

Natalia Pereira Ribeiro

**Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros
molares em função da administração do fitoterápico
“Passiflora incarnata”: Um estudo clínico controlado,
randomizado e triplo cego**

Araçatuba - SP
2023

Natália Pereira Ribeiro

**Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros
molares em função da administração do fitoterápico
“Passiflora incarnata”: Um estudo clínico controlado,
randomizado e triplo cego**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de Odontologia
de Araçatuba da Universidade Estadual
Paulista “Júlio Mesquita Filho – UNESP”,
como parte dos requisitos para a
graduação no curso de Odontologia.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez
Faverani

Araçatuba - SP
2023

Dedico este trabalho aos meus pais, Izabel de Jesus Pereira e Mauricio Ribeiro. Que são os maiores apoiadores desse sonho e estiveram ao meu lado por toda a minha vida. Vocês são responsáveis pela pessoa que sou hoje, e são a quem devo toda minha gratidão e amor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer **a Deus**, pois mesmo eu não conseguindo me dedicar a ele, tenho certeza de que ele sempre esteve me guiando e abençoando durante toda minha jornada, nos momentos de dificuldade, em todas as minhas vitórias e conquistas, e por me privilegiar de exercer essa profissão que tanto amo.

Sou grata **a minha família**, pelo apoio que sempre me deram durante toda minha vida, por acreditarem que eu seria capaz de superar todos os obstáculos que a vida me apresentou. Grata pela presença e amor, e quero que saibam que os esforços pela minha educação não foram em vão e valeram cada segundo.

A **Izabel de Jesus Pereira**, minha querida mãe, obrigada por sempre lutar para escolher o que era o melhor para nós, por nos fazer estudar ao máximo, sempre querendo o nosso melhor. Foi por essa sua autoridade, que suas três filhas entraram em faculdades públicas e renomadas. Muito obrigada por toda sua luta, amor e carinho, amo muito você!

Ao meu pai, **Mauricio Ribeiro**, obrigada por tudo que você fez e faz até hoje, sei que não deve ter sido fácil trabalhar dia e noite para conseguir colocar as três em boas escolas, e no final, em boas faculdades. Quero que você tenha muito orgulho de mim, assim como eu tenho de você. Muito obrigada por todo seu esforço e amor, amo muito você!

Ao meu **orientador Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani**, meu exemplo de profissional, pessoa com a qual tive a oportunidade de conviver ao longo desses anos da graduação, que me incentivou e dedicou seu tempo escasso ao meu projeto de pesquisa, obrigada por sempre estar presente para me indicar a direção correta a tomar. Tenho muito respeito e admiração, tanto profissionalmente quanto pessoalmente, sempre cheio de carinho e preocupação com todos ao seu redor. Saiba que o senhor é meu exemplo, e que foi um prazer fazer parte desse time! Que Deus te abençoe muito na sua vida professor!

A **Prof. Dr. Aline Satie Takamiya**, uma professora por quem tenho muito carinho e admiração desde que nos conhecemos no COB. Obrigada por sempre demonstrar preocupação com o nosso aprendizado, tanto teórico quanto clínico, sendo de extrema importância para nossa formação. Obrigada também, por me dar a oportunidade de continuar atendendo os pacientes do COB, pois sinto que aprendo mais, a cada atendimento. Também é muito bom encontrar a senhora na disciplina de

Clínica Integrada, obrigada pelos conselhos e pela paciência que guiam meu aprendizado. É uma honra contar com você como minha banca avaliadora, muito obrigada Prof!

Ao **Dr. Tiburtino José de Lima Neto**, pessoa excepcional, que me ajudou mais do que imagina, foram tantas vezes observando você trabalhar, que me sinto muito mais confiante de fazer cirurgias, ou até mesmo conversar com os pacientes. Tenho muita admiração por você, e acredito que você ainda vá muito longe, com o sucesso sempre te acompanhando. Tenho muita gratidão a você, pois este trabalho não seria possível sem sua ajuda, muito obrigada por eu poder contar com você como parte da minha banca.

A todos os ICs do grupo de pesquisa, **Gabi, Mileni, Gustavo, Elô, Lari, Iago, Rafa, Letycia**, que foi onde conheci pessoas incríveis e muito competentes, que me ajudaram em diversos momentos, tanto das pesquisas, quanto da vida, e hoje, eu tenho a grande honra de considerar vocês meus amigos. Obrigada por transformar uma coisa séria e importante, em algo leve e tranquilo de realizar. A todos os pós-graduandos, Tiburtino, João Matheus, Stéfany, Eduardo, Mirela, Bárbara, Anderson, Monique, agradeço por cada oportunidade que me deram de aprender com vocês, obrigada por toda a ajuda, desejo muito sucesso na vida de vocês!!

Aos meus grandes amigos/as, **Mariane Aparecida, Amanda Costa, Letícia Espicalquis, Ícaro Menezes**, vocês não fazem ideia do quanto foram importantes durante minha jornada. Obrigada por passarem por todas as situações e momentos difíceis comigo, com certeza vocês tornaram tudo mais leve, pois eu sei que posso contar com vocês. Obrigada por toda a amizade, companheirismo e risadas, espero levar vocês para minha vida!

Ao **Victor Perinazzo Sachi**, você esteve ao meu lado desde a primeira semana em Araçatuba, foi na faculdade, na iniciação científica, no COB e muitos outros lugares. Passei por muitos momentos difíceis durante os anos, mas você sempre esteve lá para me escutar, me ajudar e me levantar novamente. Com você eu tive a oportunidade de compartilhar inúmeras experiências, e que ainda venham muitas outras pela frente. Além de namorado, se tornou meu melhor amigo e companheiro, e foi lindo acompanhar seu crescimento por toda nossa jornada! Obrigada pela parceria, paciência, amizade e amor, e que ainda venham muitos anos juntos pela frente. Te amo!

À **CNPq/PIBIC** pela concessão de minha primeira bolsa de iniciação científica (Processo: 4031/2021-4), impulsionando o meu interesse na ciência, fiquei muito feliz e agradecida por saber que fui agraciada com esse auxílio.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA** instituição da qual tenho muito orgulho de fazer parte, e carregarei em meu peito durante toda a minha vida profissional, que permitiu seguir um caminho de muito aprendizado técnico-científico com uma excelente estrutura que fornece à todos os alunos, com laboratórios pré-clínicos e as clínicas multidisciplinares muito completas, que permitem a formação de grande profissionais, além de contar com um corpo docente de muita experiência e funcionários muito dedicados e atenciosos, sempre dispostos a auxiliar e ajudar no aprendizado e formação profissional de todos os alunos. Deixo a todos os professores, funcionários, técnicos desta faculdade, a instituição em si, meus votos de eterna gratidão e carinho!

“Não deixem que lhe façam pensar que você não é capaz de fazer algo porque essa pessoa não consegue fazer. Se você deseja alguma coisa, se quer realmente, lute por isso e ponto final.”

A procura da Felicidade

RIBEIRO, N. P. **Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares em função da administração do fitoterápico “Passiflora incarnata”**: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego. 2023. 54 f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho do fitoterápico *Passiflora Incarnata* no controle do nível de ansiedade durante exodontias de terceiros molares comparado com um controle positivo (Midazolam 7,5 mg) e um controle negativo (placebo). Para verificar esse desempenho, três métodos de avaliação foram utilizados (questionários, análise fisiológica e bioquímica). Foram selecionados 30 pacientes, entre 16 e 35 anos, de ambos os sexos, sem alterações locais ou sistêmicas, com indicação de exodontia de terceiros molares. A amostra total foi dividida em 3 grupos (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID) e Passiflora (PAS). Os pacientes foram medicados 30 minutos antes da cirurgia e os questionários foram aplicados no pré e pós-operatório de acordo com escalas de ansiedade: Corah, MDAS e HAD. Além disso, foram submetidos a mensuração pré, trans e pós-operatória de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e saturação sanguínea de oxigênio (SpO2). Foi feito também a coleta da saliva no período pré e pós-operatório e as amostras coletadas foram destinadas para a avaliação do nível de cortisol e α -amilase. Os dados foram submetidos à análise estatística, com nível de significância de 5%. Foi possível observar, que os questionários não mostraram diferença estatística entre os grupos, assim como a análise dos dados fisiológicos da FC, PA sistólica e SpO2 ($p>0,05$). Porém, na PA diastólica, o grupo PAS se apresentou mais elevado em comparação aos demais, com diferença estatística entre MID e PAS, enquanto que o grupo MID obteve menores valores em relação aos demais ($p<0,05$). Portanto, conclui-se que a Passiflora Incarnata se mostrou segura e eficaz para reduzir o estresse e a ansiedade em exodontias de terceiros molares.

Palavras-chave: Passiflora, Ansiedade, Terceiro Molar.

RIBEIRO, N. P. **Analysis of the level of anxiety in third molar surgery due to the administration of the herbal medicine “Passiflora incarnata”: A controlled, randomized and triple blind clinical study.** 2023. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the performance of the herbal medicine *Passiflora Incarnata* in controlling the level of anxiety during third molar extractions compared with a positive control (Midazolam 7.5 mg) and a negative control (placebo). To verify this performance, three evaluation methods were used (questionnaires, physiological and biochemical analysis). Thirty patients, between 16 and 35 years old, of both sexes, without local or systemic alterations, with indication for third molar extraction, were selected. The total sample was divided into 3 groups (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID) and *Passiflora* (PAS). Patients were medicated 30 minutes before surgery and questionnaires were applied pre- and postoperatively according to anxiety scales: Corah, MDAS and HAD. In addition, they were submitted to pre, trans and postoperative measurement of heart rate (HR), blood pressure (BP) and blood oxygen saturation (SpO₂). Saliva was also collected in the pre- and post-operative period and the collected samples were used to assess the level of cortisol and α -amylase. Data were submitted to statistical analysis, with a significance level of 5%. It was possible to observe that the questionnaires did not show statistical difference between the groups, as well as the analysis of the physiological data of HR, systolic BP and SpO₂ ($p>0.05$). However, in diastolic BP, the SBP group was higher compared to the others, with a statistical difference between MID and SBP, while the MID group had lower values compared to the others ($p<0.05$). Therefore, it is concluded that *Passiflora Incarnata* proved to be safe and effective to reduce stress and anxiety in third molar extractions.

Keywords: *Passiflora*, Anxiety, Third Molar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).	16
Figura 2 – Fluxograma da sequência dos procedimentos.	18
Figura 3 –Envelope dos sorteios com os grupos identificados.	19
Figura 4 – Analgésicos separados em grau cirúrgico sem identificação.	19
Figura 5 – Algumas fotos dos passos cirúrgicos, mesa clínica, assepsia extra bucal, anestesia, incisão, descolamento mucoperiostal, separação dos fragmentos dentários após odontosecção, irrigação do alvéolo com soro.	20
Figura 6 – Fluxograma do momento da aplicação dos questionários.	22
Figura 7 – Modelo do Questionários Corah.	23
Figura 8 – Modelo do Questionários HAD.	24
Figura 9 – Modelo do Questionários MDAS.	25
Figura 10 – Fluxograma da coleta da saliva.	26
Figura 11 – Separação do sobrenadante com pipeta.	27
Figura 12 – Kit da amilase, processamento das amostras, banho maria em 37 das amostras e espectrofotômetro.	28
Figura 13 – Processamento das amostras para a análise da proteína salivar.	28
Figura 14 – Placa de vidro com os reagentes e resultado após a leitura.	29
Figura 15 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.	29
Figura 16 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Representação gráfica do Score do questionário Corah. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). 31

Gráfico 2 – Representação gráfica do Score do questionário HAD, separado em Ansiedade (Esquerda) e Depressão (Direita). Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). 32

Gráfico 3 – Representação gráfica do Score do questionário MDAS. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos ($P>0,05$). 33

Gráfico 4 Representação gráfica da concentração de cortisol presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Observou-se diferença estatística entre Pré e Pós do grupo MID e do grupo PAS ($P<0,05$)*. No tempo PÓS houve diferença estatística entre o grupo PLA vs MID, e PLA vs PAS ($P<0,05$), MID vs PAS não obtiveram diferença estatística ($P>0,05$). Portanto o resultado no tempo PÓS pode ser representado por $PLA>MID=PAS$. 34

Gráfico 5 – Representação gráfica da concentração de amilase presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Foi observado diferença estatística no tempo PÓS entre o grupo PAS vs MID. Portanto o resultado no tempo PÓS pode ser representado por $PAS=MID=PLA$. 35

Gráfico 6 – Representação gráfica do Fluxo Salivar. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Observou-se que o grupo MID, PLA e PAS obtiveram diferença estatística no fator tempo PRÉ vs PÓS ($P<0,05$). 36

Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores da FC. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos($P>0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como $MID=PLA=PAS$. 37

Gráfico 8 – Representação gráfica dos valores PA sis. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($P>0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como $MID=PLA=PAS$. 39

Gráfico 9 – Representação gráfica dos valores PAdia. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Foi observado diferença estatística ($P<0,05$) entre MID vs PAS no tempo Anestesia*. 40

Gráfico 10 – Representação gráfica dos valores SpO₂. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Não houve diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$). 42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 Declaração de Ética	16
3.2 Tamanho da amostra	17
3.3 Procedimentos de pesquisa / protocolo farmacológico	18
3.4 Procedimento cirúrgico	20
3.5. Fase pós-operatória	21
3.6. Aplicação dos questionários.....	21
3.7 Coleta e processamento da saliva.....	26
3.7. Análises Bioquímicas	27
3.8. Análises fisiológicas.....	29
3.9 Análise Estatística.....	30
4 RESULTADOS	31
4.1 Questionários	31
4.2 Bioquímica.....	33
4.3 Dados fisiológicos.....	36
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO

A ida ao cirurgião dentista pode causar em algumas pessoas uma expectativa aumentada sobre alguns procedimentos odontológicos, devido ao medo relacionado às experiências anteriores. Segundo Humphris, a ansiedade criada se dá por conta de uma construção psicológica aversiva devido a um evento específico ou a uma experiência passada, o qual leva um tempo para ser esquecida ¹. Com isso nomeamos de ansiedade odontológica, definida como um medo anormal ou temor de atendimentos odontológicos, podendo gerar efeitos fisiológicos, cognitivos e comportamentais ².

Uma pesquisa relata que 58% de 6000 pessoas entrevistadas adiaram o tratamento odontológico em função ao medo da visita ao dentista ³. Um dos procedimentos que mais causam essa ansiedade são as exodontias. Estão entre os cinco procedimentos que são mais temidos no meio odontológico ⁴.

As exodontias de terceiros molares são um dos procedimentos mais comuns no dia-a-dia clínico de cirurgiões dentistas e maxilofaciais, devido à possíveis infecções, cáries, doenças periodontais e indicação ortodônticas ^{5,6}. Esses procedimentos por serem invasivos, complexos e demandarem um tempo para a recuperação, gera uma expectativa negativa, sendo aumentado pelo fato de o paciente estar perdendo um elemento dentário ⁷.

As formas de se medir o grau de ansiedade nos pacientes que podem ser usadas no atendimento clínico são principalmente os questionários formalizados, dando uma análise subjetiva para o cirurgião dentista ⁸. Alguns dos mais utilizados são o “Modified Dental Anxiety Scale” (MDAS), escala de CORAH, e o HAD, que são usados em âmbito hospitalar ^{9, 10, 11}. Porém essas escalas apresentam algumas limitações, os quais não levam em consideração o estado psicológico do paciente e não focam em nenhum tratamento específico, sendo empregados nos procedimentos odontológicos em geral ^{12, 13}.

A ansiedade pode ser identificada na maioria dos pacientes que procuram atendimento odontológico, observando o comportamento e reconhecendo sinais fisiológicos de ansiedade, como dilatação pupilar, palidez, sudorese excessiva, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, tremores, tontura, boca seca, fraqueza e dificuldade para respirar. A análise dos dados fisiológicos para a

mensuração do nível de ansiedade dos pacientes também pode ser utilizada, pode-se fazer uso da avaliação da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂). Além das análises bioquímicas a partir da coleta de amostras de saliva, para a quantificação de hormônios adrenocorticoides, serotonina e cortisol ^{13,14}.

Uma alternativa para contornar os efeitos dessa ansiedade são os benzodiazepínicos, pois podem gerar uma sedação consciente e causam um efeito ansiolítico, pela depressão no sistema nervoso central ¹⁵. O mais utilizado nestas situações é o midazolam, porém apesar de sua baixa toxicidade, os pacientes podem apresentar reações adversas, como erupção cutânea, náusea ou dor de cabeça, portanto, outras alternativas para se obter um controle do estresse vem sendo pesquisadas, como os fitoterápicos ¹⁶.

A *Passiflora incarnata*, conhecida também como “Flor do Maracujá”, é utilizada para o tratamento de crises nervosas, neuralgias e também no tratamento da ansiedade ^{17, 18}. Além de menor custo, a fitoterapia apresenta menor risco de efeitos colaterais e dependência. Esse fitoterápico vem sendo bastante utilizado em casos em que o uso de benzodiazepínicos são contraindicados, seja por alergia ou por interações medicamentosas ¹⁹.

Apesar do uso recorrente da *Passiflora incarnata* no consultório odontológico ^{20, 21}, não existe qualquer consenso na literatura pela falta de estudos clínicos bem controlados, comprovando a sua eficácia no controle da ansiedade odontológica.

2 OBJETIVOS

Avaliar o desempenho do fitoterápico *Passiflora Incarnata* no controle da ansiedade odontológica em procedimentos de exodontias de terceiros molares, com o uso de controles positivo (Midazolam) e negativos (placebo), por meio da utilização de questionários, análises fisiológicas e bioquímicas para mensuração do nível da ansiedade.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Declaração de Ética

A pesquisa foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa por meio do cadastrado na Plataforma Brasil (053966/2021). Os pacientes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Figura 1), que foi elaborado com base nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96), em que os participantes receberam as informações relacionadas a pesquisa, bem como seus objetivos, benefícios e riscos aos quais foram expostos. Ao final, os pacientes em concordância, assinaram o termo.

Figura 1 – Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Título da Pesquisa: Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de <u>Zolpidem</u> e da Passiflora <u>incarnata</u>. Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego Nome do Pesquisador: Victor Perinazzo Sachi Nome do Pesquisador: <u>Tibúrcio</u> José de Lima Neto Nome do Orientador: Prof. Leonardo Perez <u>Eaveran</u> Natureza da pesquisa: o (a) Sr (a), está sendo convidado a participar dessa pesquisa que tem por finalidade avaliar o nível de ansiedade dos pacientes devido ao procedimento de exodontia sobre o uso de medicamentos que irão modular essa ansiedade. Participantes da pesquisa: essa pesquisa será realizada em pacientes maiores de 16 anos, que necessitam extrair os terceiros molares, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, Unesp, em um total de 60 pacientes. Envolvimento na pesquisa: ao participar desta pesquisa o(a) sr(a) permitirá que o pesquisador lhe faça perguntas sobre ansiedade odontológica e use as respostas para tabulação e análise dos dados junto ao questionário dos outros participantes. O(a) sr(a) tem total liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa. Sobre as entrevistas: as entrevistas serão realizadas da seguinte maneira: o pesquisador irá perguntar ao sr. (a) sobre ansiedade odontológica e anotar as respostas nos questionários pré-elaborados. Riscos e desconforto: Os riscos com essa pesquisa são mínimos, devido a possibilidade de gerar um desconforto ao responder as perguntas, porém, essa pesquisa não infringe as normas legais e éticas. O (a) sr. (a) pode se sentir desconfortável em responder alguma pergunta, mas tem total liberdade para não responder ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento. Acidentes por conta do efeito hipnótico causado pelo <u>Zolpidem</u>. Efeitos adversos que o medicamento venha causar aos pacientes ou algum efeito adverso causado pelo princípio ativo da passiflora e Acidentes no percurso do deslocamento até o local da realização dos procedimentos. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. Confidencialidade: todas as informações coletadas nesta pesquisa são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e seu orientador (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento de sua identidade e nos	comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa. Benefícios: ao participar desta pesquisa o(a) sr(a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes sobre o controle da ansiedade odontológica gerada por procedimentos cirúrgicos, por meio de medicamentos, de forma que iremos obter um efeito hipnótico para controle da ansiedade semelhante ou superior ao medicamento controle (<u>midazolam</u>), que não cause os efeitos de dependência e a depressão respiratória causada pelos benzodiazepínicos. O conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa permitir que os pacientes tenham menos desconforto nas cirurgias e recuperação cirúrgica, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior. Pagamento: o (a) sr(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi via deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo. Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito. Consentimento Livre e Esclarecido Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. _____ Nome do Participante da Pesquisa _____ Assinatura do Participante da Pesquisa _____ Assinatura do Pesquisador _____ Assinatura do Orientador Pesquisador: Victor Perinazzo Sachi - Tel: 17 997486848 Pesquisador: <u>Tibúrcio</u> José de Lima Neto - Tel: 83 9944-7895 Orientador: Prof. Leonardo Perez <u>Eaveran</u> - Tel: 18 981277610 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Prof. Dr. <u>Aldineux</u> Alves Pesqueira Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Cristiane Duque Telefone do Comitê: (18) 3636-3234 E-mail: cep@foa.unesp.br
--	--

Fonte: Elaborada pelo autor

3.2 Tamanho da amostra

Foram selecionados 30 pacientes saudáveis, entre 16 e 35 anos, de ambos os sexos, e atendidos nas clínicas do departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

O cálculo do poder de teste (Power Test) por meio do programa estatístico Sigma Plot 12.0 (Exakt graph and Data analysis, San Jose, CA, USA) foi utilizado para definição do número da amostra ²². Utilizando a diferença de média na ordem de 5,5 e desvio padrão ^{1,10}, em que foi estabelecido um nível de significância de 95%, resultando um total de 7 indivíduos por grupo, porém devido a possibilidade de perda de pacientes ao decorrer do estudo, foi adotado um total de 10 indivíduos por grupo com intuito de obter-se uma análise de maior significância, com base nos artigos da área encontrados na literatura ^{22, 23, 24, 25}.

Para a seleção dos pacientes, foram aceitos os participantes que corresponderam aos critérios de inclusão determinados por meio de anamnese, exame clínico e radiográfico ^{5, 14, 18, 19}:

- a) Terem entre 16 a 35 anos de idade;
- b) Pacientes em condições de saúde sistêmica e local favoráveis;
- c) Pacientes com indicação de extração dos terceiros molares, com ao menos 2/3 de raiz formada, na posição A ou B e classificação I ou II de Pell & Gregory ²⁰;

Já os critérios de exclusão de pacientes, obtidos pela anamnese, exame clínico e radiográfico ^{5, 11, 14} são:

- a) Terceiros molares mandibulares em posição C e classificação III de Pell & Gregory;
- b) Presença de manifestações locais como pericoronarite, cistos e tumores associados ou não ao terceiro molar, presença de infecção, trauma ou doença periodontal;
- c) Pacientes com doença sistêmica que atrapalhe no resultado do procedimento ou contraindique o uso dos fármacos presentes no estudo;
- d) Histórico de hipersensibilidade a fármacos presentes no estudo, e a produtos utilizados no procedimento cirúrgico, tais como: solução de

digluconato de clorexidina 0,12%, solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, e solução de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000;

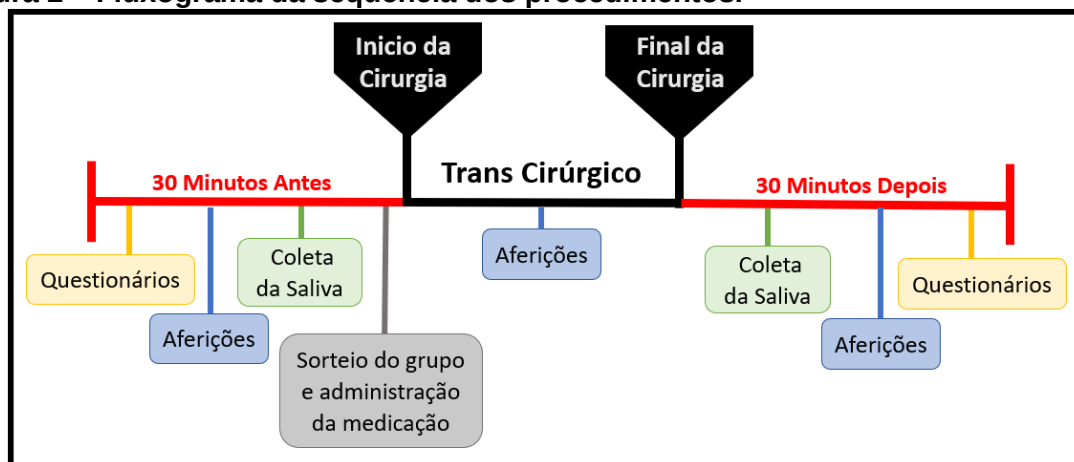
e) Mulheres que estejam no período menstrual, gestacional ou em amamentação durante o período do estudo;

f) Pacientes que utilizam medicamentos para o controle de doenças psiquiátricas, ou que estejam sob uso de medicação que interfira nas análises (corticosteroides, estrógenos e andrógenos).

3.3 Procedimentos de pesquisa / protocolo farmacológico

Após o processo de seleção, os indivíduos foram divididos em 3 grupos de 10 pessoas de acordo com a medicação pré-operatória selecionada ^{14, 17, 21}. Os grupos foram divididos em: 1 - PLA (Placebo), 2 - MID (7,5 mg de midazolam), 3 – PAS (260 mg de Passiflora incarnata). A escolha da dose do midazolam foi baseada na literatura, que demonstrou que essa dose tem como resultado um efeito ansiolítico significativo, além de estar distante da dose máxima, que seria 20 mg ^{19, 26}. Todas as medicações foram prescritas 30 minutos antes dos procedimentos cirúrgicos para não interferir na fidedignidade dos questionários (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma da sequência dos procedimentos.

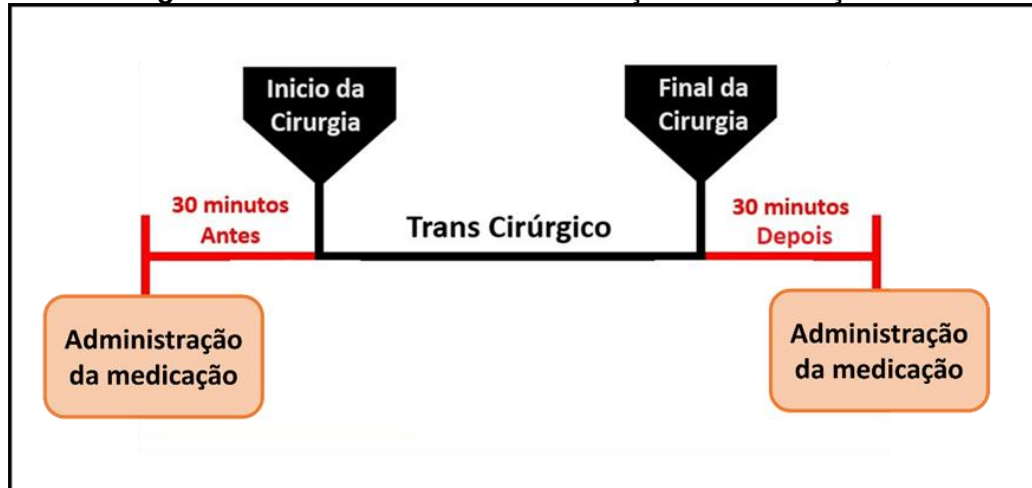


Fonte: Elaborada pelo autor

As medicações foram administradas com 30 minutos de antecedência do procedimento cirúrgico, com a finalidade de não interferência no resultado dos questionários (Figura 3). Em todas as exodontias foi realizada um protocolo cirúrgico de osteotomia e odontosecção, necessária para remoção do dente. Por se tratar de um estudo triplo cego, foi necessária a participação de um quarto participante, que

ficou responsável pelo sorteio da medicação que foi utilizada, pois o cirurgião dentista, o paciente e o pesquisador que realizou as análises, não souberam qual medicamento foi utilizado, com a finalidade de evitar interferência no resultado.

Figura 3 – Fluxograma do momento da administração da medicação.



Fonte: Elaborada pelo autor

O paciente recebeu as orientações pós-cirúrgicas e 12 comprimidos de paracetamol 750 mg, envelopados em grau cirúrgico, sem a identificação dos mesmos (Figura 4). Em casos de alergia, a dipirona 1g foi prescrita. O paciente foi orientado a preencher uma ficha com o primeiro horário da ingestão dos analgésicos após o fim da cirurgia e a quantidade de analgésicos utilizados (número de analgésicos de resgate), caso fosse necessário. Além do analgésico, também foi prescrita a amoxicilina 500 mg de 8/8 horas por 7 dias, ou em casos de alergia, a prescrição de clindamicina 300 mg.

Figura 4 – Analgésicos separados em grau cirúrgico sem identificação.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4 Procedimento cirúrgico

Foram realizadas as exodontias de terceiros molares sempre com o mesmo operador e auxiliar, seguindo sempre um protocolo cirúrgico em todos procedimentos (Figura 5).

Figura 5 – Fotos do protocolo cirúrgico, mesa clínica, assepsia extra bucal, anestesia, incisão, descolamento mucoperiostal, separação dos fragmentos dentários após odontosecção, irrigação do alvéolo com soro.



Fonte: Elaborada pelo autor

Iniciou-se com a antisepsia extrabucal com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, e intrabucal com digluconato de clorexidina a 0,12% através de bochechos realizados pelo paciente por um período de 60 segundos. Na sequência foi realizada anestesia regional dos nervos alveolar inferior, bucal e lingual, com cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre®, DFL – Brasil).

Foi realizada incisão muco periostal linear triangular, para o acesso ao dente, com uma lâmina de bisturi número 15, expondo a região distal do 2º molar inferior, associando também uma relaxante na região mesial do 2º molar, localizada na vestibular. Com uma caneta de alta rotação e utilização de uma broca 702 foi feita a osteotomia, sempre na presença de irrigação intensa de soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril.

Para a extração do elemento dental, foram utilizados extratores curvos e retos. Uma cureta de Lucas foi utilizada para a inspeção do alvéolo dentário, remoção do restante do folículo pericoronário e pedaços soltos de espículas ósseas. Em seguida foi realizada irrigação copiosa do alvéolo com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril. Por fim as suturas foram feitas com fio de nylon 5.0.

Todas as cirurgias aconteceram no período matutino (entre 8 e 11 horas da manhã), com intuito de evitar interferência da variação diurna dos níveis de cortisol. O local das cirurgias foram sempre os mesmos, uma clínica climatizada nas dependências da Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Pacientes que possuíam os quatros terceiros molares, foram marcados para realizar as cirurgias unilateralmente com um intervalo mínimo entre os procedimentos de 21 dias^{32, 33}.

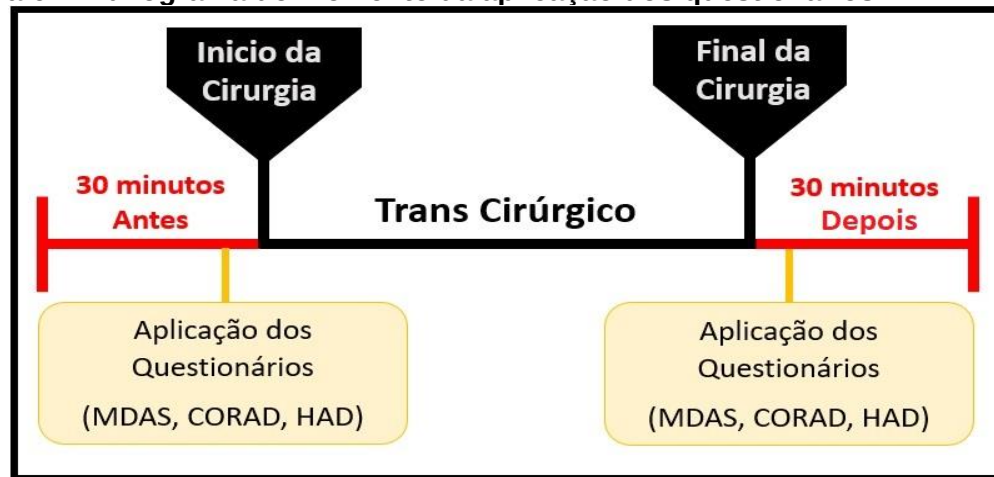
3.5. Fase pós-operatória

Após o término da cirurgia, os pacientes receberam as orientações e cuidados pós-cirúrgicos, como: alimentação pastosa, líquida e fria, evitar exposição ao sol, calor, não realizar esforço físico e não cuspir pelo menos nas primeiras 48 horas, além de evitar realizar bochecho nas primeiras 24 horas. Além disso, foi orientado a realização de aplicação de gelo no local por um período de 24 a 48 horas, a cada 1 hora num intervalo de 10 minutos entre as aplicações. Os pacientes que apresentaram alguma complicação pós-cirúrgica, foram tratados, acompanhados e depois foram excluídos das análises da pesquisa.

3.6. Aplicação dos questionários

Os questionários foram aplicados nos 30 minutos que antecedem a cirurgia, sem a interferência da medicação administrada, e 30 minutos após o término do procedimento (Figura 6). Os questionários utilizados foram a escala de Corah (Figura 7), escala HAD (Figura 8) e o MDAS (Figura 9), e tiveram como objetivo avaliar o nível de ansiedade do paciente em diferentes períodos do procedimento^{14, 19}.

Figura 6 – Fluxograma do momento da aplicação dos questionários.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 7 – Modelo do Questionários Corah

Corah – Numero Paciente: _____ Grupo: _____
-Marque "X" nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.
Se você tivesse que ir ao dentista 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 dormir direito.
Quando se encontra na sala de espera do ambulatório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente? 1. Tranquilo, 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.
Quando você se encontra na cadeira do dentista aguardando que ele inicie os procedimentos de anestesia local, como se sente? 1. Tranquilo, 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.
Você está na cadeira do dentista, já anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para iniciar o procedimento, como se sente? 1. Tranquilo, 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.

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 8 – Modelo do Questionários HAD

HAD – Numero Paciente: _____ Grupo: _____			
-Marque "X" nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.			
1. Eu me sinto tensa (o) ou contrainda (o):			
() a maior parte do tempo[3]	() boa parte do tempo[2]	() de vez em quando[1]	() nunca [0]
2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:			
() sim, do mesmo jeito que antes [0]	() não tanto quanto antes [1]	() só um pouco [2]	() já não consigo ter prazer em nada [3]
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer			
() sim, de jeito muito forte [3]	() sim, mas não tão forte [2]	() um pouco, mas isso não me preocupa [1]	() não sinto nada disso[1]
4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas			
() do mesmo jeito que antes[0]	() atualmente um pouco menos[1]	() atualmente bem menos[2]	() não consigo mais[3]
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações			
() a maior parte do tempo[3]	() boa parte do tempo[2]	() de vez em quando[1]	() raramente[0]
6. Eu me sinto alegre			
() nunca[3]	() poucas vezes[2]	() muitas vezes[1]	() a maior parte do tempo[0]
7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:			
() sim, quase sempre[0]	() muitas vezes[1]	() poucas vezes[2]	() nunca[3]
8. Eu estou lenta (o) para pensar e fazer coisas:			
() quase sempre[3]	() muitas vezes[2]	() poucas vezes[1]	() nunca[0]
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:			
() nunca[0]	() de vez em quando[1]	() muitas vezes[2]	() quase sempre[3]
10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:			
() completamente[3]	() não estou mais me cuidando como eu deveria[2]	() talvez não tanto quanto antes[1]	() me cuido do mesmo jeito que antes[0]
11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:			
() sim, demais[3]	() bastante[2]	() um pouco[1]	() não me sinto assim[0]
12. Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir			
() do mesmo jeito que antes[0]	() um pouco menos que antes[1]	() bem menos do que antes[2]	() quase nunca[3]
13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:			
() a quase todo momento[3]	() várias vezes[2]	() de vez em quando[1]	() não senti isso[0]
14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:			
() quase sempre[0]	() várias vezes[1]	() poucas vezes[2]	() quase nunca[3]
A: _____ D: _____			

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 9 – Modelo do Questionários MDAS

MDAS – Numero Paciente:_____ Grupo:_____
-Marque "X" nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.
Se você tiver que ir ao dentista amanhã, como se sentiria? 1. Eu estaria esperando uma experiencia razoavelmente agradável. 2. Eu não me importaria. 3. Eu me sentiria ligeiramente desconfortável. 4. Eu acho que eu me sentiria desconfortável e teria dor. 5. Eu estaria com muito medo do que o dentista me faria.
Quando você está esperando na sala de espera do dentista, como você se sente? 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começa a suar ou começo a me sentir mal.
Quando você está na cadeira do dentista esperando o dentista preparar o motor para trabalhar nos seus dentes, como você se sentiria? 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começo a suar ou começo a me sentir mal.
Você está na cadeira odontológica. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para raspar seus dentes (perto da gengiva), como você se sente? 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começa a suar ou começo a sentir mal.
Se você estivesse prestes a receber uma injeção de anestésico na gengiva, em dente superior posterior, como você se sentiria? 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começo a suar ou começo a me sentir mal.

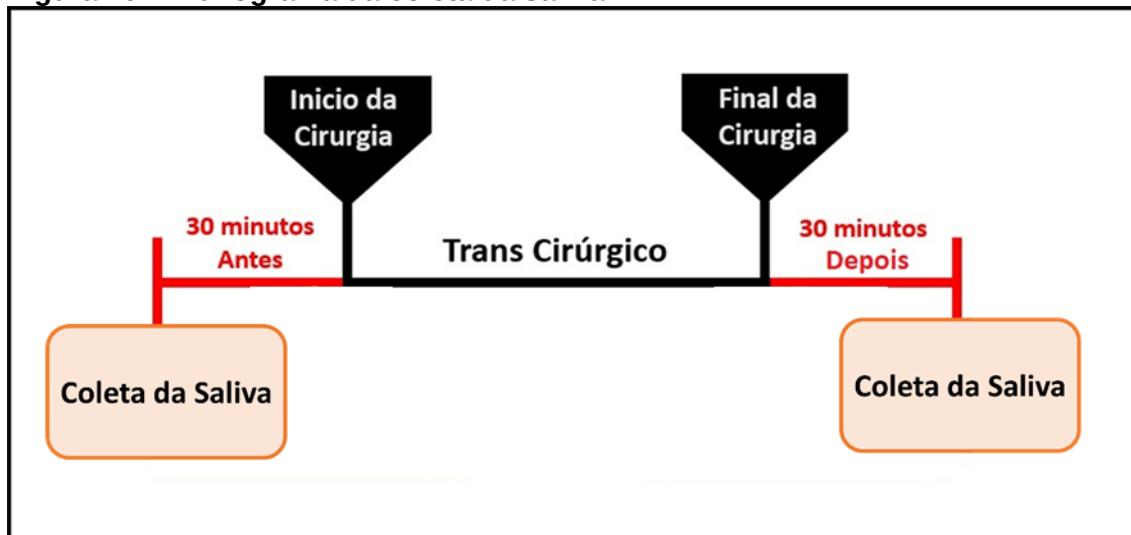
Fonte: Elaborada pelo autor

3.7 Coleta e processamento da saliva

A saliva coletada para a análise foi a saliva não estimulada, por meio do protocolo de Santos et al ²⁷. Os pacientes receberam orientações para não escovarem os dentes, não ingerirem nenhum tipo de bebida ou alimento nas duas horas que antecedam à cirurgia, para evitar interferência no resultado da análise. Também foi orientado para que o paciente enxague a boca com água antes da coleta e que o paciente expectore a cada 60 segundos, a primeira expectoração de saliva sempre foi descartada. Foram coletadas de 5 a 8ml de saliva não estimulada nos 30 minutos antes do procedimento cirúrgico e, no fim do procedimento, após o intervalo de 30 minutos (Figura 10). As amostras com presença de sangue foram descartadas.

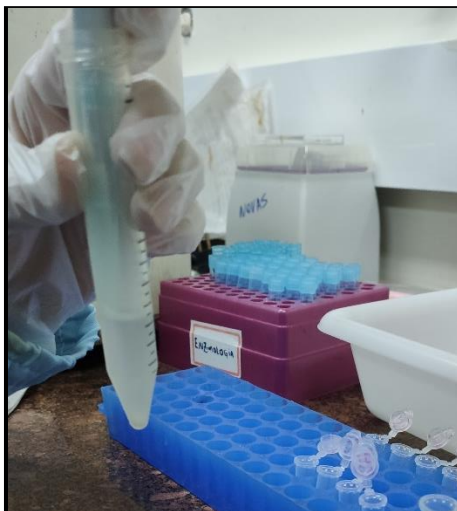
Os tubos com saliva foram armazenados em caixas com gelo até o armazenamento adequado no laboratório. Em seguida as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, na temperatura de 4 °C e posteriormente o material coletado foi separado do sobrenadante com o auxílio de uma pipeta em alíquotas e armazenados no freezer a -80 °C (Fig. 11).

Figura 10 – Fluxograma da coleta da saliva.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 11 – Separação do sobrenadante com pipeta.



Fonte: Elaborada pelo autor

3.7. Análises Bioquímicas

A quantificação do hormônio cortisol foi analisado em um laboratório terceirizado, utilizando a técnica de eletroquimioluminescência, tendo como resultados expressos em $\mu\text{g/dL}$.

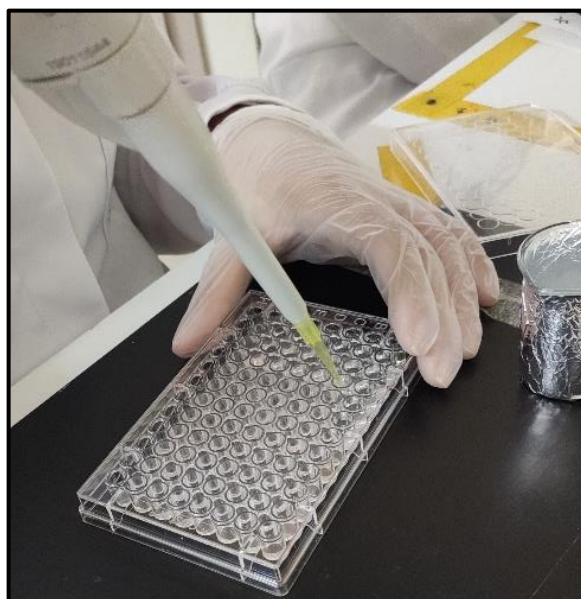
A enzima α -amilase será quantificada por meio do método de Caraway (29, 30), utilizando um kit de Amilase (Labtest Diagnóstica S.A.), em que os processos serão fornecidos pelo fabricante (Figura 12), o qual busca a hidrólise do polissacarídeo presente na mistura de amido solúvel 0,04 % (m/v) em tampão fosfato (pH 7,0) e da saliva, onde foi incubado a 37 °C por 7,5 minutos. Após esse processo foi adicionado uma alíquota da solução de iodato de potássio, iodeto de potássio e ácido clorídrico para ocorrer uma reação. Por fim a absorbância dessa solução foi feita em um comprimento de onda de 660 nm (Figura 13 e 14).

Figura 12 – Kit da amilase, processamento das amostras, banho maria em 37 das amostras e espectrofotômetro.



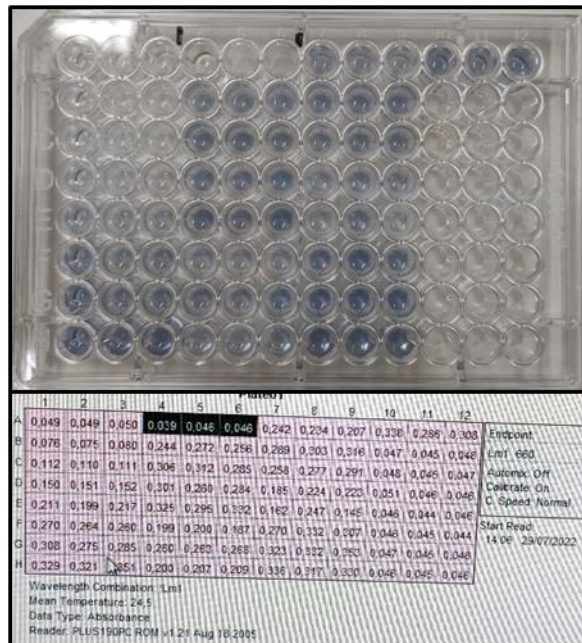
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 13 – Processamento das amostras para a análise da proteína salivar.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 14 – Placa de vidro com os reagentes e resultado após a leitura.

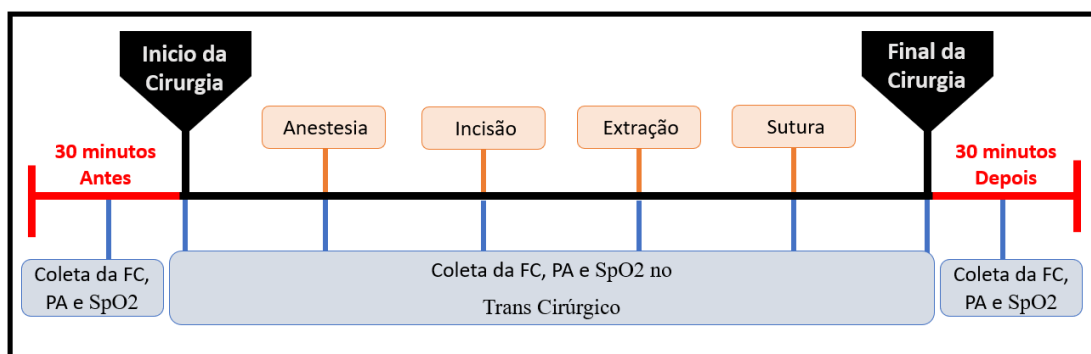


Fonte: Elaborada pelo autor

3.8. Análises fisiológicas

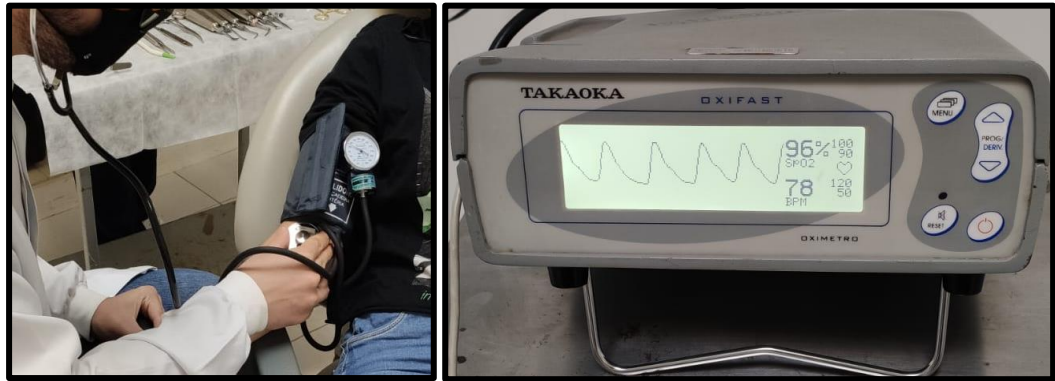
As medidas fisiológicas (Frequência Cardíaca, Pressão Arterial e Saturação Sanguínea de Oxigênio) foram coletadas nos 30 minutos que antecedem o procedimento (pré operatório), no transcorrer do procedimento (nos tempos: início do procedimento, anestesia, incisão, extração, sutura e final do procedimento), e nos 30 minutos após o término da cirurgia (pós operatório) (Figura 15). Os instrumentos para a medição da PA, foram o esfigmomanômetro e o estetoscópio, já a FC e a SpO2 foram medidas pelo oxímetro (Figura 16).

Figura 15 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 16 – Aferição dos dados fisiológicos da PA, FC e SpO2.



Fonte: Elaborada pelo autor

3.9 Análise Estatística

Para a análise estatística dos dados, o presente estudo utilizou o programa Sigmaplost 12.0 (Exakt Graphs and Data ananalysis, San Jose, CA, USA). Os valores obtidos das análises quantitativas foram submetidos teste Anova-2 fatores (grupo vs tempo), posteriormente ao teste de normalidade (Shapiro-Wilk) em seguida foi aplicado o teste Holm-Sidak para a análise de interação entre grupos. Para todos os testes o nível de significância utilizado foi de 5% ($P < 0,05$).

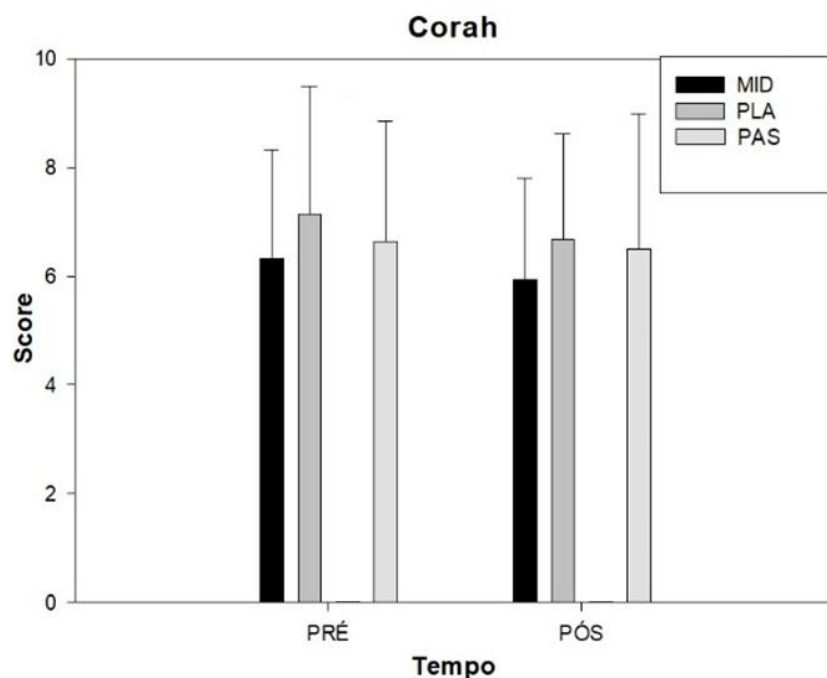
4 RESULTADOS

4.1 Questionários

Com base nos dados obtidos pelo questionário **Corah**, foi observado que no tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($7,13 \pm 2,35$), MID ($6,33 \pm 1,98$) e PAS ($6,62 \pm 2,21$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS.

No período **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($6,66 \pm 1,95$), MID ($5,93 \pm 1,86$) e PAS ($6,62 \pm 2,21$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Representação gráfica do Score do questionário Corah. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P > 0,05$).



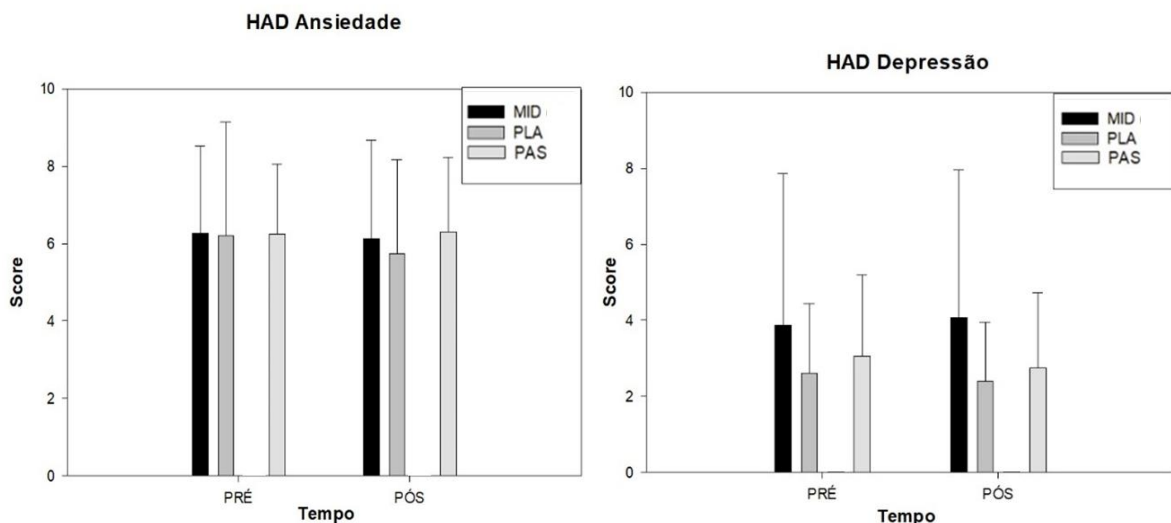
Fonte: Elaborada pelo autor

Com base nos dados fornecidos pelos questionários **HAD Ansiedade**, observamos que no tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($6,2 \pm 2,93$), MID ($6,2 \pm 2,25$) e PAS ($6,25 \pm 1,80$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($5,73 \pm 2,43$), MID ($6,13 \pm 2,53$) e PAS ($6,31 \pm 1,92$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS.

Baseando nos dados fornecidos pelos questionários **HAD Depressão** respondidos, observamos que no tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($2,6 \pm 1,84$), MID ($3,86 \pm 3,99$) e PAS ($3,06 \pm 2,14$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Representação gráfica do Score do questionário HAD, separado em Ansiedade (Esquerda) e Depressão (Direita). Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P > 0,05$).

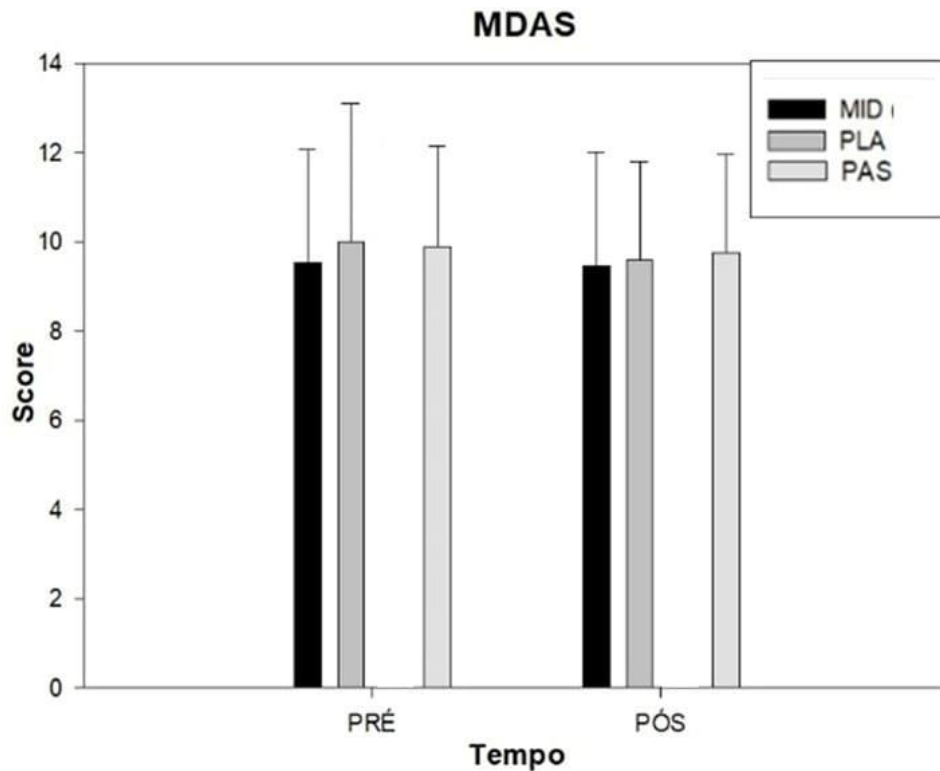


Fonte: Elaborada pelo autor

Com os dados obtidos pelos questionários **MDAS**, observamos que o tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($10 \pm 3,10$), MID ($9,53 \pm 2,54$) e PAS ($9,87 \pm 2,26$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($9,6 \pm 2,18$), MID ($9,46 \pm 2,54$) e PAS ($9,75 \pm 2,21$) não se obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Representação gráfica do Score do questionário MDAS. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$).



Fonte: Elaborada pelo autor

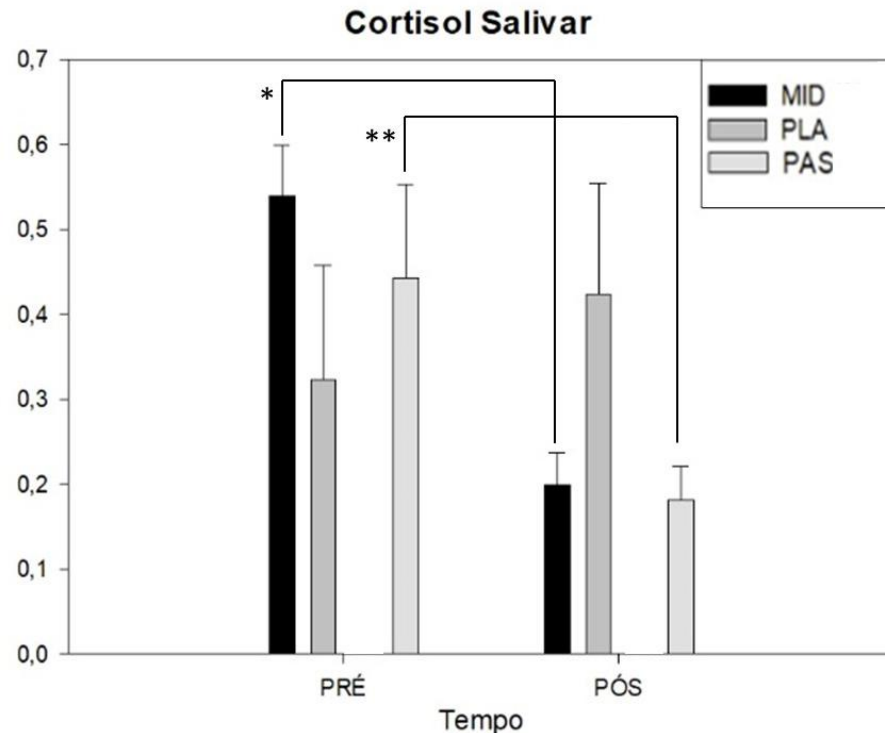
4.2 Bioquímica

Observando os dados obtidos da análise bioquímica do cortisol salivar, demonstram que houve diferença estatística do grupo MID no tempo **PRÉ** ($0,534 \pm 0,077$) e **PÓS** ($0,192 \pm 0,167$), e no grupo PAS no tempo **PRÉ** ($0,442 \pm 0,111$) e **PÓS** ($0,181 \pm 0,040$) ($P < 0,05$). Porém o grupo PLA não obteve diferença estatística no fator TEMPO (PRÉ-PÓS) ($P > 0,05$).

De forma quantitativa no tempo **PRÉ** não foi observado diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$). O grupo MID ($0,534 \pm 0,077$) demonstrou maior concentração de cortisol salivar seguida do grupo PAS ($0,442 \pm 0,111$) e estes se apresentaram maiores que o grupo PLA ($0,322 \pm 0,134$). Portanto, o tempo **PRÉ**, pode ser representado por MID=PAS=PLA.

De forma quantitativa no tempo **PÓS** o grupo que apresentou a maior concentração de cortisol foi o grupo PLA ($0,423 \pm 0,130$) comparado com o PAS ($0,181 \pm 0,04$) ($P < 0,05$), seguido do grupo PLA ($0,423 \pm 0,130$) comparado com o grupo MID ($0,192 \pm 0,016$) ($P < 0,05$). Porém somente o grupo MID vs PAS não obtiveram diferença estatística ($P > 0,05$). Portanto o resultado no tempo **PÓS** pode ser representado por PLA>MID=PAS (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Representação gráfica da concentração de cortisol presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Observou-se diferença estatística entre Pré e Pós do grupo MID e do grupo PAS ($P<0,05$)*. No tempo PÓS houve diferença estatística entre o grupo PLA vs MID, e PLA vs PAS ($P<0,05$), MID vs PAS não obtiveram diferença estatística ($P>0,05$). Portanto o resultado no tempo PÓS pode ser representado por $PLA>MID=PAS$

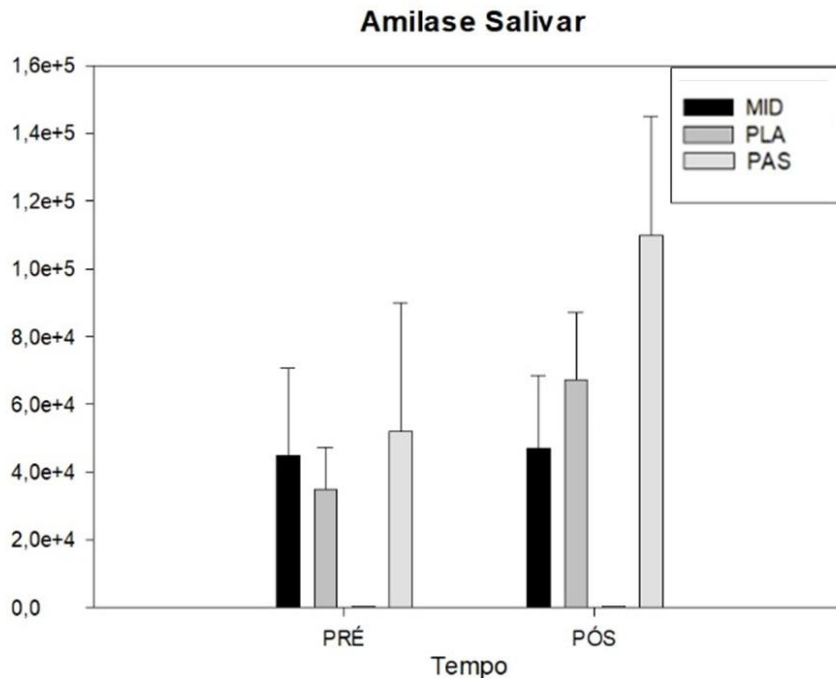


Fonte: Elaborada pelo autor

Observando os dados obtidos da análise da amilase salivar, observamos que o tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($38194,7\pm8649,4$), MID ($38511,1\pm20038,2$) e PAS ($43121\pm29505,6$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$). Portanto $MID=PLA=PAS$.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PAS ($100777\pm43159,8$) e MID ($47485,05\pm21112,08$) obtiveram diferença estatística significativa ($P<0,05$). Porém, nas comparações entre os grupos PAS ($100777\pm43159,8$) e PLA ($67319,4\pm19841$), PLA ($67319,4\pm19841$) e MID ($47485,05\pm21112,08$), não foi observado diferença estatística ($P>0,05$). Portanto $PAS>MID=PLA$ (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Representação gráfica da concentração de amilase presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Foi observado diferença estatística no tempo PÓS entre o grupo PAS vs MID. Portanto o resultado no tempo PÓS pode ser representado por PAS=MID=PLA.



Fonte: Elaborada pelo autor

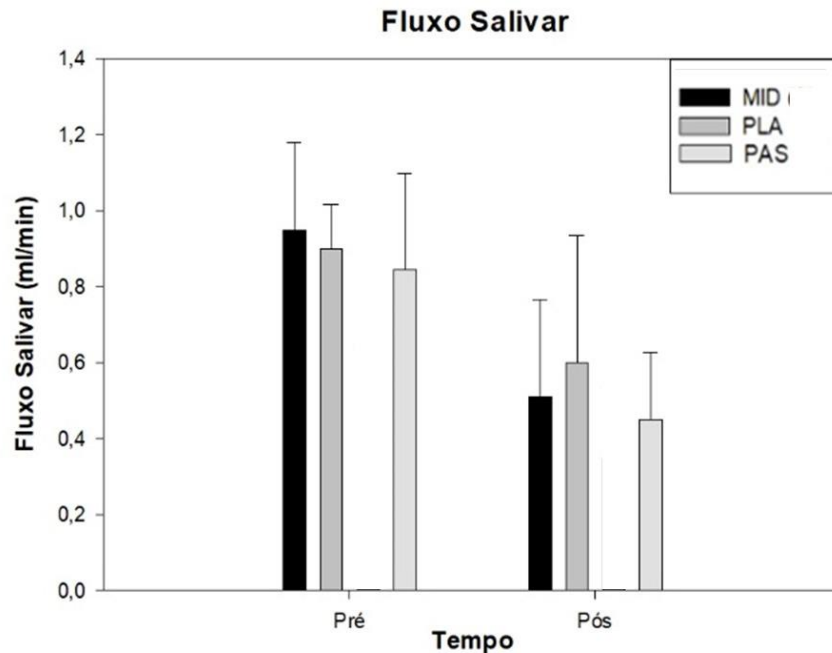
Os dados obtidos através da análise do **fluxo salivar**, mostrou que houve diferença estatística no grupo MID, no tempo **PRÉ** ($0,998 \pm 0,185$) quando comparado ao tempo **PÓS** ($0,423 \pm 0,100$) ($P < 0,05$). No grupo PLA foi observado diferença estatística no tempo **PRÉ** ($0,899 \pm 0,117$) quando com parado ao tempo **PÓS** ($0,495 \pm 0,187$) ($P < 0,05$). O grupo PAS obteve diferença estatística no tempo **PRÉ** ($0,844 \pm 0,252$) comparado ao tempo **PÓS** ($0,45 \pm 0,176$) ($P < 0,05$).

Para o período **PRÉ** não se observou diferença estatística significativa entre os grupos MID ($0,998 \pm 0,185$), PLA ($0,899 \pm 0,117$) e PAS ($0,844 \pm 0,252$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=PAS.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($0,495 \pm 0,187$), MID ($0,423 \pm 0,100$) e PAS ($0,45 \pm 0,176$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=PAS (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Representação gráfica do Fluxo Salivar. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré e Pós operatório. Observou-se que o grupo MID, PLA e PAS obtiveram diferença estatística no fator tempo PRÉ vs PÓS ($P < 0,05$).

Fonte: Elaborada pelo autor



4.3 Dados fisiológicos

Pelos valores obtidos a partir da **frequência cardíaca (FC)**, observou-se para o tempo **PRÉ** os grupos MID ($87,6 \pm 12,19$), PLA ($83 \pm 18,91$) e PAS ($78,3 \pm 10,86$) não obtiveram diferença estatística ($P > 0,05$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=PAS.

No tempo **INICIO** não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($80,33 \pm 9,58$), PLA ($74,86 \pm 18,01$) e PAS ($77,75 \pm 7,96$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No período **ANESTESIA**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($92,4 \pm 14,53$), PLA ($85,4 \pm 20,71$) e PAS ($89,31 \pm 16,76$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

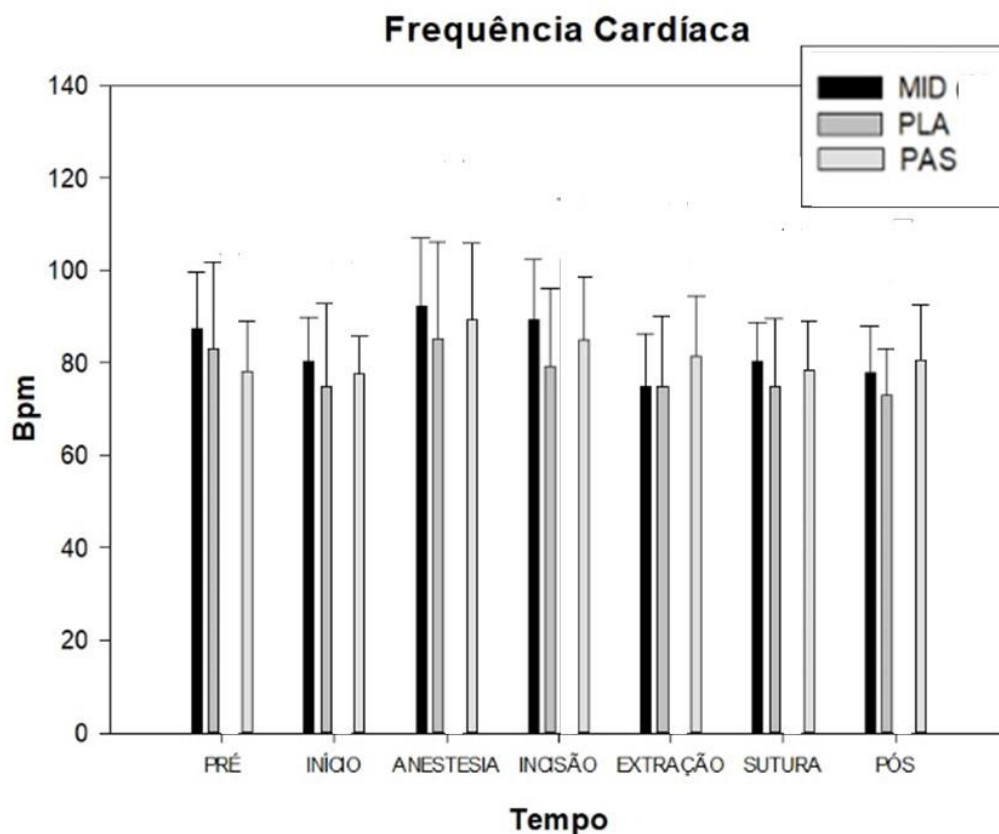
No instante **INCISÃO**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($89,46 \pm 12,87$), PLA ($79,33 \pm 61,90$) e PAS ($85,06 \pm 13,47$). O presente resultado pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Na etapa **EXTRAÇÃO**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($74,86 \pm 11,62$), PLA ($74,86 \pm 15,43$) e PAS ($81,56 \pm 12,89$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No momento **SUTURA**, não teve diferença estatística entre os grupos MID ($80,26 \pm 8,49$), PLA ($75 \pm 14,76$) e PAS ($78,37 \pm 10,77$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Por fim, no **PÓS**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($78,06 \pm 10,06$), PLA ($73,13 \pm 9,86$) e PAS ($80,75 \pm 11,75$). Observando os resultados obtidos, pode ser representado como MID=PLA=PAS (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores da FC. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($P > 0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.



Fonte: Elaborada pelo autor

Com a análise da **pressão arterial sistólica (PA sis)**, observou-se para o tempo PRÉ os grupos MID ($118 \pm 6,76$), PLA ($116,6 \pm 15,8$) e PAS ($117,5 \pm 12,9$) não

obtiveram diferença estatística ($P>0,05$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=PAS.

No tempo **INICIO** não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($115,3\pm11,8$), PLA ($120,6\pm10,9$) e PAS ($116,2\pm12,5$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No período **ANESTESIA**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($118\pm10,1$), PLA ($122\pm13,2$) e PAS ($120,6\pm16,1$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

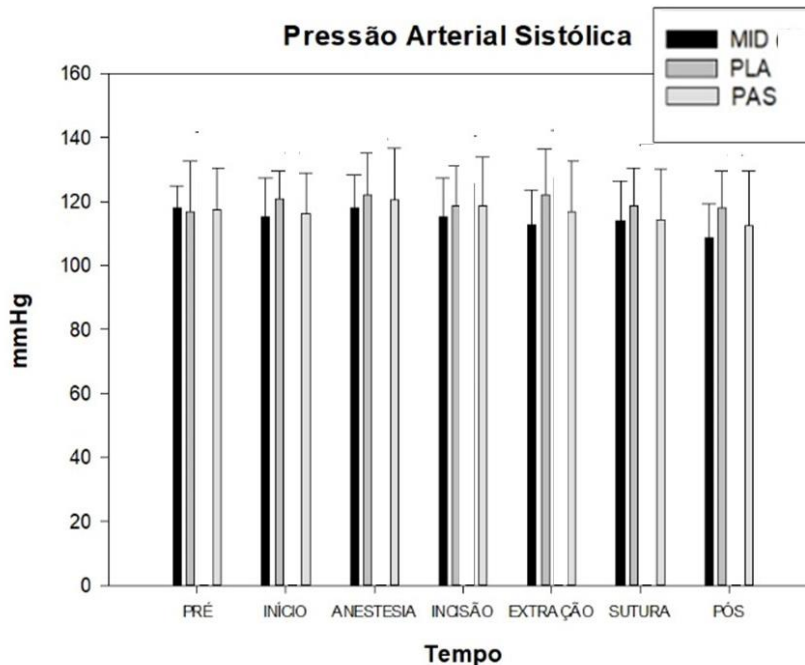
No instante **INCISÃO**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($115,3\pm11,8$), PLA ($118,6\pm12,4$) e PAS ($118,75\pm15$). O presente resultado pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Na etapa **EXTRAÇÃO**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($112,6\pm10,9$), PLA ($122\pm14,2$) e PAS ($116,8\pm15,7$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No momento **SUTURA**, não teve diferença estatística entre os grupos MID ($114\pm12,44$), PLA ($118,6\pm11,8$) e PAS ($114,3\pm15,9$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Por fim, no **PÓS**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($108,6\pm10,6$), PLA ($118\pm11,4$) e PAS ($112,5\pm16,9$). Observando os resultados obtidos, pode ser representado como MID=PLA=PAS (Fig. 21). (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Representação gráfica dos valores PA sis. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($P>0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.



Fonte: Elaborada pelo autor

Com a análise da pressão arterial diastólica (PA dia), observou-se para o tempo **PRÉ** os grupos MID ($71,3\pm6,3$), PLA ($73,8\pm6,2$) e PAS ($75,6\pm8,9$) não obtiveram diferença estatística ($P>0,05$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=PAS.

No tempo **INÍCIO** não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($69,3\pm7,9$), PLA ($71,3\pm6,3$) e PAS ($74,3\pm7,2$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No período **ANESTESIA**, houve diferença estatística entre os grupos PAS ($73,1\pm7,04$) vs MID ($66\pm7,3$), porém não houve diferença estatística entre os grupos PLA ($70\pm7,5$) vs MID ($66\pm7,3$), nem entre PAS ($73,1\pm7,04$) vs PLA ($70\pm7,5$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como PAS>PLA=MID.

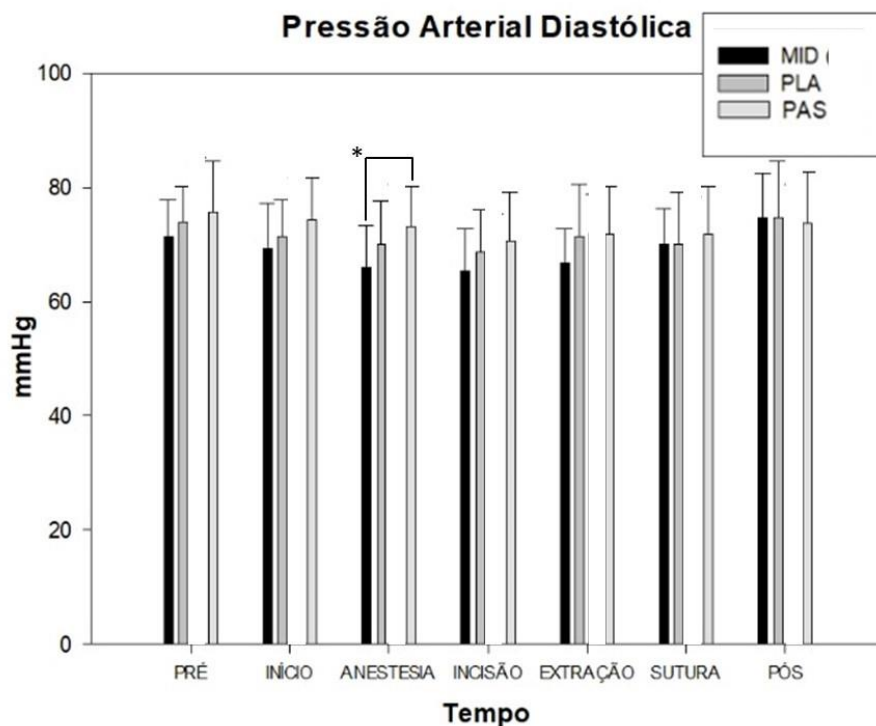
No instante **INCISÃO**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($65,3\pm7,4$), PLA ($68,6\pm7,4$) e PAS ($70,6\pm8,5$). O presente resultado pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Na etapa **EXTRAÇÃO**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($66,6 \pm 6,1$), PLA ($71,3 \pm 9,1$) e PAS ($71,8 \pm 8,3$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No momento **SUTURA**, não teve diferença estatística entre os grupos MID ($70 \pm 6,3$), PLA ($70 \pm 9,2$) e PAS ($71,8 \pm 8,3$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Por fim, no **PÓS**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($74,6 \pm 7,7$), PLA ($74,6 \pm 9,9$) e PAS ($73,7 \pm 8,8$). Observando os resultados obtidos, pode ser representado como MID=PLA=PAS (Gráfico 9).

Gráfico 9 – Representação gráfica dos valores PAdia. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Foi observado diferença estatística ($P < 0,05$) entre MID vs PAS no tempo Anestesia*.



Fonte: Elaborada pelo autor

Na avaliação das porcentagens da saturação sanguínea de oxigênio (SpO_2) foi observado que no tempo **PRÉ**, os grupos MID ($98\% \pm 0,01$), PLA ($97\% \pm 0,01$) e PAS ($97\% \pm 0,01$) não obtiveram diferença estatística ($P > 0,05$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=PAS.

No tempo **INICIO** não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($98\% \pm 0,009$), PLA ($97\% \pm 0,01$) e PAS ($98\% \pm 0,01$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No período **ANESTESIA**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($98\% \pm 0,009$), PLA ($98\% \pm 0,008$) e PAS ($98\% \pm 0,008$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

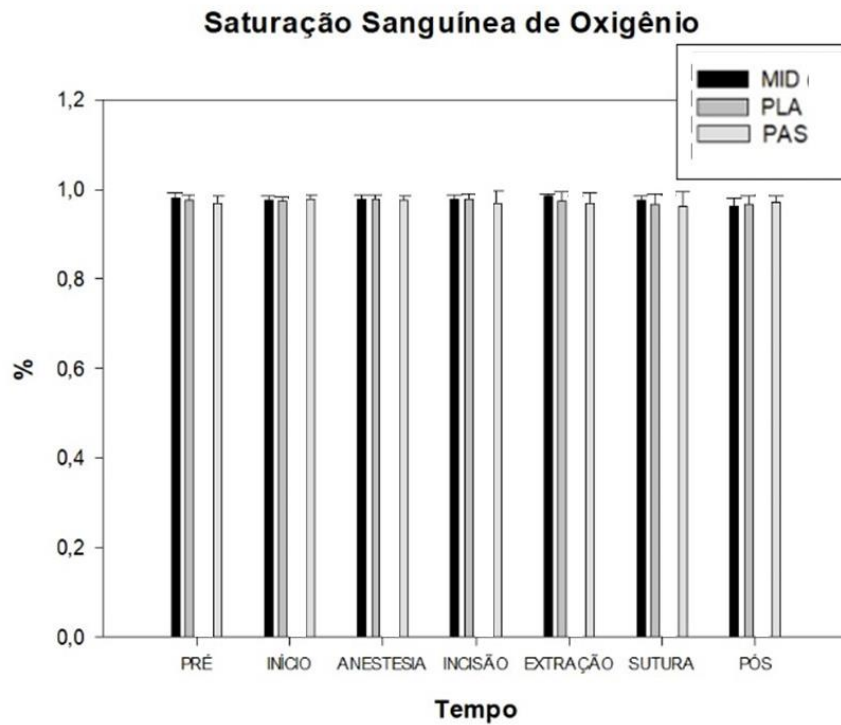
No instante **INCISÃO**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($98\% \pm 0,008$), PLA ($98\% \pm 0,01$) e PAS ($97\% \pm 0,02$). O presente resultado pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Na etapa **EXTRAÇÃO**, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($98\% \pm 0,005$), PLA ($97\% \pm 0,01$) e PAS ($97\% \pm 0,02$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como MID=PLA=PAS.

No momento **SUTURA**, não teve diferença estatística entre os grupos MID ($98\% \pm 0,008$), PLA ($97\% \pm 0,002$) e PAS ($96\% \pm 0,03$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como MID=PLA=PAS.

Por fim, no **PÓS**, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($96\% \pm 0,01$), PLA ($97\% \pm 0,01$) e PAS ($97\% \pm 0,01$). Observando os resultados obtidos, pode ser representado como MID=PLA=PAS (Gráfico 10).

Gráfico 10 – Representação gráfica dos valores da SpO₂. Os grupos demonstrados são MID, PLA e PAS no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Não houve diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$).



Fonte: Elaborada pelo autor

5 DISCUSSÃO

Na atualidade, a ansiedade odontológica é um problema que vem se tornando cada vez mais comum, e vem se tornando um desafio para o profissional. Ela pode ser identificada observando o comportamento e os sinais fisiológicos dos indivíduos, como o aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, tremores e dificuldade para respirar ^{2, 30}.

O Midazolam é um benzodiazepínico que apresenta efeitos depressores do sistema nervoso central, sem produzir instabilidade cardiorrespiratória, utilizado para controle da ansiedade e sedação pré operatória, com rápido início de ação, curta duração e baixa toxicidade ³¹. No entanto, com desvantagens que incluem interação medicamentosa, tolerância, náuseas e amnésia anterógrada. Riss (2008) cita a amnésia anterógrada como uma propriedade útil, pois reduz quaisquer memórias desagradáveis relacionadas a cirurgia ³². Os resultados obtidos pelo presente estudo corroboram com essa redução da ansiedade nos pacientes que fizeram uso do Midazolam, visto que foi o grupo que obteve melhores resultados, tanto nas análises fisiológicas, quanto nas análises bioquímicas.

Segundo Steer e Fromm (1980), a secreção do cortisol em pacientes submetidos a cirurgias orais, está principalmente relacionada à dor no procedimento cirúrgico ³³. Banks (1970) mostrou que aumentos significativos de cortisol ocorrem no pós operatório ³⁴. Além disso, Hempenstall e colaboradores (1986) corroborando com os estudos citados, descobriram que o cortisol permanece elevado por cerca de 7 horas após a cirurgia oral ³⁵.

O estudo de Jerjes e colaboradores (2005), no qual também foi utilizado uma medicação de controle positivo (Midazolam) e negativo (Placebo), mostrou que o grupo Placebo apresentou os maiores níveis de cortisol, enquanto o Midazolam apresentou os menores valores ¹⁴. Isso corrobora com o resultado da presente pesquisa, pois o grupo que recebeu a medicação Placebo foi o que apresentou maiores valores no pós operatório, porém, quando comparados ao grupo Midazolam e Passiflora, esse aumento não ocorreu, indicando que os fármacos conseguiram controlar esse aumento causado pelo estresse.

Segundo Dantas (2017), na análise da FC, observou-se um aumento dos níveis iniciais durante a extração até a sutura, no entanto, no presente estudo, houve

aumento da FC somente no período Anestesia em todas as medicações, não havendo diferença significativa entre as medicações entre nenhum dos períodos operatórios, mostrando que tiveram efeito semelhante na FC durante a exodontia de terceiros molares ³⁶.

Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os medicamentos na análise da PA sistólica. No entanto, na análise da PA diastólica, houve uma diferença estatística significante no momento Anestesia, porém, não diferiram significativamente dos valores basais. Isso pode indicar um estresse gerado pela ansiedade odontológica relacionado a agulha, ou pelo fato do incomodo gerado pela agulha furando os tecidos.

A depressão respiratória leve é uma característica dos benzodiazepínicos, porém, não foi encontrada diferença estatística da oximetria entre as medicações, os resultados mostraram que tanto o Midazolam, a Passiflora e o Placebo não alteraram significativamente a SpO2 neste estudo. A Passiflora não produz depressão respiratória, tornando-a segura para uso clínico ^{17,18,19}.

A literatura mostra que a amnésia anterógrada é um efeito colateral muito encontrado após o uso do Midazolam ^{32,37,38,39}. Alguns participantes da pesquisa relataram não se lembrar de nada, porém, essa amnésia não foi relatada por nenhum participante que recebeu a Passiflora. Portanto, a Passiflora se mostrou com pouca ou nenhuma capacidade de interferir na memória. Diversos estudos mostram que o Placebo também acaba se tornando uma medicação com resultados satisfatórios, por conta do seu efeito no psicológico dos indivíduos, apresentando um efeito melhor do que o previsto ^{40,41,42}.

Estudos clínico não encontraram ameaças à saúde em relação ao uso da Passiflora Incarnata ^{17, 43, 44}. Jawna-Zboińska e colaboradores fizeram um estudo com o uso prolongado da medicação em ratos, que demonstrou uma diminuição do nível de estresse e consequentemente, um aumento da motivação para agir e melhora da atividade motora ⁴⁵.

Dantas e colaboradores ³⁶ utilizaram um modelo experimental de extração de terceiros molares inferiores. Os participantes receberam 15 mg de midazolam ou 260mg de Passiflora Incarnata, 30 minutos antes do procedimento cirúrgico. Concluíram que a ação ansiolítica das duas medicações foi semelhante, porém, parte

dos participantes que receberam o Midazolam, relataram não se lembrar de nada, o que não foi relatado pelos pacientes que receberam a Passiflora. A sonolência também foi bastante relatada por 82,5% que receberam o Midazolam, e 50% no grupo Passiflora.

O estudo de Azimaraghi e colaboradores ⁴⁶, tinha como objetivo, comparar a eficácia da Passiflora Incarnata e do Oxazepam na redução da ansiedade pré-operatória. Os pacientes que receberam comprimidos de Passiflora apresentaram níveis de ansiedade mais baixos do que em comparação com o que recebeu oxazepam, e os efeitos sobre a função psicomotora foram semelhantes, assim como o tempo de recuperação. Os autores concluíram que o fitoterápico foi mais eficaz para a redução da ansiedade pré operatória, e que pode ser incluído no tratamento de ansiedade em crianças e adolescentes.

Foram encontradas diversas limitações ao decorrer da pesquisa, como a dificuldade da coleta das amostras de saliva no pós operatório sem contaminação sanguínea, o que pode ter alterado algum resultado da análise bioquímica. A posologia da Passiflora também pode ser alterada, portanto, em estudos futuros, uma relação peso/dose pode ser discutida. Por conta de o número da amostra ser baixo, pode ter ocorrido alterações, que em um estudo de maior escala, não iria causar grande interferência nos resultados finais.

Como não existem muitos estudos avaliando a atividade ansiolítica da Passiflora Incarnata em procedimentos de extração odontológica, é difícil discutir os resultados presentes em um contexto mais amplo. No entanto, com a junção dos trabalhos pesquisados e da pesquisa clínica, observou-se, que a Passiflora apresentou atividade ansiolítica semelhante ao midazolam, com boa tolerabilidade e seus efeitos adversos, podendo ser uma importante alternativa farmacológica para o manejo da ansiedade durante o tratamento odontológico.

6 CONCLUSÃO

Com os resultados desta pesquisa, podemos concluir que a *Passiflora incarnata* possui efeito ansiolítico semelhante ao do Midazolam, sem nenhum efeito adverso, incluindo perda de memória, quando administrado na dose oral de 260 mg. Consequentemente, se mostrou seguro e eficaz para reduzir o estresse e a ansiedade, assim como uma sedação consciente em pacientes adultos submetidos à exodontia de terceiros molares.

REFERÊNCIAS

- [1] Kritsidima M, Newton T, Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: A cluster randomised-controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(1):83–7.
- [2] Humphris G, Ling MS. *Behavioural sciences for dentistry*: Elsevier Health Sciences; 2000.
- [3] S.Scott D, DMD RH. Psychological aspects of dental anxiety in adults. *J Am Dent Assoc.* 1982;104(1):27–31.
- [4] Oosterink FM, de Jongh A, Aartman IH. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(1):44-51.
- [5] Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(4):217-23.
- [6] 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(2):E129-32.
- [7] Sharif MO. Dental anxiety: detection and management. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(2):i.
- [8] Freeman RE. Dental anxiety: a multifactorial aetiology. *Br Dent J.* 1985;159(12):406-8.
- [9] Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res.* 1969;48(4):596.
- [10] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
- [11] Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LT, Ngo LT, Mataka S. The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(6):809-15.
- [12] Astramskaite I, Poskevicius L, Juodzbalsys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1630-43.
- [13] Carter AE, Carter G, Boschen M, AlShwaimi E, George R. Pathways of fear and anxiety in dentistry: A review. *World J Clin Cases.* 2014;2(11):642-53.

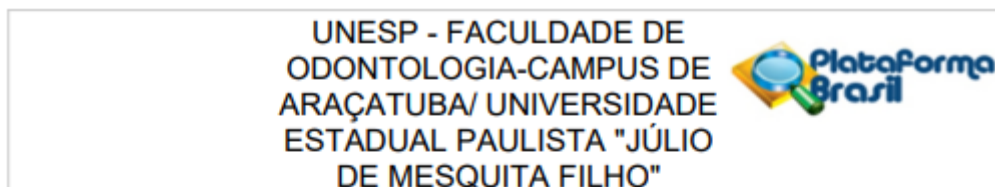
- [14] Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, et al. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(5):564-70.
- [15] Bradt J, Teague A. Music interventions for dental anxiety. *Oral Dis.* 2018 Apr;24(3):300-306. doi: 10.1111/odi.12615. Epub 2017 Jan 5. PMID: 27886431.
- [16] Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(4):436-41.
- [17] Castro, Laura S. et al. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz. J. Psychiatry, São Paulo*, v. 42, n. 2, p. 175-184, Apr. 2020.
- [18] Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(6):570-3.
- [19] Moares MB, Barbier WS, Raldi FV, Nascimento RD, Dos Santos LM, Loureiro Sato FR. Comparison of Three Anxiety Management Protocols for Extraction of Third Molars With the Use of Midazolam, Diazepam, and Nitrous Oxide: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019.
- [20] Pell GJ, Gregory GT. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *Dent Digest.* 1933; 39:330-8.
- [21] 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.
- [22] Caltabiano ML, Croker F, Page L, et al. Dental anxiety in patients attending a student dental clinic. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):48.
- [23] Stella, Paulo Eduardo Melo et al. Hemodynamic Behavior in Third Molar Surgeries Using Lidocaine or Articaine. *Int. J. Odontostomat., Temuco*, v. 12, n. 1, p. 76-85, marzo 2018.
- [24] De Moura, Walter Leal et al. Eficacia del Tratamiento con Amoxicilina en la Prevención de Complicaciones Postoperatorias en Pacientes Sometidos a Cirugía del Tercer Molar: un Estudio Doble Ciego. *Int. J. Odontostomat., Temuco*, v. 5, n. 2, p. 147-152, agosto 2011.
- [25] Gil Cardenas, Fermín et al . Regeneración ósea en alvéolos dentarios de terceros molares mandibulares empleando plasma rico en plaquetas en pacientes fumadores. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac, Madrid*, v. 40, n. 2, p. 71-77, jun. 2018.
- [26] Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991;20(5):264-7.

- [27] Dos Santos DR, Souza RO, Dias LB, Ribas TB, de Oliveira LCF, Sumida DH, et al. The effects of storage time and temperature on the stability of salivary phosphatases, transaminases and dehydrogenase. *Arch Oral Biol*. 2018; 85:160-5.
- [28] Caraway WT. A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Am J Clin Pathol*. 1959;32(1):97-9.
- [29] Howe L, Elmslie RG. Stability of amylase in serum from patients with pancreatitis. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1971;49(5):513-5.
- [30] Gordon D, Heimberg RG, Tellez M, Ismail AI. A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *J Anxiety Disord*. 2013; 27:365–78.
- [31] Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 20(5):CD009491.
- [32] Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008 Aug;118(2):69-86.
- [33] Steer M, Fromm D. Recognition of adrenal insufficiency in the postoperative patient. *Am J Surg*. 139 (1980), pp. 443-446.
- [34] Banks P. The adreno-cortical response to oral surgery. *Br J Oral Surg*. 1970;8(1):32-44.
- [35] Hempenstall PD, Campbell JP, Bajurnow AT, Reade PC, McGrath B, Harrison LC. Cardiovascular, biochemical, and hormonal responses to intravenous sedation with local analgesia versus general anesthesia in patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44(6):441-446.
- [36] 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 Jan 1;22(1):e95-e101.
- [37] Ustün Y, Gündüz M, Erdoğan O, Benlidayi ME. Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Sep;64(9):1353-8.
- [38] Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, Wong GT, Ng KF, Irwin MG. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia*. 2007 Nov;62(11):1132-8.
- [39] Ong CK, Seymour RA, Tan JM. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1289-93.
- [40] Hafliðadóttir SH, Juhl CB, Nielsen SM, Henriksen M, Harris IA, Bliddal H, Christensen R. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. *Trials*. 2021 Jul 26;22(1):493.
- [41] V.M.S. Oh. The placebo effect: can we use it better? *BMJ*, 309 (1994), pp. 69-70.

- [42] Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 260:399-431.
- [43] Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004518.
- [44] Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1728-32.
- [45] Jawna-Zboińska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother Res*. 2016;30(5):781-789.
- [46] Azimaraghi O, Yousefshahi F, Khatavi F, Zamani MM, Movafegh A. Both oral *Passiflora incarnata* and oxazepam can reduce pre-operative anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017 April;10(8):331-334.

ANEXOS

ANEXO A - Certificado de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso do zolpidem e da Passiflora incarnata para o controle de ansiedade odontológica em cirurgia de terceiros molares: Estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego.

Pesquisador: Leonardo Perez Faverani

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47159621.0.0000.5420

Instituição Proponente: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.920.831

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego, terá como objetivo avaliar a atuação do Zolpidem e da Passiflora incarnata no controle da ansiedade odontológica em cirurgias de exodontias de terceiros molares, para fins de comparação, será utilizado um controle negativo (placebo) e um controle positivo (midazolam 7,5 mg).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a eficácia de protocolos no controle da ansiedade através de questionários encontrados na literatura e análises fisiológicas coletadas antes, durante e após o procedimento (frequência cardíaca, pressão arterial e saturação sanguínea de oxigênio).

Objetivo Secundário:

Analisar a concentração de cortisol e -amilase presente na saliva dos pacientes de cada grupo de medicamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 4.920.831

Acidentes por conta do efeito hipnótico causado pelo Zolpidem, Efeitos adversos que o medicamento venha causar aos pacientes ou algum efeito adverso causado pelo princípio ativo da passiflora e Acidentes no percurso do deslocamento até o local da realização dos procedimentos.

Benefícios:

Constatar um efeito hipnótico para controle da ansiedade semelhante ou superior ao medicamento controle (midazolam), que não cause os efeitos de dependência e a depressão respiratória causada pelos benzodiazepínicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado atende as normas da Resolução 466.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Quanto aos termos de apresentação obrigatória, todos foram apresentados de modo adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não havendo pendências, recomenda-se a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Não havendo pendências, o CEP propõe a aprovação do projeto de pesquisa salientando que, de acordo com a Resolução 466 CNS de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 01/03/2022. O CEP reitera a necessidade de entrega de uma via (não cópia) do TCLE ao sujeito participante da pesquisa e solicita ao pesquisador responsável leitura da carta circular 003/2011 CONEP/CNS antes do início do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1701517.pdf	19/07/2021 13:44:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tibu_plataforma_br.pdf	19/07/2021 13:43:31	Victor Perinazzo Sachi	Aceito
TCLE / Termos de	termo_de_consentimento_TCLE.docx	08/06/2021	Victor Perinazzo	Aceito

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.920.831

Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento_TCLE.docx	15:51:00	Sachi	Aceito
Folha de Rosto	Anexo_plataforma_br.pdf	17/02/2021 09:07:07	Leonardo Perez Faverani	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 20 de Agosto de 2021

Assinado por:
Aldiéris Alves Pesqueira
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br