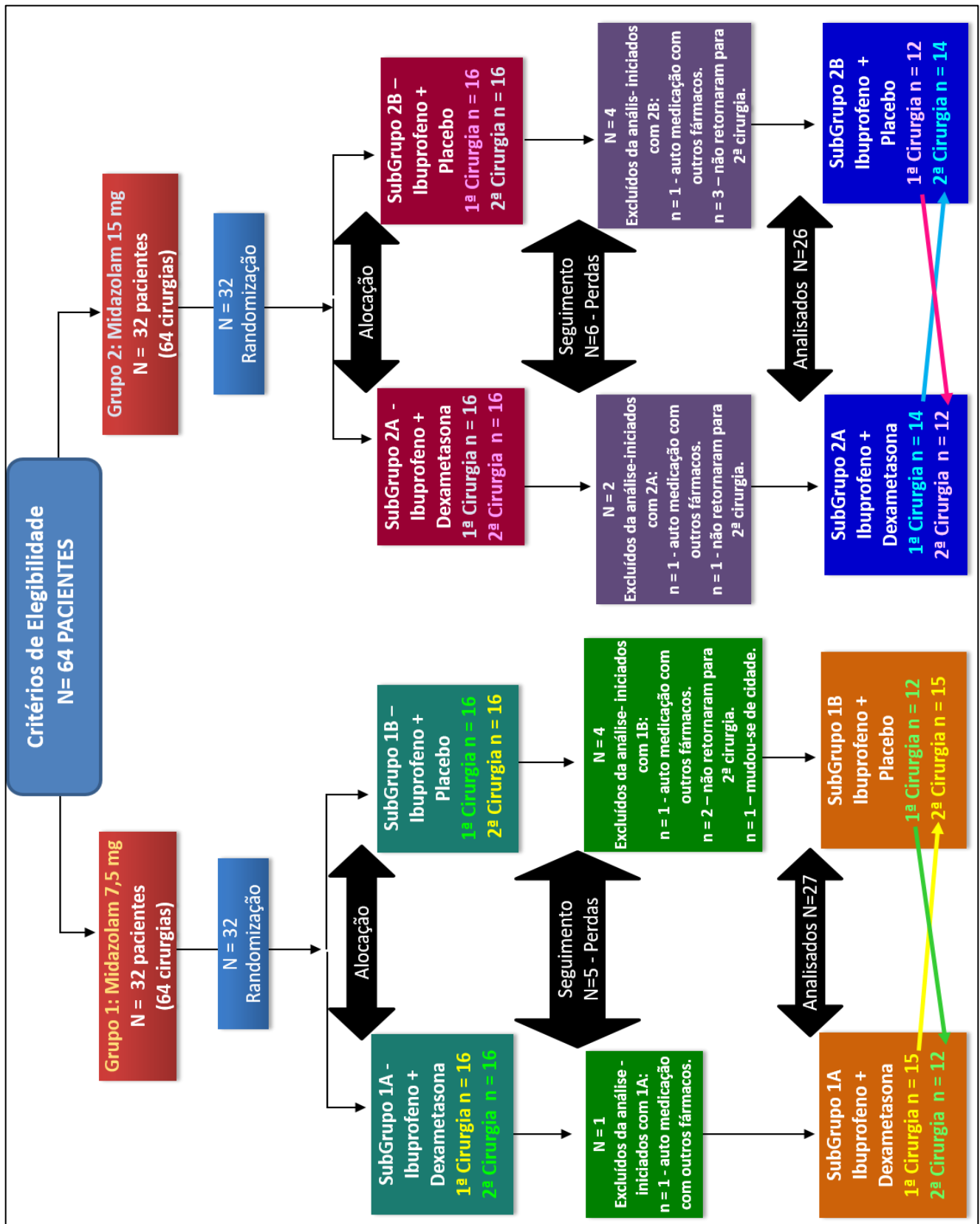
Em análise *post hoc*, o cálculo do poder alcançado para os sinais vitais nos pacientes sedados tanto com 7,5 mg como com 15 mg de midazolam revelou um poder igual a 100%.

5 RESULTADOS

Sessenta e quatro indivíduos foram inicialmente selecionados sendo alocados em dois grupos de forma randomizada, grupo 1 – midazolam 7,5 mg e grupo 2 – midazolam 15 mg. Trinta e dois (32) indivíduos foram para o grupo 1 e trinta e um (32) indivíduos foram alocados para o grupo 2, porém 53 (cinquenta e três) indivíduos concluíram a pesquisa. Do grupo 1, 5 indivíduos foram excluídos no período pós-operatório, sendo que: 2 não retornaram para a realização da segunda cirurgia (2 no subgrupo 1B); 2 fizeram uso de medicação que não pertencia ao estudo durante o período pós-operatório (1 no grupo 1A e 1 no grupo 1B) e 1 mudou-se de cidade (1 no grupo 1B). Portanto, do grupo 1, vinte e sete (27) indivíduos participaram efetivamente do estudo, sendo que 15 pacientes iniciaram as cirurgias com o subgrupo 1A e 12 pacientes iniciaram as cirurgias com o subgrupo 1B.

Do grupo 2, midazolam 15 mg, 6 indivíduos foram excluídos no período pós-operatório porque: 4 não retornaram para a realização da segunda cirurgia (1 no subgrupo 2A e 3 no subgrupo 2B), 2 fizeram uso de medicação que não pertencia ao estudo (1 no subgrupo 2A e 1 no subgrupo 2B). Dessa forma, no grupo 2, vinte e seis (26) indivíduos concluíram o estudo, sendo que 14 pacientes iniciaram as cirurgias com o subgrupo 2A e 12 pacientes iniciaram as cirurgias com o subgrupo 2B. A Figura 5 mostra o diagrama de seleção, distribuição e seguimento dos pacientes.

Figura 5 – Diagrama de distribuição e seguimento dos pacientes de acordo com o CONSORT Statement (2010).



No grupo 1, midazolam 7,5 mg, dos 27 (vinte e sete) indivíduos, tivemos 21 mulheres e 6 homens, com média de idade de $21,6 \pm 2,8$ anos. No grupo 2, midazolam 15 mg, dos 26 (vinte e seis) indivíduos, tivemos 17 mulheres e 9 homens, com média de idade de $22,3 \pm 2,6$. Não houve casos de complicações pós-operatórias ou efeitos adversos aos fármacos utilizados.

Devido ao estudo ser do tipo *split-mouth* e possuir um desenho cruzado no mesmo indivíduo, a influência do gênero, peso e idade sobre o tratamento terapêutico foram minimizadas, pois as alterações decorrentes da variabilidade individual são controladas neste tipo de estudo.

Considerando o número de anestésicos, a Tabela 1 mostra que a média de volume de anestésico utilizados no grupo 1 foi de 3,4 ml (1,8 tubetes) e que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos 1A ($3,5 \pm 0,4$ ml) e 1B ($3,4 \pm 0,5$ ml) ($p=0,502$, test “t” de Student). No grupo 2, essa média foi de 3,5 ml (1,9 tubetes) e também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos 2A ($3,5 \pm 0,2$ ml) e 2B ($p=0,327$, test “t” de Student). Entre os grupos 1 e 2 a média de consumo de tubetes anestésicos foi 3,45 ml (1,9 tubetes) e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2.

Com relação à média de duração da cirurgia (em minutos), para o grupo 1 tivemos 13 (12,95) min., sendo para o subgrupo 1A, $13,3 \pm 5,4$ min., e para o subgrupo 1B, $12,6 \pm 4,8$ min. ($p=0,428$, test “t” de Student). Para o grupo 2, tivemos uma média de 14 (14,4) minutos, sendo para o subgrupo 2A, $13,1 \pm 5,6$ minutos e para o subgrupo 2B $15,7 \pm 4,8$ minutos ($p=0,051$, test “t” de Student). O tempo médio para os grupos 1 (midazolam 7,5 mg) e 2 (midazolam 15 mg) foi de 13,6 minutos

Tabela 1 - Dados demográficos e dos procedimentos efetuados nos pacientes sedados com diferentes quantidades de midazolam.

Parâmetro	Dose de midazolam			
	Grupo 1 - 7,5 mg		Grupo 2 - 15 mg	
Número de sujeitos	32		32	
Número de desistências	6		5	
Número de sujeitos que concluíram o estudo	27		26	
Número total de cirurgias lado direito e esquerdo	54		52	
Subgrupo A (Ibuprofeno + Dexametasona)	12 (1ª)*	15 (1ª)	14 (1ª)	12 (1ª)
Subgrupo B (Ibuprofeno + Placebo)	12 (2ª)*	15 (2ª)	14 (2ª)	12 (2ª)
Homens:mulheres	6:21		9:17	
Idade (anos)	21,6 ± 2,8		22,3 ± 2,6	
Peso (kg)	63,3 ± 13,1		66,7 ± 15,9	
Quantidade de anestésico (mL)	3,4 ± 0,5		3,5 ± 0,3	
Tempo médio do procedimento (min)	12,8 ± 5,0		14,4 ± 5,0	

Nota: Asteriscos indicam 1ª cirurgia e 2ª cirurgia – foram distribuídas de maneira que os subgrupos de tratamento tivessem a mesma oportunidade de iniciar em cada indivíduo um ou outro tratamento.

A Tabela 2, mostra os detalhes das cirurgias e a opinião dos pacientes sobre a melhor cirurgia. Para o grupo 1, observamos que quinze pacientes (15) iniciaram a cirurgia com o grupo 1A, dexametasona + ibuprofeno, e os mesmos 15 pacientes realizaram a sua segunda cirurgia com o grupo 1B, ibuprofeno + placebo; doze pacientes (12) iniciaram a cirurgia com o grupo 1B, ibuprofeno + placebo, e os mesmos 12 pacientes realizaram a sua segunda cirurgia com o grupo 1A, dexametasona + ibuprofeno.

Para o grupo 2, quatorze pacientes (14) iniciaram a cirurgia com o grupo 2A, dexametasona + ibuprofeno, e os mesmos 14 pacientes realizaram a sua segunda cirurgia com o grupo 2B, ibuprofeno + placebo; doze pacientes (12) iniciaram a cirurgia com o grupo 2B, ibuprofeno + placebo, e os mesmos 12 pacientes realizaram a sua segunda cirurgia com o grupo 2A, dexametasona + ibuprofeno.

Com relação aos procedimentos de odontosecção e ostectomia, no grupo 1, no subgrupo 1A, tivemos 23 dentes submetidos a odontosecção e remoção de osso concomitantemente e 4 dentes submetido apenas a odontosecção. No subgrupo 1B, tivemos 24 dentes submetidos a odontosecção e remoção de osso simultaneamente, 3 dentes submetidos apenas a odontosecção.

Já no grupo 2, tivemos no subgrupo 2A, 24 dentes submetidos a odontosecção e remoção de osso simultaneamente e 2 dentes apenas a odontosecção. E no subgrupo 2B, tivemos 25 dentes submetidos a odontosecção e remoção de osso concomitantemente e 1 dente submetido apenas a odontosecção.

A classificação dos terceiros molares inferiores retidos, segundo Pell & Gregory, e o quantitativo do tipo de inclusão para os elementos dentários do grupo 1, midazolam 7,5 mg, foi de: 1B = 3 (11,1%), 1C = 3 (11,1%), 2A = 3 (11,1%), 2B = 10 (37%), 2C = 7 (25,92%), 3B = 1 (3,7%); e para o grupo 2, midazolam 15 mg, foi de 1B = 1 (3,84%), 2A = 1 (3,84%), 2B = 8 (30,7%), 2C = 10 (38,4%), 3B = 2 (7,69%) e 3C = 4 (15,3%) (Tabela 2).

O teste qui-quadrado mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de inclusão em ambos os grupos de sedação ($p=0,122$), validando a homogeneidade da amostra.

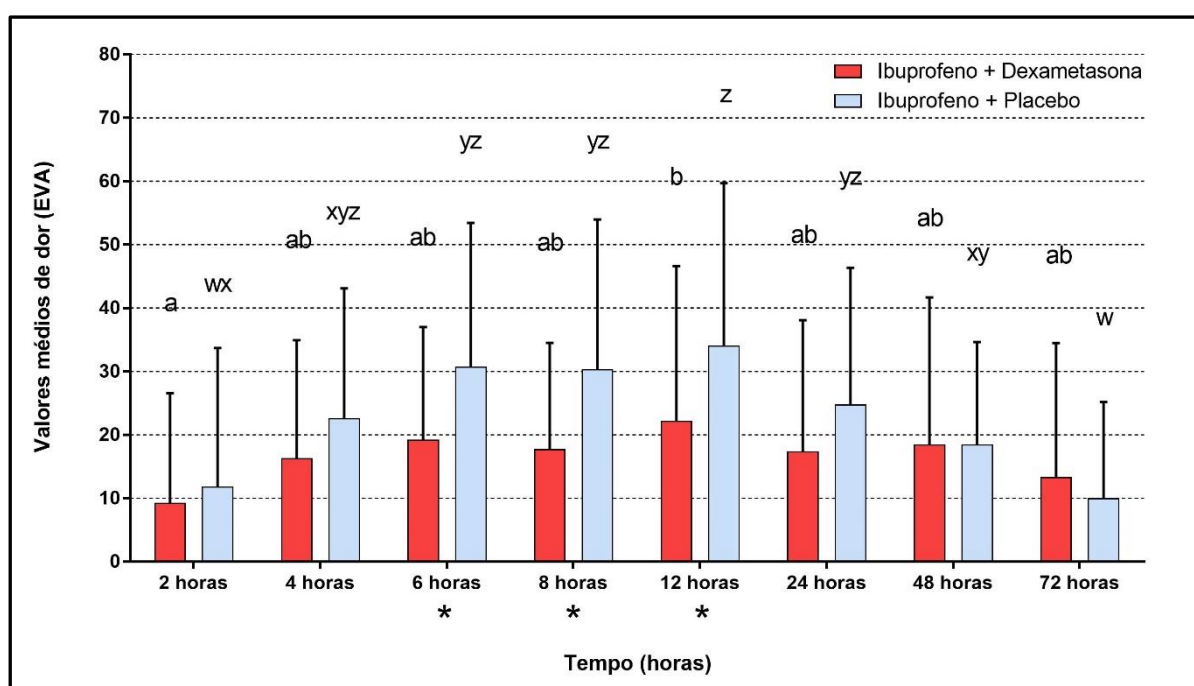
Tabela 2 - Detalhes das cirurgias e parâmetros de eficiência registrados no estudo, para o grupo 1 e 2.

Parâmetro	7,5 mg de midazolam		15 mg de midazolam	
	Ibuprofeno + Dexametasona	Ibuprofeno + placebo	Ibuprofeno + Dexametasona	Ibuprofeno + placebo
Odontosecção total (sim/não)	23/4	24/3	24/2	25/1
Remoção de osso total (sim/não)	27/0	27/0	26/0	26/0
Classificação de Winter (1/2/3/4)	5/13/8/1	5/13/8/1	11/5/9/0	11/5/9/0
Pell & Gregory (posição 1A/ 1B/ 1C/ 2A/ 2B/ 2C/ 3A/ 3B/ 3C)	0/3/3/3/10/7/0/1/0	0/3/3/3/10/7/0/1/0	0/1/0/1/8/10/0/2/4	0/1/0/1/8/10/0/2/4
Melhor cirurgia?	2ª cirurgia (68,0%)		2ª cirurgia (61,5%)	

Obs: Os resultados estão registrados em média $\pm$ desvio padrão e o intervalo de confiança a 95% entre parênteses, quando apropriado. Classificação de Winter: 1) horizontal; 2) mesioangular; 3) vertical; 4) distoangular.

Considerando a dor pós-operatória, para o grupo 1, de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA), a Figura 6 mostra a EVA nas 6, 8 e 12 horas, com uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos, de maneira que para o subgrupo 1A, ibuprofeno + dexametasona, teve uma média respectivamente de 19,3; 17,8 e 22,2 mm e o para o subgrupo 1B, ibuprofeno + placebo, uma média, respectivamente de, 30,7; 30,4 e 34,1 mm, de acordo com o teste complementar *post hoc* de Sidak ($p < 0,01$).

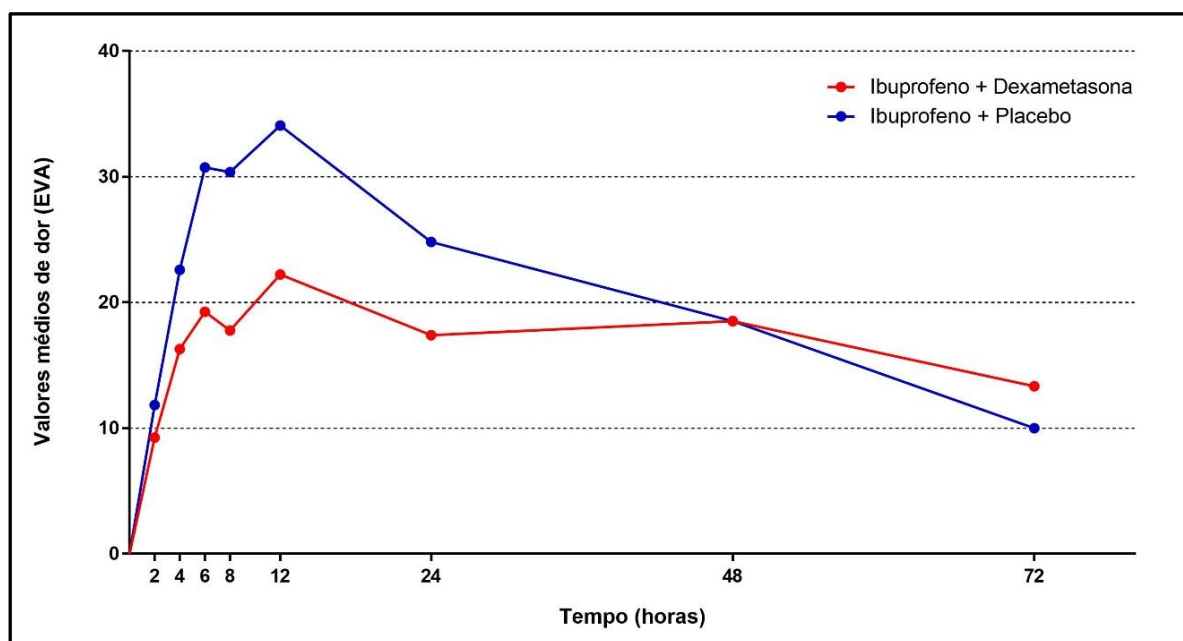
Figura 6 - Valores médios de dor ao longo do tempo pós-operatório, nos grupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.



Nota: Asteriscos indicam diferenças estatísticas entre grupos. Letras iguais indicam semelhanças estatísticas intra-grupo.

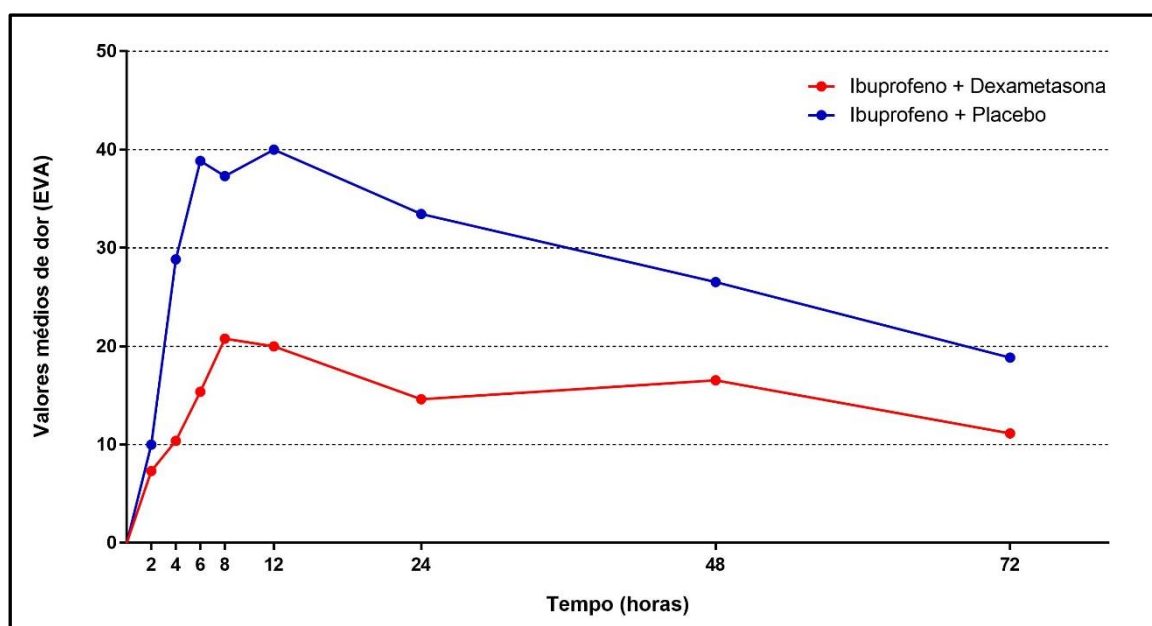
Considerando os dados da análise descritiva, é importante observar que a EVA do subgrupo 1A teve seu maior valor nas 6 ($19,3 \pm 17,7$ mm) e 12 horas ($22,2 \pm 24,4$ mm) pós-operatórias e no subgrupo 1B os maiores valores também foram nas 6 ($30,7 \pm 22,7$ mm) e 12 horas ($34,1 \pm 25,6$ mm) pós-operatórias (Figura 7). De maneira que o lado tratado com o ibuprofeno + dexametasona, apresentou menores escores para dor nestes períodos quando comparado ao subgrupo tratado com ibuprofeno + placebo. Vale salientar que para estes períodos de 6 e 12 horas pós-operatórias houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos 1A e 1B, (2-way ANOVA) ($p = 0,041$).

Figura 7 - Valores médios da EVA após os procedimentos cirúrgicos medicados de forma distinta, 1A e 1B, para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.



Para o grupo 2, midazolam 15 mg, a EVA apresentou-se no subgrupo 2A com uma média de $14,5 \pm 18,1$ mm e no subgrupo 2B uma média de $29,2 \pm 25,1$ mm, estes valores tiveram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$, 2-way, ANOVA), Figura 8.

Figura 8 - Valores médios de dor após os procedimentos cirúrgicos medicados de forma distinta, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam.



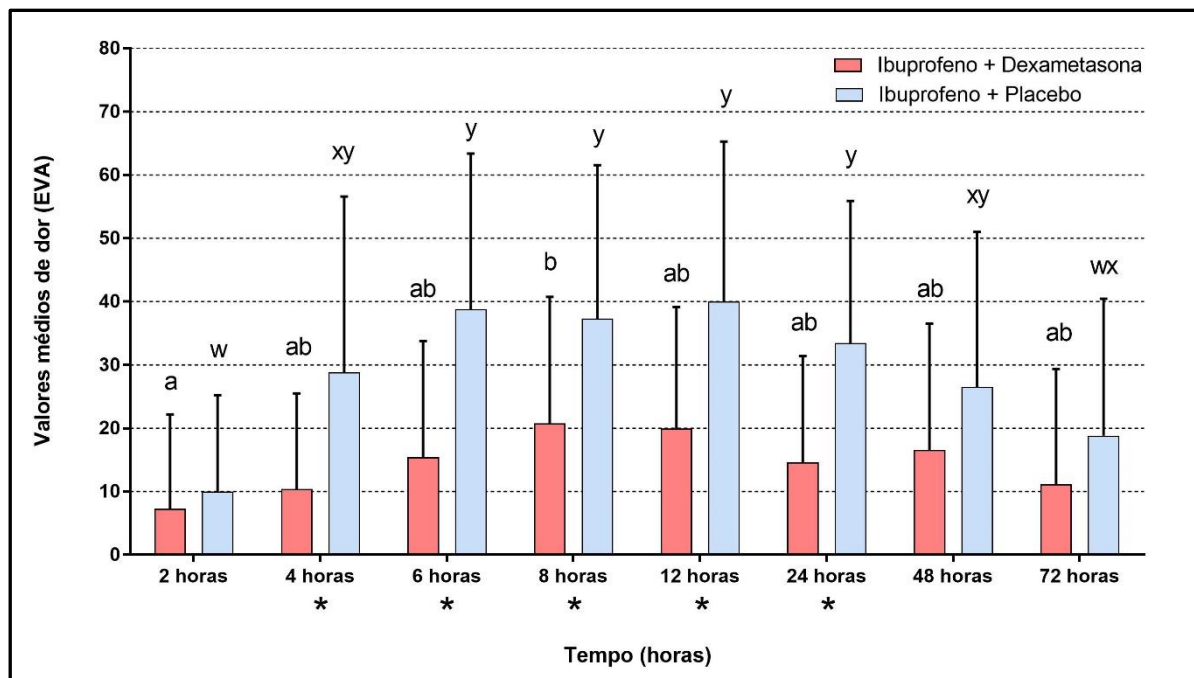
A Tabela 3 resume os valores de EVA em todos os subgrupos. Na Figura 9, os resultados do teste complementar *post hoc* de Sidak indicaram que houve diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos 2A e 2B no período compreendido entre 4 a 24 horas de pós-operatório ($p < 0,01$), portanto a associação de ibuprofeno à dexametasona apresentou menores escores de dor para estes períodos.

Tabela 3 - Resumo da média e desvio padrão dos valores de EVA em milímetros em função do tempo em todos subgrupos.

Sub	Tempo							P <i>post hoc</i> de Sidak
	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	
1A	16,3 ± 18,6	19,3 ± 17,7*	17,8 ± 16,7*	22,2 ± 24,4*	17,4 ± 20,7	18,5 ± 23,2	13,3 ± 21,1	P<0,05
1B	22,6 ± 20,5	30,7 ± 22,7 *	30,4 ± 23,6*	34,1 ± 25,6*	17,4 ± 20,7	18,5 ± 23,2	13,3 ± 21,1	P<0,05
2A	10,4 ± 15,1*	15,4 ± 18,4*	20,8 ± 20,0*	20,0 ± 19,2*	14,6 ± 16,8*	16,5 ± 20,0	11,2 ± 18,2	P<0,001
2B	28,8 ± 27,8*	38,8 ± 24,5*	37,3 ± 24,3*	40,0 ± 25,3*	33,5 ± 22,4*	26,5 ± 24,5	18,8 ± 21,6	P<0,001

Nota: Asteriscos indicam que houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de EVA entre subgrupos 1^a versus 1B e 2^a versus 2B.

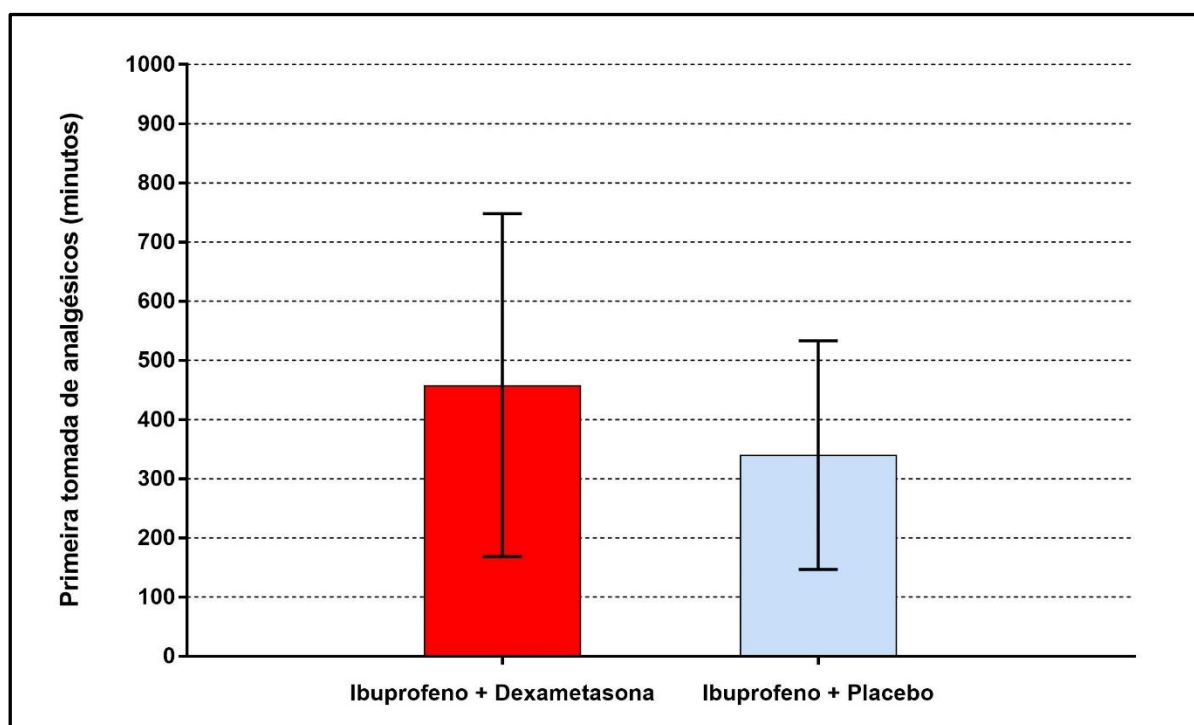
Figura 9 - Valores médios de dor ao longo do tempo pós-operatório, nos grupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 15 mg de midazolam.



Nota: Asteriscos no eixo X indicam diferenças estatísticas entre grupos. Letras iguais indicam semelhanças estatísticas intra-grupo.

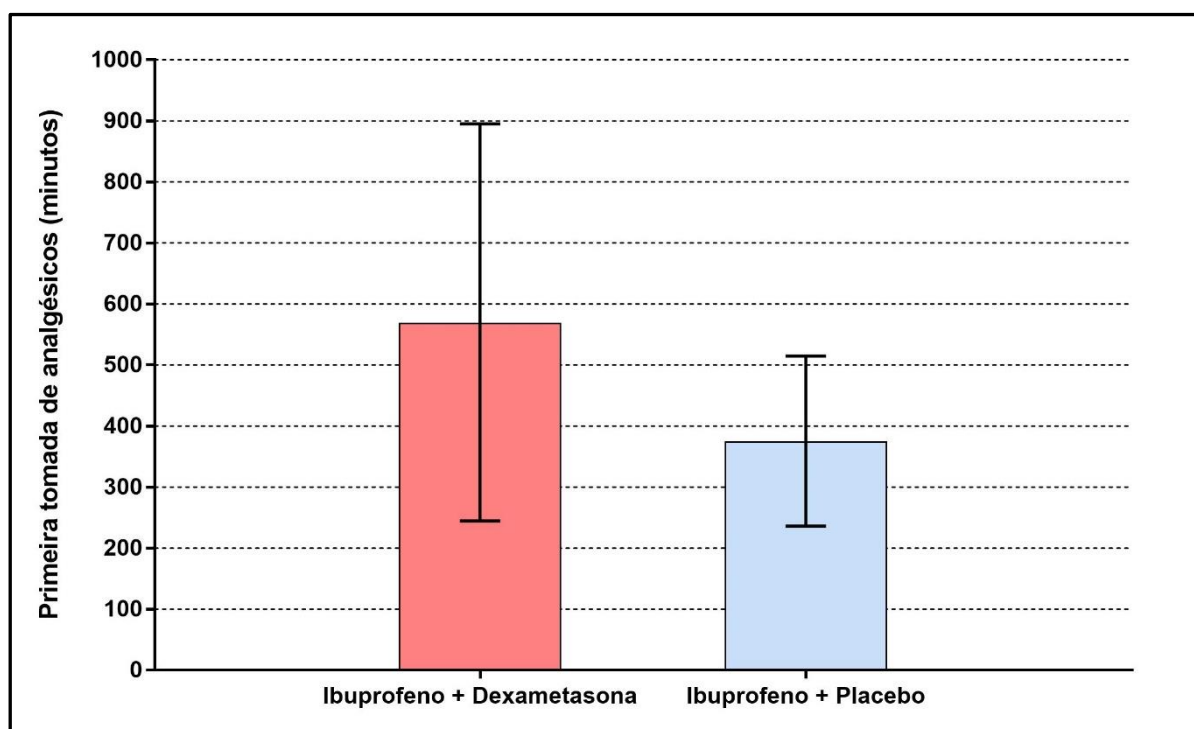
Considerando a 1ª tomada da medicação de analgésica de escape que foi contabilizada após o término do horário da cirurgia, para o grupo 1, no subgrupo 1A, a 1ª dose da medicação analgésica de escape foi após uma média de $458,1 \pm 289,8$ min ($7,6$ h $\pm$ $4,8$ h) (≈ 7 h 38min) e no subgrupo 1B os indivíduos recorreram à 1ª dose de analgésico de escape após uma média de $340,0 \pm 193,1$ min ($5,6$ h $\pm$ $3,2$ h) (≈ 5 h 40min). A Figura 10 exhibe estes resultados. A análise dos resultados pelo teste de Wilcoxon indicou haver diferenças estatisticamente significativas entre os tempos médios para a 1ª tomada da medicação analgésica de escape entre os subgrupos 1A e 1B ($p=0,045$).

Figura 10 – Gráfico do tempo para a primeira tomada do analgésico de escape no pós-operatório no grupo midazolam 7,5 mg. As barras horizontais indicam a média, enquanto as barras verticais ilustram o desvio-padrão da amostra.



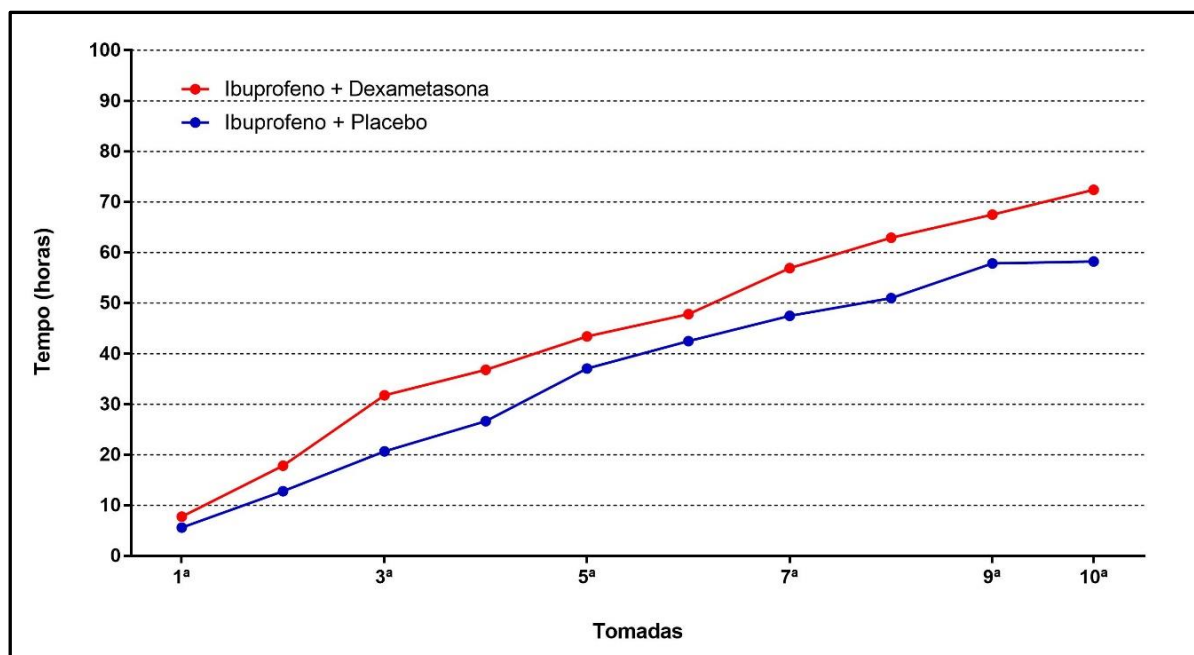
Considerando também a 1ª tomada para medicação analgésica de escape para o grupo 2, midazolam 15 mg, o subgrupo 2A, teve uma média de $569,8 \pm 325,5$ min ($9,5 \text{ h} \pm 5,4 \text{ h}$) ($\approx 9\text{h } 30\text{min}$) e o subgrupo 2B teve uma média de $375,3 \pm 139,5$ ($6,3 \pm 2,3 \text{ h}$) ($\approx 6\text{h } 18\text{min}$) (Figura 11). Portanto, o tempo médio e mediana para 1ª tomada da medicação analgésica de escape no grupo 2 mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre seus subgrupos 2A e 2B ($p=0,016$) Wilcoxon.

Figura 11 – Gráfico do tempo para a primeira tomada de analgésico no pós-operatório no grupo midazolam 15 mg e seus subgrupos. As barras horizontais indicam a média, enquanto as barras verticais ilustram o desvio-padrão da amostra.



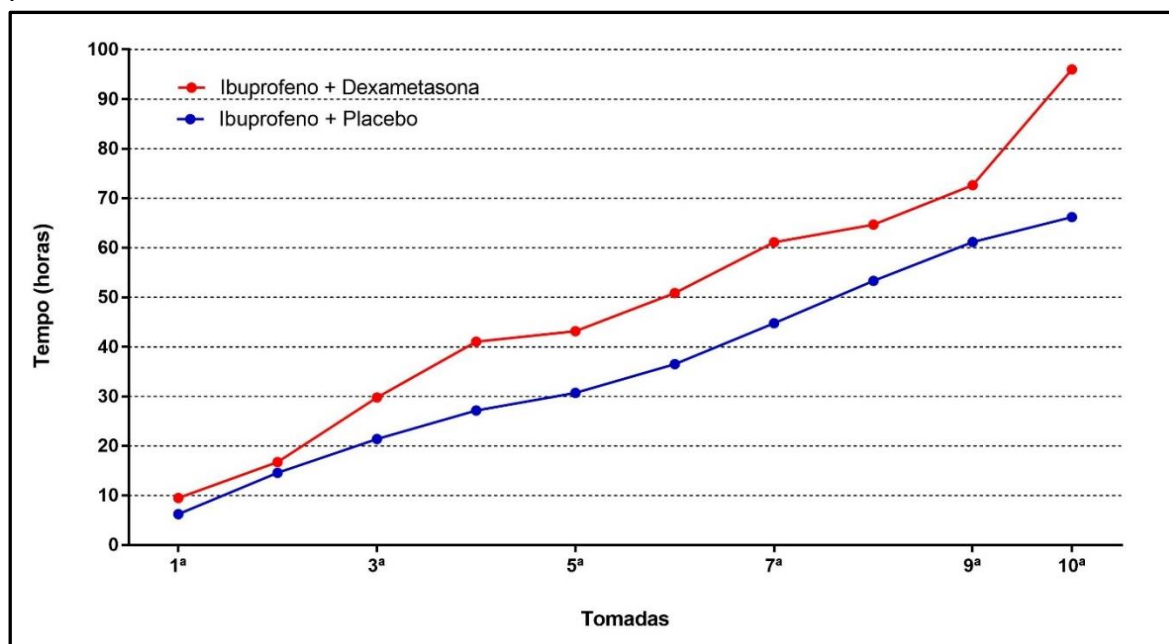
Analisando o Grupo 1, a Figura 12 mostra todas as tomadas da medicação de analgésica de escape para ambos os subgrupos 1A e 1B nas 72 horas pós-operatórias. A análise dos resultados pelo teste de Wilcoxon indicou haver diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos, com relação ao tempo médio da 1ª tomada da medicação analgésica de escape até a 10ª (décima) tomada subsequente ($p < 0,05$) que ocorreu nas 72 horas pós-operatórias.

Figura 12 - Tempo para as tomadas da medicação de escape do grupo 1, midazolam 7,5 mg.



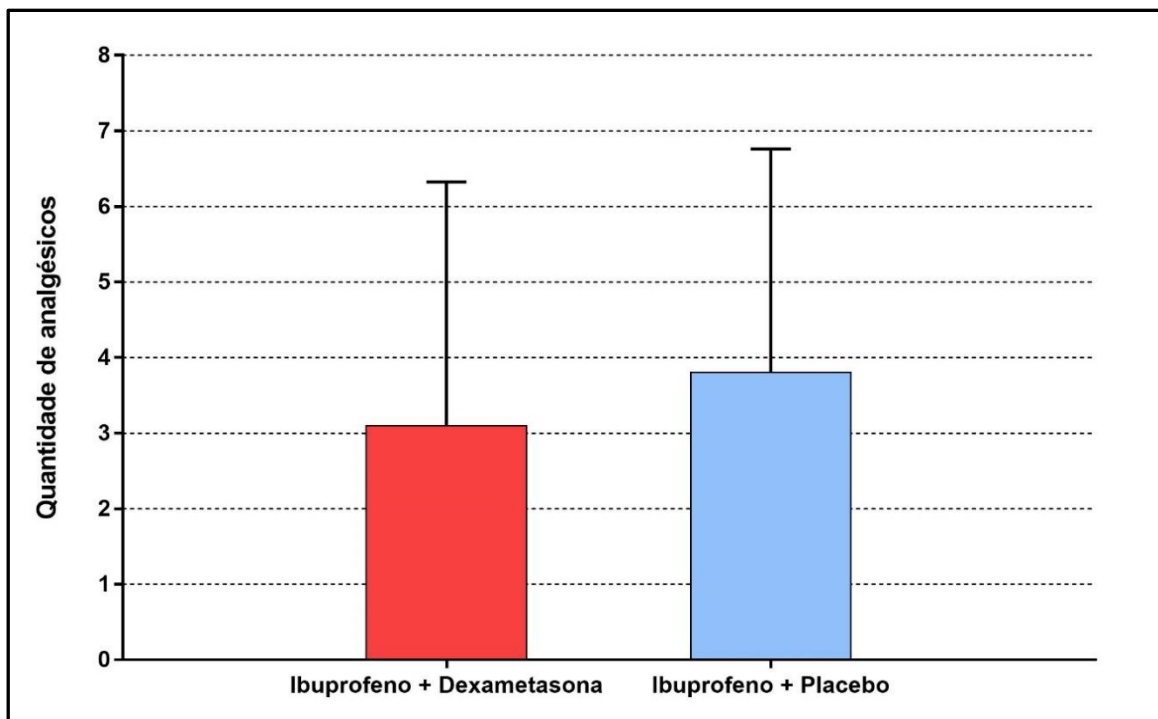
Com relação ao Grupo 2, a Figura 13 mostra também o tempo médio para a 1ª tomada da medicação analgésica de escape até a 10ª (décima) tomada subsequente. A análise dos resultados pelo teste de Wilcoxon indicou haver diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos 2A e 2B nas primeiras 96 horas após o procedimento ($p < 0,05$).

Figura 13 - Tempo para as tomadas da medicação de escape do grupo 2, midazolam 15 mg



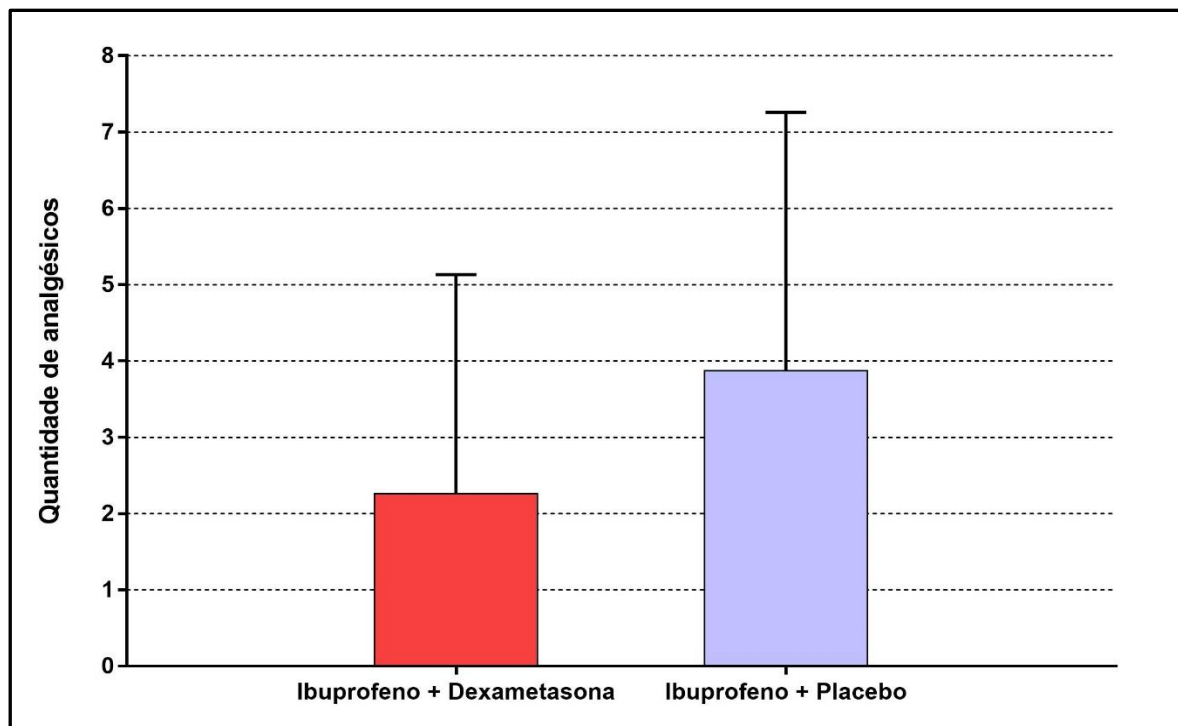
Com relação ao consumo total da medicação analgésica de escape (paracetamol 500 mg), para o grupo 1, no subgrupo 1A, ibuprofeno + dexametasona, a média de consumo foi de $3,1 \pm 3,2$ comprimidos e o no subgrupo 1B, tratado apenas com ibuprofeno + placebo, foi de $3,8 \pm 2,9$ comprimidos. A Figura 14 ilustra estes resultados. A análise dos resultados pelo teste “t” de Student indicou não haver diferenças estaticamente significativas entre as quantidades totais de consumo de medicação analgésica de escape utilizadas em cada subgrupo ($p=0,164$).

Figura 14 - Quantidade total de consumo de medicação analgésica de escape utilizada nos subgrupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 7,5 mg de midazolam.



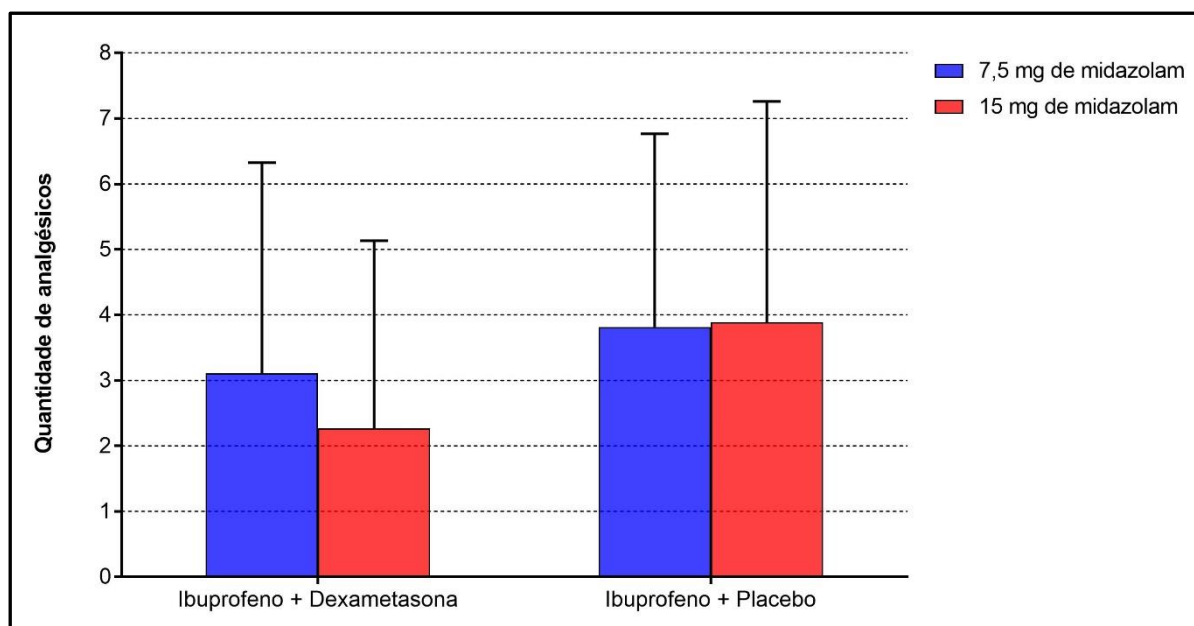
Já para o grupo 2, midazolam 15 mg, também com relação ao consumo total de analgésico de escape entre os seus subgrupos 2A ($2,3 \pm 2,9$) e 2B ($3,9 \pm 3,4$) houve diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos, conforme o teste t de Student ($p=0,008$). A Figura 15 esclarece essa menor quantidade de consumo de medicação analgésica de escape para o subgrupo 2A.

Figura 15 - Quantidade total de consumo de medicação analgésica de escape utilizada nos subgrupos medicados com ibuprofeno + dexametasona e ibuprofeno + placebo, sedados com 15 mg de midazolam.



Quando foi comparado o consumo total da medicação analgésica de escape entre os grupos 1 e 2, por meio da comparação entre os seus subgrupos, 1A *versus* 2A e 1B *versus* 2B, o teste “t” de Student revelou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos, nem entre os subgrupos que receberam ibuprofeno associado à dexametasona ($p=0,320$) e nem tão pouco entre os subgrupos que receberam ibuprofeno e placebo ($p=0,936$). Conforme pode ser observado na Figura 16.

Figura 16 - Quantidade total de medicação de escape usada pelos pacientes sedados com 7,5 e 15 mg de midazolam.



A Tabela 4 mostra um resumo dos dados apresentados anteriormente com as médias e desvio padrão das variáveis apresentadas. Para o grupo 1, vale salientar que no subgrupo 1A, ibuprofeno + dexametasona, a porcentagem de pacientes que não fizeram uso da medicação de escape foi de 22,2% enquanto que no subgrupo 1B, essa porcentagem foi de 14,8%. Para o grupo 2, com midazolam 15 mg, a porcentagem dos pacientes sem uso de medicação analgésica de escape no subgrupo 2A, foi ainda maior, com 38,5% dos pacientes.

Tabela 4 - Detalhes das cirurgias e parâmetros de eficiência registrados no estudo.

Parâmetro	7,5 mg de midazolam		15 mg de midazolam	
	Ibuprofeno + Dexametasona	Ibuprofeno + placebo	Ibuprofeno + Dexametasona	Ibuprofeno + placebo
EVA (mm)	16,8 ± 3,9 (13,5 a 20,1)	22,9 ± 8,9 (15,4 a 30,3)	14,5 ± 4,7 (10,6 a 18,4)	29,2 ± 10,5 (20,4 a 38,0)
Tempo médio para 1ª medicação de escape (min)	458,1 ± 289,8 (7,6 h ± 4,8 h)	340,0 ± 193,1 (5,6 h ± 3,2 h)	569,8 ± 325,5 (9,5 h ± 5,4 h)	375,3 ± 139,5 (6,3 ± 2,3 h)
Pacientes que não fizeram uso da medicação	22,2%	14,8%	38,5%	11,5%
Consumo total de analgésico (comprimidos)	3,1 ± 3,2 (1,8 a 4,4)	3,8 ± 2,9 (2,6 a 5,0)	2,3 ± 2,9 (1,1 a 3,4)	3,9 ± 3,4 (2,5 a 5,2)
Visão global do tratamento	Excelente 51,9%	Excelente 48,2%	Excelente 73,1%	Excelente 38,5%
	Bom 44,4%	Bom 33,3 %	Bom 26,9%	Bom 50,0%
	Razoável 3,7%	Razoável 18,5%	-	Razoável 7,7%
	-	-	-	Ruim 3,8%

Nota: Os resultados estão registrados em média ± desvio padrão e o intervalo de confiança a 95% entre parênteses, quando apropriado.

Considerando os níveis de ansiedade para o grupo 1, midazolam 7,5 mg e para o grupo 2, midazolam 15 mg, na primeira e segunda sessões cirúrgicas intragrupo, houve uma diminuição da ansiedade da primeira para a segunda cirurgia com diferenças estatisticamente significativas, as Figuras 17 e 18 apresentam os resultados da DAS.

Para o grupo 1, como resultados da análise descritiva a mediana da DAS na 1ª cirurgia (amplitude) foi 8 (4 a 18), e mediana da DAS na 2ª cirurgia (amplitude) foi 7 (4 a 15). Estas medianas foram classificadas em ambas as cirurgias como levemente ansiosos de acordo com a Escala de Ansiedade Odontológica de Corah independente do subgrupo de tratamento. O teste de Wilcoxon indicou diferenças estatisticamente significativas entre as cirurgias, com menores valores de DAS para a 2ª cirurgia ($p=0,011$).

No entanto, para o grupo 2, midazolam 15 mg, a mediana da DAS na 1ª cirurgia (amplitude) foi de 11,5 (4 a 19) e a mediana da DAS na 2ª cirurgia (amplitude) foi de 8,5 (4 a 15), sendo classificados na primeira cirurgia como moderadamente ansiosos e na segunda

cirurgia como levemente ansiosos independente do subgrupo de tratamento. O teste de Wilcoxon também indicou diferenças estatisticamente significativas entre as cirurgias, com menores valores de DAS para a 2ª cirurgia ($P < 0,001$).

Figura 17 - Gráfico em barras da distribuição amostral dos valores da DAS na 1ª e 2ª cirurgias, no grupo 1, midazolam 7,5 mg.

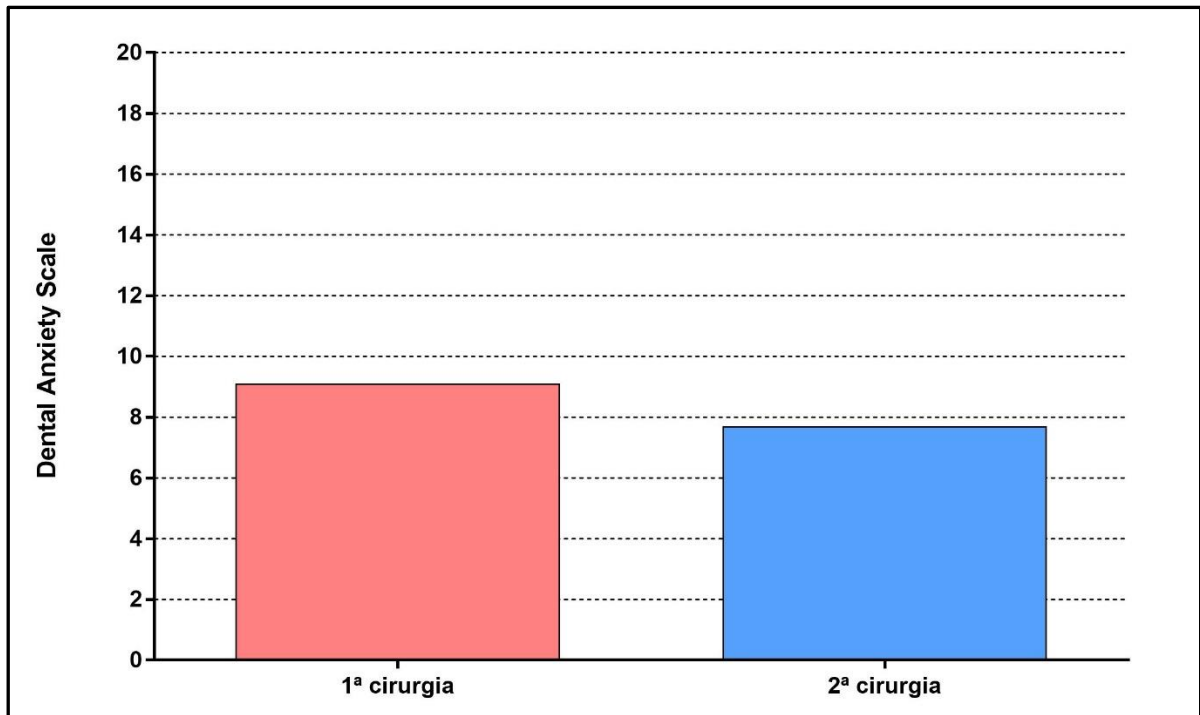
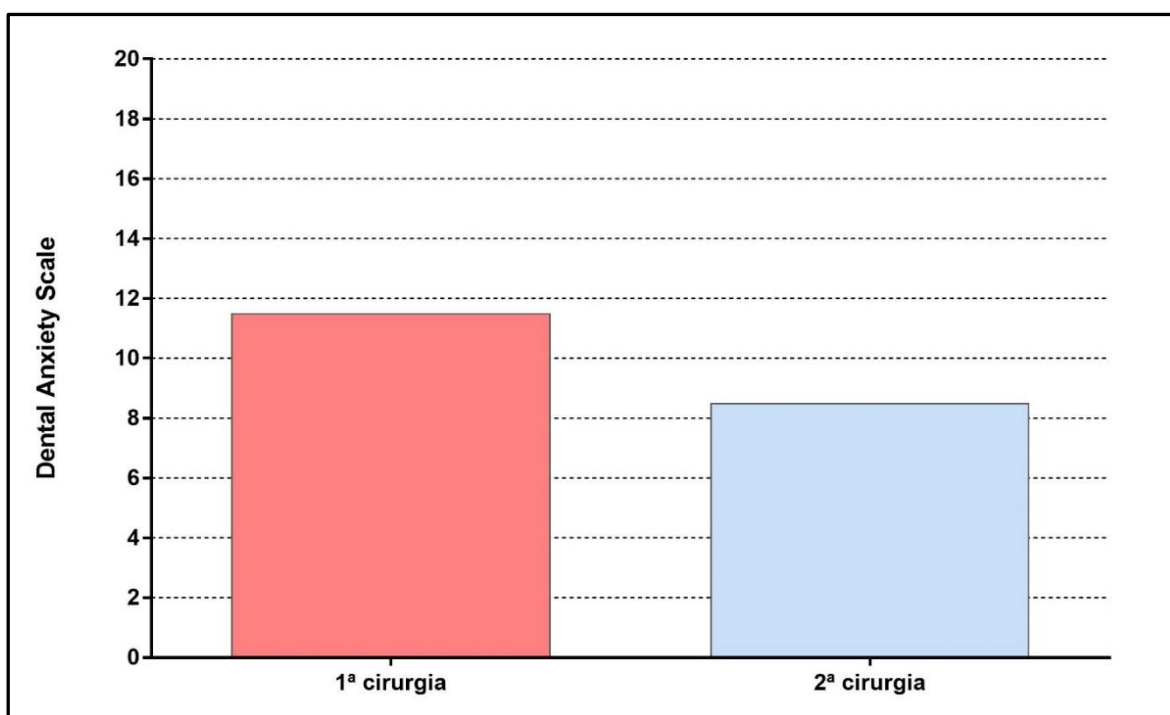
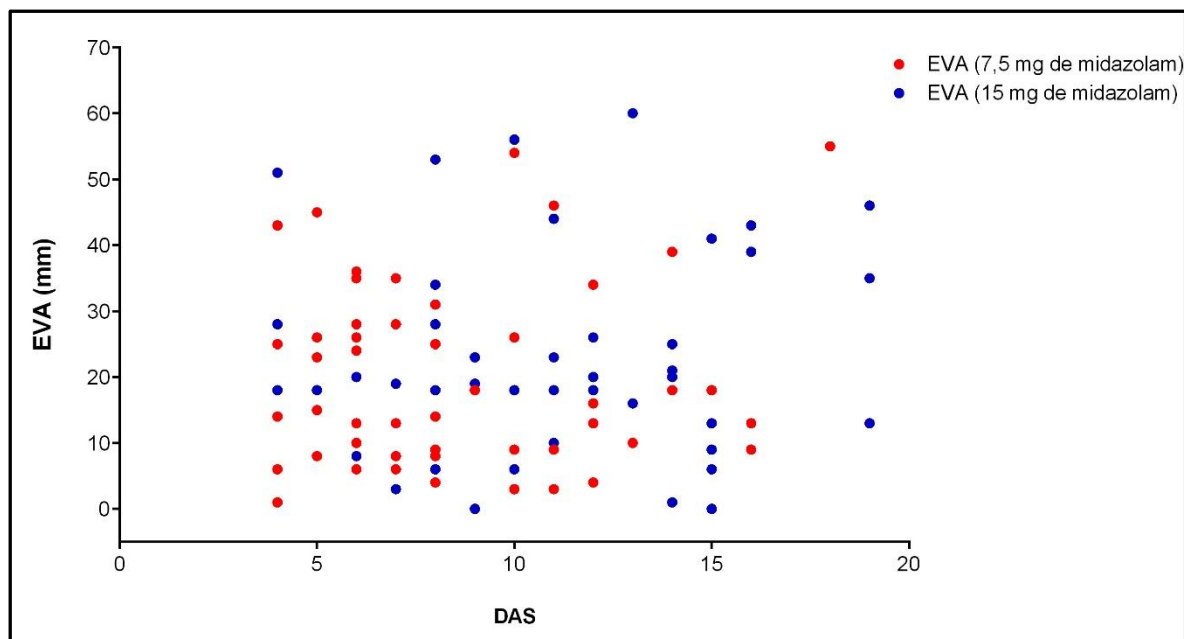


Figura 18 - Gráfico em barras da distribuição amostral dos valores da escala de ansiedade na 1ª e 2ª cirurgias dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, grupo 2.



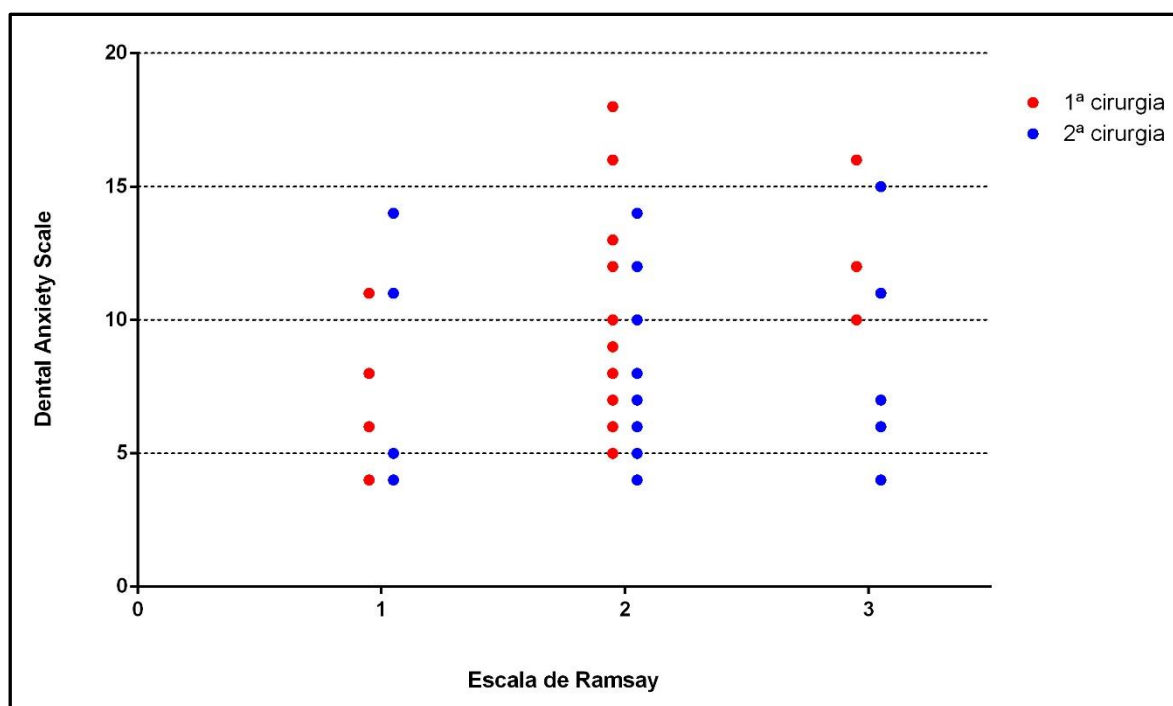
Considerando o nível de ansiedade pré-operatório e a dor pós-operatória, EVA *versus* a DAS, não foi encontrada uma correlação entre estas variáveis, este resultado foi obtido de acordo com o coeficiente r de Spearman para o grupo midazolam 7,5 mg de $r = 0,061$ e o valor de $p = 0,660$ e para o grupo midazolam 15 mg foi de $r = 0,042$ e o valor de $p = 0,769$ (Figura 19).

Figura 19 – Correlação entre EVA, dor pós-operatória, e DAS, ansiedade, em ambos os grupos.



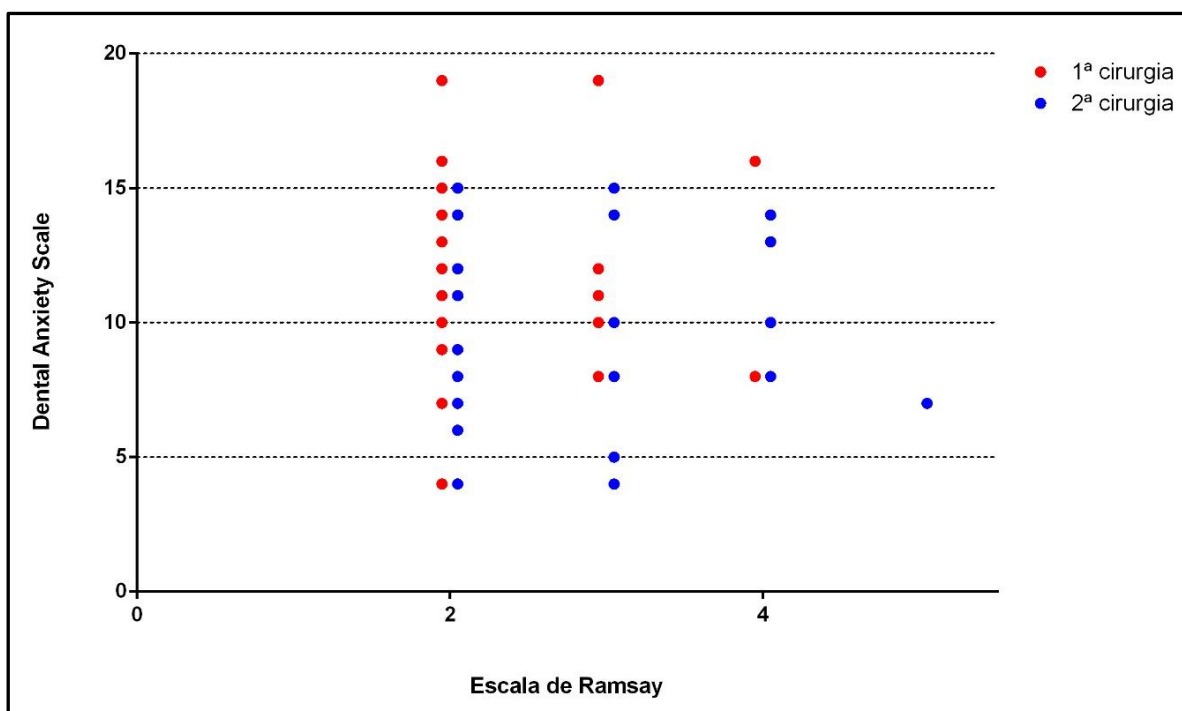
De acordo com a ansiedade pré-operatória e nível de sedação atingido, para o grupo 1, midazolam 7,5 mg, o resultado da Escala de Ramsay *versus* DAS, durante a 1ª cirurgia, mostrou um coeficiente r de Spearman de 0,395 ($p=0,042$), indicando uma correlação fraca e positiva entre as variáveis, indivíduos mais ansiosos tenderam a apresentar um maior nível de sedação. Já na 2ª cirurgia, ainda para o grupo 1, a escala de Ramsay *versus* DAS, o coeficiente r de Spearman calculado foi de 0,039 ($p=0,848$), indicando que não houve correlação entre essas variáveis (Figura 20).

Figura 20 – Correlação entre Escala de Ramsay *versus* DAS durante a 1ª e a 2ª cirurgias para o grupo 1, midazolam 7,5 mg.



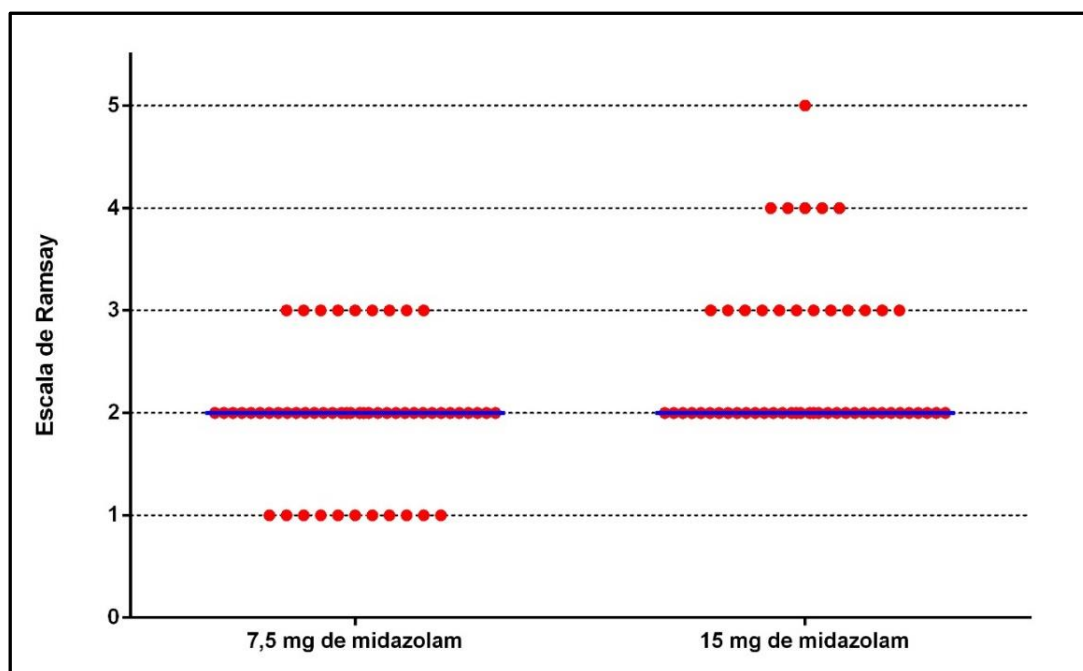
Para o grupo 2, midazolam 15 mg, considerando Escala de Ramsay *versus* DAS, não encontramos na 1ª cirurgia nem tampouco na 2ª cirurgia correlação entre as variáveis, os coeficientes de Spearman foram respectivamente de $r = -0,021$ e $r = 0,134$ e o valor de $p = 0,918$ e $p = 0,515$ (correlação negativa fraca). Mostrando que não houve uma correlação entre o escore de ansiedade prévio e o nível de sedação alcançada (Figura 21).

Figura 21 – Correlação entre escala de Ramsay *versus* DAS durante a 1ª e 2ª cirurgia para o grupo 2, midazolam 15 mg.



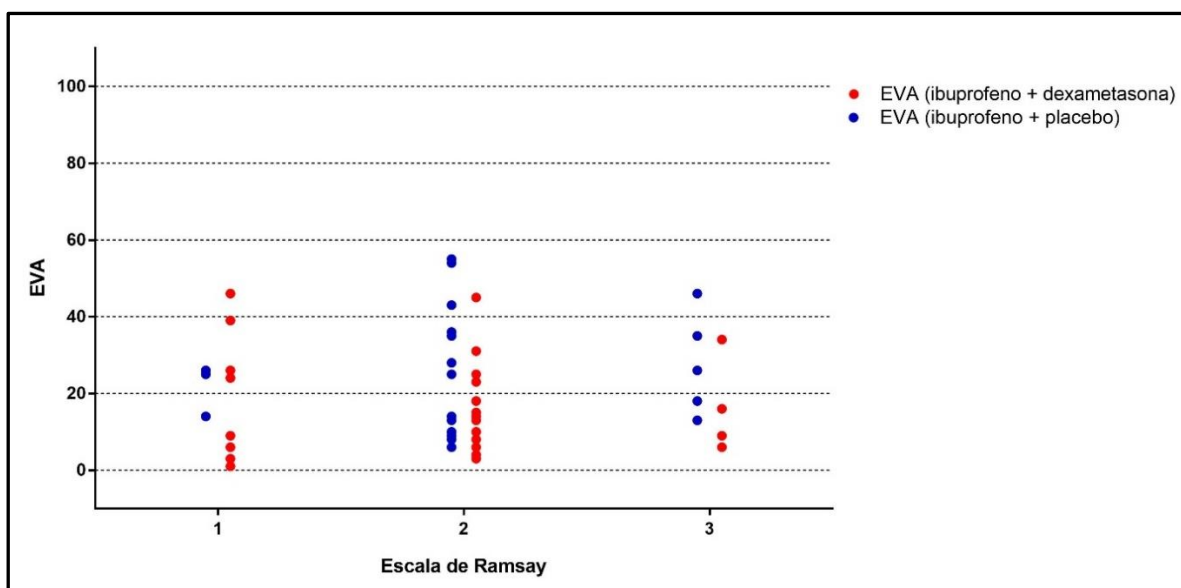
A comparação entre os diferentes protocolos de sedação revelou que a administração de 15 mg de midazolam garante maiores valores de escores na escala de Ramsay do que 7,5 mg de midazolam ($p < 0,001$), teste de Mann-Whitney. A Figura 22 elucida estes resultados.

Figura 22 - Gráfico da Escala de Ramsay para os diferentes protocolos de sedação. A linha horizontal indica a mediana.



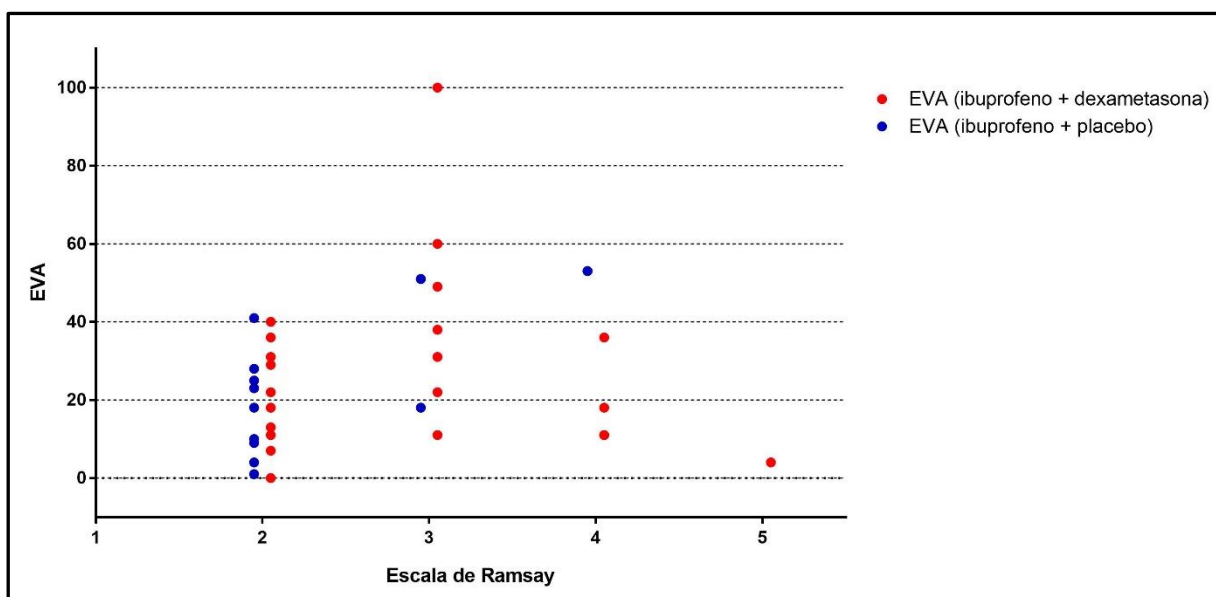
Avaliando a dor pós-operatória (EVA) e o nível de sedação obtido (Escala de Ramsay), para o grupo 1, o coeficiente r de Spearman indicou que não houve correlação entre o nível de sedação atingido e os escores de dor. O cálculo para a escala de Ramsay *versus* EVA para os subgrupos 1A e 1B foram respectivamente, de 0,064 ($p=0,750$) e 0,070 ($p=0,726$) (Figura 23).

Figura 23 - Correlação entre escala de Ramsay *versus* EVA, no grupo 1, entre os seus subgrupos 1A e 1B.



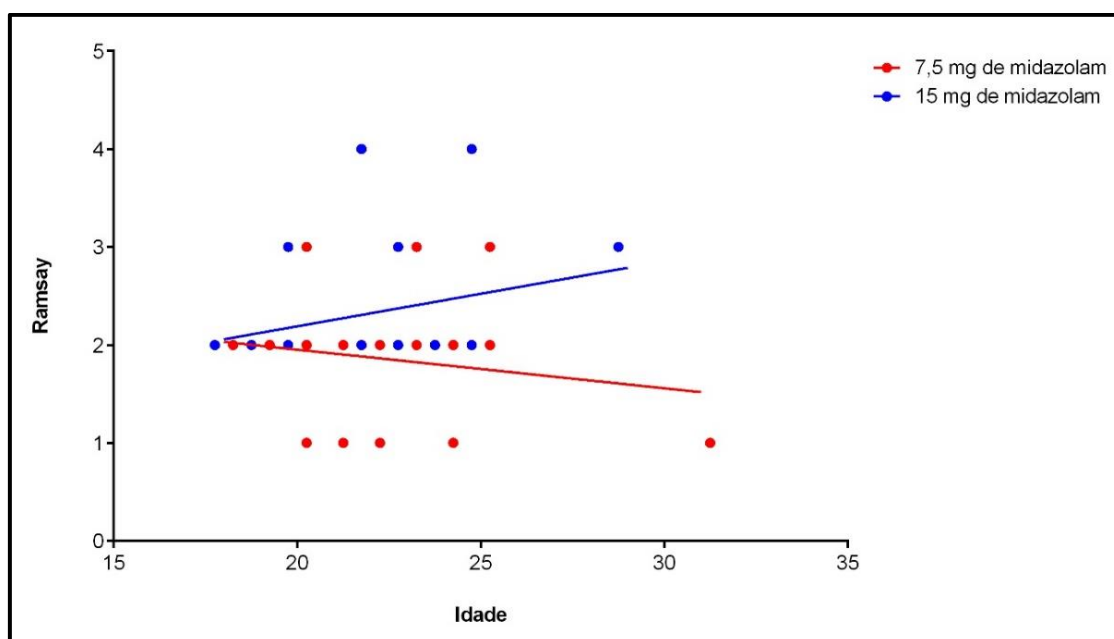
Para o grupo 2, o grupo 2A não apresentou correlação entre o nível de sedação atingido e a dor pós-operatória, já no grupo 2B, indivíduos que tiveram maior nível de sedação (Escala de Ramsay) também tiveram uma tendência a apresentarem maiores escores de dor pós-operatória (EVA). O Coeficiente de r de Sperman, para o grupo 2A foi de $r=0,102$ e o valor de $p=0,621$, e para o grupo 2B foi de $p=0,007$, $r=0,533$ (correlação positiva forte) (Figura 24).

Figura 24 - Correlação entre escala de Ramsay versus EVA, no grupo 2, entre os seus subgrupos 2A e 2B.



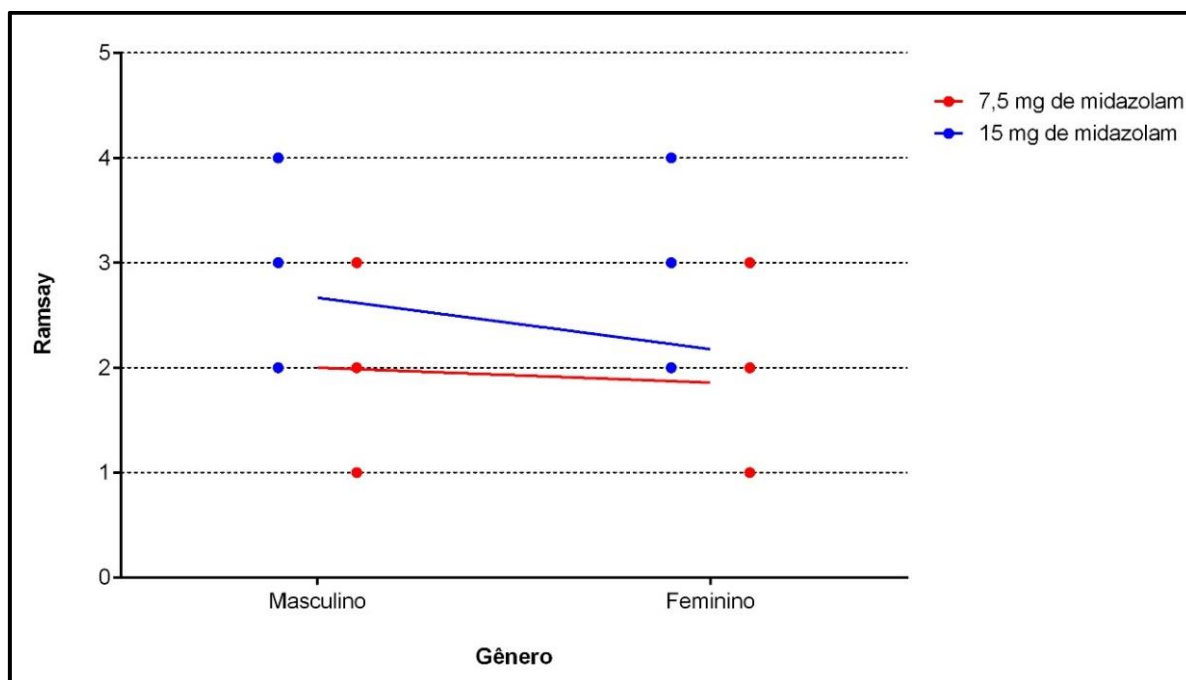
O teste de Pearson revelou que não houve correlação entre faixa etária e a escala de Ramsay para pacientes sedados com 7,5 mg ($p=0,384$; $r=0,174$) ou 15 mg ($p=0,182$; $r=0,270$) de midazolam, ou seja, a sedação atingida não foi interferida pela idade dos pacientes, Figura 25.

Figura 25 - Correlação entre faixa etária e escala de Ramsay, para os grupos 1 e 2.



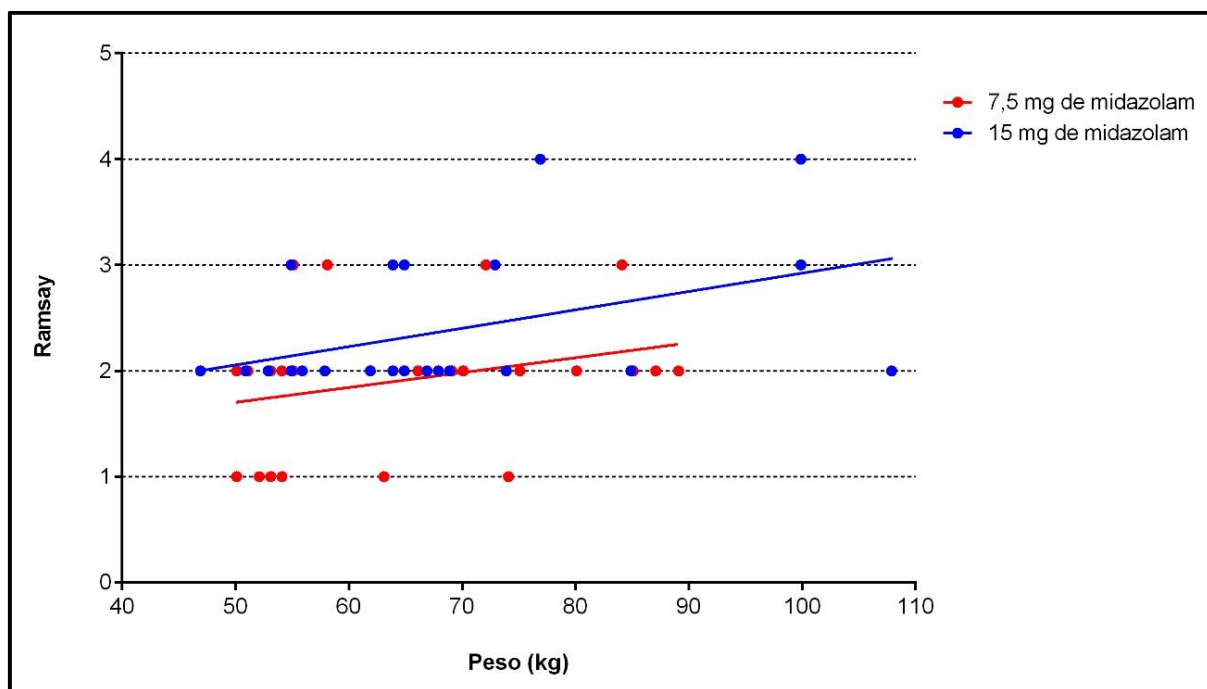
Com relação ao gênero e a escala de Ramsay, Figura 26, o teste de Pearson revelou também que não houve correlação para pacientes sedados com 7,5 mg ($p=0,639$; $r= - 0,094$) ou 15 mg ($p=0,057$; $r= - 0,378$) (correlação negativa fraca) de midazolam, portanto o gênero dos indivíduos não influenciou sobre o nível de sedação alcançado em ambos os grupos.

Figura 26 - Correlação entre gênero e escala de Ramsay.



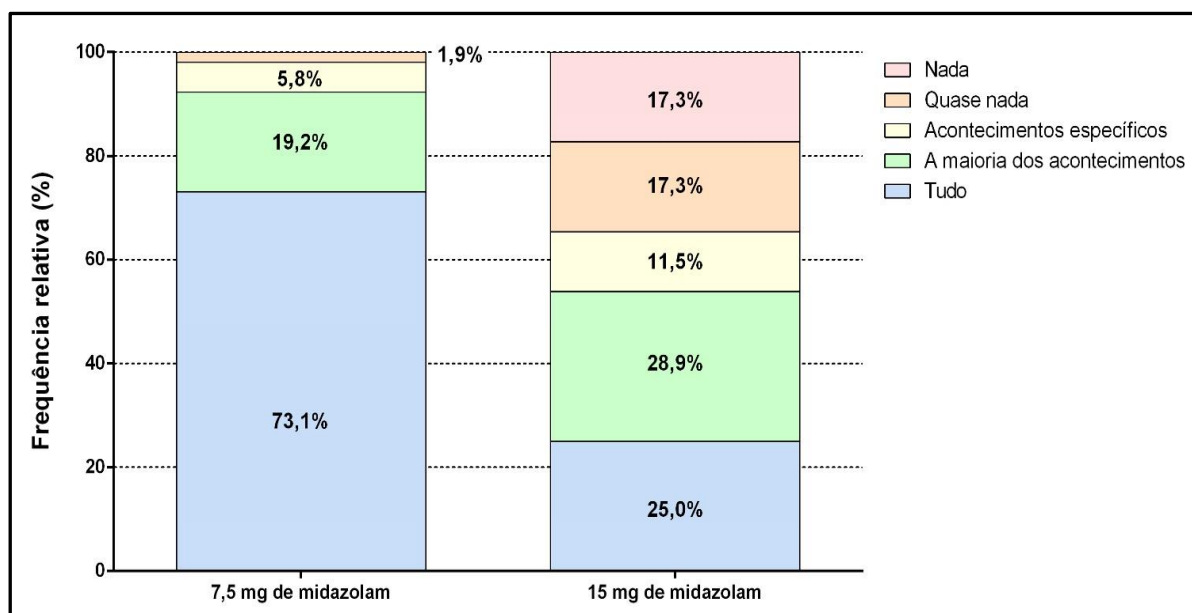
O teste de Pearson revelou também não haver correlação entre o peso dos pacientes e escala de Ramsay para pacientes sedados com 7,5 mg ($p=0,146$; $r=0,288$). Entretanto, houve uma correlação positiva e de fraca intensidade entre estes fatores quando os pacientes foram sedados com 15 mg de midazolam ($p=0,025$; $r=0,440$), ou seja, houve uma tendência dos pacientes com maior peso apresentarem maiores níveis de sedação (Figura 27).

Figura 27 - Correlação entre peso e escala de Ramsay.



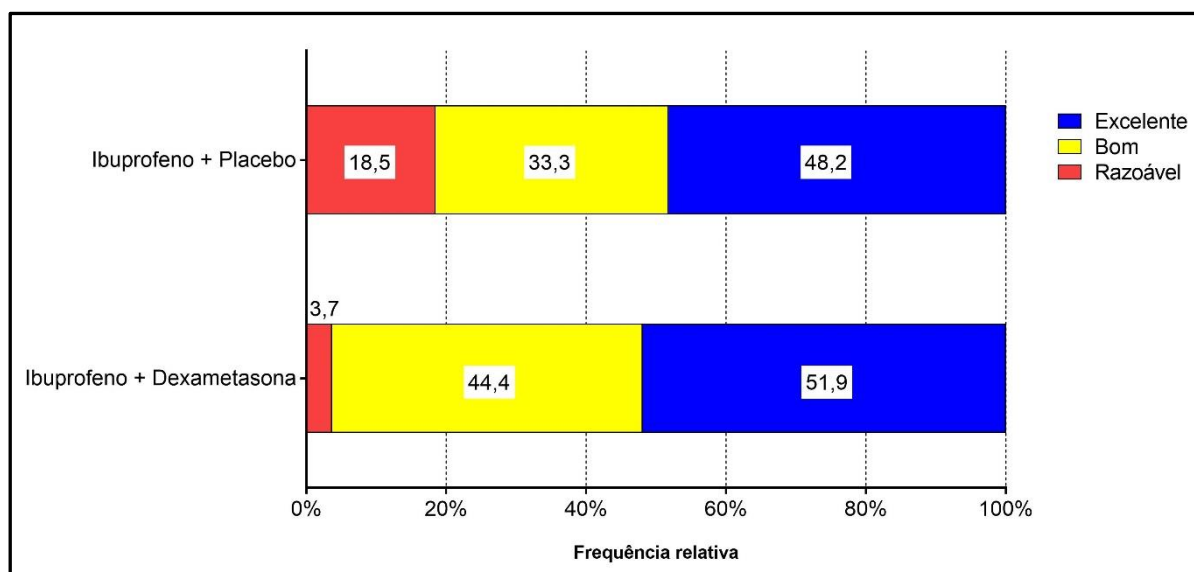
Com relação à amnésia anterógrada, os resultados do teste Qui-quadrado aplicado aos grupos sedados com 7,5 mg e 15 mg de midazolam revelaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) entre os grupos, com maiores porcentagens de pacientes que não lembraram de nada ou quase nada no grupo sedado com 15 mg de midazolam, conforme Figura 28.

Figura 28 – Gráfico da amnésia anterógrada apresentando a frequência relativa entre os grupos.



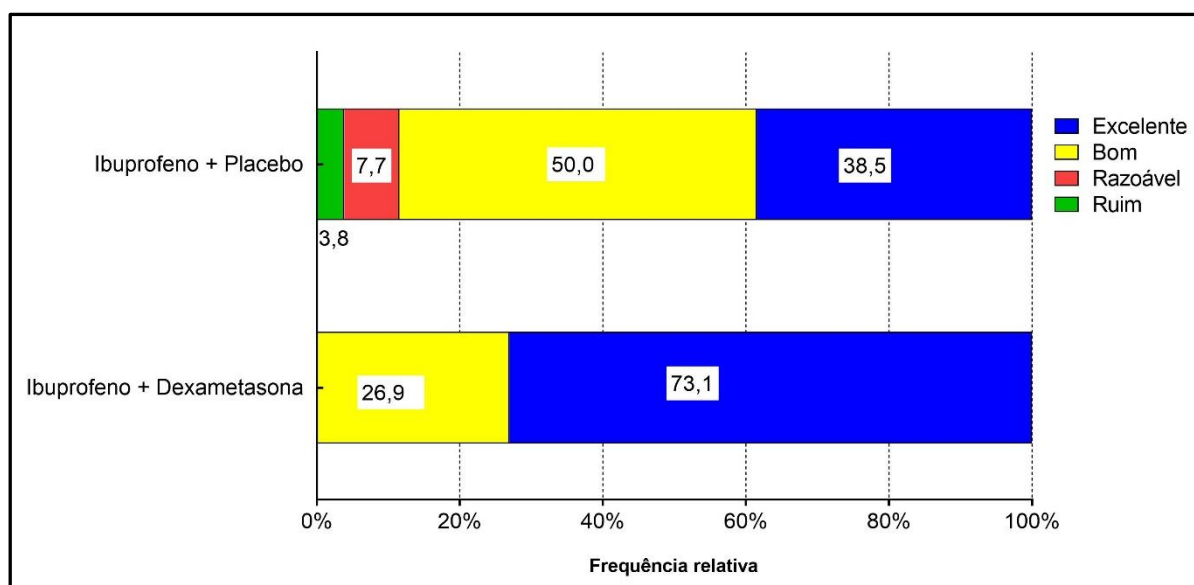
Com relação a visão global do tratamento para o grupo midazolam 7,5 mg, a Figura 28, ilustra em porcentagem a visão global dos grupos anti-inflamatórios avaliados. O teste qui-quadrado, valor de $p = 0,639$, mostrou que não houve diferenças entre os tratamentos 1A e 1B quando 7,5 mg de midazolam foi utilizado (Figura 29).

Figura 29 - Visão global do tratamento no grupo 1, levando-se em conta os subgrupos 1A e 1B empregados.



Já para o grupo 2, midazolam 15 mg, com relação a visão global do tratamento, Figura 30, o teste qui-quadrado, valor de $p = 0,055$, mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 2A e 2B quando 15 mg foi utilizado.

Figura 30 – Visão global do tratamento no grupo 2, levando-se em conta os subgrupos 2A e 2B empregados.



Para o grupo 1, dentre os parâmetros físicos avaliados nos sinais vitais, independente do tratamento terapêutico anti-inflamatório empregado 1A ou 1B, na 1ª cirurgia, a PAS (Pressão Arterial Sistólica) apresentou aumento entre T1 (45 minutos após a sedação consciente, mas antes do início dos procedimentos cirúrgicos) e T2 (durante o uso de instrumentos rotatórios) ($p < 0,05$), e na 2ª cirurgia também foi encontrado aumento entre os tempos operatórios T0 (60 minutos antes do procedimento e antes da sedação) e T2 (durante a cirurgia com o uso de instrumentos rotatórios) ($p < 0,01$), com diferenças estatisticamente significativas entre os tempos operatórios, segundo a análise de variância para dois fatores independentes (2-way ANOVA) (Figura 31). Os resultados do teste complementar *post hoc* de Tukey encontram-se na Tabela 5.

Figura 31 - PA aferidas durante os tempos operatórios, para o grupo 1. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.

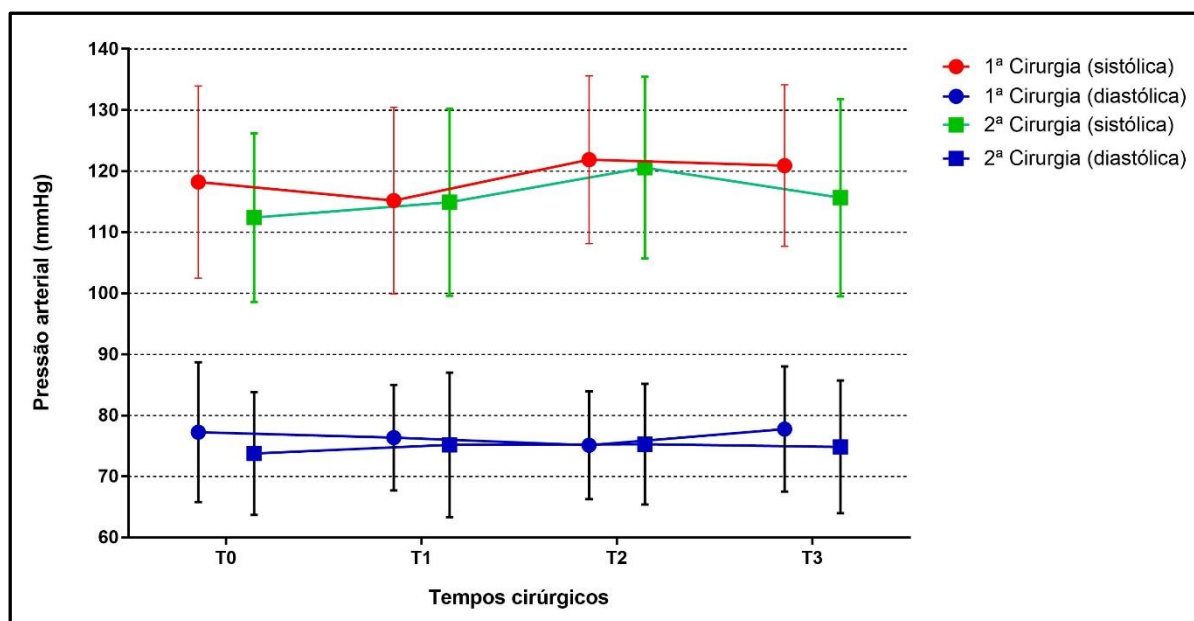


Tabela 5 - Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de PA aferidos durante os procedimentos, para o grupo 1.

	Valor de P
1ª Cirurgia (sistólica)	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	ns
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	< 0,05
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns
2ª Cirurgia (diastólica)	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	< 0,01
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	ns
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns

Nota: ns = não significante.

Considerando o grupo 2, midazolam 15 mg, também com relação a PAS, na 1ª cirurgia houve uma diminuição entre T0 (60 minutos antes da cirurgia e antes da sedação) e T1 (45 minutos após a sedação, mas antes do início dos procedimentos) ($p < 0,05$), na 2ª cirurgia não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tempos operatórios, conforme Figura 32. A Tabela 6 mostra a análise de variância para dois fatores independentes (2-way ANOVA).

Figura 32 – PA aferida durante os tempos operatórios, no grupo 2. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.

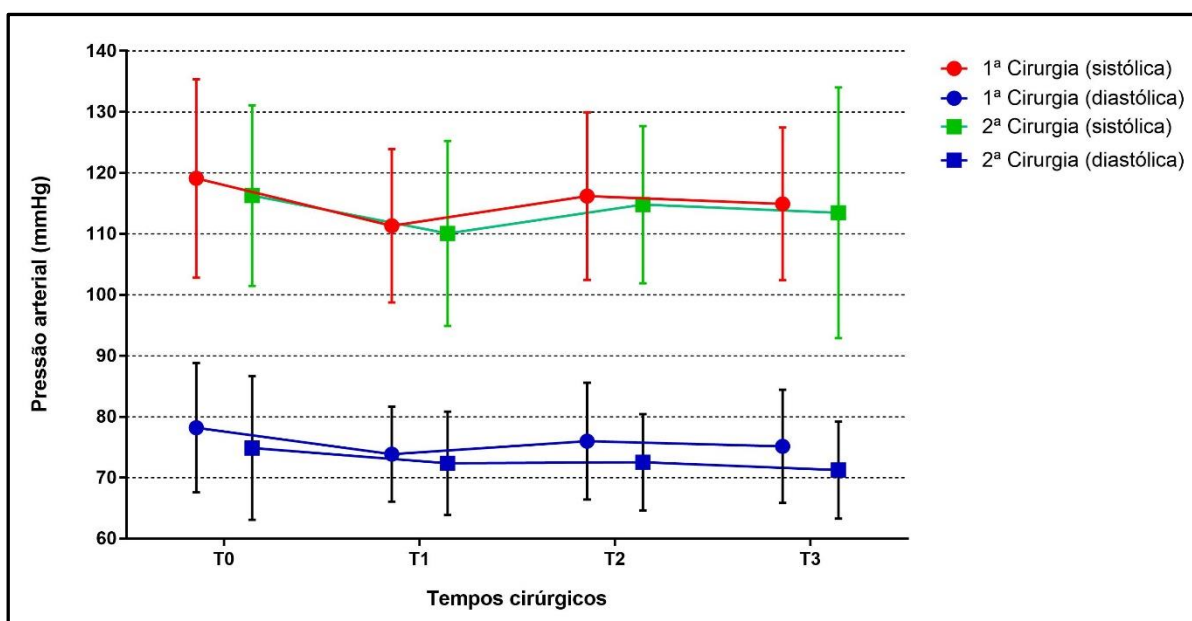


Tabela 6 - Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de PA aferidos durante os procedimentos, no grupo 2.

Valor de P	
1ª Cirurgia (sistólica)	
T0 vs. T1	< 0,05
T0 vs. T2	ns
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	ns
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns
2ª Cirurgia (diastólica)	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	ns
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	ns
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns

Quanto à frequência cardíaca, no grupo 1, midazolam 7,5 mg, a análise de variância para dois fatores independentes (2-way ANOVA) indicou aumento da FC (frequência cardíaca) para ambas cirurgias (1ª e 2ª) com diferenças estatisticamente significativas, conforme a Figura 33, tanto na primeira cirurgia como na segunda cirurgia, este aumento foi encontrado entre os tempos T0 e T2 ($p < 0,05$) e entre os tempos T1 e T2 ($p < 0,01$). Os resultados do teste complementar *post hoc* de Tukey encontram-se na Tabela 7.

Figura 33 - FC durante os diferentes tempos dos procedimentos cirúrgicos no grupo 1. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.

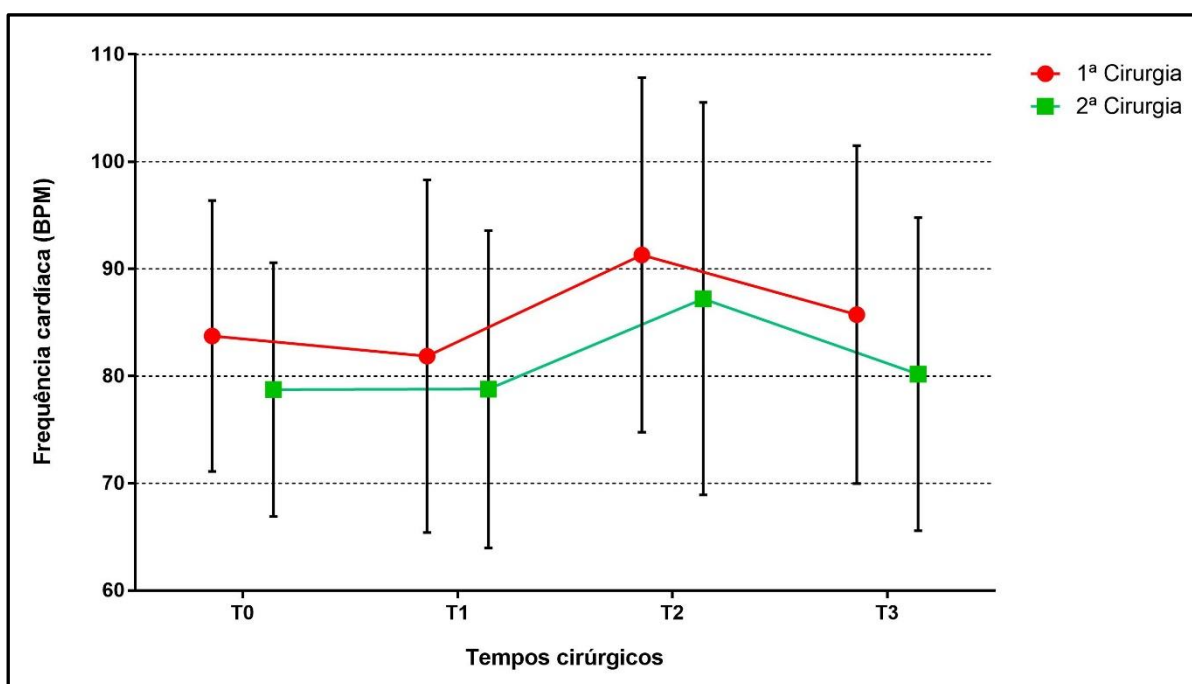


Tabela 7 - Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de frequência cardíaca aferidos durante os procedimentos para o grupo 1.

	Valor de P
1ª Cirurgia	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	< 0,05
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	< 0,01
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns
2ª Cirurgia	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	< 0,05
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	< 0,01
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns

ns = não significante.

Com relação à frequência cardíaca, no grupo 2, a análise (2-way ANOVA) indicou diferenças estatisticamente significativas apenas na segunda cirurgia, com aumento entre T0 e T2 independente do tratamento, segundo a Figura 34. Os resultados do teste complementar *post hoc* de Tukey, ($p < 0,05$) encontram-se na Tabela 8.

Figura 34 - Frequência cardíaca durante os diferentes tempos operatórios, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.

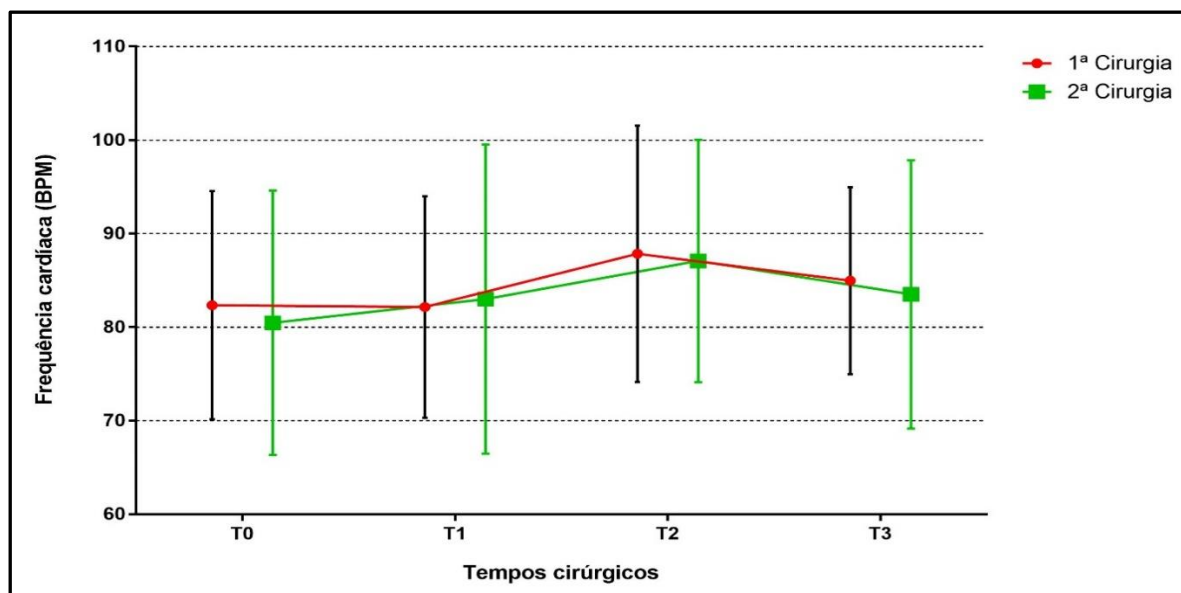
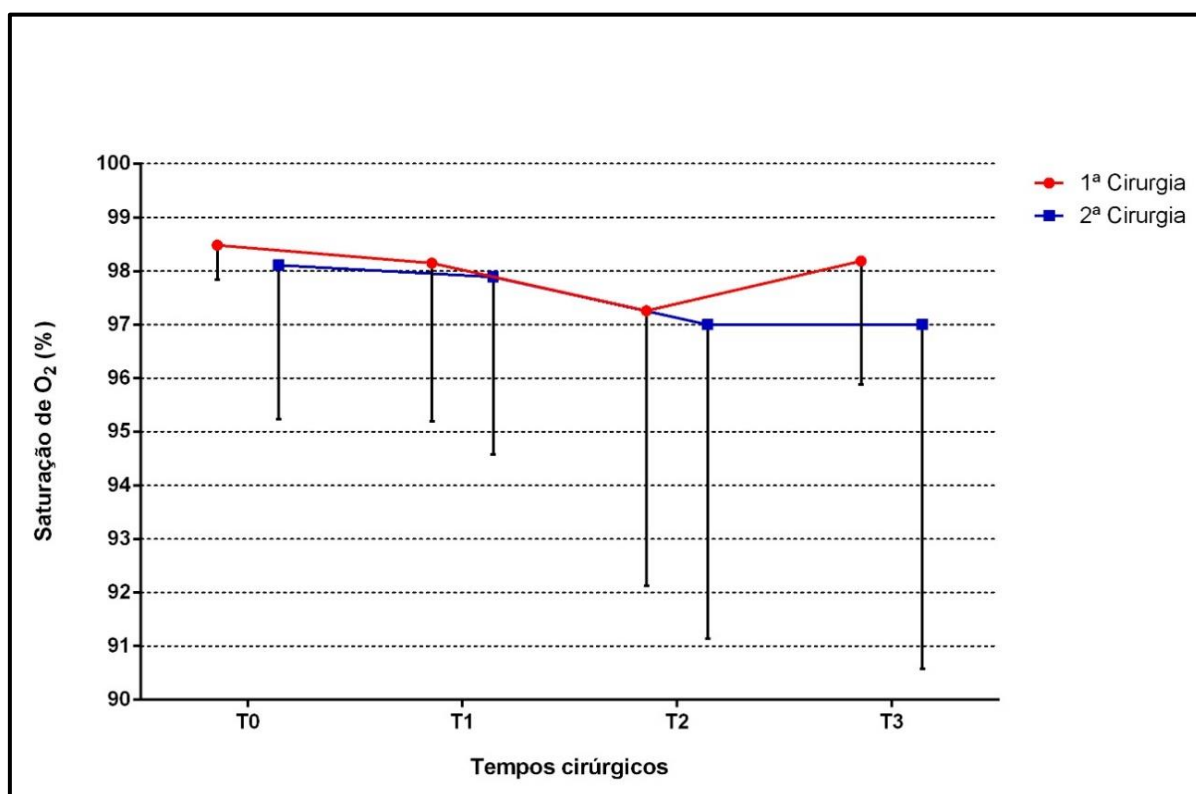


Tabela 8 - Teste complementar de Tukey aplicado aos valores de frequência cardíaca aferidos durante os procedimentos, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam.

	Valor de P
1ª Cirurgia	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	ns
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	ns
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns
2ª Cirurgia	
T0 vs. T1	ns
T0 vs. T2	< 0,05
T0 vs. T3	ns
T1 vs. T2	ns
T1 vs. T3	ns
T2 vs. T3	ns

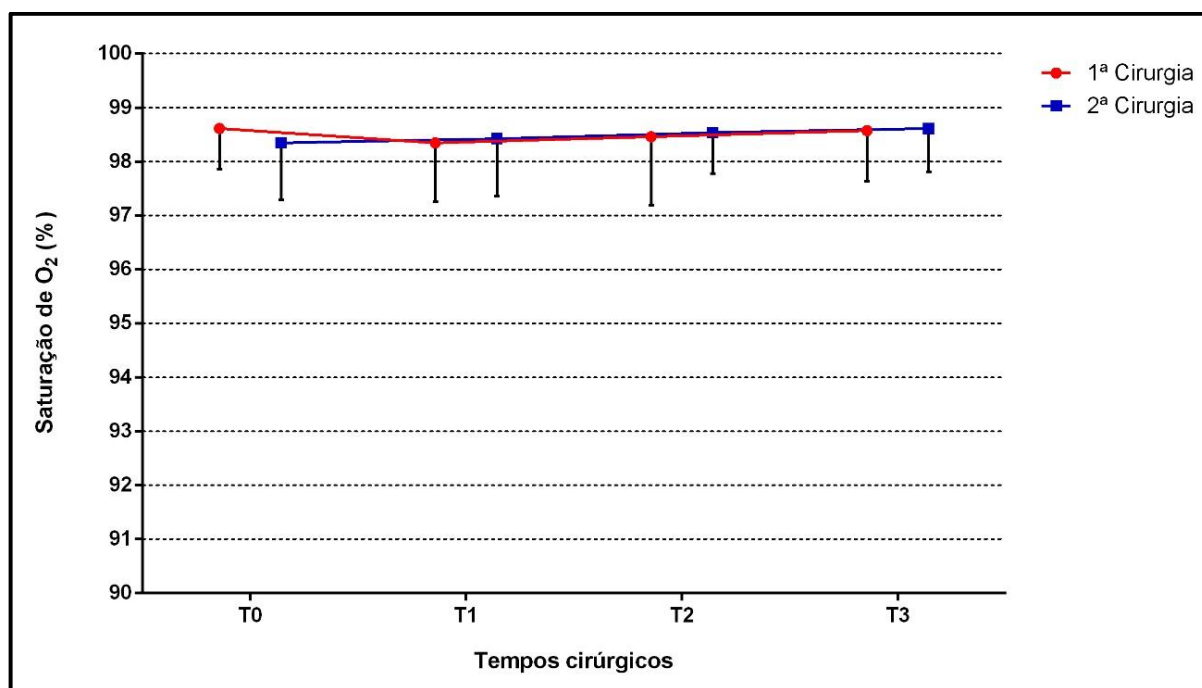
Para o grupo 1, quanto à saturação de oxigênio, a Figura 35 mostra que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de SO_2 , em todos os tempos operatórios na primeira e segunda cirurgia ($p>0,05$), de acordo com a análise de variância para dois fatores independentes (2-way ANOVA).

Figura 35 - SO_2 durante os diferentes tempos dos procedimentos cirúrgicos. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra, no grupo midazolam 7,5 mg.



Para o grupo 2, a análise de variância para dois fatores independentes (2-way ANOVA) também indicou que não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores de saturação de O_2 entre os tempos operatórios ($p=0,621$), na 1ª e 2ª cirurgias ($p=0,906$), conforme a Figura 36.

Figura 36 - Saturação de O₂ durante os diferentes tempos operatórios, em pacientes sedados com 15 mg de midazolam. As barras verticais indicam o desvio-padrão da amostra.

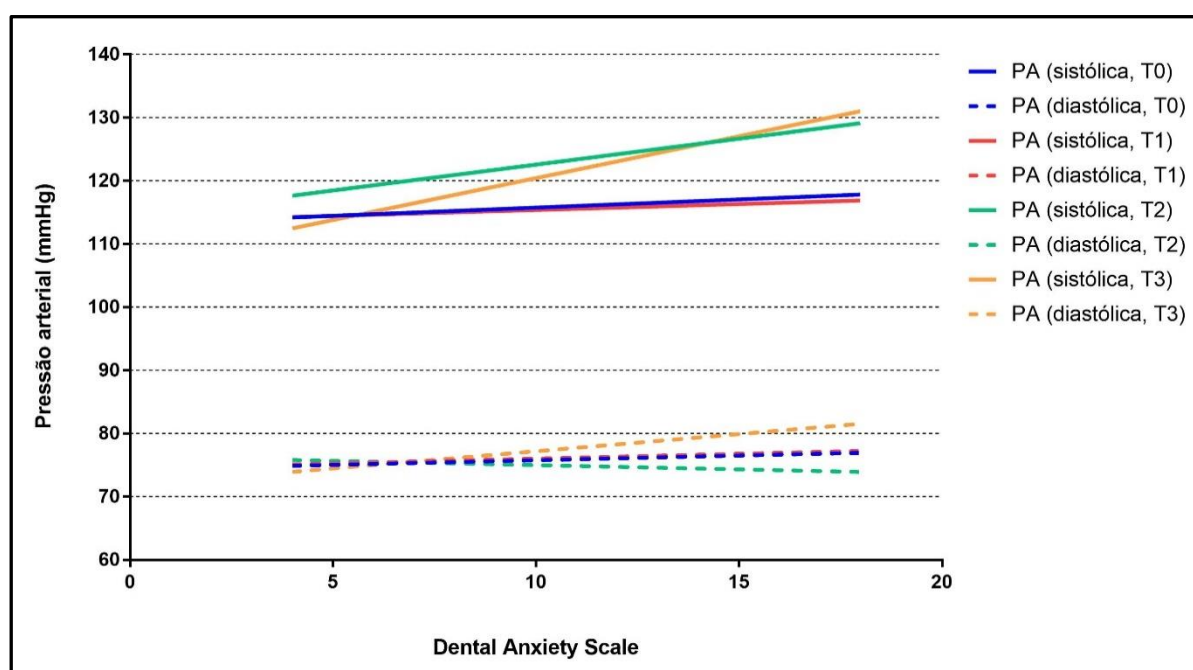


A análise de correlação entre a ansiedade (DAS) e a pressão arterial (PA) no grupo 1, revelou que existiu uma correlação positiva apenas em T3 (ao término das cirurgias), tanto para PA sistólica como para diastólica. O coeficiente ρ (rho) de Spearman calculado para DAS *versus* PA durante T3, PAS ($p=0,006$) e PAD ($p=0,041$), conforme a Tabela 9, mostrou que quanto maior foi a ansiedade (DAS) maior foram os registros para PAS e PAD apenas para T3, como mostra a Figura 37. Entretanto, a análise entre DAS e PA em pacientes sedados com 15 mg de midazolam mostrou que não existiu correlação entre as variáveis.

Tabela 9 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS versus pressão arterial em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
DAS versus PA sistólica em T0	0,089	0,520
DAS versus PA diastólica em T0	0,088	0,529
DAS versus PA sistólica em T1	0,027	0,849
DAS versus PA diastólica em T1	0,046	0,739
DAS versus PA sistólica em T2	0,209	0,129
DAS versus PA diastólica em T2	-0,059	0,670
DAS versus PA sistólica em T3	0,372	0,006 (p<0,05)
DAS versus PA diastólica em T3	0,279	0,041 (p<0,05)

Figura 37 - Pressão arterial dos pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da DAS.



A análise entre DAS e FC (frequência cardíaca) e DAS e SO_2 (saturação de oxigênio) em pacientes sedados com 7,5 mg e 15 mg de midazolam revelou que não existiu correlação entre essas variáveis intragrupos. O coeficiente ρ (rho) de Spearman foi calculado para DAS versus FC e DAS versus SO_2 , durante todos os tempos cirúrgicos bem como os valores de P, como pode ser averiguado na Tabela 10 para o grupo 1 e na Tabela 11 para o grupo 2.

Tabela 10 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS versus frequência cardíaca e DAS versus saturação de oxigênio em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
DAS versus frequência cardíaca em T0	0,076	0,585
DAS versus frequência cardíaca em T1	-0,079	0,570
DAS versus frequência cardíaca em T2	0,085	0,539
DAS versus frequência cardíaca em T3	0,119	0,391
DAS versus SO ₂ em T0	-0,081	0,562
DAS versus SO ₂ em T1	-0,067	0,628
DAS versus SO ₂ em T2	-0,133	0,338
DAS versus SO ₂ em T3	-0,080	0,567

Tabela 11 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para DAS versus frequência cardíaca e DAS versus saturação de oxigênio em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
DAS versus frequência cardíaca em T0	0,094	0,506
DAS versus frequência cardíaca em T1	0,023	0,872
DAS versus frequência cardíaca em T2	-0,027	0,851
DAS versus frequência cardíaca em T3	0,094	0,510
DAS versus SO ₂ em T0	-0,081	0,562
DAS versus SO ₂ em T1	-0,067	0,628
DAS versus SO ₂ em T2	-0,133	0,338
DAS versus SO ₂ em T3	-0,080	0,567

A análise do nível de sedação e os sinais vitais, também foram averiguados, a escala de Ramsay e a pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes sedados com 7,5 mg e 15 mg de midazolam revelou que não existiu correlação entre as variáveis intragrupos. O coeficiente ρ (rho) de Spearman foi calculado para Escala de Ramsay versus PAD e PAS durante todos os tempos cirúrgicos, bem como os valores de P, conforme a Tabela 12 para o grupo 1 e para o grupo 2.

Tabela 12 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay *versus* pressão arterial em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam e 15 mg de midazolam nos tempos operatórios de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T0	-0,053	0,705
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T0	-0,106	0,445
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T1	0,002	0,991
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T1	-0,069	0,623
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T2	-0,013	0,927
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T2	-0,161	0,245
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T3	0,057	0,682
1 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T3	0,042	0,764
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T0	0,051	0,753
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T0	-0,195	0,229
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T1	0,073	0,655
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T1	0,054	0,742
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T2	0,099	0,544
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T2	-0,022	0,894
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA sistólica em T3	-0,006	0,972
2 - Escala de Ramsay <i>versus</i> PA diastólica em T3	-0,042	0,796

A apreciação do nível de sedação e frequência cardíaca foram também verificados, a análise entre escala de Ramsay e frequência cardíaca em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam (grupo 1) revelou que não existiu correlação entre as variáveis. O coeficiente ρ (rho) de Spearman foi calculado para Escala de Ramsay *versus* frequência cardíaca de T0 a T3, como estão expostos na Tabela 13.

Tabela 13 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay *versus* frequência cardíaca em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam, de T0 a T3.

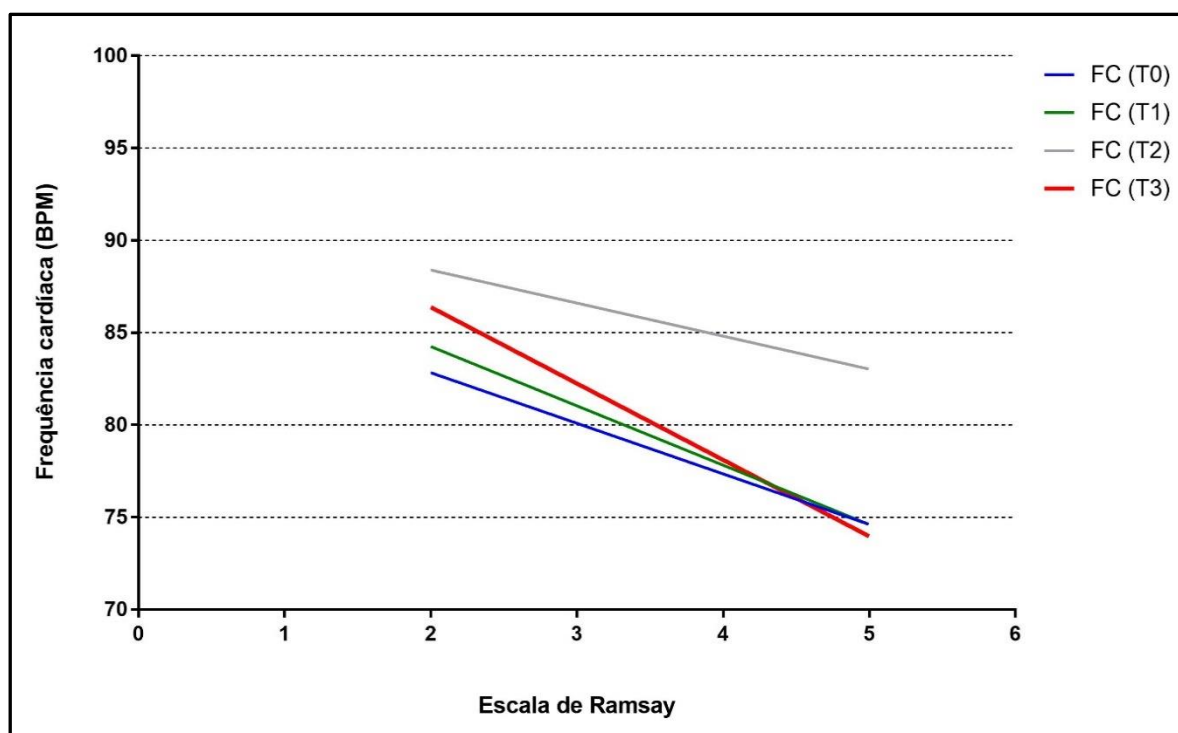
Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T0	-0,045	0,744
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T1	-0,111	0,426
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T2	-0,033	0,815
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T3	-0,011	0,936

A avaliação do nível de sedação *versus* frequência cardíaca, para o grupo 2, revelou correlação entre as variáveis somente em T3, de maneira que quanto maior foi o nível de sedação menor foi o registro da frequência cardíaca em T3 ($r = -0,294$, correlação negativa forte, inversa). Os coeficientes de ρ (rho) de Spearman calculado para Escala de Ramsay *versus* frequência cardíaca bem como os valores de P, de T0 a T3, estão expostos na Tabela 14. A Figura 38 ilustra estas correlações.

Tabela 14 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay *versus* frequência cardíaca em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T0	-0,209	0,137
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T1	-0,141	0,321
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T2	-0,153	0,280
Escala de Ramsay <i>versus</i> FC em T3	-0,294	0,034 ($p < 0,05$)

Figura 38 - Frequência cardíaca dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da escala de Ramsay.



A apreciação entre escala de Ramsay e SO_2 em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam revelou que não existiu correlação entre as variáveis, porém, a análise entre escala de Ramsay e SO_2 em pacientes sedados com 15 mg de midazolam revelou correlação negativa forte (inversa) entre as variáveis para T1 e T2, ou seja, quanto maior foi o escore na Escala de Ramsay menor era o nível de SO_2 , contudo o menor nível de saturação aferido foi de 97% em T1 e T2, a Figura 39 demonstra estas correlações. O coeficiente ρ (rho) de Spearman foi calculado para Escala de Ramsay *versus* SO_2 , durante os tempos cirúrgicos bem como os valores de P, conforme a Tabela 15.

Figura 39 - Saturação de oxigênio dos pacientes sedados com 15 mg de midazolam, em diversos tempos cirúrgicos, em função da escala de Ramsay.

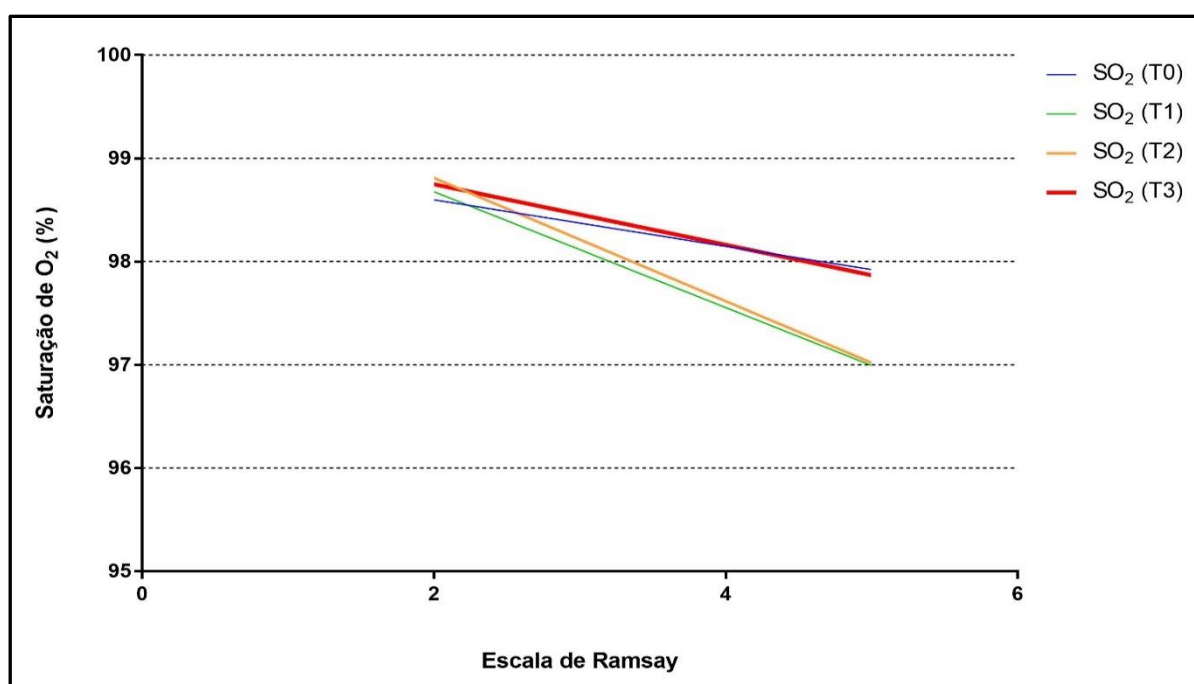


Tabela 15 - Valores do coeficiente ρ de Spearman e P para Escala de Ramsay *versus* saturação de oxigênio em pacientes sedados com 15 mg de midazolam, de T0 a T3.

Parâmetro	coeficiente ρ de Spearman	valor de P
Escala de Ramsay <i>versus</i> SO_2 em T0	-0,161	0,255
Escala de Ramsay <i>versus</i> SO_2 em T1	-0,371	0,007 (p<0,05)
Escala de Ramsay <i>versus</i> SO_2 em T2	-0,327	0,018 (p<0,05)
Escala de Ramsay <i>versus</i> SO_2 em T3	-0,149	0,292

6 DISCUSSÃO

O modelo de estudo experimental utilizado nesta pesquisa foi do tipo *split-mouth*, triplo-cego, cruzado e randomizado-controlado e é amplamente aceito e empregado em muitas investigações clínicas com intuito de avaliar os efeitos analgésicos e/ou anti-inflamatórios e sedativos de diferentes fármacos como o realizado no presente estudo (MEECHAN; SEYMOR, 1993; USTÜN et al., 2003; LAUREANO-FILHO et al., 2008).

Esse tipo de procedimento promove níveis de dor e desconforto pós-operatórios que podem ser observados quase que imediatamente após o ato cirúrgico (MEECHAN; SEYMOR, 1993), desta forma proporciona uma avaliação objetiva dos principais indicadores de morbidade durante o período pós-operatório (BOULOUX et al., 2007; LAGO-MÉNDEZ et al., 2007), além da minimização da variabilidade individual com o paciente sendo controle de si mesmo (ONG et al., 2004; LAUREANO-FILHO et al., 2008; KANG et al., 2010; SOTTO-MAIOR et al., 2011; BAUER et al., 2012; PEREIRA-SANTOS et al., 2013; ALCÂNTARA et al., 2014; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2015; DE MORAIS et al., 2015 e DANTAS et al., 2017).

Como critério de inclusão, foi considerado que os dentes retidos, deveriam ter similaridade bilateral quanto ao tipo de retenção (classificação radiográfica A, B e C; 1, 2 e 3 de *Pell-Gregory* e *Miller-Winter*, mesioangular, vertical, horizontal e distoangular) e necessariamente deveriam ter a necessidade da utilização do instrumento rotatório para a sua remoção garantindo uma menor variabilidade quanto ao trauma cirúrgico durante a exodontia. Neste estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de retenção nos grupos de sedação, mostrando que a amostra foi homogênea.

A similaridade dos grupos com relação ao grau de dificuldade para remoção dos terceiros molares pode ser também confirmada pela semelhança verificada com relação ao tempo cirúrgico necessário em cada sessão. Este deve ser similar entre os grupos, pois a habilidade do cirurgião (operador único e especialista) e o tipo de inclusão quando semelhantes não influenciam negativamente as variáveis do estudo, permitindo maior

controle desta variável sobre dor pós-operatória e resposta do efeito analgésico dos AINES.

Neste estudo, o tempo médio necessário ao procedimento, foi cerca de 13 minutos para o grupo 1 e 14 minutos para o grupo 2, sendo relativamente curto, média de 13,6 minutos. Segundo De Santana-Santos et al. (2013), um tempo cirúrgico acima de 20 minutos tem influência sobre a média de dor pós-operatória nas primeiras 48 horas após exodontias de terceiros molares inferiores, por isso é salutar considerar nossos tempos operatórios e compará-los, constituindo um fator relevante e diretamente proporcional à presença de dor pós-cirúrgica, conforme também observado por Lago-Méndez et al. (2007).

Neupert et al. (1992) observaram tempos operatórios de aproximadamente 13 minutos, Kaczmarzyk et al., (2010) e Paiva-Oliveira et al. (2015) realizaram em torno de 15 minutos. Já, Laureano-Filho et al. (2008) e Sierra-Rebolledo *et al.* (2007), observaram um tempo cirúrgico de 25 minutos, porém Chopra et al., (2009) e Aznar-Arasa et al. (2012) em torno de 28 minutos, contudo, Lago-Méndez et al. (2007) um tempo de 36,8 minutos, Bauer et al. (2013) de 59,5 minutos, Mehra et al. (2013) cerca de 51 minutos, e mais recentemente Barbalho et al. e Lima et al., em 2017, realizaram em uma média 21,5 minutos e 41,5 minutos, respectivamente.

A atividade analgésica e anti-inflamatória dos anti-inflamatórios empregados, já foram comparados em outros estudos a um placebo, de forma que a dexametasona (NEUPERT et al., 1992; BAXENDALE et al., 1993; MOORE et al., 2005; BUYUKKURT et al. 2006; MARKOVIC; TODOROVIC, 2007; LAUREANO-FILHO et al., 2008; SOTTO-MAIOR et al., 2011, ALCÂNTARA et al., 2014; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2015; LIMA et al., 2017) e o ibuprofeno (OTONELLO et al., 1992; RAINSFORD, 2009; CHOPRA et al. 2009; BAUER et al., em 2012; AZNAR-ARASA et al., 2012; HODKINSON et al., 2015; CHRISTENSEN et al., 2017) já são consagrados na literatura quanto a sua eficácia, além do que na presente pesquisa optou-se por avaliar o desempenho dos fármacos administrados, de forma comparativa, dispensando-se a formação de um terceiro subgrupo tratado com placebo.

Em virtude desta pesquisa ter o objetivo de avaliar a analgesia preemptiva em pacientes sob sedação consciente mínima e para manter a fidelidade de um estudo triplo-cego, não foi possível comparar um dos dois grupos de sedação com placebo, tendo em

vista que o próprio paciente e o cirurgião saberiam qual o grupo não estaria sedado, desta forma criando viés no estudo.

Um dos mecanismos que ajudam no controle da dor pós-operatória é o efeito do anestésico local utilizado, Costa et al. (2015) encontrou em sua revisão sistemática que a lidocaína a 2% e a articaína a 4% são os anestésicos locais mais utilizados. Este é um importante fator para avaliar a eficácia e duração da analgesia, considerando que eles têm diferentes inícios de ação e potência, por isso Trullenque-Eriksson e Guisado-Moya (2011) concluíram que a articaína a 4% com epinefrina 1:200.000 seria um anestésico local mais apropriado do que a bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000, para a exodontia de terceiros molares mandibulares retidos, pois apresenta menor duração de efeito anestésico em tecidos moles, menor relato de dor durante o pós-operatório imediato, sendo o anestésico de preferência dos pacientes naquele estudo. Os autores Ustun et al. (2003); Buyukkurt et al. (2006); Kaczmarzyk et al. (2010); Trindade et al. (2011); Aznar-Arasa et al. (2012) e Barbalho et al. (2017) também utilizaram articaína a 4% com epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000. Por isto, este também foi o nosso anestésico de escolha.

A analgesia preemptiva com anti-inflamatórios fornece ao paciente a diminuição de sua percepção de dor durante os procedimentos cirúrgicos e durante o período pós-operatório, porém o controle analgésico fornecido também pelo anestésico local é um requisito fundamental para o resultado de um tratamento clínico com analgesia preemptiva satisfatório (MCQUAY, 1992; ONG et al., 2005). Portanto, para a avaliação da dor, é importante que o estudo que avalia a analgesia preemptiva de anti-inflamatórios, estabeleça para cada procedimento um limite de volume de anestésico em torno do que a literatura preconiza para a técnica para bloqueio do nervo alveolar inferior, bucal e lingual (MALAMED, 2005).

Uma vez que os anestésicos locais reduzem o fluxo nervoso de entrada sensorial desde as terminações nervosas periféricas até o sistema nervoso central (JUNG et al., 2005), a quantidade utilizada pode aumentar o efeito de sua analgesia residual e, consequentemente influenciar sobre a analgesia preemptiva do anti-inflamatório empregado. Este estudo limitou-se a utilizar no máximo 4,5 ml de volume de anestésico (2 tubetes e meio de anestésico) por procedimento, para que esse efeito residual do

anestésico não interferisse sobre a analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios empregados.

A média, nesse ensaio clínico, foi de 3,45 ml (1,9 tubetes), nos grupos 1 e 2, e não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, diminuindo assim a possibilidade de interferência desta variável nos resultados. Nossos resultados foram inferiores àqueles empregados por Sierra-Rebolledo et al., (2007) e Kaczmarzyk et al., (2010) que utilizaram aproximadamente 2 tubetes, ao estudo de Bauer et al. (2013) com 2,5 tubetes, ao estudo de Chopra et al., (2009) com 2,7 tubetes, ao estudo de Lau et al. (2009) com 3,4 tubetes, ao estudo de Alcântara et al., (2014) com 3 tubetes porém, semelhante ao estudo de Paiva-Oliveira et al., (2015) com 1,8 tubetes, no mesmo modelo cirúrgico, com o mesmo anestésico local e o operador deste estudo.

O conceito de analgesia preemptiva, está bem estabelecido, visto que pode diminuir potencialmente a indução da sensibilização central por bloqueio dos nociceptores periféricos e centrais e conseqüentemente, prevenir a produção dos mediadores da dor no trauma tecidual (JOSHI et al., 2004; ONG et al., 2004; KACZMARZYK et al., 2010). Neste estudo, tanto a dexametasona quanto o ibuprofeno foram empregados de forma preemptiva, 1 hora antes da intervenção. A administração pré-operatória das drogas anti-inflamatórias não-esteroidais reduzem ainda mais os relatos de dor após as cirurgias, e bloqueiam o nível de aumento do pico dos mediadores da dor nos tecidos operados (DIONNE et al., 2003). Esses conceitos colaboram ainda mais para a utilização da analgesia preemptiva (ONG; SEYMOUR, 2008).

Para validar um estudo sobre analgesia preemptiva é necessário que primeiro - haja avaliação da dor pós-operatória (com instrumento, por ex. EVA) pelo menos nas primeiras 24 horas; segundo - é imperativo que se mostre quanto tempo após a cirurgia os indivíduos fizeram uso do 1º analgésico de escape (a mensuração deste tempo determina o quanto o uso preemptivo dos anti-inflamatórios foi efetivo até o momento que dor surja); terceiro - é importante que se quantifique o consumo total dos analgésicos de escape; quarto - o número de indivíduos que fizeram ou não uso da analgesia de escape e quinto e não menos importante - a visão global dos pacientes sobre o tratamento anti-inflamatório empregado e que haja a escolha do paciente pela melhor terapêutica empregada nos tratamentos avaliados, como demonstraram os autores

precursores desse modo de avaliação da analgesia preemptiva (ONG; TAN, 2004; ONG et al., 2004) e muitos outros que avaliaram a analgesia preemptiva (JOSHI et al., 2004; KACZMARZYK et al. 2010; BAUER et al. 2012; AZNAR-ARASA et al., 2012; LAU et al., 2009; ONG; TAN, 2004; ERIKSSON,TEGELBERG 2013; COSTA et al., 2015).

Vale salientar que no nosso método não incluímos a avaliação da analgesia preventiva ou peri-operatória dos anti-inflamatórios empregados pelo fato dos pacientes estarem minimamente sedados ainda no pós-operatório imediato, ou seja, não foi possível comparar a administração pré-operatória (preemptiva) com a administração pós-operatória imediata (preventiva), uma vez que os pacientes foram sedados por meio de sedação consciente mínima, e sabemos que não convém administrar fármacos por via oral em pacientes ainda que minimamente sedados no pós-operatório imediato (ADA, 1999; BY NON-ANESTHESIOLOGISTS, 2002).

A dose de 8 mg de dexametasona foi relatada por Laureano-Filho et al. (2008) como sendo mais eficaz do que a dose de 4 mg para o controle do edema e limitação da abertura bucal, mas ambas foram similares no controle da dor. Kim et al. (2009) argumentaram que a dose ideal de dexametasona para o melhor e mais efetivo efeito anti-inflamatório seria 9 mg (aproximadamente 225 mg de cortisol), o que seria equivalente aos 300 mg de cortisol liberados fisiologicamente pelo organismo. A dose empregada nesse estudo foi próxima à sugerida, ou seja, 8 mg (aproximadamente 200 mg de cortisol) (ALCÂNTARA et al., 2014).

O uso pré-operatório de corticoides é uma opção amplamente aceita na literatura para a redução do processo inflamatório após remoção de terceiros molares retidos, Markiewicz et al. (2008), em um estudo de meta-análise, concluíram que o uso de corticoides no pré-operatório foi capaz de reduzir sinais e sintomas inflamatórios pós-operatórios como trismo e edema mas não diretamente sobre a dor; o mesmo foi observado por outros autores (BAXENDALE et al., 1993; MOORE et al., 2005; MARKOVIC; TODOROVIC, 2007; CHOPRA et al., 2009; LAUREANO-FILHO et al., 2008; SOTTO-MAIOR et al., 2011; ALCÂNTARA et al., 2014).

A real contribuição dos corticosteroides no controle da dor pós-operatória não está totalmente compreendida, a redução na dor pode ser uma consequência da redução do edema (MARKIEWICZ et al. 2008; KIM et al. 2009; LAUREANO-FILHO et al., 2008 e

ALCÂNTARA et al., 2014). Desta forma, os corticosteroides quando administrados sozinhos não parecem ter um efeito analgésico significativo. Por isso, segundo Moore et al., em 2005, a associação de anti-inflamatórios esteroidais a terapias não-esteroidais são mais eficazes no alívio dor pós-operatória porque esse benefício analgésico e anti-inflamatório estão associados devido à atuação conjunta da dos anti-inflamatórios ao longo de toda a cascata da inflamação atingindo diferentes níveis de ação e, portanto, limitando a produção de prostanóides periféricos.

Estes achados podem ser explicados também pela meia-vida plasmática e biológica dos anti-inflamatórios. A meia-vida biológica da dexametasona 8 mg pode alcançar de 36, 54 até 72 horas, embora sua meia-vida plasmática seja de 3 a 4,5 horas (ANVISA, 2008; BAUER et al., 2012).

Enquanto que a meia-vida plasmática do ibuprofeno é de 1,8 a 2,0 horas a sua ação pode durar em torno de 4 a 6 horas. Já o tempo de ação do ibuprofeno 600 mg (BAUER et al., 2013), diclofenaco 50 mg (BAMGBOSE et al., 2005), cetorolaco de trometamol 10 mg (ONG; SEYMOUR, 2004) e tramadol 100 mg (SOUZA-SANTOS et al., 2012), podem alcançar até 8-9 horas de atividade analgésica após administração preemptiva.

Por isso a associação de um AINE ou opióide a um corticoide pode fornecer uma longa duração da analgesia no período pós-operatório. Moore et al. (2005), Bamgbose et al., (2005), Buyukkurt et al., (2006), Barroso et al., (2006), Leone et al., (2007), Kang et al., (2010), Bauer et al., (2012), Mehra et al., (2013) e Barbalho et al., (2017) associaram em suas posologias o uso de corticoide e AINE juntos, em estudos *split-mouth* com exodontias de terceiros molares inferiores, na tentativa de melhorar os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos fármacos nas cirurgias de terceiros molares.

Vários estudos recentes têm utilizado o ibuprofeno 600 mg nos ensaios clínicos *split-mouth* (LAU et al., 2009; BAUER et al., 2013; AZNAR-ARASA et al., 2012; MOORE; HERSH, 2013). A rápida absorção e início de ação do ibuprofeno (400 mg) pode ser alcançada até após 32 minutos de sua administração (JONES et al., 1997). É sabido que após 1 hora da administração do ibuprofeno altas doses são alcançadas no nível sérico e isto está vinculado a baixa intensidade da dor após este período como demonstram vários estudos (ANVISA, 2008; RAINSFORD, 2009). Há várias evidências científicas mostrando

que o ibuprofeno 600 mg é superior ao paracetamol 1000 mg e que o ibuprofeno 200 mg é superior ao paracetamol 500 mg, baseado no alívio da dor e uso da medicação de analgesia de escape (BAILEY et al., 2013; MOORE et al., 2014).

É importante lembrar que o ibuprofeno tem um baixo risco para o desenvolvimento de efeitos adversos e complicações gastrointestinais quando comparados com o diclofenaco e o naproxeno que possui um risco intermediário, e com o piroxicam e o cetorolaco de trometamol que possuem um risco elevado. Porém, deve-se lembrar de que esse risco pode ser aumentado se as doses forem aumentadas (ONG; SEYMOUR, 2008).

Seymour et al. (1985); Chopra et al. (2009); Bauer et al. (2013); Aznar-Arasa et al., (2012) e Paiva-Oliveira et al. (2015) avaliaram a dor pós-operatória por meio da EVA e verificaram que o pico da dor pós-operatória ficou em torno de 6 horas pós-operatórias. No estudo Bauer et al. (2012) o pico de consumo de analgésicos no grupo placebo foi nas 2 e 6 horas após as cirurgias, e segundo os autores, nas 2 horas, por causa do término do efeito do anestésico e nas 6 horas, por ser tempo para o pico de dor que comumente ocorre após exodontias.

Para Chopra et al. (2009), que compararam diversos AINES (Ibuprofeno 600 mg, serratiopeptidase 20 mg, paracetamol 1 g e betametasona 0,5 mg), quanto à dor, os autores encontraram que foi mínima para o ibuprofeno no terceiro e quarto dias pós-operatórios, quando comparados com os demais grupos, sendo que todas as medicações foram realizadas 1 hora antes da cirurgia e de 8 em 8 horas por 7 dias, tal como de o estudo de Aznar-Arasa et al. (2012) que apesar de ter utilizado preemptivamente o ibuprofeno 600 mg (1 hora antes) o uso contínuo de 8 em 8 horas por 5 dias da medicação interferiu na resposta analgésica preemptiva e muito provavelmente por isso os autores não encontraram diferenças no uso do ibuprofeno 1 hora antes das cirurgias e logo após o seu término. Essa é uma das justificativas porque neste estudo utilizamos tão somente a analgesia preemptiva e não continuamos o uso de AINES no pós-operatório, pois interferem na sua resposta analgésica durante o pós-operatório.

Quanto à dor pós-operatória (EVA), os nossos resultados mostraram que o grupo sedado com midazolam 7,5 mg e administrado dexametasona + ibuprofeno foi melhor nas 6, 8 e 12 horas pós-operatórias quando comparado ao ibuprofeno somente, para o

grupo sedado com midazolam 15 mg esses resultados foram ainda melhores quando foi administrado dexametasona + ibuprofeno, sendo melhor nas 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-operatórias quando comparado ao grupo ibuprofeno somente. Concordando com os nossos resultados, Mehra et al. (2013) e Bauer et al. (2012), também verificaram que a coadministração de dexametasona e ibuprofeno suprimiu melhor a dor nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Em estudo recente, Barbalho et al. (2017)), mostraram que a associação de dexametasona + nimesulida também teve melhores resultados com relação à dor nas primeiras 24 horas pós-operatórias (2, 4 e 12 horas).

Entretanto, no estudo de Mehra et al., (2013) o grupo da associação dexametasona e ibuprofeno não se mostrou mais efetivo com relação à dor pós-operatória depois das primeiras 24 horas e a quantidade de medicações para a analgesia de escape foi maior quando foi comparado ao grupo ibuprofeno e placebo, isto ocorreu muito provavelmente, porque os autores administraram de horário o ibuprofeno no pós-operatório e ainda por 7 dias. O que justificou doses únicas pré-operatórias para que não houvesse interferência de anti-inflamatório administrado de horário sobre a analgesia preemptiva empregada.

Moore et al. (2005) também encontraram que no grupo da associação da dexametasona + rofecoxibe os menores escores da EVA foram nos 7 dias pós-operatórios quando comparado ao rofecoxibe somente, assim como Bamgbose et al., (2005) que dexametasona + diclofenaco teve menores índices de dor nas primeiras 4 horas pós-operatórias, no primeiro e segundo dias pós-operatórios quando comparado ao diclofenaco somente. Buyukkurt et al. (2006) também encontraram para a coadministração de prednisolona + diclofenaco que houve melhor supressão da dor pós-operatória do que o uso da prednisolona somente, nas primeiras 6 horas pós-operatórias. Para Sousa-Santos et al. (2012), a associação de um opioide e um corticoide, tramadol + dexametasona, também demonstrou melhor eficácia analgésica do que um opioide e um AINE, tramadol + diclofenaco, nas primeiras 12 horas pós-operatórias. Estes resultados e o de nosso estudo nos confirmam que a associação de um corticoide e um AINE quando empregado preemptivamente apresenta resultados eficazes sobre a dor pós-operatória.

O tempo para uso da primeira medicação analgésica de escape é uma variável formidável para se quantificar a analgesia preemptiva, pois este é o tempo para o

aparecimento da dor a ponto de o paciente requerer a medicação analgésica de escape, e corresponde ao tempo máximo para espera do surgimento da dor após o procedimento cirúrgico (ONG; TAN, 2004; ONG et al., 2004; COSTA et al., 2015). No nosso estudo, quando os pacientes foram consumir o 1º analgésico de escape (paracetamol 500 mg) para dor pós-operatória, no grupo sedado com midazolam 7,5 mg, a combinação de ibuprofeno + dexametasona produziu uma analgesia preemptiva que se estendeu por 2 horas a mais do que a administração do ibuprofeno somente. O grupo ibuprofeno + dexametasona produziu uma analgesia pós-operatória de 7,6 horas, enquanto que, para o grupo ibuprofeno esta média foi de 5,6 horas para o início do consumo de analgésicos. Já para o grupo sedado com midazolam 15 mg estes resultados foram ainda melhores, e produziu uma analgesia preemptiva para o grupo da co-administração com média de 9,5 horas enquanto que para o grupo do ibuprofeno somente produziu uma analgesia média de 6,3 horas.

É válido lembrar que a sedação com midazolam 7,5 e 15 mg na associação da dexametasona + ibuprofeno, produziu 7,6 e 9,5 horas para uso da medicação analgésica de escape, ou seja, os indivíduos passaram pelo pico de dor pós-operatória, que é usualmente nas 6 horas (CHOPRA et al., 2009; BAUER et al., 2013; AZNAR-ARASA et al., 2012 e PAIVA-OLIVEIRA et al., 2015) sem a necessidade do consumo do analgésico de escape (paracetamol 500 mg).

Ong et al. (2004) também encontraram resultados de extensão do efeito analgésico por 2 horas pós-operatórias a mais quando o cetorolaco de trometamol 30 mg foi administrado preemptivamente comparado a sua administração pós-operatória, de 6,9 para 8,9 horas para uso da medicação analgésica de escape. Contudo, nos estudos de Lau et al., em 2009 e Aznar-Arasa et al., em 2012, os autores encontraram quando compararam a administração do ibuprofeno tanto no pré quanto no pós-operatório, diferenças não estatisticamente significativas entre os grupos (2,53 *versus* 2,17, e 1,2 *versus* 0,7, respectivamente) porém, houve um ligeiro aumento dos valores quando o ibuprofeno foi administrado no pré-operatório (análise descritiva) portanto, estes estudos mostraram que a administração do ibuprofeno no pós-operatório imediato (preventiva) teve menor consumo de analgésicos do que no pré-operatório (preemptiva).

Para Lau et al., em 2009, o tempo para tomada da medicação analgésica de escape no grupo do ibuprofeno administrado antes da cirurgia, sem realização da sedação consciente mínima, teve uma média de 7,3 horas para a 1ª tomada da medicação analgésica de escape, tempo acima dos resultados deste estudo, que com sedação de midazolam 15 mg o ibuprofeno teve uma média de 6,3 horas, porém, Lau et al. (2009) utilizaram uma média de 3,4 tubetes (6,3 ml) de anestésico local, e esta quantidade provavelmente influenciou sobre a extensão da analgesia preemptiva do ibuprofeno no pós-operatório com relação a 1ª tomada do analgésico de escape, ao consumo total de analgésicos e também ao pico de dor que ocorreu nas 8 horas pós-operatórias, como mostrou Ong et al. (2005) em sua meta-análise sobre a influência do anestésico local sobre essas variáveis. Todavia, em nosso estudo a média de tubetes foi de apenas 1,9 tubetes (3,45 ml), mostrando uma menor influência do anestésico local sobre a analgesia pós-operatória, com resultados provavelmente mais confiáveis com relação ao comportamento da analgesia preemptiva dos anti-inflamatórios empregados.

Em nosso estudo, considerando a quantidade total de consumo de analgésicos de escape para o grupo sedado com midazolam 7,5 mg e tratado com dexametasona + ibuprofeno foi de 3,1 comprimidos e para o grupo do ibuprofeno somente foi de 3,8 comprimidos, porém apesar da quantidade ter sido menor para o lado da associação anti-inflamatória esta diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos assim como encontraram outros estudos que associaram corticoide a AINE (BARROSO et al., 2006; LEONE et al, 2007).

No entanto, para Bauer et al. (2012); Sousa-Santos et al. (2012); Mehra et al. (2013) e Barbalho et al., (2017) que não utilizaram sedação, o consumo do número de analgésicos foi menor e com diferenças estatisticamente significantes no consumo dos grupos da associação do corticoide + AINE quando comparado ao uso do AINE somente. Para Souza-Santos et al., (2012) a quantidade de medicação analgésica de escape entre os grupos que associaram tramadol e diclofenaco foi maior do que no grupo que associou tramadol e dexametasona, mostrando a superioridade do corticoide não só na associação corticoide e AINE mas também, na associação de corticoide e opioide.

Estes dados dos autores supracitados apoiaram os resultados deste estudo, que no grupo sedado com midazolam 15 mg, foi encontrado quantidades ainda menores no

consumo total do analgésico de escape para o subgrupo da associação anti-inflamatória com uma média de 2,3 comprimidos e 3,9 comprimidos para o subgrupo do ibuprofeno, e esta diferença foi estatisticamente significativa, mostrando também por esta importante variável, que o midazolam 15 mg teve influência sobre a analgesia pós-operatória, como desde 2004b, Ong et al. sugeriram.

Nakanishi (1997) mostrou que o midazolam IV alterou os limiares para a percepção de estimulação tátil e dolorosa, aumentando significativamente o limiar de sensações táteis e de dor na pele facial. Os limiares de sensibilidade e dor tátil diferiram estatisticamente significativamente dos valores de controle aos 10 minutos após a injeção de 0,05 mg/kg de midazolam. Para Ong et al. (2004b) não podemos afirmar que o midazolam tem um efeito antinociceptivo direto com base em resultados limitados tanto para o seu estudo quanto para conclusões de estudos anteriores. No entanto, os autores mencionam que é provável que o midazolam tenha um efeito direto sobre o componente afetivo-emocional da dor.

O mecanismo do efeito analgésico do midazolam pode ser através de seu efeito inibitório dos centros cerebrais superiores, que influencia os sistemas límbico e reticular responsável pelo aspecto afetivo-emocional da dor. O complexo ionóforo GABA-benzodiazepínico ocorre na camada superficial do subnúcleo cerebral na porção caudal, uma região do tronco encefálico que processa a informação sensorial e nociceptiva da área orofacial. O mecanismo da ação hipoanalgésica do midazolam é através de seu efeito inibitório dos centros cerebrais superiores, o que, por sua vez, influencia os sistemas límbicos e reticulares responsáveis pelo aspecto afetivo-emocional da sensação de dor. O aumento do limiar de sensibilidade tátil e dolorosa após a administração do midazolam pode resultar de depressão do sistema nervoso central e/ou comprometimento da função motora (COULTHARD; ROOD, 1992)

O uso da sedação consciente mínima tem aumentado em cirurgias ambulatoriais principalmente pela demanda do próprio paciente quanto pela opção do cirurgião que realiza um melhor procedimento cirúrgico estando o paciente colaborativo e relaxado. Atitudes não cooperativas desgastam tanto o paciente quanto o profissional durante não somente nas consultas odontológicas clínicas, mas principalmente nos procedimentos cirúrgicos na cavidade oral.

Embora o emprego da anestesia local torne as exodontias um procedimento praticamente indolor, a intervenção cirúrgica frequentemente leva a manifestações de ansiedade com diferentes implicações clínicas (GARIP et al., 2004). Cabe salientar que aproximadamente 75% das emergências médicas em consultório odontológico estão relacionadas à ansiedade, e que sua incidência tem aumentado nos últimos anos, assim como até mesmo demandas judiciais por negligência em atenção a esses casos. Desse modo, são de fundamental importância a identificação e o controle da ansiedade dos pacientes (LAGO-MENDEZ et al., 2008).

Segundo Chen et al. (2015) a técnica sedativa ideal seria aquela que aumentasse o limiar de dor do paciente, eliminasse os movimentos indesejáveis e involuntários, minimizasse as respostas cardiovasculares, ocasionadas pela ansiedade e analgesia inadequada, permitindo a cooperação do paciente. Além disso, sendo de baixo custo, segura e previsível, permitindo uma recuperação pós-operatória rápida com efeitos colaterais mínimos.

Os benzodiazepínicos são a classe de fármacos mais utilizados para induzir um estado de diminuição da ansiedade, sedação ou amnésia. O midazolam é o benzodiazepínico mais utilizado (HARGREAVES, 1988; ZAKKO et al, 1999; EBERHART et al., 2000; STARETZ et al., 2004; DE ALENCAR et al., 2010; SINGH et al 2002; RAVITSKIY et al., 2011; TYAGI et al., 2013; PEREIRA-SANTOS et al., 2013; DE MORAIS et al., 2015 e DANTAS et al., 2017).

Pereira-Santos et al. (2013); Weber et al. (2010); Gonçalves e Cruz (2009) e Azoubel et al. (2004) realizaram pesquisas com midazolam via oral e mostraram que este benzodiazepínico nas doses de 7,5 mg e 15 mg tem um ótimo controle da ansiedade, com depressão mínima da consciência, não afetando a capacidade do indivíduo de responder à estimulação física e a comandos verbais e de respirar de forma automática e independente. O midazolam, quando administrado por via oral, tem um efeito benéfico em cirurgias de terceiros molares. O fármaco reduz acentuadamente a ansiedade inerente às cirurgias com anestesia local, diminui a percepção da dor intra-operatória e não seda em demasia os pacientes. É comum que o paciente fique sonolento durante a cirurgia, porém quando solicitado, responde a comandos verbais.

Quando administrado por via oral, o midazolam é rapidamente absorvido, atingindo sua concentração máxima após 30 minutos, com uma duração de efeito aproximadamente de 2 a 4 horas (DIONNE, 1998; COGO et al., 2006; DONALDSON et al., 2007), pois sua meia vida de eliminação ($T_{1/2}$) é de 2 a 4 horas (LOEFFLER, 1992; DIONNE, 1998). O midazolam é um benzodiazepínico hidrossolúvel, de ação curta, com potência duas a três vezes maior que o diazepam. Tem alta ligação protéica, e aproximadamente 96% da dose administrada liga-se à albumina. Tal ligação não parece depender da concentração plasmática. O metabolismo e a biotransformação do midazolam são semelhantes aos dos outros benzodiazepínicos e envolvem vias oxidativas microssômicas hepáticas ou conjugação glucuronídica (GREENBLATT et al., 1984).

Nas cirurgias orais geralmente é requerido o contato verbal com o paciente durante todo o procedimento (ADA, 2002; DONALDSON et al., 2007). As vantagens de se manter o paciente responsivo durante a sedação consciente mínima em procedimentos cirúrgicos dentro da cavidade oral são inúmeras. Dentre estas estão, principalmente durante as exodontias: 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 e por último, a 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).

A dose inicial adequada do fármaco por via enteral não pode ser maior que a dose máxima recomendada da droga prescrita para uso doméstico não monitorado, portanto, a unidade posológica de 15 mg de midazolam que foi utilizada neste estudo é segura, (BY NON-ANESTHESIOLOGISTS, 2002; ADA, 2012). Quando administrado por via oral, o midazolam é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, e aproximadamente 50% do fármaco atinge a circulação sanguínea, indicando o efeito hepático de primeira passagem, portanto, a sua biodisponibilidade é reduzida por via oral por esse intenso metabolismo de primeira passagem (eliminação pré-sistêmica). Em razão dessa eliminação, sua biodisponibilidade absoluta é cerca de 30% a 50%. A depuração corporal total é elevada e ultrapassa a de outros fármacos benzodiazepínicos. A farmacocinética do midazolam é

linear (ou seja, a velocidade de eliminação é proporcional à quantidade de fármaco presente) com doses orais entre 7,5 e 15 mg, garantindo um uso seguro desse fármaco por esta via (RAMOS et al., 2006; NISHIMURA et al., 2007; ANVISA, 2008).

Em síntese, 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 salivação e do reflexo do vômito (ANDRADE, 2014), além de aumentar o limiar de sensibilidade dolorosa (ONG et al. 2004b).

Há várias escalas disponíveis para qualificar e quantificar a ansiedade, tal como a escala de ansiedade odontológica de Corah - DAS (CORAHA, 1969; CORAH, 1978) e escala de ansiedade odontológica de Corah Modificada (HUMPHRIS et al., 1995; ILGUY et al., 2005; HUMPHRIS et al., 2000; DAO et al. 2014; SHIVANANDA et al., 2014; YILDIRIM et al., 2017), o Inventário do traço-estado de ansiedade de Spilberger (GARIP et al., 2006; DAO et al. 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2014; YILDIRIM et al., 2017), Escala de Ansiedade Visual Numérica e Analógica (KINDLER, 2000; BOKER et al., 2002, DAVEY et al., 2007; WILSON et al., 2014) e as Escalas verbais (SHIVANANDA et al., 2014). Um estudo de Humphris et al. (2006) mostrou que a aplicação de um questionário para avaliação da ansiedade antes da consulta odontológica não aumenta o nível de ansiedade para realização do procedimento.

A decisão de se usar benzodiazepínicos deve se basear principalmente na avaliação da ansiedade dos pacientes (DANTAS et al., 2017), entretanto, procedimentos cirúrgicos invasivos ou de longa duração, tais como as cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, podem requerer o uso de sedação por meios farmacológicos, mesmo no caso de pacientes considerados tranquilos e cooperativos (NATHAN, 1995).

No presente estudo, constatou-se que no grupo do midazolam 7,5 mg a maioria dos voluntários foram classificados como levemente ansiosos em relação ao procedimento cirúrgico a que iriam se submeter (tanto diante da 1ª como da 2ª sessão cirúrgica) com base na pontuação obtida pela DAS. No entanto, para o midazolam 15 mg,

os pacientes foram classificados na 1ª cirurgia como moderadamente ansiosos e na 2ª cirurgia como levemente ansiosos. Para ambos os grupos, os níveis da DAS, mostraram diferenças estatisticamente significativas entre a 1ª e 2ª sessão cirúrgica, com menores valores nos escores da DAS para a 2ª cirurgia como também foi constatado por Pereira-Santos et al., em 2013.

O segundo tempo cirúrgico é sempre melhor em pacientes submetidos à sedação consciente, uma vez que os níveis de ansiedade estão reduzidos na 2ª cirurgia (CAUMO et al., 2001; AZOUBEL et al., 2004; PEREIRA-SANTOS et al., 2013). Estes achados concordam com Van Wijk e Hoogstraten (2005) que mencionam que o medo é menos relatado quando a dor é experienciada em evento prévio. Os pacientes do nosso estudo escolheram também a 2ª sessão cirúrgica como a melhor, quando lhes foi questionado sobre o melhor tratamento, independente do tratamento anti-inflamatório empregado em ambos os grupos sedados.

A relação entre dor e ansiedade é estreita e a literatura nos afirma isto, Sanikop et al. (2011) encontraram em sua pesquisa que os pacientes sentiam dor apenas durante o atendimento odontológico porque estavam ansiosos e já possuíam uma expectativa de sentirem dor, enquanto Van Wijk e Hoogstraten, desde 2005, afirmaram que pessoas ansiosas tendem a superestimar 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 tanto no trans como no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos odontológicos (GUZELDEMIR et al., 2008; SANIKOP et al., 2011). De fato, Canakçi e Canakçi (2007) demonstraram que pacientes que apresentam altos índices de ansiedade, assim classificados por meio da Escala de ansiedade odontológica de Corah, são mais predispostos a apresentar uma resposta exacerbada à dor, se comparados aos pacientes calmos e tranquilos.

Todavia, neste estudo não foi demonstrado uma relação estatística entre a ansiedade pré-operatória (DAS) com a dor pós-operatória (EVA) em ambos os grupos, muito provavelmente em razão da intervenção da sedação consciente mínima com midazolam 7,5 mg e 15 mg, uma vez que os estudos que relacionam ansiedade pré-operatória e dor pós-operatória e obtém resultados estatísticos entre essas variáveis não realizam sedação consciente como fizeram Van Wijk e Hoogstraten (2005); Sanikop et al.

(2011); Lopes-Jornet et al. (2014); Yildirim et al. (2017) e Dao et al. (2014) que 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.

Cabe salientar que as doses únicas de ansiolíticos no período pré-operatório não possuem a finalidade de tratar o traço de ansiedade dos pacientes que por ventura possuam, mas sim apenas o seu estado de ansiedade, no período prévio ao momento cirúrgico, deixando-o tranquilo e relaxado para a cirurgia (LAGO-MENDEZ et al., 2006; LOPES-JORNET et al., em 2014), para Lopes-Jornet et al., em 2014, a ansiedade odontológica no tempo imediatamente após a exodontia pode ser influenciada pela técnica operatória realizada (tipo de anestesia, duração da operação, ou a posição do dente extraído) por este motivos, neste estudo não aplicamos a DAS nas primeiras horas do período pós-operatório, pois não foi nosso intuito tratar a ansiedade, mas sim diminuirmos a ansiedade com as doses do ansiolítico empregado e além disso, o próprio estado sedado no qual os pacientes ainda se encontravam (até 4 horas pós-operatórias) não permitiria a aplicação da escala DAS no pós-operatório imediato. Colaborando com esta intencionalidade, em um estudo recente, em 2016, de Hollander et al., 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 com níveis mais altos durante os momentos da cirurgia, no transoperatório.

A literatura é escassa no que tange a relação entre os escores de ansiedade pré-operatórios (DAS) e o nível de sedação atingido (Escala de Ramsay), neste estudo, para o midazolam 15 mg, na 1ª e 2ª sessões cirúrgicas, não houve correlação, já para o midazolam 7,5 mg os pacientes mais ansiosos apresentaram-se com maiores níveis de sedação apenas na primeira cirurgia (correlação fraca e positiva), na segunda cirurgia também não houve correlação. Com isso, estes resultados mostraram que determinado escore na escala de Ramsay atingido foi independente do estado prévio de ansiedade, pois havia uma hipótese de que pacientes pouco ansiosos iriam se tornar mais facilmente sedados. Como foi para Azoubel et al. (2004) em que o grau de estresse dos pacientes

antes da administração do midazolam 15 mg influenciou os níveis de sedação, pois aqueles que se encontravam muito ansiosos obtiveram um nível de sedação menor. Porém, os nossos resultados divergiram destes, e foram semelhantes ao estudo de Richards et al. (1993) que também não encontraram relação entre os níveis de sedação e ansiedade prévia.

Este dado nos conferiu segurança para o uso do midazolam nos pacientes que foram classificados como pouco ou levemente ansiosos, principalmente na segunda cirurgia conforme a DAS pré-operatória de ambos os grupos sedados. Foi também observado clinicamente pelo operador, principalmente no grupo midazolam 7,5 mg, que mesmo pacientes classificados com ansiedade leve ou pouco ansiosos no pré-operatório tinham comportamentos em alguns momentos do transoperatório como se ansiosos fossem, portanto, sedar os pacientes mesmo que classificados com pouca ansiedade é indicado diante de procedimentos cirúrgicos ambulatoriais invasivos (NATHAN, 1995), pois toda a contribuição para deixá-los mais tranquilos e relaxados, com doses clinicamente seguras, é muito mais conveniente ao cirurgião e ao próprio paciente durante o ato cirúrgico do que passar por um stress transoperatório desnecessário (MILGROM et al. 1993).

Considerando o nível de sedação atingido (escala de Ramsay) e o peso dos pacientes encontramos uma relação moderada e positiva entre essas variáveis, de tal forma que quanto maior foi o peso dos pacientes maior foi o nível de sedação obtido, isso pode ser explicado pelos estudos de Cheymol (1993) e Chacon et al. (2004) que mencionam que os benzodiazepínicos e os anestésicos gerais são altamente lipossolúveis e são amplamente distribuídos e redistribuídos para o tecido adiposo com prolongamento do tempo de eliminação acumulando-se nesse tecido. Deste modo, procedimentos odontológicos em pacientes obesos que necessitem de sedação consciente é indicado um benzodiazepínico de curta duração de ação, como o que foi utilizado neste estudo, apesar de não termos tido nenhum paciente obeso na nossa amostra, pois a média de peso dos indivíduos nos grupos midazolam 7,5 mg e 15 mg foram de $63,3 \pm 13,1$ e $66,7 \pm 15,9$ quilos, respectivamente.

Os nossos resultados mostraram que na escala de Ramsay foi atingido maiores níveis de sedação com midazolam 15 mg do que o midazolam 7,5 mg com diferenças estatisticamente significativas, como era esperado (SENEL et al., 2012).

A dor pós-operatória, pelos níveis da EVA em ambos os grupos neste estudo, teve um comportamento que foi independente do nível de sedação atingido na Escala de Ramsay, pois não houve correlação, com exceção do midazolam 15 mg, no subgrupo ibuprofeno + placebo, em que houve uma correlação positiva, porém não coerente, entre os indivíduos mais sedados e os que tiveram maiores escores de dor, pois esperava-se que indivíduos mais sedados tivessem menores escores de dor. Este resultado, nos mostra que a dor pós-operatória foi mais dependente do tratamento anti-inflamatório terapêutico instituído do que do nível de sedação atingido.

Com relação a amnésia anterógrada, no grupo midazolam 7,5 mg, mais da metade dos indivíduos lembraram de todo o cirúrgico e menos de 2% não lembraram de quase nada e não houve indivíduos que não lembraram de nada, já no grupo midazolam 15 mg apenas ¼ dos indivíduos lembraram de todos os acontecimentos e 1/3 dos indivíduos não lembraram de quase nada ou não lembraram de nada como também encontraram Azoubel et al. (2004) e Weber et al. (2010). A maioria dos ensaios clínicos comparativos de diazepam e midazolam mencionam que o efeito amnésico do midazolam é mais potente. Para Staretz et al. 2004, a qualidade da amnésia foi melhor após o uso de midazolam do que o diazepam, o que está de acordo com estudos anteriores (RODRIGO; CHEUNG, 1987; GALLETLY et al., 1988).

As respostas fisiológicas do paciente, consequentes a situações de dor e ansiedade, possui repercussões na frequência e ritmo cardíacos. Há a liberação de catecolaminas endógenas pelo sistema nervoso autônomo, como a adrenalina, que provoca constrição das artérias, aumentando a pressão arterial sanguínea; e por sua ação nos receptores adrenérgicos cardíacos, promove elevação da frequência cardíaca e exerce efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular (MEYER, 1987; BRAND; ABRAHAM-INPIJN, 1996; STARETZ et al., 2004; ALEMANY-MARTINEZ et al., 2008; DHUVAD et al., 2014; DE MORAIS et al., 2015).

A monitorização dos sinais vitais é definida como um método global de observação e obtenção de dados em relação a função ao sistema cardiovascular, permitindo

informação e avaliação contínua da condição fisiológica do paciente durante determinada situação ou procedimento (ALEMANY-MARTINEZ et al., 2008). O registro hemodinâmico do paciente, relacionados a sua condição fisiológica ou patológica, deve ser interpretado como orientação e alerta, para a tomada de condutas. A segurança do paciente constitui o principal objetivo da monitorização durante as cirurgias, assim como foi realizado neste estudo. As 3 principais vantagens do monitoramento são: a capacidade de detectar, avaliar e prevenir situações de emergência na prática clínica (FUKAYAMA; YAGIELA, 2006).

A articaína com uma concentração de 4% com adrenalina em uma concentração de 1: 100.000 administrada a doses recomendadas não exerce nenhum efeito importante na PA, FC ou SaO₂, como constatou Mestre-Aspa et al., em 2001 e Alemany-Martinez et al., em 2008. O aumento da PA que ocorre durante o procedimento cirúrgico não depende se a solução anestésica contém ou não um vasoconstritor; ao invés disso, deve ser atribuída às catecolaminas endógenas circulantes, tendo em visto que, em situações de estresse, a quantidade de catecolaminas liberada na circulação é muito acima daquela contida em um tubete anestésico para uso odontológico (BRAND et al, 1995; SILVESTRE et al., 2001; TAKAHASHI et al, 2005).

Os efeitos sedativos, ansiolíticos e antiálgicos (ONG et al., 2004) do midazolam são acompanhados de discretas modificações dos sinais vitais. A PAS tende a diminuir, devido à ação vasodilatadora direta do fármaco, sem que a frequência cardíaca seja afetada. O midazolam produz vasodilatação por mecanismos dependentes e independentes do endotélio vascular, a vasodilatação dependente é mediada pela liberação de óxido nítrico a partir do endotélio e a independente parece estar ligada à inibição de canais de cálcio com tensão reduzida, conforme Chang et al., (1994).

Dentre os parâmetros físicos avaliados neste estudo, considerando primeiramente a pressão arterial sistólica (PAS), para o midazolam 7,5 mg, tanto na 1ª quanto na 2ª cirurgias realizadas houve um aumento da pressão arterial sistólica entre os tempo operatório inicial, *baseline*, (T0 – 60 minutos antes da cirurgia, antes da sedação) e o momento da exodontia (T2 – utilização do instrumento rotatório), este dado nos mostrou que o midazolam 7,5 mg foi incapaz de controlar a PAS, assim como também mostraram Dantas et al. (2017) que encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as pressões arteriais diastólicas (PAD) no midazolam 15 mg e na *Passiflora incarnata* 260 mg

intragrupo, com aumento da PAD durante o momento da exodontia propriamente dita e que se manteve até a sutura. Este aumento da pressão arterial durante da exodontia e utilização do instrumento rotatório nos grupos pode ser explicado pelo fato de ser o ato operatório mais estressante dos tempos cirúrgicos para os pacientes (HOLLANDER et al., 2016).

Entretanto, Jerjes et al. (2005) encontraram uma pequena queda na pressão arterial sem diferenças estatisticamente significativas nos valores de PAD e PAS quando compararam o midazolam 7,5 mg e placebo. No estudo, De Moraes et al. (2015), também houve uma diminuição da PAD, com diferenças estatisticamente significativas entre a PAD do midazolam 7,5 mg e do diazepam 10 mg, entre os tempos da anestesia, sendo que o midazolam 7,5 mg apresentou menor valor da PAD quando comparado ao diazepam 10 mg.

Em nosso estudo, o midazolam 15 mg conseguiu estabilizar a pressão arterial sistólica em todos os tempos operatórios durante as segundas cirurgias sem diferenças estatisticamente significativas entre os tempos operatórios, e na 1ª sessão cirúrgica, entre o tempo *baseline* (T0 - 60 minutos antes da cirurgia, antes da sedação) e o tempo imediatamente antes da cirurgia (T1 – 45 minutos após a sedação mas antes da cirurgia), houve uma diminuição da PAS que mostrou-se benéfica, como também observou Garip et al., em 2007, com midazolam IV em bolus (0,5 mg/ml até 12 mg de midazolam/hora) que teve uma diminuição da PAS e da PAD com relação ao período pré-operatório e que se manteve por todo o período transoperatório.

Concordando ainda com nossos achados, Dhuvad et al., em 2014, em cirurgias de terceiros molares mostraram que a pressão arterial média, no grupo do midazolam e do propofol houve uma diminuição com relação ao período pré-operatório e atingiu um platô durante a cirurgia, enquanto que no grupo controle houve um aumento com relação ao período pré-operatório e este aumento se manteve durante o procedimento. No pós-operatório, no grupo propofol e midazolam permaneceu com a PA equivalente ao valor pré-operatório, enquanto no grupo controle a PA ainda era alta. Watanabe et al., 2016, concluíram que baixas doses de midazolam administrada por via IV, reduz a PA em pacientes odontológicos para níveis clinicamente aceitáveis sem que ocorra sedação excessiva.

Para Gonçalves e Cruz (2009) e Alencar et al., em 2010, em cirurgias de blefaroplastias, houve também reduções das pressões arteriais, sendo para o primeiro autor, o midazolam 15 mg via oral diminuiu a PAS durante o período transoperatório em relação aos pacientes que utilizaram placebo e para o segundo autor o midazolam 15 mg associado ou não à clonidina diminuiu PAD mais do que o diazepam 10 mg.

Com relação à frequência cardíaca no grupo midazolam 7,5 mg, nosso estudo mostrou que houve aumento da FC na 1ª e na 2ª cirurgias com, na 1ª entre os tempos operatórios *baseline* (T0 - 60 minutos antes da cirurgia, antes da sedação) e o momento da exodontia (T2 – utilização do instrumento rotatório), e na 2ª entre T1 – 45 minutos após a sedação mas antes da cirurgia e T2 - tempo da utilização do instrumento rotatório, portanto, o midazolam 7,5 mg não foi capaz de controlar a frequência cardíaca durante o uso do instrumento rotatório em ambas as sessões cirúrgicas. Para Jerjes et al., 2005, com relação a frequência cardíaca, houve um pequeno aumento da frequência cardíaca no grupo midazolam 7,5 mg com relação ao grupo controle, porém sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Já no estudo De Moraes et al., em 2015, o midazolam 7,5 mg se apresentou com maiores valores na frequência cardíaca nos 10 minutos após anestesia, enquanto que o diazepam e o placebo mostraram menores valores neste tempo.

Hollander et al. (2016), verificaram a relação da FC em cirurgia de terceiros molares sob anestesia local, sendo que FC foi utilizada como medida de ansiedade. Os autores verificaram que 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 da incisão e alveolotomia, ou seja, na utilização de instrumentos de cortes de tecidos moles e duros, concordando com os nossos resultados.

Ainda para frequência cardíaca, o midazolam 15 mg na 1ª cirurgia conseguiu controlar bem a frequência cardíaca em todos os tempos operatórios, pois não houve aumento da frequência cardíaca com diferenças estatisticamente significativas, porém na segunda cirurgia houve um pequeno aumento da frequência cardíaca entre o tempo T0 - *baseline* - antes da sedação e o tempo T2 - utilização do instrumento rotatório, como no estudo de Dantas et al. (2015), em que os autores também encontraram um aumento da

frequência cardíaca com o uso do midazolam 15 mg, e que também se manteve do tempo da exodontia até a sutura. Isto pode ser explicado pelo estudo de Win et al. (2005) que constataram que o propofol e o midazolam afetam a FC e a PA por ocasionar mudanças no sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco, os autores mostraram que o midazolam, durante o período de sedação, induziu a uma predominância da atividade cardíaca simpática, levando ao aumento da frequência cardíaca e redução ou estabilização da pressão arterial, sugerindo que há uma diminuição da atividade parassimpática cardíaca como também encontraram Niwa et al., (2006). Durante a sedação, quando ocorre um aumento da FC com diminuição da PA significa que uma atividade barorreflexa aconteceu (HIDAKA et al., 2005).

Com relação a frequência cardíaca, Dhuvad et al. (2014) também encontraram valores que colaboraram com essa justificativa, pois houve um aumento da FC tanto no grupo midazolam como no grupo controle (anestesia local), do período pré-operatório para o procedimento cirúrgico, com concomitante queda da pressão arterial média. No grupo propofol, manteve-se equivalente ao valor pré-operatório. Após 10 minutos de pós-operatório, a frequência cardíaca dos pacientes foi maior no grupo midazolam com relação aos demais grupos.

A sedação com midazolam apresenta melhores efeitos hemodinâmicos quando comparado a outros benzodiazepínicos, como o diazepam e o lorazepam, em um estudo realizado por Van Der Bijl et al., (1991) foi demonstrado isso. Contudo, os benzodiazepínicos devem ser indicados de acordo com a individualidade de cada paciente, tais como, idade (jovem, adulto e idoso), tempo cirúrgico, tipo de cirurgia e/ou procedimentos necessários a cada paciente. Para Dhuvad et al., (2014) tanto o midazolam quanto diazepam tem suas vantagens e desvantagens clínicas na sedação intravenosa. O midazolam pode ser utilizado para procedimentos curtos, devido ao início de ação mais rápido, porém a concentração de titulação do midazolam é mais difícil de mensurar durante a sua administração, pois este possui uma margem de segurança mais estreita, pois dose total permitida é pequena e deve ser clinicamente segura.

As exodontias de terceiros molares têm sido associadas não somente ao aumento da ansiedade, mas também a diminuição da saturação periférica de oxigênio, para níveis abaixo de 90%, avaliada por meio de oximetria de pulso como no estudo de Lowe e Brook

(1991). Considerando que durante os procedimentos odontológicos sob sedação, o ponto de referência padrão para a segurança do paciente é manter a saturação periférica de oxigênio superior a 95%, a ADA (2012), os *Guidelines* para não-anestesiologistas (2002) e o Colégio Real Austro-Asiático de Cirurgiões-Dentistas, preconizam nos protocolos para sedação em odontologia, a utilização da oximetria de pulso que constitui a monitorização dos sinais vitais como obrigatória (WOODS, 2000). Neste estudo, com relação a saturação de oxigênio, tanto para o midazolam 7,5 mg quanto o para midazolam 15 mg, na 1ª e 2ª cirurgias, houve estabilidade em todos os tempos operatórios (de T0 a T3). Não houve nenhum caso de dessaturação de oxigênio ($SpO_2 < 95\%$).

De Moraes 2015, também não encontrou diferenças na saturação de oxigênio em nenhum dos grupos. Os autores concluíram que o midazolam 7,5 mg e o diazepam 10 mg são aceitáveis do ponto de vista hemodinâmicos, sem alterações clínicas importantes.

Pode-se inferir de acordo com os dados deste estudo, que a associação da dexametasona 8 mg + ibuprofeno 600 mg tanto no grupo midazolam 7,5 mg quanto no grupo midazolam 15 mg, diminuiu a dor pós-operatória sendo que na sedação com midazolam 7,5 mg esta associação permitiu que o ibuprofeno ampliasse sua analgesia preemptiva de 5,6 horas para 7,6 horas quando coadministrada com dexametasona e no grupo midazolam 15 mg a analgesia do ibuprofeno se estendesse de 6,3 horas para 9,5 horas no efeito sinérgico com a dexametasona.

A dor pós-operatória e os níveis de sedação atingidos foram independentes da ansiedade prévia dos pacientes, os níveis de sedação também não tiveram relação com a dor pós-operatória. A amnésia anterógrada do midazolam 7,5 mg foi inferior aos pacientes sedados com midazolam 15 mg, pois, com midazolam 7,5 mg mais da metade dos indivíduos lembraram de tudo e não houve indivíduos que não lembraram de nada, já com midazolam 15 mg apenas $\frac{1}{4}$ dos indivíduos lembraram de todos os acontecimentos e um pouco mais de $\frac{1}{3}$ deles não lembraram de quase nada ou não lembraram de nada.

A visão global dos tratamentos anti-inflamatórios instituídos foi classificada pela maioria dos indivíduos do midazolam 15 mg, na associação dexametasona + ibuprofeno, como excelente, apesar de todos tratamentos anti-inflamatórios não ter tido diferenças estatisticamente significativa entre eles.

O midazolam 7,5 mg não conseguiu controlar a PAS e a frequência cardíaca no momento de maior estresse dos pacientes, que é durante a utilização do instrumento rotatório; o midazolam 15 mg teve um maior controle da PAS. Não houve nenhum caso de dessaturação de oxigênio ($SpO_2 < 95\%$). Ao final das cirurgias, com midazolam 7,5 mg, pode ser observado que os maiores níveis de ansiedade estavam relacionados aos maiores valores de pressão arterial; e com midazolam 15 mg, quanto maior foi o nível de sedação menor foi a frequência cardíaca registrada e menores também foram valores de saturação, porém todos com $SpO_2 \geq 97\%$.

Sendo assim, a analgesia preemptiva se prolongou na associação do corticoide e AINE de maneira superior com a sedação consciente de midazolam 15 mg quando comparado ao midazolam 7,5 mg. A ansiedade, a dor e o nível de sedação não mostraram correlações favoráveis neste estudo. O midazolam 15 mg controlou melhor a pressão arterial e a frequência cardíaca que o midazolam 7,5 mg, e ambas doses de sedação se mostraram seguras, pois não tivemos nenhum caso de dessaturação de oxigênio. Concluindo que a tríade, ibuprofeno 600 mg, dexametasona 8 mg e a sedação consciente mínima com midazolam 15 mg, são uma ótima alternativa para prevenção da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas do procedimento cirúrgico e controle dos sinais vitais no transoperatório de pacientes jovens e saudáveis submetidos à exodontias de terceiros molares inferiores retidos.

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa concluiu-se que:

1. A associação da dexametasona 8 mg e ibuprofeno 600 mg diminuiu a percepção da dor pós-operatória nas 6, 8 e 12 horas para a sedação com midazolam 7,5 mg e nas 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-operatórias para a sedação com midazolam 15 mg.
2. Para utilização da 1ª medicação analgésica de escape, a associação preemptiva de ibuprofeno + dexametasona, produziu uma analgesia média de 7,6 horas, 2 horas a mais do que a administração do ibuprofeno + placebo que alcançou uma média de 5,6 horas, sob sedação consciente com midazolam 7,5 mg. A co-administração preemptiva de ibuprofeno + dexametasona, sob sedação consciente com midazolam 15 mg, produziram resultados ainda melhores, com uma média de 9,5 horas para utilização da 1ª medicação analgésica de escape, 3 horas a mais do que a administração do ibuprofeno + placebo, que teve uma média de 6,3 horas.
3. Com relação ao consumo total de analgésicos de escape (paracetamol 500 mg), para o midazolam 7,5 mg, a associação ibuprofeno + dexametasona quando comparado ao ibuprofeno + placebo, não mostrou diferenças estatisticamente significativas, porém para o midazolam 15 mg, houve um menor consumo da medicação analgésica de escape na co-administração da dexametasona + ibuprofeno ($2,3 \pm 2,9$) quando comparado ao ibuprofeno + placebo ($3,9 \pm 3,4$).
4. Houve uma diminuição da ansiedade da primeira para a segunda cirurgia tanto para o midazolam 7,5 mg quanto para o midazolam 15 mg. Os pacientes também escolheram a 2ª cirurgia como a melhor cirurgia em ambos os grupos de sedação, independente do tratamento anti-inflamatório empregado, provavelmente porque na segunda cirurgia os pacientes mostraram-se menos ansiosos.

5. Não houve correlação entre a ansiedade pré-operatória e a dor pós-operatória e nem entre uma correlação favorável entre a ansiedade pré-operatória e o nível sedação atingido em ambos os grupos de sedação;
6. Não foi encontrado correlação favorável entre o nível de sedação atingido e a percepção da dor nas 72 horas pós-operatórias em ambos os grupos de sedação;
7. Com relação a amnésia anterógrada, no grupo midazolam 7,5 mg, mais que a metade dos indivíduos lembraram de tudo e menos de 2% não lembraram de quase nada e não houve indivíduos que não lembraram de nada, já no grupo midazolam 15 mg apenas ¼ dos indivíduos lembraram de todos os acontecimentos e um pouco mais de 1/3 deles não lembraram de quase nada ou não lembraram de nada.
8. Com relação a visão global dos tratamentos anti-inflamatórios instituídos, no grupo midazolam 15 mg para a associação dexametasona + ibuprofeno, mais da metade dos indivíduos classificaram como excelente, enquanto no grupo midazolam 7,5 mg, este mesmo subgrupo, teve aproximadamente a metade dos pacientes considerando o tratamento como excelente. Porém, não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles para ambos os grupos de sedação.
9. O midazolam 7,5 mg apresentou um aumento da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca entre os tempos que antecederam a cirurgia e o momento da utilização do instrumento rotatório em ambas sessões cirúrgicas;
10. O midazolam 15 mg mostrou na 1ª sessão cirúrgica uma diminuição da pressão arterial sistólica entre o tempo inicial e após 45 min da sedação, porém a frequência cardíaca se manteve estável em todos os tempos operatórios desde o *baseline*. Já na 2ª sessão cirúrgica, houve uma estabilidade da pressão arterial sistólica em todos os tempos operatórios, todavia a frequência cardíaca entre o tempo inicial e o momento da utilização do instrumento rotatório apresentou um aumento estatisticamente significativo.

11. Com relação a saturação de oxigênio, tanto para o midazolam 7,5 mg quanto o para midazolam 15 mg, em ambas sessões cirúrgicas, houve estabilidade em todos os tempos operatórios. Não houve nenhum caso de dessaturação de oxigênio ($SpO_2 < 95\%$);
12. No grupo midazolam 7,5 mg, houve correlação entre os maiores valores de PAS e PAD nos pacientes com maiores níveis de ansiedade, ao final da cirurgia. No grupo midazolam 15 mg não houve correlação entre estas variáveis, também não foi encontrada correlação entre os níveis de ansiedade e frequência cardíaca em ambos os grupos de sedação;
13. Quanto aos níveis de sedação e frequência cardíaca em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam não houve correlação, porém, nos pacientes sedados com 15 mg de midazolam houve uma correlação entre o nível de sedação e a frequência cardíaca; de modo que quanto maior foi o nível de sedação menor foi a frequência cardíaca registrada, ao término da cirurgia;
14. O nível de sedação e saturação de oxigênio em pacientes sedados com 7,5 mg de midazolam não mostrou correlação, porém em pacientes sedados com 15 mg de midazolam houve correlação entre o início da cirurgia e o momento da utilização do instrumento rotatório, onde os maiores níveis de sedação alcançados tiveram os menores valores de saturação registrados, porém todos com $SpO_2 \geq 97\%$.

REFERÊNCIAS

Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. 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*. 2014;43(1):93-8.

Aleman-Martinez A, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Hemodynamic changes during the surgical removal of lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(3):453-61.

Al-Omari WM, Al-Omiri MK. Dental anxiety among university students and its correlation with their field of study. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(3):199-203.

Association AD. American Dental Association Guidelines for the Use of Conscious Sedation, Deep Sedation and General Anesthesia for Dentists. Chicago, IL, ADA. 1999.

Association AD. Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by dentists, 2007. ADA. 2012.

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia: Artes Médicas Editora; 2014.

Anvisa [homepage na Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde; 2008 [atualizada em 9 de abril 2009; acesso em 02 fev 2015]. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>

Auffret, Y, Gouillou, M, Jacob, GR., Robin, M, Jenvrin, J, Soufflet, F, Alavi, Z. Does midazolam enhance pain control in prehospital management of traumatic severe pain?. *The Am J Emerg Med*. 2014; 32(6), 655-59.

Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41(8):1005-9.

Azoubel E, Costa ALC, Hoshi R, Azoubel MCF. Efeitos de amnésia e sedação do maleato de midazolam via oral em cirurgias de terceiros molares. *Rev de Clín Pesq Odontol*. 2004; 1(1): 27-22.

Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD004624.

Baumeister RF, Leary MR. The need to belong: Desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychol Bull*. 1995; 117:497–529.

Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med*. 2005;1:11.

Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rebelo HL, 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*. 2017;46(2):236-42.

Barroso A, Lima V, Guzzo G, Moraes R, Vasconcellos M, Bezerra M, et al. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2006;39(9):1241-7.

Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, et al. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third

molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg.* 2013;17(3):165-71.

Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia.* 1993;48(11):961-4.

Boker A, Brownell L, Donen N. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. *Can J Anaesth.* 2002;49(8):792-8.

Boulox GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007; 19(1):117-28.

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

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

Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(12):1761-6.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013*, 8a ed.

by Non-Anesthesiologists, Analgesia. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002; 96(4): 1004-17.

Canakçi CF, Canakçi V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(12):1563-73.

Caputo TD, Ramsay MA, Rossmann JA, Beach MM, Griffiths GR, Meyrat B, et al. Evaluation of the SEDline to improve the safety and efficiency of conscious sedation. *Proceedings (Baylor University Medical Center).* 2011;24(3):200.

Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Bandeira D, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(3):298-307.

Carvalho RW, do Egito Vasconcelos BC. Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:2714-21.

Chacon GE, Viehweg TL, Ganzberg SI. Management of the obese patient undergoing office-based oral and maxillofacial surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(1):88-93.

Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25(2):103-14.

Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(4):350-5.

Christensen S, Paluch E, Jayawardena S, Daniels S, Meeves S. Analgesic Efficacy of a New Immediate-Release/Extended-Release Formulation of Ibuprofen: Results From Single- and Multiple-Dose Postsurgical Dental Pain Studies. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(3):302-12.

Cogo K, Bergamaschi CC, Yatsuda R, Volpato MC, Andrade ED. Sedação Consciente Com Benzodiazepínicos em Odontologia. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 2006; 18(2):181-8.

Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc.* 1978;97(5):816-9.

Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res.* 1969;48(4):596.

Corcuera-Flores JR, Silvestre-Rangil J, Cutando-Soriano A, Lopez-Jimenez J. Current methods of sedation in dental patients - a systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):e579-86.

Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, Carvalho FS, Sa CD, Albuquerque AF, 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.* 2015;62(2):57-63.

Coulthard P, Rood J. An investigation of the effect of midazolam on the pain experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1992;30(4):248-51.

Crile G. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *The Lancet.* 1913;182(4688):7-16.

Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(1):e95-e101.

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. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014;34(4):528-31.

Davey HM, Barratt AL, Butow PN, Deeks JJ. A one-item question with a Likert or Visual Analog Scale adequately measured current anxiety. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(4):356-60.

De Alencar VM, Goncalves RD, Cruz AA. Oral medication with diazepam or midazolam associated or not with clonidine for oculoplastic office surgery under local anesthesia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010;26(4):269-72.

de Moraes HH, Barbalho JC, de Holanda Vasconcellos RJ, Landim FS, da Costa Araujo FA, de Souza Dias TG. Comparative study of hemodynamic changes caused by diazepam and midazolam during third molar surgery: a randomized controlled trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19(3):267-73.

de Santana-Santos T, de Souza-Santos A, Martins-Filho PR, da Silva LC, de Oliveira ESED, Gomes AC. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(1):e65-70.

Dhuvad JM, Kshisagar RA, Dhuvad MM. Comparative Evaluation of Vital Parameters During Third Molar Surgery Under Local Anaesthesia with and without Sedative Agents. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(12):ZC57-60.

Dionne RA. Oral sedation. *Compend Contin Educ Dent*. 1998;19(9):868-70.

Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):997-1003.

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

Donaldson M, Gizzarelli G, Chanpong B. Oral sedation: a primer on anxiolysis for the adult patient. *Anesth Prog*. 2007;54(3):118-28; quiz 29.

Eberhart LH, 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.* 2000;35(6):388-93.

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* 2006; 33(8): 588-593.

Eisenberger NI, Lieberman MD. Broken hearts and broken bones: The neurocognitive overlap between social pain and physical pain. In: Williams, KD.; Forgas, JP.; von Hippel, editors. *The Social Outcast: Ostracism, Social Exclusion, Rejection, and Bullying*. New York: Cambridge University Press; 2005. p. 109-27.

Eisenberger, Naomi I. The Neural Bases of Social Pain: Evidence for Shared Representations with Physical Pain. *Psychosomatic Medicine* 2012; 74(2): 126–35.

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.* 2013;17(3):193-9.

Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2011;23(3):218-23.

Fukayama H, Yagiela JA. Monitoring of vital signs during dental care. *Int Dent J.* 2006;56(2):102-8.

Galletly D, Forrest P, Purdie G. Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam. *Br J Anaesth.* 1988;60(5):520-4.

Gan TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(9):855-69.

Garip H, Abali O, Goker K, Gokturk U, Garip Y. Anxiety and extraction of third molars in Turkish patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42(6):551-4.

Garip H, Gurkan Y, Toker K, Goker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanyl for patient-controlled sedation during operations on third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(3):212-6.

Goktay O, Satilmis T, Garip H, Gonul O, Goker K. A comparison of the effects of midazolam/fentanyl and midazolam/tramadol for conscious intravenous sedation during third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):1594-9.

Gonçalves RDR, Cruz AAV. Midazolam oral como medicação pré-anestésica em blefaroplastias. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2009; doi: 10.1590/S0004 27492009000500013.

González-Martínez R, Jovani-Sancho MD, Cortell-Ballester I. Does Psychological Profile Influence Third Molar Extraction and Postoperative Pain? *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(3):484-90.

Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*. 1984;61(1):27-35.

Guo T, Mao GF, Xia DY, Su XY, Zhao LS. Pharmacokinetics of midazolam tablet in different Chinese ethnic groups. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):406-11.

Guzeldemir E, Toygar HU, Cilasun U. Pain perception and anxiety during scaling in periodontally healthy subjects. *J Periodontol*. 2008; 79(12):2247-55.

Hargreaves, J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth*. 1988; 61(5): 611-16.

Hasheminia D, Motamedi MRK, Ahmadabadi FK, Hashemzahi H, Haghighat A. Can ambient orange fragrance reduce patient anxiety during surgical removal of impacted mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(9):1671-6.

Hidaka S, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. *J Clin Anesth.* 2005; 17(1):36-43.

Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O, Thacker MA, Zelaya FO, Wooldridge CL, Renton TF, Williams SC, Howard MA. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain.* 2015; 56(7):1301-10.

Hollander MHJ, Schortinghuis J, Vissink A. Changes in heart rate during third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45(12):1652-57.

Humphris GM, Clarke HM, Freeman R. Does completing a dental anxiety questionnaire increase anxiety? A randomised controlled trial with adults in general dental practice. *Br Dent J.* 2006; 201(1):33-5.

Humphris GM, Freeman R, Campbell J, Tuutti H, D'Souza V. Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale. *Int Dent J.* 2000; 50(6):367-70.

Humphris GM, Morrison T, Lindsay SJ. The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. *Community Dent Health.* 1995; 12(3), 143-150.

Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.* 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Ilguy D, Ilguy M, Dincer S, Bayirli G. Reliability and validity of the modified dental anxiety scale in turkish patients. *J Int Med Res.* 2005; 33:252–59.

Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986; 27(1):117-26.

Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, et al. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;100(5):564-70.

Jones K, Seymour RA, Hawkesesfor JE. Are the pharmacokinetics of ibuprofen important determinants for the drug's efficacy in post-operative pain third molar surgery? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 35: 173-6.

Joshi A, Parara E, Macfarlane TV. A Double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 42:299-306.

Joshi S, Ansari ASA, 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*. 2016; 7(4):464-68.

Jung YS, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on effect of pre-emptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:559– 63.

Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(7):647-52.

Kang SH, Choi YS, Byun MK. Effect of preoperative prednisolone on clinical postoperative symptoms after surgical extractions of mandibular third molars. *Austral Dent J*. 2010; 55(4):462-7.

Katz J, McCartney CJ. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002; 15(4):435-41.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*. 2001; 48:1000-10.

Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E, Lauderdale F. The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107:630-40.

Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg*. 2000; 90(3):706-712.

Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiol*. 2000; 93:1138-43.

Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12(8):685-89.

Kontinen VK, Maunuksela EL, Sarvela J. Premedication with sublingual triazolam compared with oral diazepam. *Can J Anaesth*. 1993; 40(9):829-34.

Lago-Mendez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Seoane-Pesqueira G, Gandara-Rey JM, Garcia-Garcia A. Dental anxiety before removal of a third molar and association with general trait anxiety. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(9):1404-8.

Lanz, E., Schäfer, M., & Brünisholz, V. Midazolam (Dormicum) as oral premedication for local anesthesia. *Der Anaesthesist*. 1987; 36(5): 197-202.

Lau SL, Chow RLK, Yeung RWK, Samman N. Pre-emptive ibuprofen arginate in third molar surgery: a double-blind randomized controlled crossover clinical trial. *Aust Dental J*. 2009; 54:355-60.

Laureano-Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13 Suppl 2:S129-32.

Leone M, Richard O, Antonini F, Rosseau S, Chabaane W, Guyot L et al. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103 Suppl 1:7-9.

Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, Dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017.

Loeffler PM. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50(9):989-97.

López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11 Suppl:440-5.

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*. 2014; 52(1):18-23.

Lowe T, Brook IM. Oxygen saturation during third molar removal with local anaesthetic alone and in combination with intravenous sedation. 1991; Br Dent J, 171(7), 210-11.

Malamed S. Manual de anestesia local. 5ª ed. São Paulo: Elsevier; 2005.

Malamed SF. Sedation and safety: 36 years of perspective. Alpha Omegan. 2006;99(2):70-4.

Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(9):1881-94.

Markovic A, Todorovic LJ. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing o edema after third molar surgery: a clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007; 36:226-9.

McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. Br J Anaesth. 1992; 69:1-3.

Meechan J, Seymour R. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. Br J Maxillofac Surg 1993;31(6):360-5.

Medeiros LDA, Ramiro FMS, Lima CAA, Souza LMDA, Fortes TMV, Groppo FC. Avaliação do grau de ansiedade dos pacientes antes de cirurgias orais menores. Rev Odontol UNESP. 2013; 42(5):357-63.

Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell, D. Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013; 42:835-842.

Meyer FU. Haemodynamic changes under emotional stress following a minor surgical procedure under local anaesthesia. Int J Oral Maxillofac Surg. 1987; 16(6):688-94.

Mestre-Aspa R, Carrera-Grañó I, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Monitorización con pulsioximetría durante la extracción de terceros molares inferiores. Estudio comparativo de tres anestésicos locales con epinefrina al 1: 100.000. Medicina Oral. 2001; 6(3):195-204.

Milgrom P, Beirne OR, Fiset L, Weinstein P, Tay KM, Martin M. The safety and efficacy of outpatient midazolam intravenous sedation for oral surgery with and without fentanyl. *Anesth Prog.* 1993;40(3):57-62.

Monti JM, Boussard M, Olivera S et al.: The effect of midazolam on transient insomnia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:525-527.

Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 99 Suppl:S1-7.

Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dental Assoc.* 2013; 44:898-908.

Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014; 55:14–21.

Nakanishi O, Amano Y, Ishikawa T, Azuma M, Imamura Y, Tagawa K, et al. Effects of midazolam on pain sensations in the face. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1997;84(1):11-5.

Nathan JE. Managing behaviour of preoperative children. *Dent Clin North Am.* 1995; 39(4):789– 816.

Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50:1177-82.

Newton JT, Buck DJ. Anxiety and pain measures in dentistry: a guide to their quality and application. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(10): 1449-57.

Nishimura T, Amano N, Kubo Y, Ono M, Kato Y, Fujita H, et al. Asymmetric intestinal first-pass metabolism causes minimal oral bioavailability of midazolam in cynomolgus monkey. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(8):1275-84.

Niwa H, Tanimoto A, Sugimura M, Morimoto Y, Hanamoto H. Cardiovascular effects of epinephrine under sedation with nitrous oxide, propofol, or midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(6):e1-9.

Ogle OE, Hertz MB. Anxiety control in the dental patient. *Dent Clin North Am.* 2012; 56(1): 1-16.

Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol 2000.* 2008; 46:143-64.

Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *CM & R.* 2007; 1:19-34.

Ong CKS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33:771-6.

Ong CKS, Seymour RA, Tan JM. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98:1289 –93.

Ong CKS, Seymour RA. Pathogenesis of post-operative oral surgical pain. *Anesth Prog.* 2003; 50:5-17.

Ong, CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005; 100(3):757-73.

Ottonello L, Pastorino G, Dapino P, Beretta A, Dallegri F. Ibuprofen inhibits adhesion-dependent neutrophil response by a glycoprotein-unrelated mechanism. *Drugs Exp Clin Res.* 1992; 18(1):23-7.

Oyedayo MO, Fulton J, Hayes C. 'What is the Most Effective Treatment for the Management of Dental Anxiety among Adults? A Systematic Review of Interventions'. *Journal of Community and Public Health Nursing*. 2016;2(4).

Oyekunle O, Fulton J, Hayes C. What is the Most Effective Intervention for the Management of Dental Anxiety among Adults? A Systematic Review of Interventions. *J Comm Pub Health Nurs*. 2016;2(146):2.

Paiva-Oliveira JG, Bastos PRHO, Pontes ERC, da Silva JCL, Delgado JAB, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20(2):123-33.

Panksepp, J. *Affective Neuroscience*. New York: Oxford University Press; 1998.

Pell GJ, Gregory BT. A classification of impacted mandibular third molar. *J Dent Educ*. 1937; 1:157.

Pell GJ, Gregoy BT. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *Dent Digest* 1933; 39:330-8.

Pereira-Santos D, Brêda-Júnior MA, Ferraz EP, Crippa GE, de Oliveira FS, da Rocha-Barros VM. Study comparing midazolam and nitrous oxide in dental anxiety control. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(5):1636-9.

Pérez Y, Pardo A, Sequera R, Crespo JD. Sedación y analgesia en pacientes pediátricos para procedimientos fuera del área quirúrgica. *Rev Venez Anesthesiol*. 2001;6(2):86-100.

Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):551-5.

Rainsford, KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol*. 2009; 17:275–342.

Ramos TC, Ramos MESP, Azoubel MCF, Azoubel E, Soares AR, Alves ÉTP, et al. Midazolam: aspectos clínicos e farmacológicos em sedação consciente. Estudo retrospectivo avaliando 258 casos clínicos. *Innov implant j, biomater esthet (Impr)*. 2009;4(1):39-45.

Ramsay, MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974; 2(5920): 656-59.

Ranali J, Volpato MC, Ramacciato JC. Sedação consciente em implante dental. *Rev Implant News*. 2005; 2(2): 105-187.

Ravitskiy L, Phillips PK, Roenigk RK, Weaver AL, Killian JM, Schott AH, Otley CC. 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*. 2011; 64(2): 310-22.

Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 76(4): 408-11.

Robb, N. D. Sedation in dentistry. Part 1: assessment of patients. *Dent Update*. 1996; 23(4): 153-56.

Robleda G, Sillero-Sillero A, Puig T, Gich I, Baños, JE. Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2014; 22(5): 785-91.

Rodrigo MRC, Rosenquist JB. Isoflurane for conscious sedation. *Anaesthesia*. 1988; 43: 369–75.

Rodrigo MRC, Cheung LK. Oral midazolam sedation in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987; 16(3): 333-37.

Sanikop S, Agrawal P, Patil S. Relationship between dental anxiety and pain perception during scaling. *J Oral Sci.* 2011; 53(3): 341-8.

Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: update guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010; 8:18.

Senel AC, Altintas NY, Senel FC, Pampu A, Tosun E, Ungor C, Dayisoğlu EH, Tuzuner T. Evaluation of sedation in oral and maxillofacial surgery in ambulatory patients: failure and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(5):592–96.

Seymour R, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23:410-8.

Shivananda H, Raghava KV, Sudhakar SK, Thomas B, Dayakar MM. Comparative evaluation of oxygen saturation during periodontal surgery with or without oral conscious sedation in anxious patients. *J Indian Soc Periodontol.* 2014; 18(6):718-22.

Sierra-Rebolledo SA, Delgado ME, Berini AL, Gay Escoda C. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12 Suppl 2:S139-44.

Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi APF. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74(8):1524-30.

Silvestre FJ, Verdú MJ, Sanchís JM, Grau D, Peñarrocha M. Efectos de los vasoconstrictores usados en Odontología sobre la presión arterial sistólica y diastólica. *Med Oral.* 2001; 6(1):57-63.

Singh N, Pandey RK, Saksena AK, Jaiswal JN. A comparative evaluation of oral midazolam with sedatives as premedication in pediatric dentistry. *J Clin Pediatr Dent.* 2002; 26(2):161-4.

Sotto-Maior BS, Senna PM, Assis NMSP. Corticosteroids or Cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2011; 22(2):759-62.

Sousa-Santos JAS, Silva LCF, Santana Santos T, Menezes Júnior LR, Oliveira ACA, Brandão JRMCB. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*. 2012; 40:694-700.

Staretz LR, Otomo-Corgel J, Lin JI. Effects of Intravenous Midazolam and Diazepam on Patient Response, Percentage of Oxygen Saturation, and Hemodynamic Factors During Periodontal Surgery. *J Periodontol*. 2004; 75(10):1319-26.

Trindade PA, Giglio FP, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KC, Ribeiro DA, et al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40:292–7.

Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1990; 48(9):945-52.

Trullenque-Eriksson A, Guisado-Moya B. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars: Bupivacaine and articaine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16 Suppl 3:S390-6.

Tyagi P, Dixit U, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam in the dental treatment of children. *J Clin Pediatr Dent*. 2013; 37(3):301-06.

Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 96:535-9.

Van der Bijl P, Roelofse JA, Joubert JDV, Van Zyl JF. Comparison of various physiologic and psychomotor parameters in patients sedated with intravenous lorazepam, diazepam, or midazolam during oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 49(7): 672-78.

Van Wijk AJ, Hoogstraten J. Experience with dental pain and fear of dental pain. *J Dent Res.* 2005; 84: 947-50.

Van Wijk A, Lindeboom J. The effect of a separate consultation on anxiety levels before third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(3):303-07.

Vaughn F, Wichowski H, Bosworth G. Does preoperative anxiety level predict postoperative pain?. *AORN J.* 2007; 85(3):589-604.

Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain.* 1988; 33:289–90.

Watanabe Y, Higuchi H, Ishii-Maruhama M, Honda Y, Yabuki-Kawase A, Yamane-Hirano A, 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.* 2016;54(4):443-8.

Weber R, Barboza Junior LCM, Jurado JRP. Avaliação da dor e amnésia intra-operatórias com anestesia local e sedação em pacientes submetidos a rinoseptoplastias. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2010; 14(1):60-5.

Wille-Ledon C, Chappuy H, Giraud C, Treluyer JM, Cheron G. Comparison of a morphine and midazolam combination with morphine alone for paediatric displaced fractures: a randomized study. *Acta Paediatr.* 2011;100(11):e203-7.

Wilson TD, McNeil DW, Kyle BN, Weaver BD, Graves RW. Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(3):277-82.

Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg*. 2005;101(1):97-102.

Woods RG. Improving safety of dental procedures with physiological monitoring. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 2000; 15:276-79.

Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77(2):362-79.

Yildirim TT, Dundar S, Bozoglan A, Karaman T, Dildes N, Acun Kaya F, Altintas E, Oztekin F, Atas O, Alan H. Is there a relation between dental anxiety, fear and general psychological status? *Peer J*. 2017; 5:e2978-82.

Zakko SF, Seifert HA, Gross JB A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double blind study. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49(6):684-9.

Zuniga JR. Guidelines for anxiety control and pain management in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(10):4-7.

APÊNDICE A

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? _____

Certifico que as informações prestadas são VERDADEIRAS:

Assinatura do paciente

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA ANALGESIA PREEMPTIVA DO IBUPROFENO COMBINADO OU NÃO COM A DEXAMETASONA SOB SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA EM EXODONTIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES.

Nome do (a) Pesquisador (a): Janayna Gomes Paiva Oliveira

Nome do (a) Orientador (a): Paulo Roberto de Oliveira Haidamus

Nome do (a) Co-orientador (a): Júlio César da Leite da Silva

Natureza da pesquisa: Você está sendo convidado a participar deste estudo que tem como finalidade avaliar a dor pós-operatória de dois protocolos terapêuticos com anti-inflamatórios sob sedação consciente e sem sedação consciente. Os participantes serão divididos em dois grupos, de maneira aleatória, sendo que um grupo consistirá de 20 pacientes que serão sedados e o outro grupo consistirá de mais 20 pacientes que não serão sedados, perfazendo um total de 40 participantes envolvidos. Todos participantes deverão ter entre 18 e 28 anos, por isso não haverá responsável legal, todos os pacientes 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, essas radiografias devem constar no prontuário dos pacientes. Para participar, você deve ser saudável, ou seja, não possuir nenhum problema de saúde. Se você pertencer ao grupo dos participantes que serão sedados, a sedação consciente por via oral, consiste na ingestão de um comprimido (benzodiazepínico) que tem propriedade sedativas, de relaxamento, que acalma os pacientes nervosos, a dose estabelecida no projeto (7,5 mg de Midazolam) é clinicamente segura e de baixa morbidade (possui poucos efeitos colaterais ou danosos), ou seja, apresenta pouca possibilidade de efeitos indesejados, os quais poderiam ser: tontura, confusão mental, prejuízo do desempenho motor, náusea, xerostomia, hipotensão, vômitos, efeitos paradoxais, constipação ou diarreia. Se você pertencer ao grupo dos participantes não-sedados não será administrado nenhum medicamento para sedação, porém serão administrados os medicamentos anti-inflamatórios/analgésicos antes das cirurgias, e, se necessário, como todos os demais participantes, o voluntário poderá também tomar medicamentos analgésicos após as cirurgias, todos os medicamentos serão fornecidos aos participantes. Todos os participantes deverão possuir algum nível de ansiedade para que participe da pesquisa, será aplicado um questionário que determinará essa ansiedade antes das cirurgias.

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 mordem com o dente de cima 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 quem é mais efetivo no controle da dor após as extrações, em pacientes sedados e não-sedados, se é a dexametasona mais o ibuprofeno ou somente o ibuprofeno, porque os resultados destes fármacos serão comparados.

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 o pesquisador responsável acima identificado ou seus auxiliares, 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, 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 voluntários têm a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta, e 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 dele.

Riscos e desconforto: O paciente poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o paciente poderá apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o paciente será devidamente medicado para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa. Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são freqüentes, entretanto, alguns voluntários 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 freqüentemente 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 pacientes se submeterão a uma criteriosa anamnese, ou seja, serão averiguados se os pacientes se encontram nos critérios de inclusão da pesquisa, se podem ou não fazer uso das medicações descritas. Por se tratar de um procedimento cirúrgico de grande índice de sucesso quando realizado por profissionais especialistas em cirurgia buco-maxilo-facial, os riscos de algum problema durante e após a cirurgia são mínimos, 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 sem quaisquer ônus e será dado a continuidade do tratamento, porém o voluntário 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 paciente.

Cuidados pré-operatórios e pós-operatórios: Os pacientes serão orientados na consulta inicial quanto ao tipo de alimentação nas horas anteriores ao procedimento cirúrgico, sendo que foi preconizado que os mesmos deverão ingerir alimentos sólidos principalmente gordurosos e leite até no máximo 8 horas antes do procedimento, alimentação leve (torrada e líquidos claros) até 6 horas antes dos procedimentos e ingestão de líquidos claros (água, chás, bebidas ricas em carboidratos e sucos sem polpa) até o limite de 2 horas antes do procedimento, a fim de evitar uma possível aspiração gástrica num eventual vômito perioperatória. Também serão orientados a não consumir álcool 24 horas antes e após o procedimento, e

não dirigir, operar máquinas ou equipamentos que exigissem atenção nas primeiras 12 horas pós-operatórias.

Será recomendado aos voluntários que no dia do procedimento cirúrgico cheguem pelos menos 1 hora e 30 minutos antes do início da cirurgia, devidamente acompanhado por um responsável maior de 18 anos de idade, já que não podem dirigir ou ir embora sozinhos após o procedimento.

Os pacientes serão orientados previamente, que ao término do ato cirúrgico, após total consciência, deverão se alimentar com uma dieta líquida e/ou pastosa, hiperprotéica e fria nas primeiras 24 horas, além de outros cuidados de ordem geral, como não realizar esforço físico, não se expor ao sol e não realizar qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas após o procedimento. O paciente que desenvolver qualquer complicação pós-operatória, como hemorragias, alveolite seca ou purulenta, será tratado e consequentemente excluído.

Os pacientes que necessitarem ter seus terceiros molares superiores extraídos serão devidamente encaminhados para a Faculdade de Odontologia da UFMS ou para o Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário HUMAP-EBSERH.

Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora, o orientador e os 2 auxiliares terão conhecimento dos dados. O nome não será relatado. Os resultados obtidos durante da 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 prontuários dos pacientes da Instituição e lá serão mantidas. 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 sujeito. As imagens das cirurgias intra e extra-oraís serão mantidas com o pesquisador 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 paciente será beneficiado, pois estará recebendo 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 paciente 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 pacientes. Todos os medicamentos serão dados gratuitamente aos pacientes. Apenas será feito uma coleta dos dados do paciente 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 estende-se por toda a vida do profissional, no caso do pesquisador, ou do paciente.

Retirada do consentimento: O voluntário 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 voluntários 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 consequentemente retirado da pesquisa, com a garantia de inexistência de ônus.

Em caso de dúvidas quanto a sua participação, entre em contato com a pesquisadora Janayna Gomes Paiva Oliveira (99297-8925) ou seus auxiliares Luiz Augusto (99183-2697), Vitor Teslenko (99106-2079) e/ou Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS (3345-7187).

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.

Eu, _____

_____ portador (a) do RG OU CPF N° _____, DECLARO para fins

de participação na pesquisa, na condição de sujeito objeto da pesquisa que fui devidamente esclarecido do

Projeto de Pesquisa intitulado “**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA SEDAÇÃO CONSCIENTE MÍNIMA**

SOBRE ANALGESIA PREEMPTIVA EM MODELO DE EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES

INFERIORES”, desenvolvido por Janayna Gomes Paiva Oliveira, doutoranda do Programa de Pós-graduação

em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS. Declaro ter sido devidamente esclarecido sobre as vantagens, desvantagens e riscos.

Data: / /

Assinatura do paciente participante

Data: / /

Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira Haidamus
Orientador responsável

APÊNDICE C - Ficha de Controle dos Fármacos anti-inflamatórios administrados
Lado operado e Tratamento Anti-inflamatório empregado – Randomizado por envelope
selado – Controle do 2º Auxiliar da Pesquisa realizado nos no grupo 1 e 2.

Paciente	Dente removido – Fármaco	Paciente	Dente removido – Fármaco
1	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A	17	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A
2	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	18	48 – Tratamento A 38 – Tratamento B
3	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	19	48 – Tratamento A 38 – Tratamento B
4	38 - Tratamento B 48 – Tratamento A	20	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A
5	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A	21	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A
6	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	22	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B
7	38 - Tratamento A 48 – Tratamento B	23	48 – Tratamento A 38 – Tratamento B
8	48 - Tratamento B 38 – Tratamento A	24	38 - Tratamento B 48 – Tratamento A
9	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A	25	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A
10	48 – Tratamento A 38 – Tratamento B	26	48 – Tratamento A 38 – Tratamento B
11	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	27	48 – Tratamento B 38 – Tratamento A
12	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A	28	38 - Tratamento A 48 – Tratamento B
13	38 – Tratamento B 48 – Tratamento A	29	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B
14	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	30	38 - Tratamento B 48 – Tratamento A
15	48 - Tratamento A 38 – Tratamento B	31	48 - Tratamento B 38 - Tratamento A
16	38 - Tratamento B 48 – Tratamento A	32	38 - Tratamento A 48 - Tratamento B

APÊNDICE D

Ficha de Avaliação dos parâmetros físicos

GRUPO _____

Data_____/_____/_____

Código

Primeira cirurgia ()

Segunda cirurgia ()

Dente: () 38 () 48

Tratamento GRUPO (1A)/ (1B) Tratamento GRUPO (2A) / (2B)

AVALIAÇÃO DOS SINAIS VITAIS:**1ª AFERIÇÃO:** Junto com a DAS (Escalda de Ansiedade Dental)

PA...../.....mmHg FC.....bpm SO2.....%

2ª AFERIÇÃO: Aguardar 45 minutos, após a sedação e antes de iniciar os procedimentos:

PA...../.....mmHg FC.....bpm SO2.....%

3ª AFERIÇÃO: durante a cirurgia, após ter anestesiado o paciente

PA...../.....mmHg FC.....bpm SO2.....%

4ª AFERIÇÃO: Ao término da cirurgia, antes de dispensar o paciente

PA...../.....mmHg FC.....bpm SO2.....%

1. ESCALA DE SEDAÇÃO DE RAMSAY – Assinalar em um dos números abaixo:Tabela 1 - Escala de Ramsay⁴

1	Paciente ansioso, agitado, impaciente ou ambos.
2	Paciente cooperativo, orientado e tranquilo.
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.

2. INFORMAÇÕES REFERENTES À CIRURGIA:

Código

Primeira cirurgia () Segunda cirurgia ()

Dente: () 38 () 48

Tratamento: GRUPO 1A / 1B (____) Tratamento GRUPO 2A / 2B (____)

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

APÊNDICE E

Orientações pós-operatórias 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, com 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 elevada 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, porém um **intervalo mínimo de 6 horas entre eles**.

Qualquer dúvida ou necessidade, entre em contato pelos telefones da equipe **(67) 9183-2697 (LUIZ); (67) 9106-2079 (VITOR); 8141-5004/9960-5005 (GISELI); 9297-8925 (JANAYNA)**

Data: / /

Assinatura do paciente participante

APÊNDICE F

Escala de Ansiedade Odontológica (DAS)

Fase 1 (Basal)

Código

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

Idade..... Peso.....

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

Fase I (basal) – Questionário aplicado para a classificação quanto ao grau de ansiedade:

A. Se você tiver que se submeter a uma cirurgia bucal amanhã, como se sentiria?

- 1 – tudo bem, não me importaria
- 2 – ficaria ligeiramente preocupado
- 3 – sentiria um maior desconforto
- 4 – estaria com medo do que poderá acontecer
- 5 – ficaria muito apreensivo, não iria nem dormir direito

B. Quando você se encontra na sala de espera, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?

- 1 – tranqüilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

C. Quando você já se encontra na cadeira do dentista, aguardando que ele comece a fazer a anestesia local, como se sente?

- 1 – tranqüilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

D. Você já se encontra anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar a cirurgia, como se sente ?

- 1 – tranqüilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

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 20 pontos = extremamente ansioso (alta ansiedade)

Classificação: _____

APÊNDICE G**Avaliação comportamental do paciente durante a intervenção cirúrgica****1. PERGUNTAR AO OPERADOR (LOGO APÓS O ATO CIRÚRGICO):****Código**

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

- () tranqüilo, 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 do 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 anti-sepsia
- () durante a anestesia local
- () durante a cirurgia propriamente dita
- () após o término do atendimento
- () o paciente não mostrou-se ansioso

APÊNDICE H

Escala Visual Analógica

FICHA DE AVALIAÇÃO ENTREGUE PARA OS PARTICIPANTES VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA

Código

Idade: _____

Data: ____/____/____

Término da cirurgia: ____:____

Dente: 38 () 48 ()

Protocolo empregado: Tratamento: GRUPO 1A / 1B (____)

Tratamento GRUPO 2A / 2B (____)

1. 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 **4, 6, 8, 12, 24, 48 e 72** horas após a cirurgia:Data: ____/____/____ Dia da semana: _____ Horário: ____:____ **4 HORAS**

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	mm
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	----

Nenhuma DOR

Pior DOR Possível

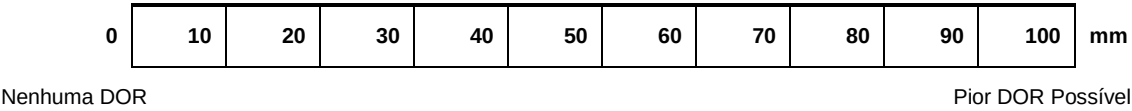
Data: ____/____/____ Dia da semana: _____ Horário: ____:____ **6 HORAS**

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	mm
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	----

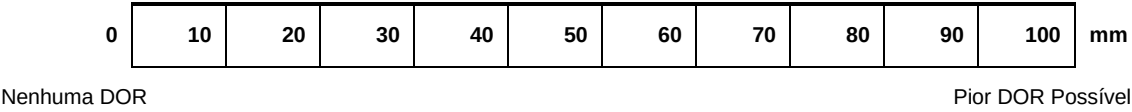
Nenhuma DOR

Pior DOR Possível

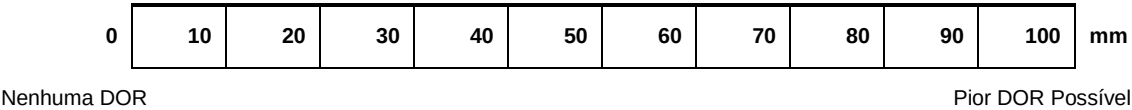
Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: _____ Horário: _____ : _____ **8 HORAS**



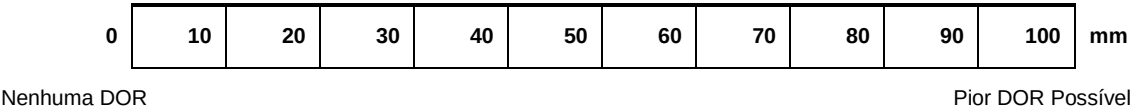
Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: _____ Horário: _____ : _____ **12 HORAS**



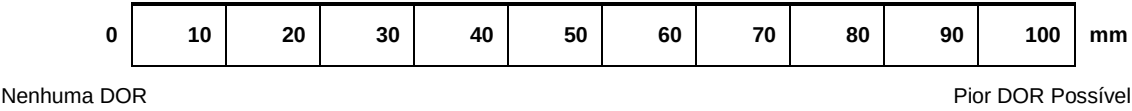
Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: _____ Horário: _____ : _____ **24 HORAS**



Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: _____ Horário: _____ : _____ **48 HORAS**



Data: ____ / ____ / ____ Dia da semana: _____ Horário: _____ : _____ **72 HORAS**



APÊNDICE I

Consumo de analgésico de escape e avaliação do tratamento

Marque a hora e o dia em que **você teve necessidade** de consumir o **analgésico** (Paracetamol 500 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. No geral, nesta cirurgia, o que você achou deste tratamento (remédios dados antes da extração) para a sua dor após o procedimento?

() Ruim () Razoável () Bom () Excelente

APÊNDICE J

Auto-avaliação por parte do paciente da Primeira Cirurgia

Código

Lado operado: ☐ direito ☐ esquerdo

Protocolo empregado: (1 A) (1 B) / (2 A) (2 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?

- () tranqüilo, 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: _____.

APÊNDICE K

Auto-avaliação por parte do paciente da Segunda Cirurgia

Lado operado: ☐ direito ☐ esquerdo

Código

Protocolo empregado: (1 A) (1 B) / (2 A) (2B)

No dia de amanhã, 24 HORAS APÓS A CIRURGIA, responder a este questionário, nos devolvendo por ocasião da consulta de retorno, marcada para 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?

() tranqüilo, 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: _____.

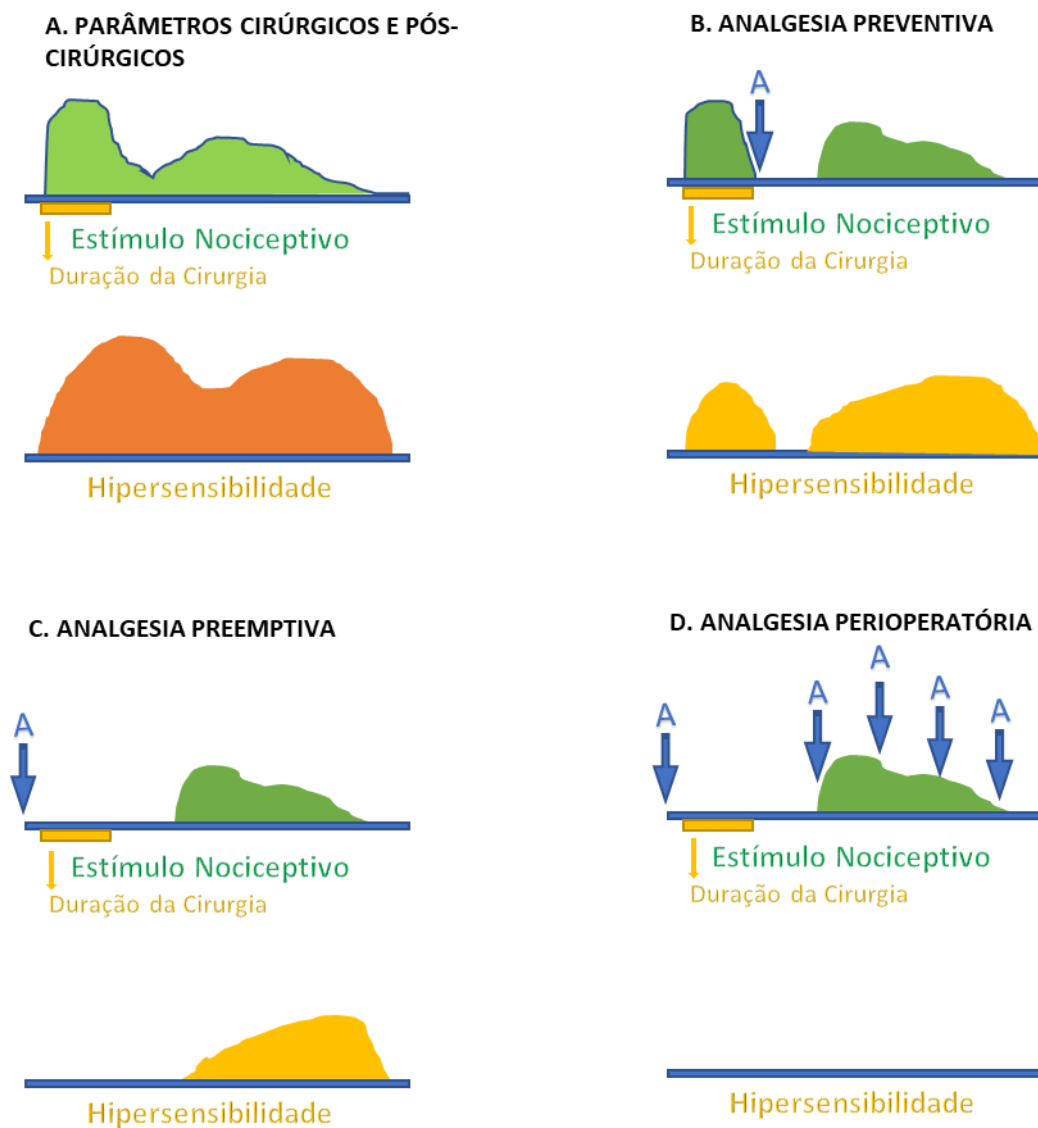
4. PARA RESPONDER APENAS NO DIA SEGUINTE À SEGUNDA CIRURGIA

Em qual das cirurgias você acha que se sentiu melhor?, assinale:

Primeira / Segunda.

ANEXO A – Esquema analgesia preemptiva

Figura 1 - Desenho da hipersensibilidade em resposta ao estímulo nociceptivo, em condições normais e com o emprego da analgesia preventiva (A), preemptiva (B) e perioperatória (C)*.



Fonte: adaptado de Woolf; Chong (1993). Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993; 77(2):362-379

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação dos efeitos da sedação consciente mínima sobre a analgesia preemptiva em modelo de exodontias de terceiros molares inferiores

Pesquisador: Janayna Gomes Paiva Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44425215.5.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.151.405

Data da Relatoria: 16/07/2015

Apresentação do Projeto:

A ansiedade pode ser definida como reação cognitiva, emocional e física a uma situação de perigo ou em antecipação de ameaça. Ansiedade e "medo do dentista" são comuns em Odontologia. Constituem resposta emocional a perigo potencial ou real, relacionada a procedimentos específicos ou à simples visita ao consultório odontológico. No consultório odontológico, a ansiedade reflete, em geral, sentimentos determinados por experiências negativas prévias de dor e sofrimento associados a problemas odontológicos e seu atendimento específico. Esse ensaio clínico prospectivo, paralelo, pareado e de tratamento randomizado, tem por objetivo comparar a dor pós-operatória em pacientes sob o efeito da sedação consciente mínima e uso preemptivo do ibuprofeno associado ou não a Dexametasona em exodontias de terceiros molares inferiores, de maneira que possamos com 2 grupos paralelos mostrar a influência da sedação consciente sobre dor pós-operatória. Serão observados também além da percepção da dor (Escala Visual Analógica), a ansiedade pré-operatória (Escala de Corah), efeitos da medicação no que tange ao grau de sedação obtida (Escala de Ramsay), saturação de oxigênio, pulso (P), frequência respiratória (FR), pressão arterial (PA), volume de anestésico utilizado (número de tubetes), tempo cirúrgico (após a anestesia local até a sutura), percepção da ansiedade do voluntário pelo cirurgião e grau de satisfação dos voluntários da pesquisa.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

Prof. Dr. Paulo Roberto H. da G. Bastos
Coordenador CEP/UFMS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.151.405

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação da dor pós-operatória de 2 grupos paralelos em pacientes submetidos à exodontia bilateral de terceiros molares inferiores que receberam sedação consciente mínima e analgesia preemptiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O participante poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o paciente poderá apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o paciente será devidamente medicado para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa. Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são frequentes, entretanto, alguns voluntários poderão apresentar ligeiro desconforto gástrico, que deverão desaparecer após a cessação dos efeitos da droga, 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 pacientes se submeterão a uma criteriosa anamnese, ou seja, serão averiguados se os pacientes se encontram nos critérios de exclusão da pesquisa, se podem ou não fazer uso das medicações descritas. Por se tratar de um procedimento cirúrgico, mas de grande índice de sucesso, os riscos de algum problema durante e após a cirurgia tornam-se mínimos. É importante evidenciar que não haverá grupo placebo (utilizar um medicamento que não tem 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 paciente.

Benefícios:

O participante será beneficiado, pois estará recebendo 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 paciente 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.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

Prof. Dr. Paulo Roberto H. de O. Barros
Coordenador / CEP / UFMS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.151.405

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância clínica para o bem estar de pacientes submetidos à situação específica, economicamente viável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto referendada pelo Coordenador do programa de pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste/UFMS.

Carta de autorização da Coordenadora de Clínicas da Faculdade de Odontologia/UFMS.

Ficha Fase 1 (Basal)- Protocolo de pesquisa empregado na consulta inicial, por ocasião do agendamento das cirurgias.

Ficha Fase 2 - Dia dos procedimentos cirúrgicos - Protocolo de pesquisa empregado nos dias das intervenções - Ficha de Avaliação dos Auxiliares da Pesquisa .

Ficha Fase 3 - Ficha de Avaliação entregue para os Pacientes Voluntários da Pesquisa.

Ficha aplicada ao final de 24 horas de cada intervenção cirúrgica: AUTO-AVALIAÇÃO POR PARTE DO PACIENTE.

Ficha de anamnese.

TCLE.

Cronograma adequado.

Recomendações:

Incluir assinaturas em todas as folhas do TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequada

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Prof. Dr. Paulo Roberto H. de O. Santos
Coordenador / CEP / UFMS

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.151.405

CAMPO GRANDE, 16 de Julho de 2015

Assinado por:
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
(Coordenador)

Prof. Dr. Paulo Roberto H. de O. Bastos
Coordenador / CEP / UFMS

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

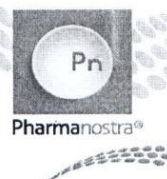
ANEXO C – Laudo Farmacológico da Dexametasona



Qualidade Pharma

Toda segurança e credibilidade para um tratamento único.

Níveis de solventes residuais comprovadamente seguros à saúde dentro dos limites estabelecidos pelo ICH.



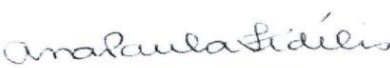
CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	DEXAMETASONA BASE MICRO		Pág 1
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	CHINA/CHINA	DATA DE ANÁLISE:	23/01/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	14126889A	LOTE FABRICANTE:	140813
DATA DE FABRICAÇÃO:	Agosto/2014	DATA DE VALIDADE:	Agosto/2019
DCB:	02817	CAS:	50-02-2
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₂₂ H ₂₉ FO ₅		
OBS 2:	PM: 392,47		
DATA DE EMISSÃO:	04/03/2015	NF:	5-126.596
ORDEM FRACIONAMENTO:	845-15	DATA ENC:	23/01/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Descrição*	Pó cristalino branco ou quase branco	Pó cristalino branco	E.P. - 7.0
Identificação*	UV - A absorbância máxima da amostra a 419nm, não é menor que 0,4 IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão CCD - a mancha principal obtida no cromatograma da solução teste é similar em posição cor na luz do dia e fluorescência na luz UV a 365 nm e tamanho a mancha principal obtida no cromatograma da solução referência (a) Colorimétrica - Desenvolve uma coloração vermelho-amarronzado, com adição de água a cor é descarregada Colorimétrica - A solução teste é amarela e a solução branco é vermelha	Conforme Conforme Conforme Conforme	E.P. - 7.0
Solubilidade*	Praticamente insolúvel em água; Ligeiramente solúvel em etanol anidro; Pouco solúvel em cloreto de metileno	Conforme	E.P. - 7.0
Perda por dessecação*	≤ 0,5% (0,5g/105°C/Peso constante)	0,25%	E.P. - 7.0
Rotação específica (base anidra) *	+86° a +92°	89,63°	E.P. - 7.0

Continua na pág. 2...


Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
João Paulo Sartin Mendes - CRF -GO: 7355


Responsável Técnico
Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO Nº 3234

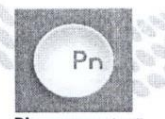

Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRF-SP: 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4855



Qualidade Pharma

Toda segurança e credibilidade para um tratamento único.

Níveis de solventes residuais comprovadamente seguros à saúde dentro dos limites estabelecidos pelo ICH.



Pharmanostra®

CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	DEXAMETASONA BASE MICRO		Pág 2
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	CHINA/CHINA	DATA DE ANÁLISE:	23/01/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	14126889A	LOTE FABRICANTE:	140813
DATA DE FABRICAÇÃO:	Agosto/2014	DATA DE VALIDADE:	Agosto/2019
DCB:	02817	CAS:	50-02-2
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₂₂ H ₂₉ FO ₅		
OBS 2:	PM: 392,47		
DATA DE EMISSÃO:	04/03/2015	NF:	5-126.596
ORDEM FRACIONAMENTO:	845-15	DATA ENC:	23/01/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Substâncias relacionadas*	Impureza G ≤ 0,3% Impureza B ≤ 0,15% Impureza F ≤ 0,15% Impureza individual ≤ 0,1 % Impurezas totais ≤ 0,5%	Não detectado Abaixo do limite a ser considerado Não detectado Não detectado Abaixo do limite a ser considerado	E.P. - 7.0
Solvente residual*	Metanol ≤ 1000 ppm Clorofórmio ≤ 60 ppm Acetato de etila ≤ 300 ppm	27,54 ppm Não detectado Conforme	E.P. - 7.0
Teor(base anidra) *	97,0 - 103,0%	98,57%	E.P. - 7.0
TESTES ADICIONAIS			
Densidade aparente*	Informativo (sem compactação)	0,24 g/mL	Mét Geral FB V

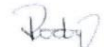
* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

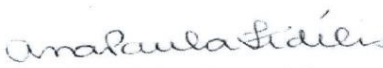
-Feq = 1,00 (Fator de Equivalência Manual da Anfarmag 3ª Edição)

LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopeia Brasileira) / USP (United States Pharmacopoeia) / EP (European Pharmacopoeia) / BP (British Pharmacopoeia) / JP (Japanese Pharmacopoeia) / MG (Método Geral farmacopeico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do insumo) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LCQ SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA).

CONCLUSÃO: (X) Aprovado () Reprovado


Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
João Paulo Sartin Mendes - CRF -GO: 7355


Responsável Técnico
Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO Nº 3234

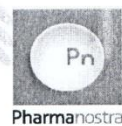

Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRF-SP: 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4855

ANEXO D - Laudo Farmacológico do Ibuprofeno



Toda segurança e credibilidade para um tratamento único.

Níveis de solventes residuais comprovadamente seguros à saúde dentro dos limites estabelecidos pelo ICH.



Pharma Nostra®

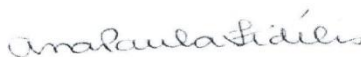
CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	IBUPROFENO		Pág 1
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	INDIA/INDIA	DATA DE ANÁLISE:	31/01/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	14062985E	LOTE FABRICANTE:	4001/14/0293
DATA DE FABRICAÇÃO:	Março/2014	DATA DE VALIDADE:	Fevereiro/2019
DCB:	04766	CAS:	15687-27-1
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₁₃ H ₁₈ O ₂		
OBS 2:	PM: 206,28		
DATA DE EMISSÃO:	04/03/2015	NF:	5-126.596
ORDEN FRACIONAMENTO:	1117-15	DATA ENC:	31/01/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Descrição*	Pó cristalino, branco ou quase branco, ou cristais incolores	Pó cristalino branco	BP - 2014
Identificação*	A: Ponto de fusão 75 °C a 78°C B: UV - Exibe absorção máxima a 274 nm e 272 nm, e um ombro a 258 nm. A razão de A264/A258=1,20 - 1,30 e A272/A258=1,00 - 1,10 C: IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão D: CCD - A mancha principal obtida no cromatograma da solução teste é similar em posição cor e tamanho a mancha principal obtida no cromatograma com a solução teste	Conforme Conforme Conforme Conforme	BP - 2014
Solubilidade*	Praticamente insolúvel em água; Facilmente solúvel em acetona, em metanol e em cloreto de metileno; Dissolve em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e carbonatos	Conforme	BP - 2014
Perda por dessecação*	≤ 0,5% (Ambiente/Peso constante à vácuo)	0,15%	BP - 2014
Cinzas sulfatadas*	≤ 0,1%	0,04%	BP - 2014

Continua na pág. 2...


Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
João Paulo Sartin Mendes - CRF - GO: 7355


Responsável Técnico
Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO Nº 3234

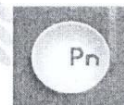

Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRF-SP: 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4855



Qualidade Pharma

Toda segurança e credibilidade para um tratamento único.

Níveis de solventes residuais comprovadamente seguros à saúde dentro dos limites estabelecidos pelo ICH.



Pharma Nostra®

CERTIFICADO DE ANÁLISE

CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	IBUPROFENO		Pág 2
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	INDIA/INDIA	DATA DE ANÁLISE:	31/01/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	14062985E	LOTE FABRICANTE:	4001/14/0293
DATA DE FABRICAÇÃO:	Março/2014	DATA DE VALIDADE:	Fevereiro/2019
DCB:	04766	CAS:	15687-27-1
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₁₃ H ₁₈ O ₂		
OBS 2:	PM: 206,28		
DATA DE EMISSÃO:	04/03/2015	NF:	5-126.596
ORDEN FRACIONAMENTO:	1117-15	DATA ENC:	31/01/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Substâncias relacionadas*	Impureza A ≤ 0,15% Impureza J ≤ 0,15% Impureza N ≤ 0,15% Impurezas individual ≤ 0,05% Impurezas Total ≤ 0,2%	Não detectado Não detectado Não detectado Abaixo do limite a ser considerado Abaixo do limite a ser considerado	BP - 2014
Metais pesados*	≤ 10 ppm	< 10 ppm	BP - 2014
Aparência da solução*	A solução S é clara e incolor	Conforme	BP - 2014
Rotação óptica*	-0,05° a +0,05°	- 0,03°	BP - 2014
Impureza F (CG)	≤ 0,1%	Não detectado	BP - 2014
Solventes residuais*	Acetona ≤ 100 ppm Álcool Isopropílico ≤ 100 ppm Hexano ≤ 100 ppm Benzeno ≤ 2 ppm Tricloroetileno ≤ 80 ppm	Não detectado Não detectado 28,86 ppm Não detectado 8,14 ppm	BP - 2014
Teor (base anidra) *	98,5% - 101,0%	100,20%	BP - 2014
TESTES ADICIONAIS			
Densidade aparente*	0,30 - 0,55 (sem compactação) 0,45 - 0,70 (com compactação)	0,52 g/mL 0,59 g/mL	Fabricante

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

-Feq= 1,00 (Fator de Equivalência Manual da anfarmag 3ª Edição)

LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopeia Brasileira) / USP (United States Pharmacopoeia) / EP (European Pharmacopoeia) / BP (British Pharmacopoeia) / JP (Japanese Pharmacopoeia) / MG (Método Geral farmacopeico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do insumo) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LCQ SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA) .

CONCLUSÃO: (X) Aprovado () Reprovado

Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
João Paulo Sartin Mendes - CRF -GO: 7355

Responsável Técnico
Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO Nº 3234

Ana Paula Fidélis

Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRF-SP: 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4855

ANEXO E - Laudo Farmacológico do Placebo



CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.:1.01284-7
Aut. Especial de Funcionamento M.S.:1.10238-0

Página 3/15
Impressão 03/03/15 17:41
NF. 046.594 de 03/03/2015

Insumo: **AMIDO DE MILHO**

Lote : 150104191 Origem : Brasil Fabric : 12/2014
Lote Fab: 0001012593 Procedencia : Brasil Validade : 12/2016
Formula : NADA CONSTA PM : N/C Frac : 199315 12/02/2015
DCB : 00657 CAS : 9005-25-8

Ensaio	Especificação	Resultado	Referencia
* DESCRIÇÃO	PÓ QUASE BRANCO, INODORO	PÓ QUASE BRANCO, INODORO	FABRICANTE
* UMIDADE	MÁXIMO: 14,0%	13,73%	FABRICANTE
* PH	4,50 - 5,50 (SOLUÇÃO 5%)	4,90	FABRICANTE
* MATERIAIS ESTRANHOS	AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
* DIÓXIDO DE ENXOFRE	MÁXIMO: 50 ppm	31,97 ppm	FABRICANTE
PROTEÍNA TOTAL	MÁXIMO: 0,400%	0,300%	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL DE BACTÉRIAS: MÁXIMO 10.000 UFC/g	< 100 UFC/g	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	BOLORES E LEVEDURAS: MÁXIMO 250 UFC/g	< 100 UFC/g	FABRICANTE
MICROBIOLOGIA	COLIFORMES TOTAIS: MÁXIMO 10 UFC/g	0 UFC/g	FABRICANTE
MICROBIOLOGIA	COLIFORME FECAL: AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	SALMONELLA: AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	STAPHYLOCOCCUS AUREUS: AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	ESCHERICHIA COLI: AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
MICROBIOLOGIA	BACILUS CEREUS: MÁXIMO 100 UFC/g	0 UFC/g	FABRICANTE
MICROBIOLOGIA	CLOSTRIDIUM SULFITO REDUTOR: MÁXIMO 10 UFC/g	0 UFC/g	FABRICANTE
MICROBIOLOGIA	CLOSTRIDIUM PERFRINGENS: AUSENTE	AUSENTE	FABRICANTE
* DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO (SEM COMPACTAÇÃO)	0,52 g/mL	MÉT. GERAL FB V

NOMENCLATURA : AMIDO DE MILHO
OBSERVAÇÃO : NOME DA PLANTA: ZEA MAYS
PARTE UTILIZADA: FRUTO

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE

OBS: (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade SM Empreendimentos Farmacêuticos LTDA CNPJ: 44.015.477/0006-20 e os demais ensaios foram transcritos conforme o Certificado de Análise do Fabricante


Dra. Shirlei Conti Teruya de Sales
Farmacêutica Responsável Técnica
CRF-SP:65.711

SM EMPREENDIMENTOS FARMACEUTICOS LTDA

R Jose Semiao Rodrigues Agosti, 1370
Cep 06833-300 Centro Log. Embu - SP

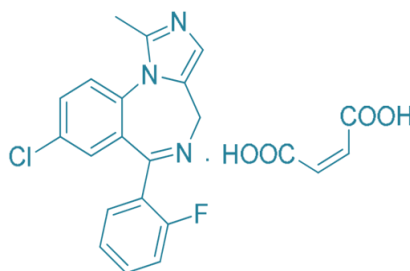
Fone 11 4785-5600
www.fagron.com.br

ANEXO F - Laudo Farmacológico do Midazolam

ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA

SUBSTÂNCIA: MALEATO DE MIDAZOLAM		Código do Produto: 19100032
NOME QUÍMICO: 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol[1,5-a] [1,4] benzodiazepine		
DCB: 05339		CAS: 59467-97-6
PM: 441,8	FM: $C_{18}H_{13}ClFN_3 \cdot C_4H_4O_4$	Procedimento Analítico: CQpa-A032

FORMULA ESTRUTURAL:



1. DESCRIÇÃO ¹	Pó cristalino branco a levemente amarelado
2. SOLUBILIDADE ¹	Solúvel em metanol e em solução de ácido clorídrico
3. IDENTIDADE ¹	Absorção em infravermelho
4. TEOR DE ÁGUA (%Peso) ¹	Máx. 0,50
5. PERDA POR SECAGEM (%Peso) ¹	Máx. 0,50
6. SUBSTÂNCIAS CORRELATAS TLC, (%Peso) ¹	Máx. 0,2
7. METAIS PESADOS (ppm) ¹	Máx. 20
8. APARÊNCIA DA SOLUÇÃO ¹	Límpida e Clara
9. TEOR (%Peso Base Anidra) ¹	98,5 - 101,5
10. RESÍDUO POR IGNIÇÃO (% Peso) ¹	Máximo 0,1
Referência:	
1. Desenvolvimento analítico elaborado pela Formil Química Ltda.	

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO:

O produto deve ser armazenado em local fresco, protegido da umidade e ao abrigo de luz. Manter a embalagem fechada.

**ANEXO G – 34º SBPqO - Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - 3º Lugar -
Categoria: Prêmio Myaki Issao - Menção Honrosa**



**34ª Reunião Anual da SBPqO
Sessão de Premiações
Campinas, 06 de setembro de 2017**

Prêmio Myaki Issao

Área 1.

1º Lugar: (PREMIADO) PI0273 - Potencial quimiotático da vitamina D3 sobre células tronco mesenquimais. Felipe Rochelle Usberti*, Diana Gabriela Soares, Taisa Nogueira Pansani, Fernanda Gonçalves Basso, Fernanda Balestrero Cassiano, Josimeri Hebling, Carlos Alberto de-Souza-Costa.

Menção Honrosa: PI0005 - Avaliação da progressão da periodontite experimental em ratas diabéticas tratadas com dose oncológica de zoledronato. Luy de Abreu-Costa*, João Martins de Mello-Neto, Luan Felipe Toro, Letícia Chaves Ferreira, Letícia Helena Theodoro, Valdir Gouveia Garcia, Juliano Milanezi de Almeida, Edilson Ervolino.



Menção Honrosa: PI0003 - O midazolam prolonga a analgesia preemptiva do ibuprofeno co-administrado à dexametasona em exodontias de terceiros molares inferiores. Muryllo Eduardo Sales dos Santos*, Janayna Gomes Paiva-oliveira, Luiz Augusto de Souza, Milena Fernandes Corrêa, Paulo Roberto Haidamus Oliveira Bastos, Danilo Mathias Zanello Guerisoli.

Área 2.

1º Lugar: (PREMIADO) PI0705 - Expressão do fenótipo odontoblástico em culturas celulares expostas ao cimento de aluminato de cálcio. Gabriela Grisote*, Janaina Tosta Gibin, Roger Rodrigo Fernandes, Ivone Regina de Oliveira, Yara Teresinha Correa Silva-Sousa, Karina Fittipaldi Bombonato Prado, Paulo Tambasco de Oliveira, Larissa Moreira Spinola de Castro-Raucci

ANEXO H - XXIV COBRAC - Congresso Brasileiro de Cirurgia Bucomaxilofacial - 4º Lugar - Categoria: Fórum Científico

Agradecemos e parabenizamos todos os autores de trabalhos científicos apresentados no XXIV COBRAC. Foi muito gratificante avaliar e assistir a tantos trabalhos de excelente qualidade. A Comissão de avaliadores teve a difícil missão de selecionar somente cinco classificados a concorrer à premiação.

Temos a satisfação de divulgar os cinco melhores trabalhos apresentados em cada categoria: Fórum Científico, Tema Livre Oral e Pôster. Para continuar a concorrer, os autores apresentadores destes trabalhos deverão comparecer a ARENA 4, no dia 09/09/2017 impreterivelmente às 8h:00min, horário de Brasília e apresentar-se a Comissão Julgadora. Além disso, estes trabalhos deverão ser reapresentados, pelo mesmo autor/apresentador, utilizando o mesmo arquivo já depositado no mídia desk para a primeira apresentação, no dia 09/09/2017, na Arena 4. Cada um dos Fórum Científicos terão 15 minutos de apresentação, os Temas Livres 10 minutos cada e os Pôsteres 5 minutos cada.

Trabalhos Classificados:

Fórum Científico

Giovana Maria Weckwerth	Correlação entre a modulação de dor e seu controle pelo ibuprofeno após exodontias de terceiros molares inferiores - dados parciais.
Rodinei Bucco	Análise microtomográfica e histomorfométrica da rhbmp-2 associada a biomateriais em defeitos críticos na calvária de ratos
Alann Thaffarelli Portilho De Souza	Terapia celular: formação óssea induzida por células-tronco mesenquimais ou osteoblastos
Wecklesley Leonardo De Assis Ximenes	A sedação consciente mínima prolonga a analgesia preemptiva do ibuprofeno associado à dexametasona em exodontias de terceiros molares inferiores
Nayana Oliveira Azevedo	Avanço bimaxilar, qual a estabilidade das vias aéreas a longo prazo? Avaliação de 5 anos

Temas Livres

Maysa Nogueira De Barros Melo	Reconstrução orbitária e impressão tridimensional: Relato de caso.
Tiago Nascimento De Moura	Enxerto ósseo, implantes dentários e avanço de maxila com Le Fort I em intervalos distintos, uma perspectiva previsível no tratamento de reabilitação total em maxila atrofica: Um relato de caso
Matheus Dantas De Araújo Barretto	Novo protocolo para planejamento de cirurgia ortognática, inteiramente virtual.
Murilo Quintão Dos Santos	Tratamento de hiperplasia de côndilo mandibular através de condilectomia alta realizada por meio de piezoeletric: relato de caso
Luide Michael Rodrigues França Marinho	Diagnóstico diferencial em neoplasias de glândulas salivares menores do palato: Relato de casos