

TIBURTINO JOSÉ DE LIMA NETO

Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de Zolpidem e da *Passiflora incarnata*: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego

TIBURTINO JOSÉ DE LIMA NETO

Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de Zolpidem e da *Passiflora incarnata*: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, para obtenção do Título de Doutor em Odontologia (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial)

Orientador: Prof. Associado Leonardo Perez Faverani

Araçatuba - SP
2023

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

L732a Lima Neto, Tiburtino José de.
Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de Zolpidem e da *Passiflora incarnata* : Um estudo clínico controlado, randomizado e randomizado e / Tiburtino José de Lima Neto. - Araçatuba, 2023
95 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani

1. Passiflora 2. Zolpidem 3. Ansiedade 4. Dente serotino
I. T.

Black D7
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550

Dedicatória

Dedico este trabalho as pessoas que mudaram a minha vida.

A **Deus** pela sua infinita bondade e paciência com seu filho, livrando de todas as maldades do mundo, guiando para o caminho da luz e proporcionando as melhores experiências com sua misericórdia e cuidado. Que os conhecimentos adquiridos durante essa grande aventura fiquem à disposição do próximo por muitos e muitos anos.

A **Nossa Senhora Desatadora dos Nós**, com sua intercessão em um dos momentos mais marcantes e maravilhosos da minha vida tudo mudou, o caminho ficou claro. Eu nunca esquecerei e sempre serei seu devoto.

A minha amada esposa, **Kim Henderson do Carmo Ribeiro**, você não tem ideia de como minha vida foi abençoada quando Deus proporcionou a sua entrada, uma experiência única que irei guardar em meu coração para sempre, sem a menor dúvida, você é uma bênção em minha vida. Obrigado por ser melhor companheira do mundo, mãe dedicada e exemplar para a nossa amada Lulu (nossa amada filha), nossa família é privilegiada pela sua existência.

A minha amada filha, **Louise Henderson Carmo Ribeiro Dias de Lima**, meu amor, você não tem ideia do meu amor por você, eu agradeço todo dia a Deus pela sua vida e pela oportunidade de ser seu Pai. A sua chegada deixou minha vida mais colorida e com total sentido.

À minha mãe, **Nelizete Pires de Lima Dias**, um exemplo de amor, que se dedicou de forma exemplar ao desenvolvimento do seu filho com amor, carinho e cuidado. Seu exemplo de determinação norteia a minha vida, pois sei que seguindo seu exemplo colherei bons frutos no futuro. Hoje como Pai, eu tenho a certeza de que fui bem orientado e sei como devo tratar a minha família. Eu realmente espero perpetuar o seu exemplo.

Ao meu pai, **José Neviton Dias de Almeida** (*in memoriam*) sua presença sempre foi notada e a sua falta sempre foi sentida, eu sei que olhas para seu filho com amor, carinho e cuidado. O seu maior presente, a vida, hoje estende-se para sua neta Louise. Pai, eu amo você.

À minha avó, **Eunice Pires de Lima**, a definição suprema de amor, a sua presença em minha vida me fez entender o real significado do amor dos avós, eu espero um dia desfrutar da alegria de ser avô e poder ser pelo menos a metade da pessoa que você representa.

Ao meu avô, **Tiburtino José de Lima** (*in memoriam*), uma honra e uma responsabilidade enorme ter o seu nome, obrigado por dar as bases para esse título, apostar na educação dos seus filhos foi o que hoje

me propícia a oportunidade de ser o primeiro Doutor da família.

Ao meu tio e a minha tia, **Neliton Pires de Lima e Marinez Soares de Oliveira**, esse título também pertence a todos vocês, amparam-me nos momentos mais difíceis, o momento de transição, o momento que encarei o novo. Eu não tenho palavras para agradecer a oportunidade que vocês me deram de viver tudo que vivendo.

Agradecimentos especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, por sua infinita bondade e por sempre me colocar nos locais certos com as pessoas certas, compreender os desígnios de Deus é sempre complicado, porém sua presença é sempre percebida e louvada, pois sempre me direciona para o caminho correto.

À minha esposa, **Kim Henderson do Carmo Ribeiro**, minha amada esposa, você se fez presente nos momentos mais difíceis e nas maiores alegrias, esse tão sonhado título teu seu nome nas entrelinhas, pois sem o seu suporte não seria possível. Amo você hoje, mais que ontem e menos que amanhã.

A minha amada filha, **Louise Henderson Carmo Ribeiro Dias de Lima**, meu amor, eu realmente espero que você entenda que a educação é o melhor caminho para um futuro prospero e brilhante. Possa observar dentro de casa o exemplo do seu Pai e da sua Mãe, assim você pode inspirar-se e seguir um caminho lindo.

À minha mãe, **Nelizete Pires de Lima Dias**, eu não tenho palavras para agradecer a Deus pela sua presença em minha vida, obrigado pelo apoio irrestrito na caminhada, saiba que meus pensamentos e minhas orações estão sempre com você.

À minha avó, **Eunice Pires de Lima**, mesmo na distância sua presença é percebida, carinho, afeto e amor são as palavras que definem a senhora.

A toda a minha família Dias, Almeida, Pires e Lima, a família é a base para a construção de todas as nossas conquistas. Meu amor e respeito por todos vocês.

Ao meu orientador, **Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani**, o senhor foi realmente um presente de Deus em minha vida. Eu nunca esquecerei o apoio, cuidado e a oportunidade. Palavras são insuficientes para agradecer, sem dúvida ganhei mais que um orientador, eu ganhei um grande amigo que levarei por toda a minha vida. Um enorme prazer ter o seu convívio diário durante toda a pós-

graduação, lembro com muito carinho das conversas e dos finais de semana trabalhando na busca incessante por respostas. O seu apoio foi momento crucial da minha vida, você acreditou no meu trabalho, empenho e potencial, obrigado por ser um exemplo de orientador. Obrigado por ser um grande amigo.

À **profa. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli**, agradeço inicialmente pelo aceite do convite para participar deste momento tão especial e sonhado, é uma honra e um prazer poder contar com a senhora, uma pessoa de importante notoriedade no âmbito da cirurgia. Tenho pela senhora uma grande admiração e exemplo!! Obrigada por inspirar nossas vidas nessa carreira tão linda e brilhante.

À **profa. Luciana Asprino**, uma professora de destaque e que tenho grande admiração! Participou e participa da formação de grandes cirurgiões, alguns deles participaram diretamente da minha formação, e é sem dúvidas um exemplo a ser seguido. Ter a sua presença nesse dia significa muito, obrigada pelo aceite para compor esta banca, é uma honra ter sua contribuição para este trabalho e para minha formação.

À **profa. Ana Paula Farnezi Bassi**, uma das maiores honras que tive na pós-graduação foi trabalhar ao seu lado, detentora de um conhecimento ímpar, sempre está disposta a ajudar e orientar, muito obrigado pelos ensinamentos. Detentora de uma personalidade gigante e de um afeto maior ainda, obrigado por ter feito tanto bem as pessoas que amo e a minha história, eu nunca esquecerei da senhora. Uma força incrível e um exemplo de mulher, mãe, professora, pesquisadora e cirurgiã.

Ao **prof. Tarik Ocon Braga Polo**, falei para o nosso orientador algumas vezes, eu gostaria de ter convivido mais com o Tarik, você é um exemplo de dedicação, trabalho e também de cirurgião, um exímio implantodontista e me espelho em você. Obrigado por sempre compartilhar conhecimento e participar desse momento tão importante.

Aos **demos** Professores da Disciplina da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial **Idelmo Rangel Garcia Junior, Osvaldo Magro Filho, Alessandra Marcondes Aranega e Francisley Ávila Souza**, pelo

carinho, coleguismo, auxílio, exemplo e amizade desfrutada em nosso departamento. Recebam o meu carinho e admiração

Ao meu amigo, **Anderson Maikon de Sousa Santos**, obrigado pela parceria meu amigo.

A minha amiga, **Stefany Barbosa**, você é simplesmente um exemplo, um exemplo de filha, aluna e amiga, eu não tenho como agradecer a parceria e acima de tudo o companheirismo, você certamente tem um futuro brilhante, o seu crescimento como pessoa, cirurgiã e pesquisadora me enchem de orgulho, eu lembro claramente do primeiro encontro com você e com toda certeza iremos nos encontrar nos congressos e relembrar tudo que vivemos.

Aos meus amigos de pós-graduação, **João Mateus, Mirela Caroline Silva, William Phillip Pereira da Silva, Monique Gonçalves da Costa, Leonardo Alan Delanora e Olavo Panigali**, eu tenho uma gratidão enorme para com todos vocês, cada um teve uma contribuição enorme nessa jornada.

A todos os alunos de iniciação científica e integrantes do grupo de pesquisa que participaram direta ou indiretamente deste trabalho e dos demais trabalhos com ideias, técnicas e experiências, vocês junto com os amigos da pós-graduação são a minha família em Araçatuba, uma das maiores honras da minha vida é desfrutar cada momento com vocês, espero continuar aprendendo e ensinando com vocês: **Iago Guerra, Larissa Campos, Francielli Flores, Rafaela Staque, Milena Buzo, Gabi Baccaro**.

Aos amigos e IC's **Victor Sachi e Natalia Pereira**, vocês foram fundamentais para a execução desse trabalho, comprometidos e focados, o futuro de vocês será brilhante.

Ao amigo **Eduardo Dallazen**, você com seu jeito tranquilo e sempre disposto a ajudar faz com que todos queiram sua amizade, obrigado pela parceria.

Ao amigo **Mateus Pavelski**, pessoa de coração bom sempre disposta a ajudar, obrigado pela amizade e parceria.

Ao amigo, **Paulo Matheus**, obrigado pelo companheirismo e pela parceria.

Ao grande amigo, **Bruno Coelho**, você é um exemplo de superação e de força de vontade, a cada conversa com você eu tenho a total percepção que devo reclamar menos, trabalhar mais e agradecer mais ainda, eu tenho certeza de que o seu caminho será repleto de grandes realizações.

Ao grande amigo, **Cristian Statkiewicz**, você foi uma agradável surpresa que a pós-graduação me deu, pessoa de mente aberta e sempre pronto para ajudar o próximo, eu espero que nossa amizade perdure por anos.

Aos cirurgiões e professores que participaram direta e indiretamente da minha formação: Evaldo Sales Honfi Júnior, Patrício Oliveira Neto, Leonardo Paiva, Aníbal Henrique Barbosa Luna, Eduardo Dias Ribeiro, Marcos Paiva, Samário Maranhão.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

À *Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP*, na pessoa do diretor **Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem** pela oportunidade de realização do curso Mestrado e Doutorado. Devo tudo o que conquistei, principalmente a esta universidade que me proporcionou os melhores ensinamentos, professores e estrutura que poderia ter. Sou eternamente grato à FOA-UNESP.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” com o atual Coordenador **Prof. Wielely Gonçalves Assunção**.

Aos funcionários da Pós-graduação da *Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP*, **Valéria de Queiroz M. Zagatto, Cristiane Regina Lui Matos, Lilian Sayuri Mada**, pela disponibilidade e paciência em todas as etapas do mestrado. Pelo trabalho honesto e sempre ágil.

Aos **funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP** pela prontidão em nos atender e carinho.

Aos **funcionários da Universidade Marco Aurélio de Oliveira Ianner, Renato Gomes de Oliveira, Paulo Roberto Gratão e Fausto Daniel de Oliveira Canuto**, por todos os ensinamentos, pela disponibilidade, ajuda exercem na realização de todos os projetos. Sem os seus ensinamentos, nada disso seria possível. Recebam minha gratidão.

Ao Laboratório e grupo de pesquisa do **professor Edilson Ervolino**, com especialidade para as alunas de iniciação científica e para o pós-graduando **Luan Toro** que sempre nos ajudaram nas análises histológicas de diversos trabalhos. Fica nossa gratidão.

Ao Laboratório e grupo de pesquisa do **professor Antonio Hernandes Chaves Neto**, com especialidade para as alunas de iniciação científica e para a pós-graduanda **Rayara Nogueira de Freitas** que sempre nos ajudaram nas análises de saliva. Fica nossa gratidão.

Aos **pacientes**, pela credibilidade e confiança depositadas em nós pós-graduandos, permitindo-nos aprimorar as habilidades cirúrgicas e, como sempre estaremos em nossas vidas, aprendendo constantemente. Minha eterna gratidão.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001, pela concessão da Bolsa de Doutorado durante todo o curso. Meus sinceros agradecimentos por promover o apoio financeiro durante o curso e com isso, permitir que fosse possível a realização do Doutorado.

Epígrafe

“Quando nada parece dar certo, vou ver o cortador de pedras martelando sua rocha talvez 100 vezes, sem que uma única rachadura apareça. Mas na centésima primeira martelada a pedra se abre em duas, e eu sei que não foi aquela que conseguiu isso, mas todas as que vieram antes.”

(Jacob Riis)

Lima Neto TJ. Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de Zolpidem e da *Passiflora incarnata*: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego [tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp); 2023.

RESUMO GERAL

Este estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego, teve como intuito avaliar o desempenho do *Zolpidem* e da *Passiflora incarnata* no controle da ansiedade odontológica em cirurgias de extração de terceiros molares, utilizando como parâmetros de comparação, o controle negativo (placebo) e controle positivo (midazolam 7,5 mg). Apesar de já ser utilizada em procedimentos odontológicos para sedação e controle de ansiedade, a *Passiflora incarnata* e o *Zolpidem* ainda não foram submetidos a uma análise completa do estado de sedação e controle de ansiedade do paciente. Para verificar as propriedades dessas medicações utilizou-se da associação de três métodos de avaliação (questionários, análises fisiológicas e bioquímicas). Sessenta indivíduos de ambos os gêneros, entre 16 e 35 anos, sem alterações locais ou sistêmicas, possuindo indicação para extração dos terceiros molares, foram selecionados e submetidos a cirurgias para extração dos terceiros molares. As cirurgias foram realizadas sempre pelo mesmo operador. Este estudo foi realizado como dois estudos independentes, descritos como **capítulo 1** e **capítulo 2**. O capítulo 1 contou com os grupos 1-Midazolam (MID); 2- Placebo (PLA); 3- *Passiflora incarnata* (PAS) e o capítulo 2, os grupos 1-Midazolam (MID); 2- Placebo (PLA); 3- Zolpidem (ZOL). Os questionários foram aplicados antes e depois das cirurgias, sendo utilizadas três escalas de avaliação de ansiedade odontológica: Corah, MDAS e HAD. A coleta de saliva foi realizada no momento da cirurgia e 30 minutos após o final da cirurgia, para as análises de cortisol, α -amilase, proteína total e fluxo salivar. As medidas fisiológicas foram frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂), mensuradas no pré, trans e pós-operatório. Os valores obtidos das análises quantitativas foram submetidos teste Anova-2 fatores (grupo vs tempo), e em seguida foi aplicado o teste Holm-Sidak, quando $p < 0,05$. Os questionários não mostraram diferença estatística entre os grupos, assim como a análise dos dados fisiológicos da FC, PA sistólica e SpO₂ ($p > 0,05$). Para a PA diastólica, o grupo PAS se apresentou mais elevado em comparação aos demais. A expressão de cortisol salivar foi similar entre os grupos PAS e MID nos períodos pré e pós-operatório ($p < 0,05$). Portanto, conclui-se que a *Passiflora Incarnata* se mostrou segura e eficaz para reduzir o estresse e a ansiedade em exodontias de terceiros molares. Com relação ao Zolpidem (Capítulo 2), os questionários não mostraram diferença

estatística entre os grupos. Com relação aos parâmetros fisiológicos, o grupo ZOL apresentou maior FC quando comparado aos grupos PLA e MID ($p < 0,05$). Para a PA sistólica, ZOL apresentou os maiores valores em comparação aos demais, com diferença estatística entre MID e PAS, enquanto o grupo MID obteve menores valores em relação aos demais. Para a diastólica, o grupo MID apresentou menores dados ($p < 0,05$). A SpO2 não mostrou diferença estatística entre os grupos. A expressão de cortisol salivar no período pós-operatório foi significativamente menor para MID em relação a PLA e ZOL ($p < 0,05$). Os demais parâmetros salivares não apresentaram resultados estatisticamente significantes ($p > 0,05$). Conclui-se que o Midazolam apresentou resultados mais expressivos de ansiólise em exodontias de terceiros molares comparado ao Zolpidem.

Palavras-chave: *Passiflora incarnata*. Zolpidem. Ansiedade. Terceiro molar.

Lima Neto TJ. Analysis of anxiety levels in third molar surgery comparing the use of Zolpidem and *Passiflora incarnata*: A controlled, randomized, triple-blind clinical study [thesis]. Araçatuba: School of Dentistry, São Paulo State University (Unesp); 2023.

GENERAL ABSTRACT

This triple-blind, controlled, randomized clinical study aimed to evaluate the performance of Zolpidem and *Passiflora incarnata* in controlling dental anxiety in third molar extraction surgeries, using negative control (placebo) and positive control (7.5 mg midazolam) as comparison parameters. Despite being used in numerous dental procedures for sedation and anxiety control, *Passiflora incarnata* and Zolpidem have not undergone a comprehensive analysis of patient sedation state and anxiety control. To assess the properties of these medications, the study performed a combination of three evaluation methods (questionnaires, physiological, and biochemical analyses). 60 individuals of both genders, aged between 16 and 35 years, without local or systemic alterations, requiring third molar extraction, were selected and underwent surgeries for their extraction. The surgeries were consistently performed by the same operator. This study was conducted as two independent studies described in chapters 1 and 2. Chapter 1 included groups 1- Placebo (PLA); 2- Midazolam (MID); 3- *Passiflora incarnata* (PAS), and Chapter 2 included groups 1- Placebo (PLA); 2- Midazolam (MID); 3- Zolpidem (ZOL). Questionnaires were administered before and after surgeries, utilizing three scales for assessing dental anxiety: Corah, MDAS, and HAD. Saliva collection was done during the surgery and 30 minutes after its completion, and cortisol, α -amylase, total protein, and salivary flow, analyses were performed to measure salivary anxiety levels. Physiological measurements included heart rate (HR), blood pressure (BP), and blood oxygen saturation (SpO₂) pre-, during, and post-operatively. Quantitative analysis values were subjected to a Two-way ANOVA (group vs. time) and Holm-Sidak test when $P < 0.05$. The questionnaires did not show statistical differences between the groups, nor did the analysis of physiological data of HR, systolic BP, and SpO₂ ($p > 0.05$). For diastolic BP, the PAS group showed higher values than the others. The expression of salivary cortisol was similar between the PAS and MID groups in the pre and postoperative periods, with both showing statistical differences compared to the PLA group in the postoperative period. Therefore, it is concluded that *Passiflora Incarnata* proved to be safe and effective in reducing stress and anxiety in third molar extractions. Regarding Zolpidem (Chapter 2), the questionnaires did not show statistical differences between the groups. Regarding physiological parameters, the ZOL group showed higher HR with statistical difference compared to the PLA and MID groups. As for systolic BP, ZOL

presented the highest values compared to the others, with statistical differences between MID and PAS, while the MID group obtained lower values compared to the others. For diastolic BP, the MID group showed lower data with statistical difference. SpO2 showed no statistical difference between the groups. The expression of salivary cortisol in the postoperative period was significantly lower for MID compared to PLA and ZOL. The other salivary parameters did not present statistically significant results. It is concluded that Midazolam offers more significant anxiolysis results in third molar extractions compared to Zolpidem.

Keywords: *Passiflora incarnata*. Zolpidem. Anxiety. Third molar.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Fluxograma referente a distribuição amostral, critérios de inclusão e métodos de análise utilizados.....	32
Figura 2 - Fluxograma referente a sequência do desenho metodológico utilizado.....	33
Figura 3- Imagens representativas da fase cirúrgica.....	37
Figura 4- Gráficos representativos dos resultados de parâmetros fisiológicos.....	41
Figura 5- Gráficos representativos das análises bioquímicas salivares.....	43
Figura 6 - Gráficos representativos dos resultados dos questionários.....	45

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Fluxograma referente a distribuição amostral, critérios de inclusão e métodos de análise utilizados.....	60
Figura 2- Fluxograma referente a sequência do desenho metodológico utilizado.....	61
Figura 3- Imagens representativas da fase cirúrgica.....	65
Figura 4- Gráficos representativos dos resultados de parâmetros fisiológicos.....	69
Figura 5- Gráficos representativos dos resultados dos parâmetros bioquímicos.....	71
Figura 6- Gráficos representativos dos resultados dos questionários de ansiedade.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

FC	Frequência cardíaca
MDAS	Modified Dental Anxiety Scale
MID	Midazolam
PA	Pressão arterial
PAdis	Pressão arterial diastólica
PAS	<i>Passiflora Incarnata</i>
PAsis	Pressão arterial sistólica
PLA	Placebo
SpO2	Saturação sanguínea de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
PÓS	Tempo pós-operatório
PRÉ	Tempo pré-operatório
ZOL	Zolpidem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	24
2 CAPÍTULO 1 – Avaliação do efeito modulatório dos níveis de ansiedade em cirurgia de terceiros molares em função da administração do fitoterápico “Passiflora incarnata”: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego	27
2.1 Resumo	27
2.2 Abstract.....	27
2.3 Introdução	28
2.4 Objetivos.....	29
2.4.1 Objetivos Gerais	29
2.4.2 Objetivos Específicos	29
2.5 Metodologia.....	30
2.5.1 Desenho do Estudo	30
2.5.2 Seleção da Amostra	30
2.5.3 Procedimentos de pesquisa / farmacológico.....	32
2.5.4 Análises fisiológicas	34
2.5.5 Coleta e processamento da saliva	34
2.5.6 Análises Bioquímicas	35
2.5.7 Aplicação dos questionários	35
2.5.8 Fase Cirúrgica.....	36
2.5.9 Fase pós-operatória.....	37
2.5.10 Análise Estatística.....	38
2.6 Resultados.....	38
2.6.1 Dados fisiológicos	38
2.6.2 Bioquímica.....	41
2.6.3 Questionários	43
2.7 Discussão	45
2.8 Conclusão	49
2.9 Referências	49
3 CAPÍTULO 2 – Análise da atuação do Zolpidem nos níveis de ansiedade em cirurgia de terceiros molares: estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego	54
3.1 Resumo	54
3.2 Abstract.....	55
3.3 Introdução	55
3.4 Objetivo	57
3.4.1 Objetivos gerais	57
3.4.2 Objetivos Específicos	58

3.5 Metodologia.....	58
3.5.1 Desenho do Estudo	58
3.5.2 Seleção da Amostra	58
3.5.3 Procedimentos de pesquisa / farmacológico.....	61
3.5.4 Análises fisiológicas	62
3.5.5 Coleta e processamento da saliva	62
3.5.6 Análises Bioquímicas	63
3.5.7 Aplicação dos questionários	63
3.5.8 Fase Cirúrgica.....	64
3.5.9 Fase pós-operatória.....	65
3.5.10 Análise Estatística.....	66
3.6 Resultados.....	66
3.6.1 Parâmetros fisiológicos.....	66
3.6.2 Bioquímica.....	69
3.6.3 Questionários	71
3.7 Discussão	73
3.8 Conclusão	76
3.9 Referências	76
ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO GERAL

A ansiedade odontológica é definida como um medo anormal ou temor de visitar o dentista para cuidados preventivos ou terapêuticos. É expressa como uma ansiedade injustificada sobre os procedimentos odontológicos e pode ter consequências fisiológicas, cognitivas e comportamentais (1). A ansiedade é considerada uma construção psicológica aversiva, desagradável à experiência e quase sempre associada a um evento específico, que leva tempo para se dissipar (2). A ansiedade e o estresse perante o tratamento odontológico são algumas das principais dificuldades frente ao sucesso do mesmo, sendo a ansiedade considerada a segunda barreira mais comum no âmbito da saúde dental (3). Muitos pacientes evitam ou negam o tratamento odontológico por conta do seu medo. De acordo com uma pesquisa realizada com 6000 pessoas, 58% delas adiaram o tratamento odontológico devido ao medo (4).

Uma análise mais profunda revela que nem todo procedimento odontológico causa os mesmos níveis de ansiedade odontológica. Cirurgias, e particularmente extrações dentárias, estão entre os cinco procedimentos mais temidos na odontologia (5). A remoção cirúrgica de terceiros molares impactados é um dos procedimentos mais comumente realizado pelos cirurgiões orais e maxilofaciais (6,7) entre as indicações para a exodontia destes dentes têm-se infecção, doença periodontal, lesões cariosas, formação de cistos e tumores, reabsorção radicular de dentes adjacentes, cirurgia ortognática, prevenção de recidiva após finalização do tratamento ortodôntico, e por razões protéticas, para aqueles dentes que tem menos de 1 a 2 mm de osso separando-os da superfície da prótese removível (8). Os motivos da ansiedade e medo nesses procedimentos são variados, uma vez que a extração dentária é invasiva e leva um tempo considerável para que o paciente se recupere completamente. Porém é importante salientar que não é apenas a dor que torna esse procedimento desagradável, pacientes relatam que o fato de estar perdendo um elemento dental também é um fator que estimula a ansiedade (9).

Em muitos dos casos a impressão clínica sozinha já pode alertar o cirurgião dentista sobre o medo ou a ansiedade do paciente, podendo ser confirmada por meio de análises subjetivas como questionários formalizados (10). Um dos exemplos é o questionário para adultos *Modified Dental Anxiety Scale* (MDAS), um questionário de apenas cinco itens que avaliam os níveis de ansiedade odontológica no paciente (11). Outra escala bastante utilizada é a escala de CORAH, criada em 1969 e que também avalia subjetivamente os níveis de ansiedade no paciente (11). Algumas outras escalas, como a HAD, desenvolvida por Zigmond e Snaith (12), são de uso hospitalar e levam em conta aspectos emocionais e pessoais do paciente.

Apesar de sua conveniência e acessibilidade, essas pesquisas e escalas apresentam alguns defeitos cruciais que podem limitar o conhecimento a respeito do estado psicológico do paciente (13). Em primeiro lugar, cada procedimento odontológico tem suas próprias características, no entanto essas escalas de ansiedade são desenvolvidas para exames gerais e não focam em nenhum tratamento específico (14,15). Em segundo lugar, o medo provocado pelo tratamento odontológico é mais comumente baseado em uma combinação de características pessoais, estado atual de ansiedade, posição social e capacidade de enfrentamento, em vez de uma "ansiedade dental" específica (13,15).

Portanto, para avaliar os níveis de estresse e ansiedade nos pacientes, diminuindo os vieses da pesquisa, métodos objetivos, como análises bioquímicas e fisiológicas podem ser empregados (13). Visando uma análise quantitativa dessa ansiedade, podemos lançar mão de marcadores circulatórios e respiratórios como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e a saturação sanguínea de oxigênio (SpO_2), que são ótimos métodos não-invasivos e relativamente fáceis de serem utilizados (16).

No entanto, a mera intenção de mensurar parâmetros fisiológicos básicos pode gerar ansiedade no paciente. Análises bioquímicas de vários fatores como hormônios adrenocorticoides, serotonina e cortisol no soro também é recomendado, porém a visão de sangue e o ato de sua retirada do corpo já pode induzir estresse e influenciar nas leituras (17). Para driblar esse entrave, é possível utilizar a saliva, que vem sendo considerada como potencial alternativa e universal fluido diagnóstico, que pode ser coletada não-invasivamente com um pequeno treinamento e sem efeitos colaterais (18). Um aumento na produção de cortisol sérico leva a um aumento proporcional de seus níveis na saliva. Consequentemente as concentrações salivares são proximamente correlacionadas (18,19). O cortisol, é um hormônio glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal que regula o metabolismo de lipídeos, água, proteínas e carboidratos, mantém a reatividade vascular afeta a sensibilidade do sistema nervoso, regula o número de células sanguíneas e afeta os níveis humanos de estresse (20,21).

Sob a influência de estímulos simpáticos, as glândulas salivares também produzem a α -amilase, uma das mais importantes enzimas no corpo humano (22), e que pode nos mostrar também uma relação com a ansiedade do paciente (23). Salienta-se também que longos períodos de estresse, diretamente relacionado ao sistema nervoso simpático, podem levar à vasoconstrição periférica ao redor das glândulas que diminui o provimento de nutrientes para a glândula e consequentemente acaba havendo uma redução das proteínas secretadas (22).

A compreensão completa da ansiedade e de como ela afeta a fisiologia do paciente é um passo fundamental para proporcionar conforto e alívio ao sofrimento dos pacientes. A *American Dental Association* classifica a sedação em dois estágios, o primeiro é a sedação mínima, anteriormente conhecida como ansiólise, que corresponde a um nível mínimo de depressão da consciência, manutenção da capacidade de manter de forma independente, contínua e sem alterações as vias aéreas, ventilação e o sistema cardiovascular. Salienta-se que a função cognitiva e coordenação motora são levemente alteradas, o paciente é capaz de responder normalmente a estímulos táteis e verbais, visto que, para pacientes cuja única resposta é a retirada reflexa de estímulos dolorosos já se encontram no estado de sedação moderada. Já na sedação moderada é observada a depressão do nível de consciência por via farmacológica, o paciente só consegue responder a estímulos propositais e nenhuma intervenção é necessária para manutenção de vias aéreas e adequado funcionamento do sistema cardiovascular (24).

Visando o controle da ansiedade pré-operatória e pós-operatória, os benzodiazepínicos orais têm sido os métodos mais comuns para induzir uma sedação e gerar o efeito ansiolítico. Eles causam uma depressão no sistema nervoso central, produzindo sedação e hipnose (21). Contudo, na sedação com os benzodiazepínicos os pacientes devem comparecer às consultas acompanhados, pois a recomendação é de que esses pacientes não operem veículos ou qualquer tipo de maquinário sob influência desses medicamentos. Dentre eles o mais utilizado para controle de ansiedade em consultório odontológico é o midazolam, porém o uso de benzodiazepínicos está diretamente ligado a efeitos adversos já citados, por isso é necessária uma busca por alternativas com menos efeitos colaterais (21).

Nesse contexto, esta pesquisa tem um grande potencial de auxiliar na descoberta de novos meios medicamentosos modulatórios dos níveis de ansiedade em procedimentos odontológicos, especialmente no período trans-cirúrgico de procedimentos mais invasivos como a exodontia de terceiros molares. Desse modo, a sedação mínima foi utilizada no presente trabalho pois é de fácil acesso para os cirurgiões, baixo custo, segura e efetiva. Ressalta-se ainda que o controle de ansiedade é essencial pois torna o procedimento mais agradável para paciente e operador, facilitando a resolução do problema. ¹

¹ Referências da Introdução Geral no Anexo A

2 CAPÍTULO 1 – Avaliação do efeito modulatório dos níveis de ansiedade em cirurgia de terceiros molares em função da administração do fitoterápico “*Passiflora incarnata*”: Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego²

2.1 Resumo

Objetivou-se avaliar o desempenho da *Passiflora Incarnata* no controle do nível de ansiedade durante exodontias de terceiros molares comparado ao Midazolam e Placebo. Para isso, 30 pacientes, entre 16 e 35 anos, sem comorbidades, com indicação de exodontia de terceiros molares, foram divididos 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). A coleta da saliva também foi realizada nos períodos pré e pós-operatório e as amostras coletadas foram destinadas para a avaliação do nível de cortisol, α -amilase, proteína total e fluxo salivar. Os dados foram submetidos à análise estatística, com nível de significância de 5%. Os questionários não mostraram diferença estatística entre os grupos, assim como a análise dos dados fisiológicos da FC, PA sistólica e SpO2 ($p > 0,05$). Para a PA diastólica, o grupo PAS se apresentou mais elevado em comparação aos demais ($p < 0,05$). A expressão de cortisol salivar foi similar entre os grupos PAS e MID nos períodos pré e pós-operatório ($p > 0,05$), com ambos apresentando diferença estatística em relação ao grupo PLA no pós-operatório ($p < 0,05$). 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-chaves: Passiflora, Ansiedade, Terceiro Molar.

2.2 Abstract

The objective was to evaluate the performance of *Passiflora Incarnata* in controlling anxiety levels during third molar extractions compared to Midazolam and Placebo. For this purpose, 30

² Este trabalho será submetido ao periódico Clinical Oral Investigations - <https://www.springer.com/journal/784/submission-guidelines>

patients between 16 and 35 years old, without comorbidities, with an indication for third molar extractions, were divided into 3 groups (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID); and Passiflora (PAS). The patients were medicated 30 minutes before surgery, and questionnaires were applied pre- and post-operatively according to anxiety scales: Corah, MDAS, and HAD. Additionally, they underwent pre-, intra-, and post-operative measurements of heart rate (HR), blood pressure (BP), and oxygen saturation (SpO₂). Saliva was collected pre- and post-operatively, and the collected samples were used to evaluate cortisol and α -amylase levels. The data were subjected to statistical analysis, with a significance level of 5%. The questionnaires did not show statistical differences between the groups, as well as the analysis of physiological data regarding HR, systolic BP, and SpO₂ ($P>0.05$). For diastolic blood pressure, the PAS group showed higher values compared to the other groups ($P<0.05$). The expression of salivary cortisol was similar between the PAS and MID groups in the pre and post-operative periods ($P>0.05$), both showing statistical differences compared to the PLA group in the post-operative period ($P<0.05$). Therefore, it is concluded that Passiflora Incarnata proved to be safe and effective in reducing stress and anxiety in third molar extractions.

Keywords: *Passiflora incarnata*, anxiety, third molar.

2.3 Introdução

A ansiedade relacionada ao consultório odontológico pode gerar efeitos fisiológicos, cognitivos e comportamentais. Em especial, a exodontia dos terceiros molares é frequentemente atrelada a picos de ansiedade, por se tratar de um procedimento invasivo, complexo e por demandar um tempo para recuperação. Assim, gera uma expectativa negativa, sendo aumentada pelo fato de o paciente estar perdendo um elemento dentário(9).

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 (16). 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. Nesse contexto, tem-se aumentado a busca por alternativas com menores riscos e efeitos colaterais, mas capazes de manter o controle do estresse, sendo uma das alternativas os fitoterápicos (20).

A fitoterapia já é utilizada há muito tempo para o tratamento de enfermidades

depressivas, principalmente em pacientes nos quais é contraindicado o uso de benzodiazepínicos, seja por resistência ao medicamento, interferência medicamentosa ou alergia, e agora estão sendo estudadas como um tratamento alternativo para distúrbios de ansiedade (25). A *Passiflora incarnata*, a “Flor do Maracujá” é uma planta encontrada nas regiões tropicais e que é comumente utilizada na medicina tradicional para o tratamento da ansiedade, crises nervosas e neuralgias (26,27). Além de menor custo, a fitoterapia apresenta menor risco de efeitos colaterais e dependência (21).

Embora a *Passiflora incarnata* venha sendo utilizada como sedativo e ansiolítico dentro do consultório odontológico (21,28) há poucas evidências que comprovem sua eficácia em cirurgias de extrações de terceiros molares e ainda há pouca evidência sobre o uso de todos esses métodos para mensuração da ansiedade odontológica em pacientes, reforçando a importância e necessidade deste estudo.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral deste estudo clínico triplo-cego, cruzado, pareado e randomizado foi avaliar o desempenho da *Passiflora incarnata* no controle da ansiedade odontológica em cirurgias de extração de terceiros molares, utilizando o controle negativo (placebo) e controle positivo (midazolam), através da associação de três métodos de avaliação da ansiedade (Questionários, análises fisiológicas e bioquímicas).

2.4.2 Objetivos Específicos

- a) Mensurar a eficiência de cada protocolo no controle de manifestações fisiológicas da ansiedade através dos parâmetros de FC, PA e SpO₂ e níveis dos marcadores salivares.
- b) Mensurar a eficiência de cada protocolo medicamentoso nas manifestações emocionais através da aplicação de questionários.

2.5 Metodologia

2.5.1 Desenho do Estudo

Este estudo consiste em um ensaio clínico, triplo-cego, cruzado e randomizado, que teve início somente após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos por meio do cadastrado na Plataforma Brasil (053966/2021) (Anexo B). Todos os participantes receberam as informações referentes à pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C), no qual os objetivos e justificativas para a realização do estudo foram explicados, assim como os benefícios e os riscos aos quais seriam expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96). O presente estudo foi também submetido à plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos- ReBEC com o número de protocolo 15104.

2.5.2 Seleção da Amostra

30 pacientes jovens, adultos e saudáveis, de ambos os gêneros, entre 16 e 35 anos, foram selecionados como voluntários e atendidos na clínica de cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Para a definição do número de pacientes necessários para o estudo, foi realizado o cálculo amostral através da ferramenta “Sample Size for ANOVA” do programa estatístico SigmaPlot 12.0 (Exakt graph and Data analysis, San Jose, CA, USA). Para tanto, foram utilizados resultados de uma análise de desfecho primário (Pressão arterial diastólica), com diferença estatística entre os grupos, tendo como referência o trabalho desenvolvido por De Moares et al. (2019) (21), que utilizou metodologia similar à deste estudo. Assim, o cálculo contou com uma diferença entre médias na ordem de 0,95 e desvio padrão 1,03, com nível de significância de 95% e alfa igual a 0,05, obtendo-se um $n=9$ indivíduos por grupo. O número amostral foi aumentado para $n=10$ por grupo (Figura 1), devido ao risco de necessidade de exclusão ou desistência de algum paciente durante o decorrer da pesquisa, garantindo uma análise de maior significância e com base em artigos similares encontrados na literatura (29–32).

Os participantes preencheram os **critérios de inclusão** determinados por meio de anamnese, exames clínico e radiográfico(6,7,16,21):

- a) Pacientes em boas condições de saúde sistêmica e local;
- b) Pacientes entre 16 e 35 anos de idade;
- c) Indicação de extração dos terceiros molares (elementos 18, 28, 38 ou 48), com pelo menos 2/3 da raiz formada, de acordo com a avaliação radiográfica, assim, pertencente a classificação I ou II e posição A ou B de Pell e Gregory (33):

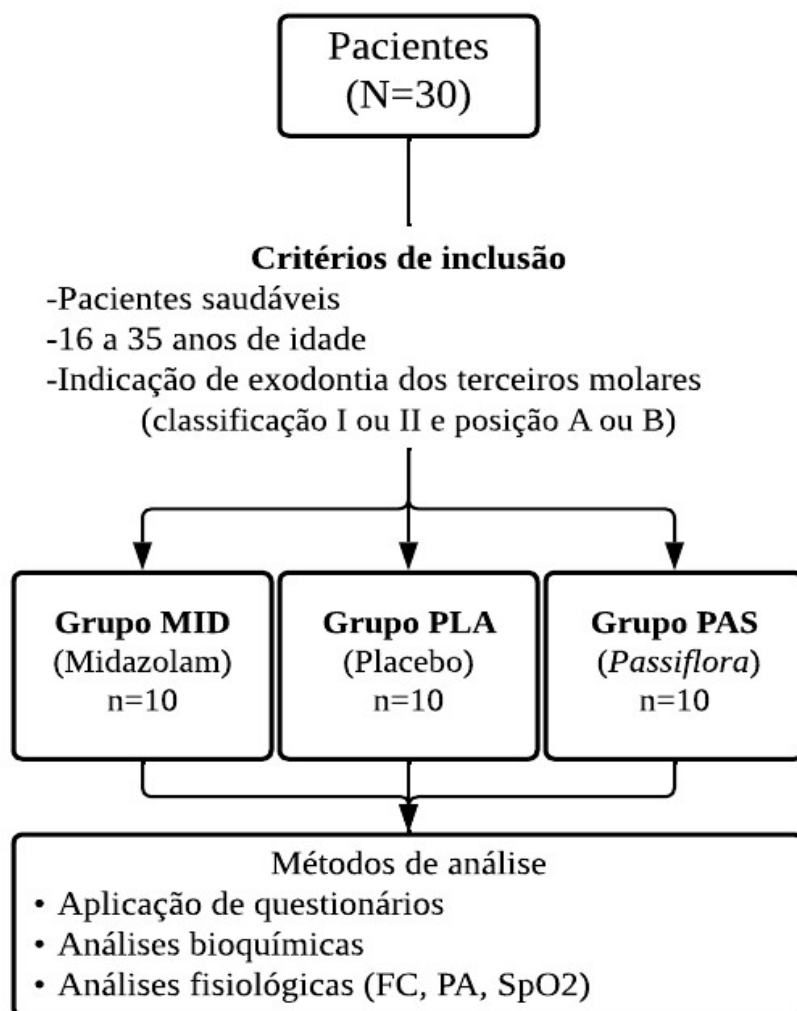
Os **critérios de exclusão** dos participantes, também obtidos por meio de anamnese, exames clínico e radiográfico foram (6,7,13,16,20,33,34):

- a) Pacientes que possuem os terceiros molares mandibulares em posições 3 e C de acordo com a classificação de Pell e Gregory (33):
- b) Presença de quaisquer manifestações locais na área de interesse que possa contraindicar o procedimento cirúrgico, tais como: pericoronarite, cistos e tumores odontogênicos associados ou não ao terceiro molar, trauma na região, ou qualquer sintomatologia que indique a presença de infecção;
- c) Pacientes fumantes ou que apresentam algum tipo de doença sistêmica (de qualquer sistema orgânico), tais como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, hipertireoidismo, osteoporose, doenças gastrointestinais que comprometam o resultado da cirurgia ou que contraindique a administração dos fármacos empregados na pesquisa;
- d) Pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer fármaco utilizado na pesquisa;
- e) Pacientes que possuem intolerância aos outros materiais que serão utilizados na pesquisa, tais como solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, solução de digluconato de clorexidina 0,12% e solução de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000;
- f) Pacientes do gênero feminino que estejam no período menstrual, gestacional ou em lactação no período dos procedimentos cirúrgicos;
- g) Pacientes que estiverem com padrão anormal de sono, que tenham dormido menos que 5 horas na noite anterior, ou utilizam medicamentos para controle de doenças psiquiátricas, ou que estejam sob uso de medicação que interfira nas análises do cortisol, como corticosteroides, estrógenos e andrógenos.

A seleção dos pacientes e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão foram realizadas

por um pesquisador cegado quanto à terapêutica a ser empregada.

Figura 1- Fluxograma referente a distribuição amostral, critérios de inclusão e métodos de análise utilizados.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

2.5.3 Procedimentos de pesquisa / farmacológico

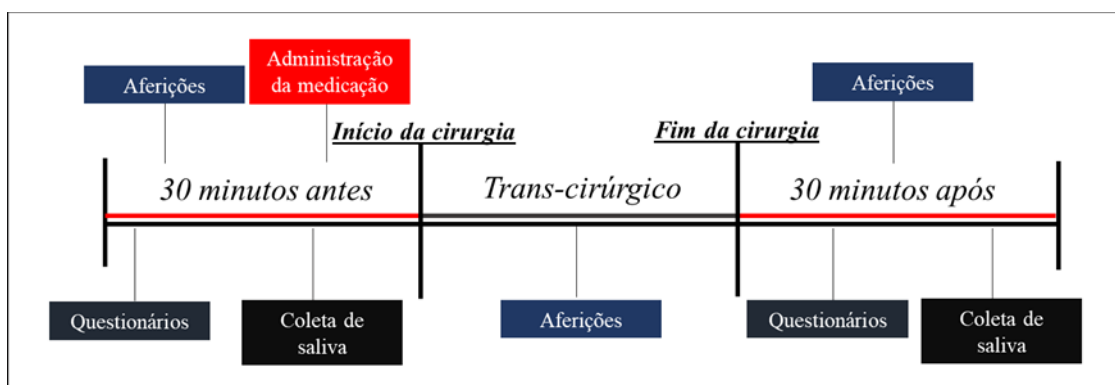
Após a seleção, os pacientes foram divididos em 3 grupos (n=10) de acordo com a medicação pré-operatória que foi administrada, todas por via oral (16,35,36). Grupos experimentais: 1-MID (7,5 mg de midazolam), 2-PLA (Placebo), e 3-PAS (260 mg de *Passiflora incarnata*).

O midazolam está disponível no mercado nas doses de 7,5 e 15 mg. A escolha pela dose de 7,5 mg foi realizada baseada na literatura, que demonstra que essa dose tem resultado e um

efeito ansiolítico significativo e está longe da dose máxima do medicamento, que é 20 mg (21,37).

As medicações foram administradas 30 minutos antes da cirurgia, para que não afetasse a aplicação dos questionários, e todos os participantes foram submetidos ao procedimento cirúrgicos pelo mesmo cirurgião e auxiliar, que foram cegados quanto à medicação disponibilizada aos pacientes (Figura 2). Em todas as intervenções cirúrgicas foram realizadas osteotomia vestibular e a odontosseção necessária para remoção do dente.

Figura 2 - Fluxograma referente a sequência do desenho metodológico utilizado



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Um quarto participante foi responsável pela randomização do grupo farmacológico a que o paciente foi submetido. Sorteou os pacientes no sistema de envelope, o qual teve 3 papéis identificando os grupos: 1 - MID, 2 – PLA e 3 – PAS. Assim, os grupos foram determinados e este mesmo pesquisador foi o responsável por fornecer o protocolo medicamentoso aos pacientes.

Quando o paciente possuía os terceiros molares bilaterais, a escolha pelo lado direito ou esquerdo, a ser inicialmente operado, foi determinado também pelo quarto participante da pesquisa no sistema de envelope, o qual teve dois papéis identificando o lado direito (18 e 48) e lado esquerdo (28 e 38). O cirurgião, o paciente e o pesquisador que fez as análises não tiveram ciência em nenhum momento sobre qual fármaco foi administrado, para fidelizar o estudo como triplo-cego. A responsabilidade pelas sequências do tratamento, sorteios e controle da prescrição dos medicamentos de acordo com os grupos e lados operados foi totalmente do auxiliar.

Métodos de análises

A variável preditora deste estudo é o nível de ansiedade, e esta foi avaliada através de análise de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, que correspondem aos desfechos primários deste estudo. Além disso, também foi realizada a aplicação de questionários de ansiedade e depressão, que representam os desfechos secundários deste estudo.

2.5.4 Análises fisiológicas

As medidas fisiológicas dos pacientes (FC, PA e SpO₂) foram realizadas no pré, trans e pós-operatório. Foi realizada a medição 30 minutos antes do início do procedimento, no transcorrer do procedimento, medido em alguns tempos operatórios específicos: início do procedimento, momento da anestesia, da incisão, da extração do elemento e da sutura (16,35). A medida pós-operatória foi realizada 30 minutos após o fim da operação. A medição da PA foi realizada utilizando um esfigmomanômetro e estetoscópio (Premium, São Paulo, SP, Brasil). FC e SpO₂ foram medidos utilizando um oxímetro digital (Takaoma OXIFAST, São Paulo, SP, Brasil) (Anexo D).

2.5.5 Coleta e processamento da saliva

A coleta de saliva foi realizada conforme protocolo adaptado de Santos et al (38). Amostras de saliva total não-estimuladas foram coletadas de todos os participantes. Os pacientes participantes receberam instruções a escovar os dentes e a não ingerir nenhum alimento ou bebida duas horas antes da coleta da saliva. Antes da cirurgia, os participantes enxaguarão a boca com água e a saliva total não-estimulada foi expectorada a cada 60 segundos e coletada em tubos plásticos estéreis até um volume de 5 a 8 mL. A saliva secretada nos primeiros 60 segundos foi descartada.

As coletas pós-operatórias foram realizadas 30 minutos após as cirurgias, para que não houvesse contaminação com sangue. Salivas que estivessem com resquícios de sangue foram descartadas. As amostras foram armazenadas em caixas com gelo e transportadas ao laboratório dentro do prazo de uma hora para armazenamento. Na sequência as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, na temperatura de 4 °C e os sobrenadantes foram armazenados a -80 °C. As análises bioquímicas foram realizadas até 15 dias após a coleta.

Durante as coletas, um examinador realizou anotações sobre o tempo e quantidade de saliva obtida para cada paciente, para verificação do fluxo salivar.

2.5.6 Análises Bioquímicas

A dosagem de cortisol salivar foi realizada em todos os pacientes e seguiram o seguinte protocolo: As amostras foram submetidas a ensaio de quimioluminescência (Elecsys and Cobas Analyzers®, Roche) de acordo com as especificações do fabricante. Os resultados obtidos foram expressos em µg/dL.

A atividade enzimática da α -amilase também foi realizada em todos os pacientes através do método descrito por Caraway(39,40). Uma mistura de amido solúvel 0,04 % (m/v) em tampão fosfato (pH 7,0) e da saliva foi incubada a 37 °C por 7,5 minutos para que a α -amilase presente nas amostras promova a hidrólise do polissacarídeo. Depois da incubação, uma alíquota da solução contendo iodato de potássio e ácido clorídrico foi acrescentado a esta mescla para paralisar a reação. A determinação das absorbâncias foi realizada no comprimento de onda de 660 nm. Os resultados da atividade enzimática foram expressos como U/L.

A concentração de proteínas totais salivares das alíquotas de saliva também foi determinada pelo método do Ácido bicinconínico (BCA). Foram seguidas as recomendações do fabricante, sendo a solução homogeneizada e lida a uma absorbância de 660nm através de espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em g/L.

2.5.7 Aplicação dos questionários

Foram utilizados três dos mais utilizados questionários na medição da ansiedade odontológica (10–12): a escala de Corah, uma das mais antigas e utilizadas até hoje; a escala hospitalar HAD; e o MDAS, uma escala clínica utilizada em consultórios. A junção dos 3 questionários foi feita visando ampliar a visão sobre a subjetividade da avaliação da ansiedade. Eles foram aplicados aos pacientes 30 minutos antes da cirurgia, para não ter influência da medicação, e 30 minutos após o final do procedimento, nesse caso já com o efeito medicamentoso(16,21,35) (Anexos E, F e G).

2.5.8 Fase Cirúrgica

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo operador. Quando o paciente possuía terceiros molares bilaterais, as cirurgias foram realizadas unilateralmente com um intervalo mínimo de 21 dias entre uma cirurgia e a outra (35,41,42).

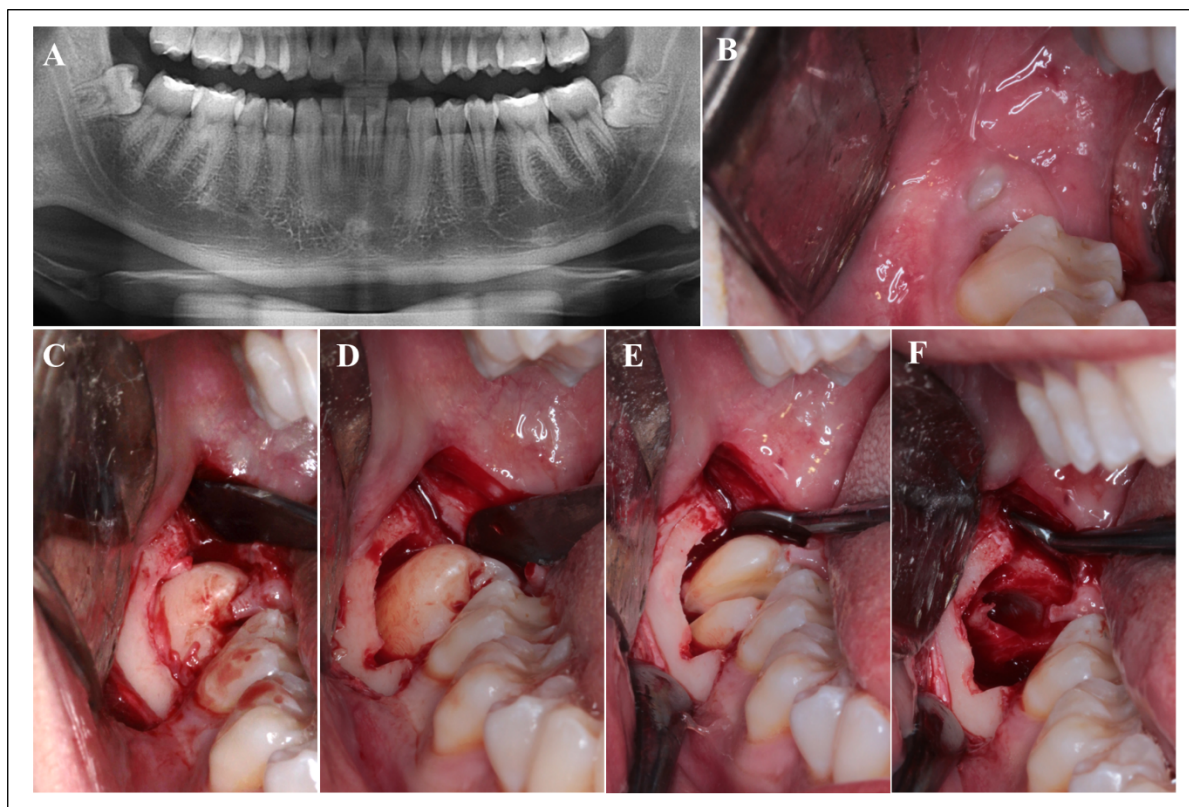
Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos à antissepsia intra-bucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%, por meio de bochecho vigoroso da solução por 1 minuto, e antissepsia extraoral com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%.

A técnica anestésica empregada foi o bloqueio regional do nervo alveolar inferior, bucal e lingual, utilizando uma seringa tipo carpule com refluxo (Duflex® - Brasil), com agulha gengival longa 27G (gauges) (Unoject®, DFL – Brasil), por meio da aplicação de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre®, DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em dois tubetes e meio.

Foi realizada uma incisão mucoperiostal linear triangular, com lâmina de bisturi número 15 (Med Blade® - Brasil), na região distal do 2° molar inferior associada a uma incisão relaxante vestibular na região mesial do 2° molar. Na sequência, o descolamento mucoperiosteal, com destaca-periósteo do tipo molt nº 9 (Quinelato®- Brasil), com a utilização do afastador de Minnesota (Quinelato®- Brasil) para exposição do campo operatório. A osteotomia foi realizada por meio de broca carbide tronco-cônica denteada nº 702 (Jet Carbide®- Brasil) montada em caneta de Alta Rotação Magno 604 (Kavo®- Brasil), somada a irrigação abundante com soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril (Sanobiol®- Brasil). A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (nº 2, 1R ou 1L) (Quinelato®- Brasil) e, em seguida, uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário com cureta de Lucas e com pinça Kelly curva (Quinelato®- Brasil) (Figura 3).

As bordas ósseas foram limadas para remoção das espículas ósseas com lima para osso (Quinelato®- Brasil), procedendo-se à irrigação abundante com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol® - Brasil). Após esta etapa cirúrgica foram realizadas suturas interrompidas com fio de nylon 5.0 (Ethicon®, Johnson & Johnson - Brasil). As intervenções cirúrgicas foram realizadas nos períodos matutino (entre 8 e 10 horas), para que não houvesse a interferência da variação diurna nos níveis de cortisol (16,20). Elas foram realizadas em ambiente climatizado, nas dependências da clínica de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

Figura 3: Imagens representativas da fase cirúrgica. (A) Radiografia panorâmica pré-operatória. (B) Aspecto intraoral pré-operatório. (C) Incisão e descolamento do retalho mucoperiosteal. (D) Osteotomia vestibular (“canaleta”). (E) Odontosseção. (F) Alvéolo após exodontia.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

2.5.9 Fase pós-operatória

Após 30 minutos do fim do procedimento cirúrgico, as aferições dos parâmetros fisiológicos, coleta da saliva e a aplicação dos questionários foram repetidos.

Os pacientes foram orientados a se alimentarem através de uma dieta líquida, pastosa, hiperproteica e fria, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, além de outros cuidados gerais, como não se expor ao sol, ao calor, não realizar esforço físico e não fazer uso de qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas. Os pacientes foram aconselhados a realizar crioterapia no período pós-operatório de 24 a 48 horas.

Apenas um paciente teve complicações durante o experimento, com uma hemorragia pós-operatória, que foi imediatamente tratada e o mesmo excluído do estudo e substituído por outro paciente.

Os participantes receberam 12 comprimidos de paracetamol 750mg e foram orientados

a tomar 1 comprimido apenas em caso de dor, respeitando um intervalo mínimo de 6 horas entre as administrações. Para todos os pacientes foi realizado a antibioticoterapia preventiva com amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas durante 7 dias ou, em caso de alergia, clindamicina 300 mg de 8 em 8 horas durante 7 dias. Os pacientes utilizaram outro analgésico (Dipirona 1 g), somente nos casos de alergia ao acetaminofeno.

2.5.10 Análise Estatística

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

2.6 Resultados

2.6.1 Dados fisiológicos

Frequência cardíaca

Pelos valores obtidos a partir da frequência cardíaca (FC), observou-se que, para o tempo PRÉ-OPERATÓRIO 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 INÍCIO não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($80,33 \pm 9,58$), PLA ($74,86 \pm 18,01$) e PAS ($77,75 \pm 7,96$) (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 ($89,31 \pm 16,76$) (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 ($85,06 \pm 13,47$) (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 ($81,56 \pm 12,89$) (MID=PLA=PAS). No momento SUTURA, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($80,26 \pm 8,49$), PLA ($75 \pm 14,76$) e PAS ($78,37 \pm 10,77$) (MID=PLA=PAS). Por fim, no PÓS-OPERATÓRIO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($78,06 \pm 10,06$), PLA ($73,13 \pm 9,86$) e PAS ($80,75 \pm 11,75$).

(MID=PLA=PAS) (Figura 4 – A).

Pressão arterial sistólica

Com a análise da pressão arterial sistólica (PAsis), observou-se para o tempo PRÉ-OPERATÓRIO os grupos MID ($118 \pm 6,76$), PLA ($116,6 \pm 15,8$) e PAS ($117,5 \pm 12,9$) não obtiveram diferença estatística ($P > 0,05$) (MID=PLA=PAS). No tempo INÍCIO não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($115,3 \pm 11,8$), PLA ($120,6 \pm 10,9$) e PAS ($116,2 \pm 12,5$) (MID=PLA=PAS). No período ANESTESIA, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($118 \pm 10,1$), PLA ($122 \pm 13,2$) e PAS ($120,6 \pm 16,1$) (MID=PLA=PAS).

No instante INCISÃO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($115,3 \pm 11,8$), PLA ($118,6 \pm 12,4$) e PAS ($118,75 \pm 15$) (MID=PLA=PAS). Na etapa EXTRAÇÃO, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($112,6 \pm 10,9$), PLA ($122 \pm 14,2$) e PAS ($116,8 \pm 15,7$) (MID=PLA=PAS). No momento SUTURA, não houve diferença estatística entre os grupos MID ($114 \pm 12,44$), PLA ($118,6 \pm 11,8$) e PAS ($114,3 \pm 15,9$) (MID=PLA=PAS). Por fim, no PÓS-OPERATÓRIO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($108,6 \pm 10,6$), PLA ($118 \pm 11,4$) e PAS ($112,5 \pm 16,9$) (MID=PLA=PAS) (Figura 4-B).

Pressão arterial diastólica

Com a análise da pressão arterial diastólica (PA_{dia}), observou-se para o tempo PRÉ-OPERATÓRIO que os grupos MID ($71,3 \pm 6,3$), PLA ($73,8 \pm 6,2$) e PAS ($75,6 \pm 8,9$) não obtiveram diferença estatística ($P > 0,05$) (MID=PLA=PAS). No tempo INÍCIO não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($69,3 \pm 7,9$), PLA ($71,3 \pm 6,3$) e PAS ($74,3 \pm 7,2$) (MID=PLA=PAS).

No período ANESTESIA, houve diferença estatística entre os grupos PAS ($73,1 \pm 7,04$) vs MID ($66 \pm 7,3$), porém não houve diferença estatística entre os grupos PLA ($70 \pm 7,5$) vs MID ($66 \pm 7,3$), nem entre PAS ($73,1 \pm 7,04$) vs PLA ($70 \pm 7,5$). O resultado obtido pode ser representado como PAS > PLA = MID. No instante INCISÃO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID ($65,3 \pm 7,4$), PLA ($68,6 \pm 7,4$) e PAS ($70,6 \pm 8,5$) (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 ($71,8 \pm 8,3$) (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

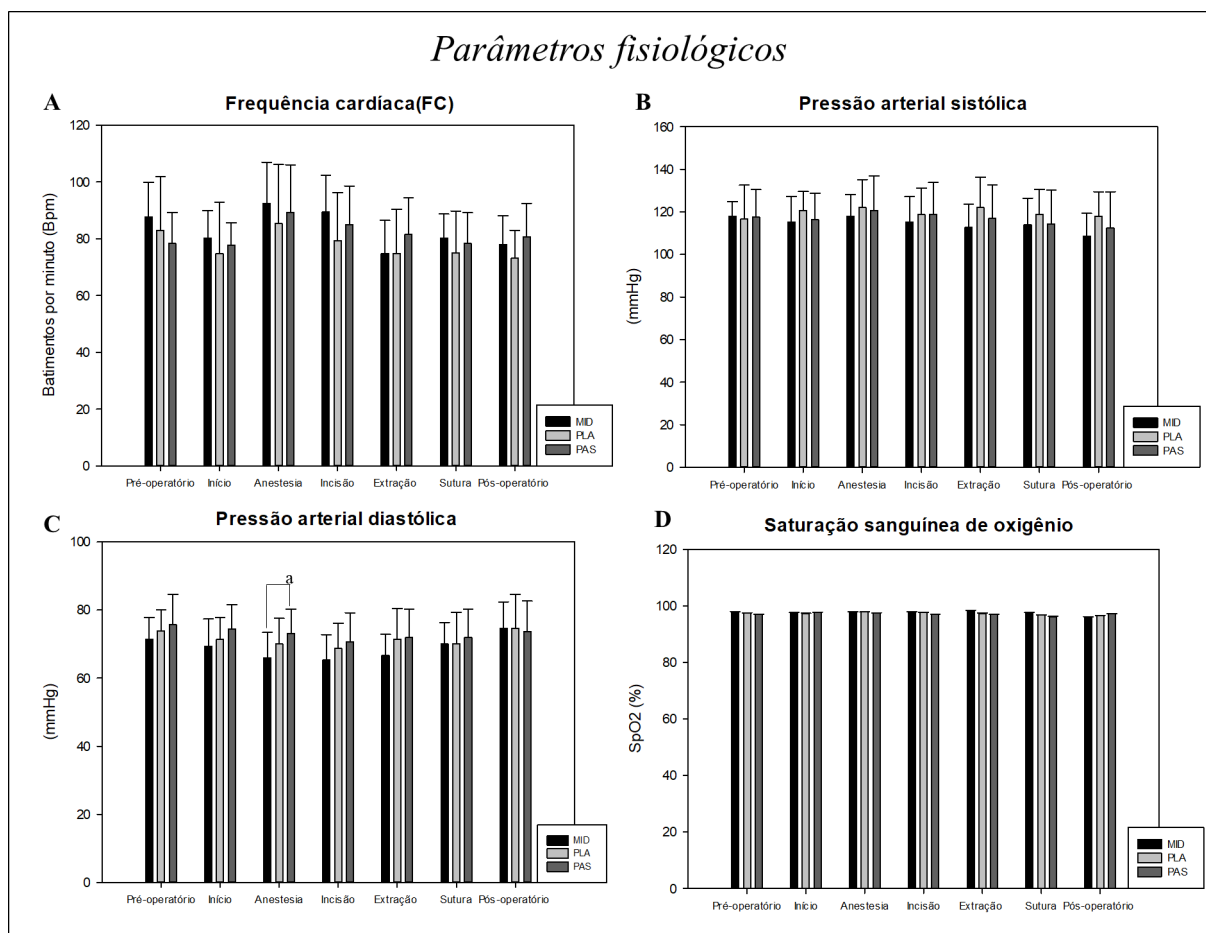
(71,8±8,3)(MID=PLA=PAS). Por fim, no PÓS-OPERATÓRIO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID (74,6±7,7), PLA (74,6±9,9) e PAS (73,7±8,8)(MID=PLA=PAS) (Figura 4-C).

Saturação sanguínea de oxigênio

Na avaliação das porcentagens da saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂) foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, os grupos MID (98%±0,01), PLA (97%±0,01) e PAS (97%±0,01) não obtiveram diferença estatística ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS. No tempo INÍCIO não foi observado diferença estatística entre os grupos MID (98%±0,009), PLA (97%±0,01) e PAS (98%±0,01) (MID=PLA=PAS).

No período ANESTESIA, não houve diferença estatística entre os grupos MID (98%±0,009), PLA (98%±0,008) e PAS (98%±0,008)(MID=PLA=PAS).No instante INCISÃO, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID (98%±0,008), PLA (98%±0,01) e PAS (97%±0,02) (MID=PLA=PAS). Na etapa EXTRAÇÃO, não houve diferença estatística entre os grupos MID (98%±0,005), PLA (97%±0,01) e PAS (97%±0,02) (MID=PLA=PAS). No momento SUTURA, não teve diferença estatística entre os grupos MID (98%±0,008), PLA (97%±0,002) e PAS (96%±0,03)(MID=PLA=PAS). Por fim, no PÓS, não foi observado diferença estatística entre os grupos MID (96%±0,01), PLA (97%±0,01) e PAS (97%±0,01) (MID=PLA=PAS) (Figura 4-D).

Figura 4- Gráficos representativos dos resultados de parâmetros fisiológicos. (A) Gráfico representativo dos valores da FC nos período pré-operatório, início, anestesia, incisão, extração, sutura e pós-operatório. Em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos($P>0,05$) (MID=PLA=PAS). (B) Gráfico representativo dos valores da PA sist, em todos os tempos não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS) (C) Gráfico representativo dos valores PAdia, sendo observado diferença estatística ($P<0,05$) entre MID vs PAS no tempo anestesia^a. (D) Gráfico representativo dos valores da SpO₂. Não houve diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

2.6.2 Bioquímica

Cortisol salivar

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

De forma quantitativa no período PRÉ-OPERATÓRIO, o grupo MID ($0,534 \pm 0,077$) demonstrou concentração ligeiramente maior de cortisol salivar seguida do grupo PAS ($0,442 \pm 0,111$) e estes se apresentaram maiores que o grupo PLA ($0,322 \pm 0,134$). Entretanto, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ($P > 0,05$) (MID=PAS=PLA).

No tempo PÓS-OPERATÓRIO o grupo que apresentou a maior concentração de cortisol

foi o grupo PLA ($0,423 \pm 0,130$) comparado com o PAS ($0,181 \pm 0,004$) ($P < 0,05$), seguido do grupo PLA ($0,423 \pm 0,130$) comparado com o grupo MID ($0,192 \pm 0,016$) ($P < 0,05$). Somente para a comparação MID vs PAS não houve diferença estatística ($P > 0,05$). Portanto o resultado pode ser representado por $PLA > MID = PAS$ (Figura 5-A).

Amilase salivar

Com relação aos valores de expressão de amilase salivar, foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, na comparação entre os grupos PLA ($38194,7 \pm 8649,4$), MID ($38511,1 \pm 20038,2$) e PAS ($43121 \pm 29505,6$) não houve diferenças estatisticamente significantes ($P > 0,05$) ($MID = PLA = PAS$).

No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PAS ($100777 \pm 43159,8$) e MID ($47485,05 \pm 21112,08$) demonstrou diferença estatística significativa ($P < 0,05$). Nas comparações entre os grupos PAS ($100777 \pm 43159,8$) e PLA ($67319,4 \pm 19841$), PLA ($67319,4 \pm 19841$) e MID ($47485,05 \pm 21112,08$), não foi observado diferença estatística ($P > 0,05$) ($PAS > MID = PLA$).

Os dados referentes ao fator TEMPO, demonstraram diferença estatisticamente significativa apenas para o grupo PAS, que foi menos expresso no período PRÉ-OPERATÓRIO ($43121 \pm 29505,6$) do que no PÓS-OPERATÓRIO ($100777 \pm 43159,8$) (Figura 5- B)

Proteína total salivar

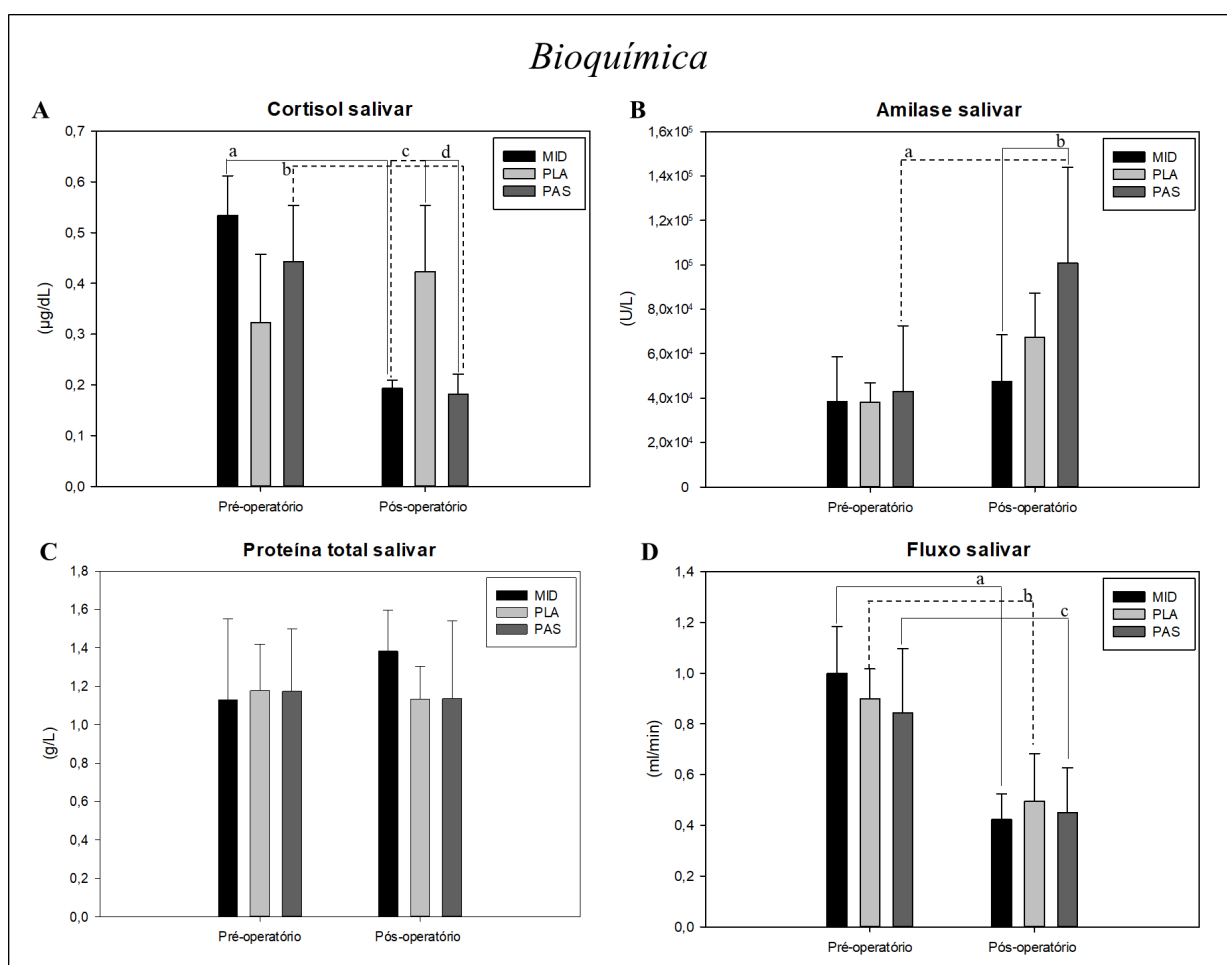
Com relação aos valores de proteína total salivar, não foram observadas diferenças estatísticas tanto na comparação entre grupos no período PRÉ-OPERATÓRIO: PLA ($1,1762 \pm 0,2418$), MID ($1,1280 \pm 0,4229$) e PAS ($1,1734 \pm 0,3268$), quanto no período PÓS-OPERATÓRIO: PLA ($1,1340 \pm 0,1703$), MID ($1,3820 \pm 0,2138$) e PAS ($1,1358 \pm 0,4033$) ($MID = PLA = PAS$). Também não houve diferenças com relação ao fator TEMPO (Figura 5- C).

Fluxo salivar

Os dados obtidos através da análise do fluxo salivar demonstraram diferença estatística para o grupo MID, no tempo PRÉ-OPERATÓRIO ($0,998 \pm 0,185$) quando comparado ao tempo PÓS-OPERATÓRIO ($0,423 \pm 0,100$) ($P < 0,05$). No grupo PLA foi observado diferença estatística no tempo PRÉ ($0,899 \pm 0,117$) quando comparado 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 ($0,844 \pm 0,252$) (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 ($P > 0,05$) (MID=PLA=PAS) (Figura 5-D).

Figura 5 - Gráficos representativos das análises bioquímicas salivares. (A) Concentração de cortisol salivar, demonstrando diferença estatística entre pré e pós-operatório do grupo MID e do grupo PAS ($P < 0,05$)^{a,b}. No tempo PÓS houve diferença estatística entre o grupo PLA vs MID, e PLA vs PAS ($P < 0,05$)^{c,d}. (B) Gráfico representativo da concentração de amilase presente na saliva, demonstrando diferença entre pré e pós-operatório para PAS^a e diferença significativa entre MID e PAS ($P < 0,05$)^b. (C) Gráfico representativo dos valores de proteína total salivar, que não apresentou diferença entre os grupos (D) Gráfico representativo do Fluxo Salivar, MID, PLA e PAS obtiveram diferença estatística no fator tempo PRÉ vs PÓS ($P < 0,05$)^{a,b,c}.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

2.6.3 Questionários

CORAH

Com base nos dados obtidos pelo questionário Corah, foi observado que o 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 ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS). No período PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($6,66\pm1,95$), MID ($5,93\pm1,86$) e PAS ($6,62\pm2,21$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS) (Figura 6 - A)

HAD/ Ansiedade

Com base nos dados fornecidos pelos questionários HAD Ansiedade, observou-se que no tempo PRÉ, a comparação entre os grupos PLA ($6,2\pm2,93$), MID ($6,2\pm2,25$) e PAS ($6,25\pm1,80$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS). No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($5,73\pm2,43$), MID ($6,13\pm2,53$) e PAS ($6,31\pm1,92$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS) (Figura 6- B).

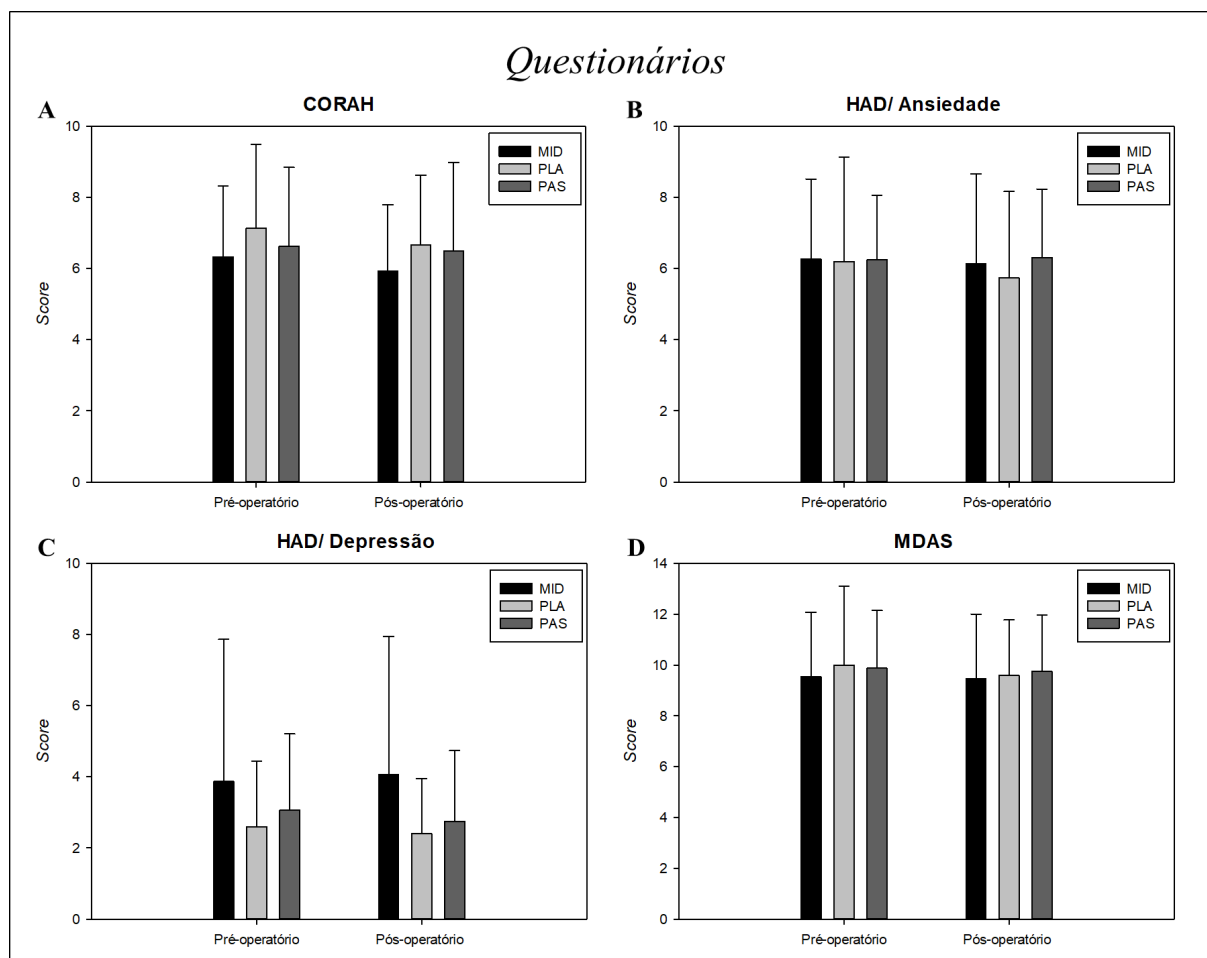
HAD/ Depressão

Baseando nos dados fornecidos pelos questionários HAD Depressão respondidos, observamos que no tempo PRÉ, a comparação entre os grupos PLA ($2,6\pm1,84$), MID ($3,86\pm3,99$) e PAS ($3,06\pm2,14$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS). No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($2,40\pm1,54$), MID ($4,06\pm3,88$) e PAS ($2,75\pm1,98$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS) (Figura 6- C).

MDAS

Com os dados obtidos pelos questionários MDAS, observamos que o tempo PRÉ, a comparação entre os grupos PLA ($10\pm3,10$), MID ($9,53\pm2,54$) e PAS ($9,87\pm2,26$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS). No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($9,6\pm2,18$), MID ($9,46\pm2,54$) e PAS ($9,75\pm2,21$) não se obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) (MID=PLA=PAS) (Figura 6 - D).

Figura 6 - Gráficos representativos dos resultados dos questionários aplicados nos períodos pré e pós-operatório. (A) Gráfico representativo do Score do questionário Corah. Não foi observado diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). (B) Gráfico representativo do Score do questionário HAD de ansiedade e (C) Depressão. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). (D) Gráfico representativo do Score do questionário MDAS. Não se observou diferença estatística entre os grupos ($P>0,05$).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

2.7 Discussão

A ansiedade odontológica é uma problemática bastante comum e desafiadora para o cirurgião dentista, que pode ser identificada no consultório através da análise comportamental e alterações dos sinais fisiológicos dos indivíduos, como o aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, tremores e dificuldade para respirar (2,43). Visando melhorar o conforto dos pacientes durante procedimentos odontológicos, especialmente no que diz respeito as extrações dentárias, é de grande relevância buscar por alternativas para controle da ansiedade odontológica.

Neste contexto, o Midazolam, tem sido cada vez mais empregado para controle da ansiedade e sedação pré-operatória. Apesar de suas vantagens, como o rápido início da ação, curta duração e baixa toxicidade, ele pode produzir uma instabilidade cardiorrespiratória em caso de sobredosagem, além dos riscos de interações medicamentosas, intolerância, náusea e amnésia anterógrada(44).

Riss et al (45) cita a amnésia anterógrada como uma propriedade útil, pois reduz quaisquer memórias desagradáveis relacionadas à cirurgia. Entretanto, é uma condição que acaba afeta expressivamente a compreensão do paciente quanto as recomendações e prescrições pós-operatórias, sendo mandatória a orientação com o acompanhante presente. A amnésia anterógrada é frequentemente relatada como um efeito colateral (45–47) e que foi relatada pela maioria dos pacientes participantes deste estudo. Em contrapartida, nenhum dos pacientes que receberam *Passiflora* apresentaram amnésia, mostrando sua baixa ou nenhuma interferência na memória.

Em relação a expressão dos parâmetros bioquímicos, Steer e Fromm (48) observaram que a secreção do cortisol em pacientes submetidos a cirurgias orais está principalmente relacionada à dor no procedimento cirúrgico. Banks (49) mostrou aumentos significativos de cortisol no pós-operatório. Além disso, Hempenstall e colaboradores (50) corroborando com os estudos citados, descobriram que o cortisol permanece elevado por cerca de 7 horas após a cirurgia oral. O estudo de Jerjes e colaboradores (16), 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. 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 os níveis salivares de cortisol.

A amilase salivar também é um importante marcador de estresse apresenta na saliva, que tem alterações manifestadas em condições de ativação do sistema nervoso simpático em resposta a condições de estresse agudo(51). Além disso, maiores expressões salivares da amilase foram correlacionadas com a resposta inflamatória após a extração de terceiros molares e para pacientes com maior queixa álgica pós-operatória quando comparado a pacientes sem dor(52). Neste estudo, o período pós-operatório foi marcado por um valor maior na concentração de passiflora em comparação as demais medicações. No tocante ao fluxo e proteína total salivar, não foram observadas diferenças significativamente estatísticas entre as diferentes medicações.

A frequência cardiorrespiratória é um importante parâmetro para avaliação da ansiedade, podendo estar expressivamente aumentada em crises de ansiedade e hiperventilação. No que diz respeito ao procedimento odontológico, espera-se que ocorram oscilações menores do que as encontradas em estado de crise. No estudo de Dantas (35), foi observado um aumento da FC

nos períodos mais iniciais durante a extração dentária, até a sutura. Enquanto, no presente estudo, um discreto aumento da FC foi observado somente no período de anestesia, para todas as medicações utilizadas, não havendo diferença significativa entre os grupos em nenhum dos períodos operatórios, demonstrando efeito semelhante das medicações na FC durante a exodontia de terceiros molares. Alguns trabalhos demonstram que mesmo a medicação Placebo pode gerar um resultado satisfatório, devido ao efeito provocado a nível psicológico, com controle de ansiedade por vezes melhor do que o previsto (53–55).

De maneira similar, a pressão arterial pode estar elevada no início do procedimento, principalmente para pacientes com fobia odontológica. É importante ressaltar, que neste estudo, nenhum paciente com histórico de hipertensão arterial foi considerado. A PA sistólica não apresentou alterações entre os grupos. Com relação a PA diastólica, houve uma diferença estatística significativa no momento da anestesia, mas que não ficou muito distante dos valores basais. Dantas et al. (2017) também observou alterações pontuais na PA diastólica, sendo uma elevação nos valores no momento da extração propriamente dita, seguida de uma queda no momento da sutura(35). Com isso, é possível presumir que a pressão diastólica é mais sensível a pequenas alterações em momentos de maiores tensões emocionais para o paciente, como na anestesia, devido a presença da agulha e perfuração dos tecidos e na remoção do dente, onde a pressão exercida também gera um nível de ansiedade nos pacientes.

Uma outra preocupação frequente no consultório quando do uso de benzodiazepínicos para controle de ansiedade, é o risco de depressão respiratória leve. A depressão respiratória é mais preocupante quando a dose utilizada visa sedação moderada do paciente, sendo valores acima de 7,5mg, dose utilizada neste estudo. Ainda assim, mesmo em doses mais baixas utilizadas apenas para controle da ansiedade, diante do risco, o cirurgião dentista precisa sempre ter um oxímetro acompanhando o paciente durante o procedimento, visto que alguns pacientes podem ter maior sensibilidade ao efeito da medicação e ter importante queda da saturação sanguínea de oxigênio. Não foram encontradas diferenças estatísticas nos valores obtidos através da oximetria, na comparação entre as medicações, os resultados mostraram que tanto o Midazolam, a *Passiflora* e o Placebo não alteraram significativamente a SpO2 neste estudo (7,21,56). Apesar disso, não se pode desconsiderar o risco associado ao Midazolam, sendo mais seguro optar por uma medicação que não apresenta potencial para tal alteração, como a *Passiflora*.

Estudos clínicos não encontraram ameaças à saúde em relação ao uso da *Passiflora Incarnata*(57,58). Jawna-Zbońska 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 (59). Mostrando assim o efeito cumulativo da *Passiflora*, ponto limitante para o presente estudo, visto que não é justificável o uso por longos períodos da medicação visando a diminuição da ansiedade e estresse para procedimentos cirúrgicos que são eletivos que exigem um agendamento em um curto período. Dantas e colaboradores (35) 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(60) 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. Salienta-se que inexistente um protocolo específico para o uso da *Passiflora*, alguns estudos clínicos usaram a menor dose disponível comercialmente no mercado de 260 mg (35), já outros usam a dose de 500 mg(61–63). Nota-se que todos os estudos mostram um comportamento eficaz da *Passiflora* e algumas vezes semelhante ao midazolam. Resultados que corroboram com os obtidos pelo presente estudo.

A avaliação subjetiva da ansiedade através dos questionários de CORAH, HAD e MDAS não foi capaz de refletir o verdadeiro estado de estresse dos pacientes, não sendo demonstrada diferença estatística em nenhum dos questionários nos diferentes tempos avaliados (pré e pós-operatório). Pode-se supor que a falta de um questionário específico para procedimentos cirúrgicos é um dos principais motivos para a inexistência de resultados estatísticos significantes entre os grupos.

Apesar dos resultados encorajadores obtidos neste estudo, algumas limitações foram encontradas durante seu desenvolvimento, como a dificuldade de coleta das amostras de saliva no período pós-operatório sem contaminação sanguínea, o que pode ter alguma influência sobre os parâmetros bioquímicos. Além disso, a definição de uma dose adequada para a *Passiflora*,

devido a falta de trabalhos semelhantes, pode ser considerada como uma limitação.

Nesse sentido, estudos futuros poderiam envolver maiores doses de *passiflora*, para reforçar as possibilidades, nível de segurança, eficácia e fatores de vantagem em comparação com outras medicações, como o óxido nitroso. Uma outra abordagem interessante seria a associação de agentes sedativos com fármacos preemptivos, visto que o estresse tem associação direta com a liberação de fatores inflamatórios e consequentemente a exacerbação da dor pós-operatória. Ainda, deve-se considerar um aprofundamento no uso da saliva como um biomarcador dos níveis de estresse e ansiedade em diferentes procedimentos odontológicos, por se tratar de uma via fácil e não invasiva, ampliando a gama de possibilidades para as cirurgias orais.

Mesmo diante da escassez de artigos científicos envolvendo a avaliação da atividade ansiolítica da *Passiflora Incarnata* em procedimentos de exodontia de terceiros molares, a partir das informações obtidas na literatura e dos resultados deste estudo clínico, foi observado que a *Passiflora Incarnata* apresenta uma atividade ansiolítica semelhante ao Midazolam, com boa tolerabilidade e sem efeitos adversos, podendo ser uma importante alternativa farmacológica para o manejo da ansiedade durante tratamentos odontológicos.

2.8 Conclusões

Conclui-se que a *Passiflora incarnata* possuiu efeito ansiolítico semelhante ao do Midazolam, sem nenhum efeito adverso, como a amnésia anterógrada, quando administrado na dose oral de 260 mg. Consequentemente, se mostrou seguro e eficaz para reduzir o estresse e a ansiedade em pacientes adultos submetidos à exodontia de terceiros molares.

2.9 Referências

1. Sharif MO. Guest Editorial - Dental anxiety: detection and management. Journal of Applied Oral Science. 2010;18.
2. 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 [Internet]. 2005;100(5):564–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405002647>
3. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology [Internet]. 1995;79(4):436–41. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405801234>
4. Kinrys G, Coleman E, Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. *Depress Anxiety* [Internet]. 2009 Mar 1;26(3):259–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/da.20460>
 5. Ernst E. Herbal remedies for anxiety – a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine* [Internet]. 2006;13(3):205–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711305001315>
 6. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct Identification of *Passiflora incarnata* Linn., a Promising Herbal Anxiolytic and Sedative. *J Med Food* [Internet]. 2001 Sep 1;4(3):137–44. Available from: <https://doi.org/10.1089/109662001753165710>
 7. de 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2019;77(11):2258.e1-2258.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239119306299>
 8. Kaviani N, Tavakoli M, Tabanmehr M, Havaei R. The efficacy of *passiflora incarnata* linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *J Dent (Shiraz)* [Internet]. 2013 Jun;14(2):68–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724122>
 9. Stella PEM, Falci SGM, Coelho VS, dos-Santos CRR. Hemodynamic Behavior in Third Molar Surgeries Using Lidocaine or Articaine. *International journal of odontostomatology*. 2018;12:76–85.
 10. de Moura WL, de Moura WL, Freire SA da SR, Mendes SM, Olate S. Eficacia del Tratamiento con Amoxicilina en la Prevención de Complicaciones Postoperatorias en Pacientes Sometidos a Cirugía del Tercer Molar: un Estudio Doble Ciego. *International journal of odontostomatology*. 2011;5:147–52.
 11. Gil Cárdenas F, Osorio Daguer M del R, Fortich Mesa N, Harris Ricardo J. Regeneración ósea en alvéolos dentarios de terceros molares mandibulares empleando plasma rico en plaquetas en pacientes fumadores. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2018;40:71–7.
 12. Caltabiano ML, Croker F, Page L, Sklavos A, Spiteri J, Hanrahan L, et al. Dental anxiety in patients attending a student dental clinic. *BMC Oral Health* [Internet]. 2018;18(1):48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0507-5>
 13. 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* [Internet]. 2011;15(4):217–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10006-011-0290-9>
 14. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2014;145(6):570–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714601173>
 15. Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Literature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2015;5(4):229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229709>
 16. Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LTB, Ngo LTQ, Matak S. The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;47(6):809–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502718300377>
 17. 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. *Journal of Craniofacial Surgery* [Internet]. 2013;24(5). Available from: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2013/09000/study_comparing_midazolam_and_nitrous_oxide_in.28.aspx
18. 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* [Internet]. 2017 Jan 1;22(1):e95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918731>
 19. Garip H, Gürkan Y, Toker K, Göker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanyl for patient-controlled sedation during operations on third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2007 Apr 1;45(3):212–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.06.002>
 20. Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1991;20(5):264–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502705801493>
 21. 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* [Internet]. 2018;85:160–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000399691730345X>
 22. Caraway WT. A Stable Starch Substrate for the Determination of Amylase in Serum and Other Body Fluids. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1959 Jul 1;32(1_ts):97–9. Available from: https://doi.org/10.1093/ajcp/32.1_ts.97
 23. Howe L, Elmslie RG. STABILITY OF AMYLASE IN SERUM FROM PATIENTS WITH PANCREATITIS. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* [Internet]. 1971 Oct 1;49(5):513–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/icb.1971.55>
 24. Freeman RE. Dental anxiety: a multifactorial aetiology. *Br Dent J* [Internet]. 1985;159(12):406–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4805743>
 25. Corah NL. Development of a Dental Anxiety Scale. *J Dent Res* [Internet]. 1969 Jul 1;48(4):596. Available from: <https://doi.org/10.1177/00220345690480041801>
 26. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983 Jun 1;67(6):361–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
 27. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SHB, Fonteles CSR. Prophylaxis Versus Placebo Treatment for Infective and Inflammatory Complications of Surgical Third Molar Removal: A Split-Mouth, Double-Blind, Controlled, Clinical Trial With Amoxicillin (500 mg). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2011;69(11):e333–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239111005945>
 28. Barbalho JC, Vasconcellos RJH, de Moraes HH, Santos LAM, Almeida R de AC, Rêbello 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* [Internet]. 2017;46(2):236–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716302843>
 29. Gordon D, Heimberg RG, Tellez M, Ismail AI. A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *J Anxiety Disord* [Internet]. 2013;27(4):365–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088761851300056X>
 30. Schou L. The relevance of behavioural sciences in dental practice. *Int Dent J* [Internet]. 2000;50(6, Supplement 1):324–32. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920313150>
31. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 May 20;2016(5):CD009491–CD009491. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198122>
 32. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2008 Aug 1;118(2):69–86. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x>
 33. Üstün Y, Gündüz M, Erdoğan Ö, Benlidayi ME. Dexmedetomidine Versus Midazolam in Outpatient Third Molar Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2006;64(9):1353–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239106006719>
 34. Ong CKS, Seymour RA, Tan JMH. Sedation with Midazolam Leads to Reduced Pain After Dental Surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2004;98(5). Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2004/05000/sedation_with_midazolam_leads_to_reduced_pain.19.aspx
 35. Steer M, Fromm D. Recognition of adrenal insufficiency in the postoperative patient. *The American Journal of Surgery* [Internet]. 1980;139(3):443–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002961080903128>
 36. Banks P. The adreno-cortical response to oral surgery. *British Journal of Oral Surgery* [Internet]. 1970;8(1):32–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007117X70800658>
 37. Hempenstall PD, Campbell JPS, 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 1986;44(6):441–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239186800088>
 38. Robles TF, Sharma R, Park KS, Harrell L, Yamaguchi M, Shetty V. Utility of a salivary biosensor for objective assessment of surgery-related stress. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012/06/06. 2012 Oct;70(10):2256–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677332>
 39. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Relationship between salivary biomarkers and postoperative swelling after the extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(2):243–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716302788>
 40. Haflíðadóttir SH, Juhl CB, Nielsen SM, Henriksen M, Harris IA, Bliddal H, et al. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. *Trials* [Internet]. 2021 Jul 26;22(1):493. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34311793>
 41. Oh VMS. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* [Internet]. 1994 Jul 9;309(6947):69. Available from: <http://www.bmj.com/content/309/6947/69.abstract>
 42. Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. In: Barrett JE, Page CP, Michel MC, editors. *Concepts and Principles of Pharmacology: 100 Years of the Handbook of Experimental Pharmacology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 399–431. Available from: https://doi.org/10.1007/164_2019_269
 43. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42.
 44. Miyasaka LS, Atallah ÁN, Soares B. *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database*

- of Systematic Reviews [Internet]. 2007;(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004518.pub2>
45. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani F, Nejatfar M. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg* [Internet]. 2008;106(6). Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2008/06000/preoperative_oral_passiflora_incarnata_reduces.19.aspx
 46. Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2016 May 1;30(5):781–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.5578>
 47. 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 Aug 1;10(8):331.
 48. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani 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.
 49. Christoffoli MT, Bachesk AB, Farah GJ, Ferreira GZ. Assessment of *Passiflora incarnata* L for conscious sedation of patients during the extraction of mandibular third molars: a randomized, split-mouth, double-blind, crossover study. *Quintessence Int*. 2021;19:868-878.
 50. da Cunha RS, Amorim KS, Gercina AC, de Oliveira ACA, dos Santos Menezes L, Groppo FC, et al. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021 Mar 19;25(3):1579–86.

3 CAPÍTULO 2 – Análise da atuação do Zolpidem nos níveis de ansiedade em cirurgia de terceiros molares: estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego³

3.1 Resumo

Estudos demonstram que as extrações dentárias estão entre os cinco procedimentos mais temidos por pacientes ansiosos. Um dos principais gatilhos de ansiedade nos pacientes são os procedimentos cirúrgicos. Um método para controle é através da aplicação de protocolos medicamentosos. Objetivou-se avaliar o desempenho do Zolpidem para controle do nível de ansiedade durante exodontias de terceiros molares comparado ao Midazolam e Placebo. Para isso, 30 pacientes, entre 16 e 35 anos, sem comorbidades, com indicação de exodontia de terceiros molares, foram divididos em 3 grupos (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID) e Zolpidem (ZOL). Os pacientes foram medicados 30 minutos antes da cirurgia e os questionários 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). Também foram submetidos 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%. Os questionários não mostraram diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$). Com relação aos parâmetros fisiológicos o grupo ZOL apresentou maior FC com diferença estatística comparado aos grupos PLA e MID ($p<0,05$). Quanto a PA sistólica ZOL apresentou os maiores valores em comparação aos demais, com diferença estatística entre MID e PAS, enquanto o grupo MID obteve menores valores em relação aos demais ($p<0,05$). Para a diastólica, o grupo MID apresentou menores dados com diferença estatística ($p<0,05$). A SpO2 não mostrou diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$). A expressão de cortisol salivar no período pós-operatório foi significativamente menor para MID em relação a PLA e ZOL ($p<0,05$). Os demais parâmetros salivares não apresentaram resultados estatisticamente significantes ($p>0,05$). Conclui-se que o Midazolam oferece resultados mais expressivos de ansiólise em exodontias de terceiros molares do que o Zolpidem.

³ Este trabalho será submetido ao periódico Journal of Oral and Maxillofacial Surgery - https://legacyfileshare.elsevier.com/promis_misc/Guide%20for%20Authors%20JOMSFINALrev122b.pdf

Palavras-chaves: Zolpidem; Ansiedade; Cirurgia bucal; Terceiro molar.

3.2 Abstract

Studies demonstrate that dental extractions are among the five procedures most feared by anxious patients. One of the main triggers of anxiety in patients is surgical procedures. One method for control is through the application of medication protocols. The objective was to evaluate the performance of Zolpidem in controlling anxiety levels during third molar extractions compared to Midazolam and Placebo. For this, 30 patients, between 16 and 35 years old, without comorbidities, with an indication for third molar extractions, were divided into 3 groups (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID); and Zolpidem (ZOL). The patients were medicated 30 minutes before surgery, and questionnaires were applied pre- and post-operatively according to anxiety scales: Corah, MDAS, and HAD. Additionally, they underwent pre-, intra-, and post-operative measurements of heart rate (HR), blood pressure (BP), and oxygen saturation (SpO₂). Saliva was also collected pre- and post-operatively, and the collected samples were used to evaluate cortisol and α -amylase levels. The data were subjected to statistical analysis, with a significance level of 5%. The questionnaires did not show statistical differences between the groups, while the ZOL group showed higher HR with statistical difference compared to the PLA and MID groups, and among these, PLA obtained lower data. Regarding systolic BP, ZOL presented the highest values compared to the others, with statistical difference between MID and PAS, while the MID group obtained lower values compared to the others. For diastolic BP, the MID group presented lower data with statistical difference. SpO₂ showed no statistical difference between the groups. The expression of salivary cortisol in the post-operative period was significantly lower for MID compared to PLA and ZOL. The other salivary parameters did not show statistically significant results. It is concluded that Midazolam offers more significant results in anxiolysis during third molar extractions compared to Zolpidem.

Keywords: Zolpidem, anxiety, third molar.

3.3 Introdução

O termo ansiedade, de acordo com Humphris, refere-se à construção psicológica aversiva, desagradável à experiência e quase sempre associada a um evento específico, que leva tempo para se dissipar (2). Geralmente, o cirurgião dentista consegue identificar sinais de

ansiedade e medo no paciente, entretanto, para confirmar tal impressão clínica, questionários formalizados foram elaborados, visando avaliar de maneira subjetiva o grau de ansiedade do indivíduo. Dentre os diversos questionários criados, destaca-se o “Modified Dental Anxiety Scale” (MDAS), composto por cinco itens que avaliam os níveis de ansiedade odontológica do paciente (10,11). Outra ferramenta disponível para este tipo de avaliação é a escala de Corah de 1969 (11), que avalia os níveis de ansiedade do paciente. Além disso, tem-se a escala de HAD, criada por Zigmond e Snaith (12), utilizada em hospitais para avaliar aspectos emocionais e pessoais dos pacientes.

Entretanto, as escalas em questão apresentam limitações, uma vez que podem limitar o conhecimento sobre a psicologia do paciente (13). Outra limitação está associada a especificidade, como a odontologia possui extensa gama de procedimentos, essas escalas acabam não sendo específicas para nenhum deles (14). Além disso, a insegurança gerada por conta dos procedimentos é subjetiva, ou seja, cada indivíduo tem uma vivência pessoal e psicológica distinta frente a esse medo, ao contrário de comportamentos notados em uma ansiedade específica (15). Nesse sentido, é interessante que sejam utilizados métodos objetivos para análise dos níveis de ansiedade, como análises bioquímicas e fisiológicas, como frequência cardíaca, pressão arterial e saturação sanguínea de oxigênio, informações que são facilmente obtidas e auxiliam na redução o risco de viés, o que por sua vez, aumenta a confiabilidade dos resultados (13,16).

Com relação aos parâmetros bioquímicos, é importante ressaltar que, apesar de a análise bioquímica do sangue ser bastante interessante para medir o nível de ansiedade do paciente, por meio dos hormônios adrenocorticoides, serotonina e cortisol, o próprio procedimento de retirada do sangue pode induzir um estresse e gerar influência nos resultados(17). Assim, uma maneira mais viável para realização das análises é através da coleta de saliva do paciente, um método não invasivo, de fácil realização (64) e alta confiabilidade, que pode ser utilizada para verificação de aumentos nos níveis de cortisol (18,19). Através da saliva também pode se observar a produção de α -amilase, que sofre aumento da sua expressão em decorrência de estímulos simpáticos nas glândulas salivares, o que ocorre especialmente em situação de ansiedade(17).

O controle de ansiedade envolve uma série de cuidados, desde métodos não medicamentosos, como diálogo, tentativas de descontração, musicoterapia e remoção de objetos perfurocortantes do campo de visão do paciente, técnicas que devem ser realizadas com rotina no consultório odontológico(65). Entretanto, pacientes muito ansiosos demandam de

métodos mais precisos para redução dos níveis de estresse e ansiedade, como os medicamentos.

Nesse contexto, os benzodiazepínicos são os fármacos mais utilizados para a obtenção do efeito ansiolítico, uma vez que causam depressão no sistema nervoso central, podendo produzir até a sedação e hipnose (20). Devido a esse mecanismo de ação, os pacientes devem estar acompanhados, uma vez que após a utilização destes medicamentos, o indivíduo fica impossibilitado de operar veículos ou maquinários. O medicamento mais utilizado por profissionais em clínicas odontológicas para o controle de ansiedade é o Midazolam, entretanto, assim como os outros benzodiazepínicos, ele apresenta efeitos adversos, inclusive o efeito “rebote”, bem como o risco de depressão respiratória, que é ainda mais preocupante em pacientes idosos ou indivíduos com alterações em vias aéreas superiores e inferiores(21).

Diante dos riscos atrelados ao uso do Midazolam, é de grande relevância buscar por meios farmacológicos alternativos e que possam ser usados com maior segurança durante os procedimentos de cirurgia oral menor. Uma das alternativas para isto, seria o Zolpidem, um fármaco sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, receptor específico GABA-A, comumente utilizado no tratamento de insônia, por induzir um efeito sedativo e hipnótico(56). Trata-se de uma medicação com rápido início de ação, que não gera efeito de dependência química e que não induz depressão respiratória.

Existem poucas evidências que associem a eficácia do Zolpidem em cirurgia de extrações de terceiros molares, além de poucos estudos que descrevem o uso de metodologias mais eficazes para mensuração dos níveis de ansiedade odontológica nos pacientes.

Neste contexto, o presente estudo se faz necessário e poderá contribuir com a literatura na busca de alternativas para modular o nível de ansiedade dos pacientes frente a procedimentos rotineiramente realizados em clínicas odontológicas, tornando a experiência mais agradável para o paciente e o operador.

3.4 Objetivo

3.4.1 Objetivos gerais

Avaliar o desempenho do fármaco Zolpidem no controle da ansiedade odontológica em procedimentos de exodontias de terceiros molares, com o uso de controles positivo (Midazolam) e negativos (placebo), através da utilização de questionários, análises fisiológicas

e bioquímicas para uma melhor mensuração do nível da ansiedade.

3.4.2 Objetivos Específicos

- a) Mensurar a eficiência de cada protocolo no controle de manifestações fisiológicas da ansiedade através dos parâmetros de FC, PA e SpO₂ e níveis dos marcadores salivares.
- b) Mensurar a eficiência de cada protocolo medicamentoso nas manifestações emocionais através da aplicação de questionários.

3.5 Metodologia

3.5.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico, triplo-cego, cruzado, e randomizado após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, por meio do cadastrado na Plataforma Brasil (053966/2021) (Anexo B). Todos os participantes receberam as informações referentes à pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C), no qual os objetivos e justificativas para a realização do estudo foram explicados, assim como os benefícios e os riscos aos quais seriam expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96). O presente estudo foi submetido à plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos- ReBEC com o número de protocolo 15105.

3.5.2 Seleção da Amostra

30 pacientes jovens, adultos e saudáveis foram selecionados, de ambos os gêneros, entre 16 e 35 anos, atendidos na clínica de cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Para a definição do número de pacientes voluntários para o estudo, foi realizado o cálculo amostral através da ferramenta “Sample Size for ANOVA” do programa estatístico SigmaPlot 12.0 (Exakt graph and Data analysis, San Jose, CA, USA). Para tanto, foram utilizados resultados de uma análise de desfecho primário (Pressão arterial diastólica), com diferença estatística entre os grupos, tendo como referência o trabalho desenvolvido por De

Moares et al. (2019), que utilizou metodologia similar à deste estudo(21). Assim, o cálculo contou com uma diferença entre médias na ordem de 0,95 e desvio padrão 1,03, com nível de significância de 95% e alfa igual a 0,005, obtendo-se um n=9 indivíduos por grupo. O número amostral foi aumentado para n=10 por grupo, devido ao risco de necessidade de exclusão ou desistência de algum paciente durante o decorrer da pesquisa, garantindo uma análise de maior significância e com base em artigos similares encontrados na literatura(29–32).

Os participantes preencheram os **critérios de inclusão** determinados por meio de anamnese, exames clínico e radiográfico (6,7,16,21)

- a) Pacientes em boas condições de saúde sistêmica e local;
- b) Pacientes entre 16 e 35 anos de idade;
- c) Indicação de extração dos terceiros molares (elementos 18, 28, 38 ou 48), com pelo menos 2/3 da raiz formada, de acordo com a avaliação radiográfica, assim, pertencente a classificação I ou II e posição A ou B de Pell e Gregory (33);

Os **critérios de exclusão** dos participantes, também obtidos por meio de anamnese, exames clínico e radiográfico foram (6,7,16,20,34,35):

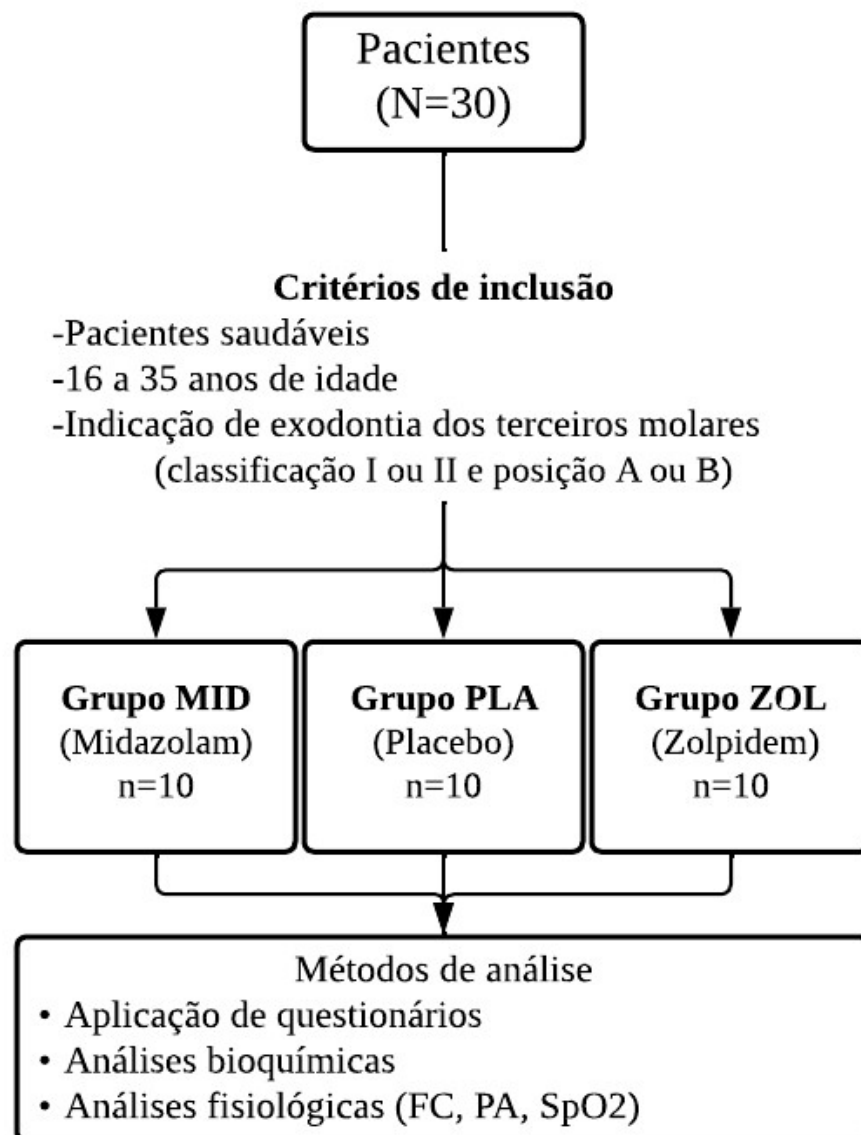
- a) Pacientes que possuem os terceiros molares mandibulares em posições 3 e C de acordo com a classificação de Pell e Gregory(33);
- b) Presença de quaisquer manifestações locais na área de interesse que possa contraindicar o procedimento cirúrgico, tais como: pericoronarite, cistos e tumores odontogênicos associados ou não ao terceiro molar, trauma na região, ou qualquer sintomatologia que indique a presença de infecção;
- c) Pacientes fumantes ou que apresentam algum tipo de doença sistêmica (de qualquer sistema orgânico), tais como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, hipertireoidismo, osteoporose, doenças gastrointestinais que comprometam o resultado da cirurgia ou que contraindique a administração dos fármacos empregados na pesquisa;
- d) Pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer fármaco utilizado na pesquisa;
- e) Pacientes que possuem intolerância aos outros materiais que serão utilizados na pesquisa, tais como solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, solução de digluconato de clorexidina 0,12% e solução de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000;

f) Pacientes do gênero feminino que estejam no período menstrual, gestacional ou em lactação no período dos procedimentos cirúrgicos;

g) Pacientes que estiverem com padrão anormal de sono, que tenham dormido menos que 5 horas na noite anterior, ou utilizam medicamentos para controle de doenças psiquiátricas, ou que estejam sob uso de medicação que interfira nas análises do cortisol, como corticosteroides, estrógenos e andrógenos.

A seleção dos pacientes e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão foram realizadas por um pesquisador cegado quanto à terapêutica a ser empregada.

Figura 1- Fluxograma referente a distribuição amostral, critérios de inclusão e métodos de análise utilizados.



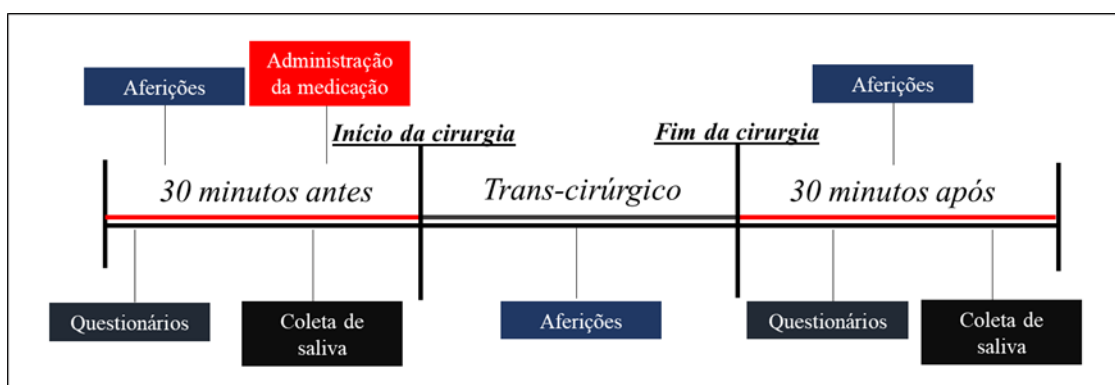
3.5.3 Procedimentos de pesquisa / farmacológico

Após a seleção, os pacientes foram divididos em 3 grupos (n=10) de acordo com a medicação pré-operatória que foi administrada, todas por via oral (8,25,26). Foram esses grupos: 1 - **MID (7,5 mg de midazolam)**, 2 - **PLA (Placebo)**, e 3 - **ZOL (10mg de Zolpidem)**

O midazolam está disponível no mercado nas doses de 7,5 e 15 mg. A escolha pela dose de 7,5 mg foi realizada baseada na literatura, que demonstra que essa dose tem resultado em um efeito ansiolítico significativo e está longe da dose máxima do medicamento que é 20 mg(21,37).

As medicações foram administradas 30 minutos antes da cirurgia, para que não afetasse a aplicação dos questionários, e todos os participantes foram submetidos ao procedimento cirúrgicos pelo mesmo cirurgião e auxiliar, que foram cegados quanto à medicação disponibilizada aos pacientes (Figura 2). Em todas as intervenções cirúrgicas foram realizadas osteotomia vestibular e a odontosseção necessária para remoção do dente.

Figura 2: Fluxograma referente a sequência do desenho metodológico utilizado.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Um quarto participante foi responsável pela randomização do grupo farmacológico a que o paciente foi submetido. Sorteou os pacientes no sistema de envelope, o qual teve 4 papéis identificando os grupos: 1 - PLA, 2 - MID e 3-ZOL. Assim, os grupos foram determinados e este mesmo pesquisador foi o responsável por fornecer o protocolo medicamentoso aos pacientes.

Quando o paciente possuía os terceiros molares bilaterais, a escolha pelo lado direito ou esquerdo, a ser inicialmente operado, foi determinado também pelo quarto participante da pesquisa no sistema de envelope, o qual teve dois papéis identificando o lado direito (18 e 48) e lado esquerdo (28 e 38). O cirurgião, o paciente e o pesquisador que fez as análises não

tiveram ciência em nenhum momento sobre qual fármaco foi administrado, para fidelizar o estudo como triplo-cego. A responsabilidade pelas sequências do tratamento, sorteios e controle da prescrição dos medicamentos de acordo com os grupos e lados operados foi totalmente do auxiliar.

Métodos de análises

A variável preditora deste estudo, isto é, o nível de ansiedade, foi avaliada através de análise de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, que correspondem aos desfechos primários deste estudo. Além disso, também foi realizada a aplicação de questionários de ansiedade e depressão, que representa um desfecho secundário.

3.5.4 Análises fisiológicas

As medidas fisiológicas dos pacientes (FC, PA e SpO₂) foram realizadas no pré, trans e pós-operatório. Foi realizada a medição 30 minutos antes do início do procedimento, no transcorrer do procedimento, medido em alguns tempos operatórios específicos: início do procedimento, momento da anestesia, da incisão, da extração do elemento e da sutura (16,35). A medida pós-operatória foi realizada 30 minutos após o fim da operação. A medição da PA foi realizada utilizando um esfigmomanômetro e estetoscópio (Premium, São Paulo, SP, Brasil). FC e SpO₂ foram medidos utilizando um oxímetro digital (Takaoma OXIFAST, São Paulo, SP, Brasil) (Anexo D).

3.5.5 Coleta e processamento da saliva

A coleta de saliva foi realizada conforme protocolo adaptado de Santos et al. (38). Amostras de saliva total não-estimulada foram coletadas de todos os participantes. Os pacientes participantes receberam instruções a escovar os dentes e a não ingerir nenhum alimento ou bebida duas horas antes da coleta da saliva. Antes da cirurgia, os participantes enxaguaram a boca com água e a saliva total não-estimulada foi expectorada a cada 60 segundos e coletada em tubos plásticos estéreis até um volume de 5 a 8 ml. A saliva secretada nos primeiros 60 segundos foi descartada.

As coletas pós-operatórias foram realizadas 30 minutos após as cirurgias, para que não houvesse contaminação com sangue. Salivas que estivessem com resquícios de sangue foram

descartadas. As amostras foram armazenadas em caixas com gelo e transportadas ao laboratório dentro do prazo de uma hora para armazenamento. Na sequência as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, na temperatura de 4 °C e os sobrenadantes foram armazenados a -80 °C. As análises bioquímicas foram realizadas até 15 dias após a coleta.

Durante as coletas, um examinador realizou anotações sobre o tempo e quantidade de saliva obtida para cada paciente, para verificação do fluxo salivar.

3.5.6 Análises Bioquímicas

A dosagem de cortisol salivar foi realizada em todos os pacientes e seguiram o seguinte protocolo: As amostras foram submetidas a ensaio de quimioluminescência (Elecsys and Cobas Analyzers®, Roche) de acordo com as especificações do fabricante. Os resultados obtidos foram expressos em µg/dL.

A atividade enzimática da α -amilase também foi realizada em todos os pacientes e foi determinada pelo método descrito por Caraway (29,30). Uma mistura de amido solúvel 0,04 % (m/v) em tampão fosfato (pH 7,0) e da saliva foi incubada a 37 °C por 7,5 minutos para que a α -amilase presente nas amostras promova a hidrólise do polissacarídeo. Depois da incubação, uma alíquota da solução contendo iodato de potássio e ácido clorídrico foi acrescentado a esta mescla para paralisar a reação. A determinação das absorbâncias foi realizada no comprimento de onda de 660 nm. Os resultados da atividade enzimática foram expressos como U/L.

A concentração de proteínas totais salivares das alíquotas de saliva também foi determinada pelo método do Ácido bicinconínico (BCA). Foram seguidas as recomendações do fabricante, sendo a solução homogeneizada e lida a uma absorbância de 660nm através de espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em g/L.

3.5.7 Aplicação dos questionários

Foram utilizados três dos mais utilizados questionários na medição da ansiedade odontológica (10–12): a escala de Corah, uma das mais antigas e utilizadas até hoje; a escala hospitalar HAD; e o MDAS uma escala clínica utilizada em consultórios. A junção dos 3 questionários foi feita visando ampliar a visão sobre a subjetividade da avaliação da ansiedade. Eles foram aplicados aos pacientes 30 minutos antes da cirurgia, para não ter influência da

medicação, e 30 minutos após o final do procedimento, nesse caso já com o efeito medicamentoso (16,21,35) (Anexos E, F e G).

3.5.8 Fase Cirúrgica

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo operador. Quando o paciente possuía terceiros molares bilaterais, as cirurgias foram realizadas unilateralmente com um intervalo mínimo de 21 dias entre uma cirurgia e a outra.

Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos à antissepsia intra-bucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%, por meio de bochecho vigoroso da solução por 1 minuto, e antissepsia extraoral com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%.

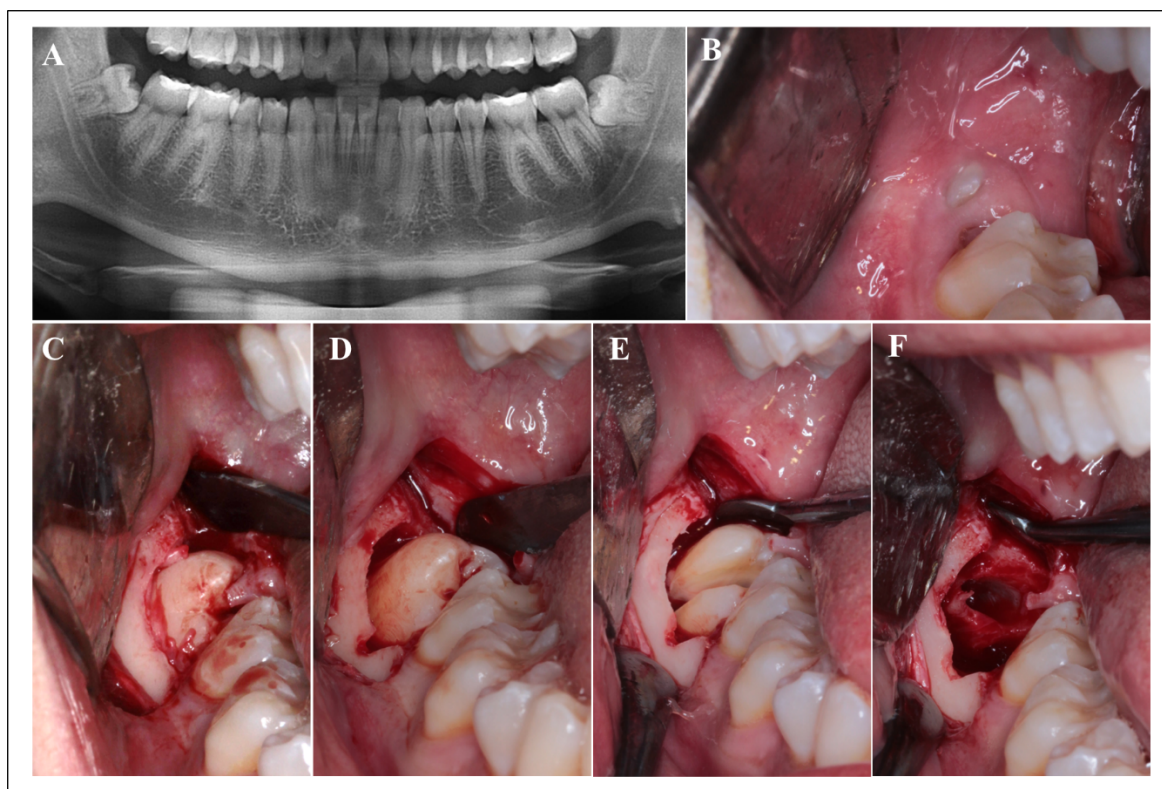
A técnica anestésica empregada foi o bloqueio regional do nervo alveolar inferior, bucal e lingual, utilizando uma seringa tipo carpule com refluxo (Duflex® - Brasil), com agulha gengival longa 27G (gauges) (Unoject®, DFL – Brasil), por meio da aplicação de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre®, DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em dois tubetes e meio.

Foi realizada uma incisão mucoperiostal linear triangular, com lâmina de bisturi número 15 (Med Blade® - Brasil), na região distal do 2° molar inferior associada a uma incisão relaxante vestibular na região mesial do 2° molar. Na sequência, o descolamento mucoperiosteal, com destaca-periósteo do tipo molt nº 9 (Quinelato®- Brasil), com a utilização do afastador de Minnesota (Quinelato®- Brasil) para exposição do campo operatório. A osteotomia foi realizada por meio de broca carbide tronco-cônica denteada nº 702 (Jet Carbide®- Brasil) montada em caneta de Alta Rotação Magno 604 (Kavo®- Brasil), somada a irrigação abundante com soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril (Sanobiol®- Brasil). A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (nº 2, 1R ou 1L) (Quinelato®- Brasil) e, em seguida, uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário com cureta de Lucas e com pinça Kelly curva (Quinelato®- Brasil) (Figura 3).

As bordas ósseas foram limadas para remoção das espículas ósseas com lima para osso (Quinelato®- Brasil), procedendo-se à irrigação abundante com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol® - Brasil). Após esta etapa cirúrgica foram realizadas suturas interrompidas com fio de nylon 5.0 (Ethicon®, Johnson & Johnson - Brasil). As intervenções cirúrgicas foram realizadas nos períodos matutino (entre 8 e 10 horas), para que não houvesse a interferência da

variação diurna nos níveis de cortisol (16,20). Elas foram realizadas em ambiente climatizado, nas dependências da clínica de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

Figura 3: Imagens representativas da fase cirúrgica. (A) Radiografia panorâmica pré-operatória. (B) Aspecto intraoral pré-operatório. (C) Incisão e descolamento do retalho mucoperiosteal. (D) Osteotomia vestibular (“canaleta”). (E) Odontossecção. (F) Alvéolo após exodontia.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

3.5.9 Fase pós-operatória

Decorridos 30 minutos do término do procedimento cirúrgico, os pacientes foram novamente submetidos as aferições dos parâmetros fisiológicos, coleta de saliva e aplicação dos questionários.

Os pacientes foram orientados a se alimentarem através de uma dieta líquida, pastosa, hiperproteica e fria, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, além de outros cuidados gerais, como não se expor ao sol, ao calor, não realizar esforço físico e não fazer uso de qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas. Os pacientes foram aconselhados a realizar crioterapia no período pós-operatório de 24 a 48 horas.

Dois pacientes voluntários apresentaram uma reação adversa ao Zolpidem, com mal-

estar e náusea, antes mesmo do início da cirurgia e por esta razão, foram excluídos do estudo, sendo substituído por outros dois voluntários.

Os participantes receberam 12 comprimidos de paracetamol 750mg e foram orientados a tomar 1 comprimido apenas em caso de dor, respeitando um intervalo mínimo de 6 horas entre as administrações. Para todos os pacientes foi realizado a antibioticoterapia preventiva com amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas durante 7 dias ou, em caso de alergia, clindamicina 300 mg de 8 em 8 horas durante 7 dias. Os pacientes utilizaram outro analgésico (Dipirona 1 g), somente nos casos de alergia ao acetaminofeno.

3.5.10 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 como pós-teste. Para todos os testes o nível de significância utilizado foi de 5% ($P < 0,05$).

3.6 Resultados

3.6.1 Parâmetros fisiológicos

Frequência cardíaca

Pelos valores obtidos a partir da frequência cardíaca (FC), observou-se para o tempo PRÉ-OPERATÓRIO entre os grupos ZOL ($93,2 \pm 10,21$), PLA ($83 \pm 18,91$) e MID ($87,6 \pm 12,19$), não houve diferença estatística ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL). No tempo INÍCIO foi observado que o grupo ZOL ($88,06 \pm 13,86$) vs PLA ($74,86 \pm 18,01$) obteve diferença estatística ($P < 0,05$), já entre o grupo MID ($80,33 \pm 9,58$) vs PLA ($74,86 \pm 18,01$) e MID ($80,33 \pm 9,58$) vs ZOL ($88,06 \pm 13,86$) não houve diferença estatística ($P > 0,05$) (ZOL>PLA). No período ANESTESIA, foi observado que para o grupo ZOL ($106,53 \pm 17,07$) vs PLA ($85,4 \pm 20,71$) e ZOL ($106,53 \pm 17,07$) vs MID ($92,4 \pm 14,53$) houve diferença estatística ($P < 0,05$) (ZOL>MID=PLA).

No instante INCISÃO, foi observado que entre o grupo ZOL ($102,53 \pm 12,88$) vs MID ($89,46 \pm 12,87$) e ZOL ($102,53 \pm 12,88$) vs PLA ($79,33 \pm 61,90$) houve diferença estatística ($P < 0,05$) (ZOL>MID=PLA). Na etapa EXTRAÇÃO, foi observado que no grupo ZOL

(100,86±13,82) vs PLA (74,86±15,43) e ZOL (100,86±13,82) vs MID (74,86±11,62) houve diferença estatística ($P<0,05$)(ZOL>MID=PLA). No momento SUTURA, foi observado que no grupo ZOL (85,33±13,70) vs PLA (75±14,76) e ZOL (85,33±13,70) vs MID (80,26±8,49) houve diferença estatística ($P<0,05$) (ZOL>MID=PLA). Por fim, no PÓS-OPERATÓRIO, foi observado que entre o grupo ZOL (97,73±13,13) vs PLA (73,13±9,86) e ZOL (97,73±13,13) vs MID (78,06±10,06) houve diferença estatística ($P<0,05$)(ZOL>MID=PLA) (Figura 4-A).

Pressão arterial sistólica

Com base na análise da Pressão arterial sistólica (PAsis), observou-se que no instante EXTRAÇÃO, foi observado diferença estatística entre o grupo ZOL (127,33±14,86) vs MID (112,66±10,99) ($P<0,05$). Observou-se que não houve diferença estatística na comparação entre grupos no período EXTRAÇÃO entre ZOL (127,33±14,86) vs PLA (122±14,24) e MID (112,66±10,99) vs PLA (122±14,24) ($P>0,05$) (ZOL>MID=PLA).

No tempo PÓS-OPERATÓRIO, foi observado que houve diferença estatística entre o grupo ZOL (123,33±11,12) vs MID (108,66±10,60) ($P<0,05$). Observou-se que não houve diferença estatística na comparação entre grupos no período PÓS entre ZOL (123,33±11,12) vs PLA (118±11,46) e MID (108,66±10,60) vs PLA (118±11,46) ($P>0,05$) (ZOL>MID=PLA) (Figura 4-B).

Não foram observadas diferenças significativamente estatísticas nos demais tempos.

Pressão arterial diastólica

Analisando os dados obtidos pela Pressão arterial diastólica (PADia) foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, para o grupo ZOL (79,33±5,93) vs MID (71,33±6,39) houve diferença estatística ($P<0,05$). Notou-se que não houve diferença estatística entre os grupos ZOL (79,33±5,93) vs PLA (73,86±6,20) e PLA (73,86±6,20) vs MID (71,33±6,39) ($P>0,05$) (ZOL>MID=PLA). No momento ANESTESIA, entre o grupo ZOL (73,33±7,23) vs MID (66±7,36) foi observado diferença estatística ($P<0,05$). Não houve diferença estatística entre os grupos ZOL (73,33±7,23) vs PLA (70±7,55) e PLA (70±7,55) vs MID (66±7,36) ($P>0,05$) (ZOL>MID=PLA).

No instante PÓS-OPERATÓRIO, foi observado entre o grupo ZOL (75,33±5,16) vs MID (74,66±7,74) que houve diferença estatística ($P<0,05$). Notou-se que não houve diferença estatística entre os grupos ZOL (75,33±5,16) vs PLA (74,66±9,90) e PLA (74,66±9,90) vs MID (74,66±7,74) ($P>0,05$) (ZOL>MID=PLA) (Figura 4-C).

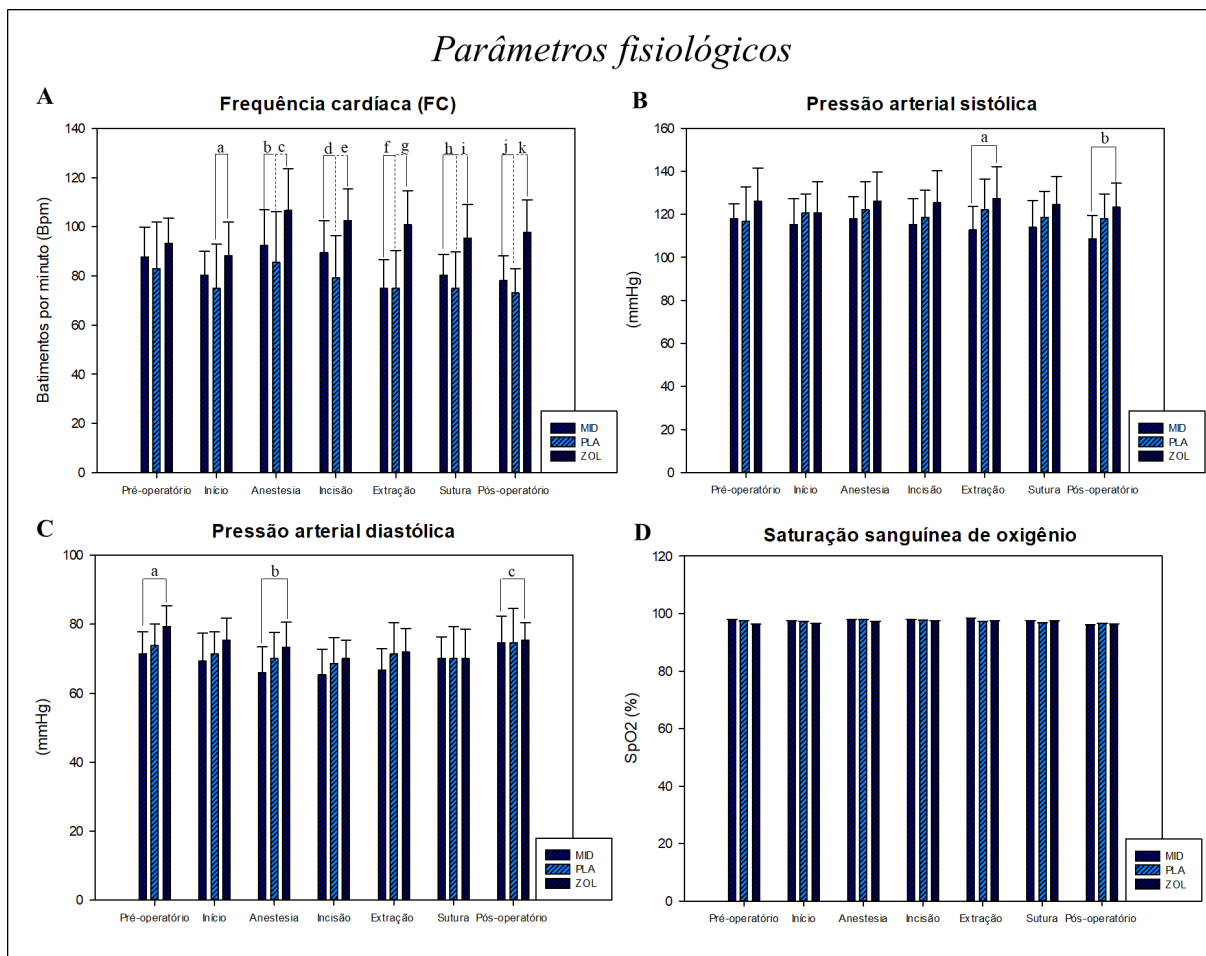
Não foram observadas diferenças significativamente estatísticas nos demais tempos.

Saturação sanguínea de oxigênio

Na avaliação das porcentagens da saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂) foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, o grupo ZOL (96%±0,01) vs MID (98%±0,01), ZOL (96%±0,01) vs PLA (97%±0,01) e MID (98%±0,01) vs PLA (97%±0,01) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA). No momento INÍCIO o grupo ZOL (97%±0,01) vs MID (98%±0,009), ZOL (97%±0,01) vs PLA (97%±0,009) e MID (98%±0,009) vs PLA (97%±0,01) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA). No instante ANESTESIA o grupo ZOL (97%±0,01) vs MID (98%±0,009), ZOL (97%±0,01) vs PLA (98%±0,008) e MID (98%±0,009) vs PLA (98%±0,008) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA).

Na fase da INCISÃO o grupo ZOL (97%±0,001) vs MID (98%±0,008), ZOL (97%±0,001) vs PLA (98%±0,01) e MID (98%±0,008) vs PLA (98%±0,01) não houve diferença estatística ($P>0,05$). Com base no resultado obtido, pode-se representar como ZOL=MID=PLA. Logo, ZOL=MID=PLA. No tempo da EXTRAÇÃO o grupo ZOL (98%±0,008) vs MID (98%±0,005), ZOL (98%±0,008) vs PLA (97%±0,01) e MID (98%±0,005) vs PLA (97%±0,01) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA). No período SUTURA o grupo ZOL (97%±0,01) vs MID (98%±0,008), ZOL (97%±0,01) vs PLA (97%±0,002) e MID (98%±0,008) vs PLA (97%±0,002) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA). No momento PÓS o grupo ZOL (96%±0,02) vs MID (96%±0,01), ZOL (96%±0,02) vs PLA (97%±0,01) e MID (96%±0,01) vs PLA (97%±0,01) não houve diferença estatística ($P>0,05$) (ZOL=MID=PLA) (Figura 4-D).

Figura 4: Gráficos representativos dos resultados de parâmetros fisiológicos. (A) Gráfico representativo dos valores da FC. No Início foi observado diferença estatística entre os grupos ZOL vs PLA^a ($P<0,05$). Na Anestesia foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID^b e ZOL vs PLA^c ($P<0,05$). Na Incisão foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID^d e ZOL vs PLA^e ($P<0,05$). Na Extração foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID^f e ZOL vs PLA^g ($P<0,05$). Na Sutura foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID^h e ZOL vs PLAⁱ ($P<0,05$). No Pós foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID^j e ZOL vs PLA^k ($P<0,05$). (B) Gráfico representativo dos valores PA_{sis}. Foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID nos tempos extração^a e pós^b ($P<0,05$). (C) Gráfico representativo dos valores PA_{dia}. Foi observado diferença estatística ($P<0,05$) entre MID vs ZOL nos tempos Pré^a, Anestesia^b e Pós^c. (D) Gráfico representativo dos valores da SpO₂. Não houve diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

3.6.2 Bioquímica

Cortisol salivar

Os dados obtidos através da análise bioquímica do cortisol salivar demonstram que houve diferença estatística do grupo MID no tempo PRÉ-OPERATÓRIO ($0,593 \pm 0,134$) e PÓS-OPERATÓRIO ($0,192 \pm 0,167$) ($P < 0,05$). Porém tanto o grupo PLA quanto o grupo ZOL não obtiveram diferença estatística no fator TEMPO (PRÉ-PÓS) ($P > 0,05$).

No período PRÉ o grupo MID ($0,593 \pm 0,134$) demonstrou tendencia a concentração maior de cortisol salivar seguida do grupo ZOL ($0,494 \pm 0,157$) e estes se apresentaram maiores que o grupo PLA ($0,322 \pm 0,137$), entretanto, não foi observada diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL).

No tempo PÓS o grupo que apresentou a maior concentração de cortisol foi o grupo ZOL ($0,463 \pm 0,160$) comparado com o MID ($0,192 \pm 0,167$) ($P < 0,05$), seguido do grupo PLA ($0,423 \pm 0,130$) comparado com o grupo MID ($P < 0,05$). Somente na comparação ZOL vs PLA

não houve diferença estatística ($P>0,05$) ($ZOL=PLA>MID$) (Figura 5-A).

Amilase salivar

Com relação aos dados obtidos da análise da amilase salivar, foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($38194,7\pm8649,4$), MID ($38511,1\pm20038,2$) e ZOL ($42790,6\pm21605,7$) não obteve resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) ($MID=PLA=ZOL$).

No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($67319,4\pm19841,01$), MID ($47485,05\pm21112,08$) e ZOL ($61133,9\pm28575,7$) não obteve resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) ($MID=PLA=ZOL$) (Figura 5-B).

Proteína total salivar

Com relação aos valores de proteína total salivar, não foram observadas diferenças estatísticas tanto na comparação entre grupos no período PRÉ-OPERATÓRIO: PLA ($1,1762\pm0,2418$), MID ($1,1280\pm0,4229$) e ZOL ($1,3452\pm0,3360$), quanto no período PÓS-OPERATÓRIO: PLA ($1,1340\pm0,1703$), MID ($1,3820\pm0,2138$) e ZOL ($1,4824\pm0,4713$) ($MID=PLA=ZOL$). Não houve diferenças com relação ao fator TEMPO (Figura 5- C).

Fluxo salivar

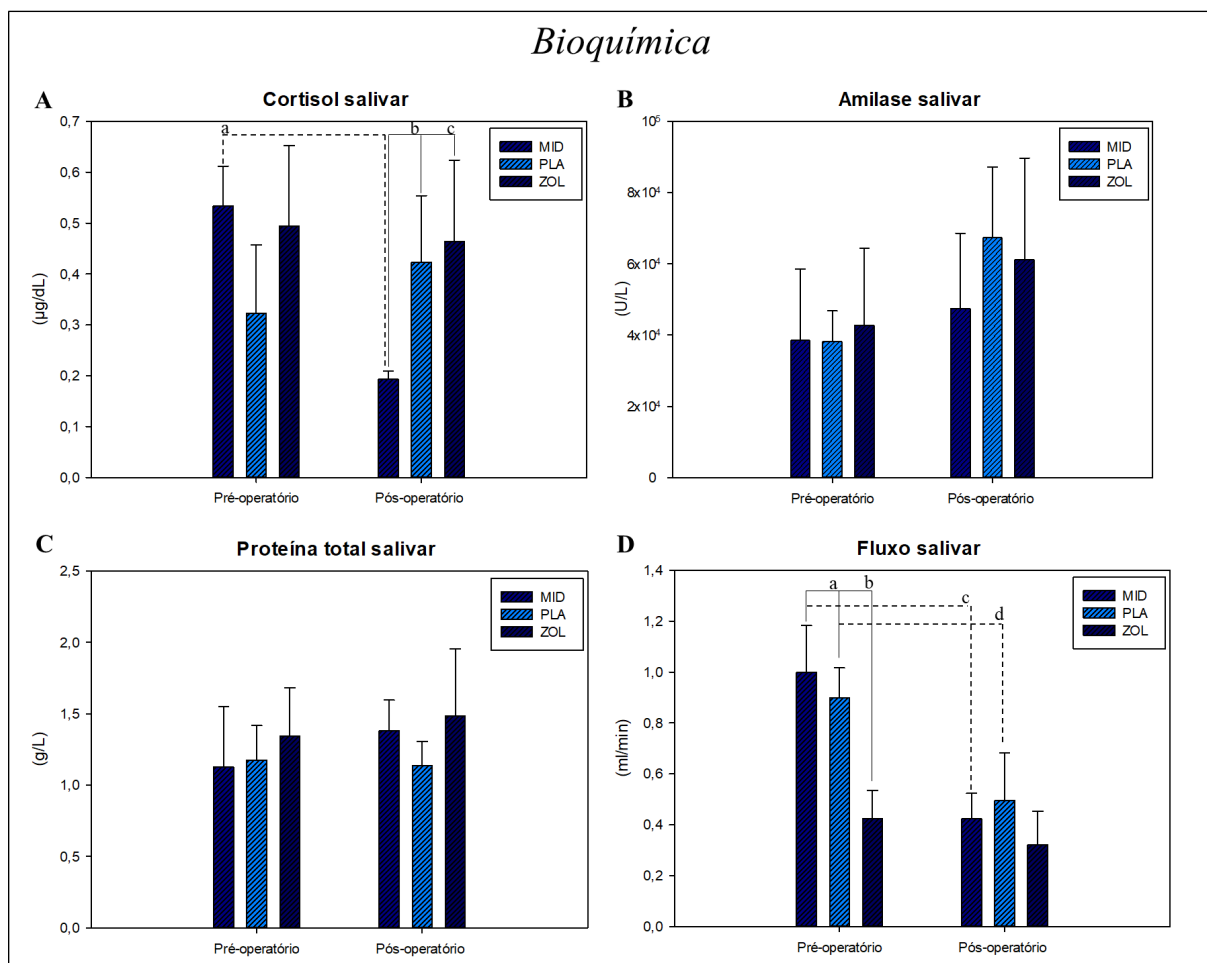
Os dados obtidos através da análise do fluxo salivar, demonstraram diferença estatística no grupo MID, no tempo PRÉ-OPERATÓRIO ($0,998\pm0,185$) quando comparado ao tempo PÓS-OPERATÓRIO ($0,423\pm0,100$) ($P<0,05$). No grupo PLA foi observado diferença estatística no tempo PRÉ ($0,899\pm0,117$) quando comparado ao tempo PÓS ($0,495\pm0,187$) ($P<0,05$). Já o grupo ZOL não obteve diferença estatística entre os tempos PRÉ ($0,245\pm0,110$) e PÓS ($0,321\pm0,131$) ($P>0,05$).

Para o período PRÉ observou-se uma diferença estatística significativa entre o grupo MID ($0,998\pm0,185$) vs ZOL ($0,245\pm0,110$) e o grupo PLA ($0,899\pm0,117$) vs ZOL. A comparação entre grupo MID vs PLA não obteve diferença estatística ($MID=PLA>ZOL$).

No tempo PÓS, a comparação entre os grupos PLA ($0,495\pm0,187$), MID ($0,423\pm0,100$) e ZOL ($0,321\pm0,131$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$) ($MID=PLA=ZOL$) (Figura 5-D).

Figura 5: Gráficos representativos dos resultados dos parâmetros bioquímicos. (A) Gráfico representativo da concentração de cortisol presente na saliva. Observou-se diferença estatística entre Pré e Pós do grupo MID ($P<0,05$)^a. No Pós foi encontrado diferença estatística ($P<0,05$)^{b,c}

entre o grupo PLA vs MID e ZOL vs MID. (B) Gráfico representativo da concentração de amilase presente na saliva. Não se observou diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$). (C) Gráfico representativo dos valores de proteína total salivar, não se observou diferença estatística entre os grupos e tempos (D) Gráfico representativo do Fluxo Salivar. Observou-se diferença estatística nas comparações MID vs ZOL^a e PLA vs ZOL^b. Os grupos MID e PLA obtiveram diferença estatística no fator tempo PRÉ vs PÓS ($P<0,05$)^{c,d}.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

3.6.3 Questionários

CORAH

Os dados fornecidos pelos questionários Corah respondidos demonstraram que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($7,13 \pm 2,35$), MID ($6,33 \pm 1,98$) e ZOL ($7,26 \pm 1,90$) não obteve um resultado estatisticamente significante ($P>0,05$) (MID=PLA=ZOL).

No período PÓS-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($6,66 \pm 1,95$), MID ($5,93 \pm 1,86$) e ZOL ($6,2 \pm 1,78$) não obteve um resultado estatisticamente significante ($P>0,05$) (MID=PLA=ZOL) (Figura 6-A).

HAD/ Ansiedade

Com base nos dados fornecidos pelos questionários HAD Ansiedade, observou-se que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($6,2 \pm 2,93$), MID ($6,2 \pm 2,25$) e ZOL ($5,86 \pm 2,50$) não houve resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL).

No tempo PÓS-OPERATÓRIO, na comparação entre os grupos PLA ($5,73 \pm 2,43$), MID ($6,13 \pm 2,53$) e ZOL ($6,4 \pm 2,41$) não houve resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL) (Figura 6 -B)

HAD/ Depressão

Com base nos dados fornecidos pelos questionários HAD Depressão respondidos, observou-se que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($2,6 \pm 1,84$), MID ($3,86 \pm 3,99$) e ZOL ($2,66 \pm 2,28$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL).

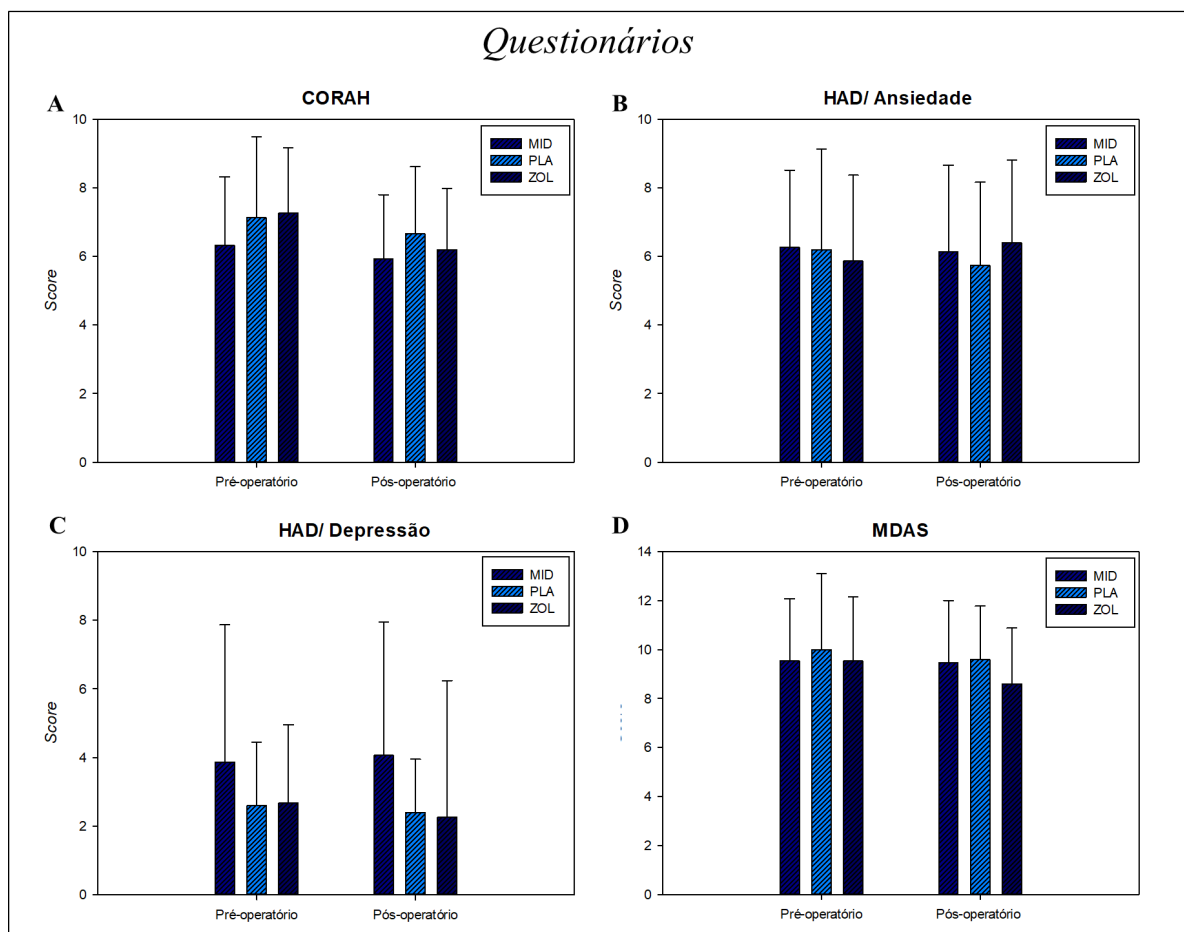
No período PÓS-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($2,4 \pm 1,54$), MID ($4,06 \pm 3,88$) e ZOL ($2,26 \pm 3,97$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL) (Figura 6-C).

MDAS

Com relação aos resultados obtidos pelo questionário MDAS, foi observado que no tempo PRÉ-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($10 \pm 3,10$), MID ($9,53 \pm 2,54$) e ZOL ($9,53 \pm 2,61$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL).

No instante PÓS-OPERATÓRIO, a comparação entre os grupos PLA ($9,6 \pm 2,18$), MID ($9,46 \pm 2,54$) e ZOL ($8,6 \pm 2,27$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$) (MID=PLA=ZOL) (Figura 6-D).

Figura 6: Gráficos representativos dos resultados dos questionários de ansiedade. (A) Gráfico representativo do Score do questionário Corah. Não houve diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P > 0,05$). (B) Gráfico representativo do Score do questionário HAD de Ansiedade e (C) Depressão. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P > 0,05$). (D) Gráfico representativo do Score do questionário MDAS. Não houve diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

3.7 Discussão

A ansiedade odontológica é uma ocorrência frequente nos consultórios odontológicos, podendo ser caracterizada pelo medo do desconhecido ou por traumas relacionados a experiências anteriores (66). Nesse contexto, a extração dentária é um dos procedimentos que mais causa estresse aos pacientes (5,66), sendo importante investigar vias de manejo de ansiedade com ênfase em procedimentos mais invasivos como as exodontias.

Durante essa investigação por vias de ansiólise, o Midazolam, controle positivo deste estudo, tem sido uma das medicações mais estudadas e aplicadas no consultório odontológico. Hargreaves(67) avaliou o efeito deste benzodiazepínico em cirurgias de pequeno porte e observou uma redução significativa na ansiedade(54,67). Os resultados obtidos pelo presente estudo, corroboram com essa redução da ansiedade visto que o midazolam foi o grupo com as menores expressões salivares de cortisol e nas medidas fisiológicas. Neste estudo, a medicação de controle negativo, isto é, o Placebo, também apresentou resultados melhores do que o esperado, o que está atrelado ao fator psicológico do paciente, que acreditou estar ingerindo

uma medicação ansiolítica. Este efeito já é conhecido na literatura, como mencionado por Oh (54).

Este estudo contou com importantes ferramentas para a verificação dos efeitos das diferentes medicações no controle da ansiedade. Os biomarcadores expressos na saliva, representam uma forma fácil, de baixo custo e não invasiva de avaliação dos níveis de ansiedade. O cortisol, um hormônio produzido pelo Sistema Nervoso Central, pode estar aumentado em condições de estresse. Jerjes e colaboradores (16), desenvolveram um estudo contando também com um controle positivo (Midazolam) e negativo (placebo), observou maiores níveis de cortisol para o grupo negativo e menores expressões para o grupo positivo. Nesta investigação clínica, foi observado um discreto aumento do nível de cortisol para o grupo placebo no período pós-operatório, sem diferença estatística. Dentre as medicações utilizadas, o midazolam se apresentou com maior capacidade de manutenção de valores menores de cortisol salivar no pós-operatório.

A amilase salivar também tem sido considerada um biomarcador de ansiedade, sendo observado um aumento de expressão em decorrência da estimulação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático. Pode ainda estar aumentada em resposta a inflamação gerada pela extração dentária e por dor(51,52). Neste estudo, não houve diferença estatística nos valores de amilase salivar entre os grupos. No que diz respeito ao fluxo e proteína total salivar, existem conflitos na literatura quanto aos modelos experimentais utilizados para coleta da saliva, o que pode influenciar diretamente na análise salivar(68,69). No presente estudo, a falta de diferença estatística entre os grupos experimentais pode estar atrelada a tais limitações metodológicas.

Os resultados das medidas fisiológicas indicaram uma melhor atuação do Midazolam frente ao Zolpidem em relação ao controle da ansiedade. Segundo de Dantas e colaboradores (35), o uso do Midazolam em cirurgias de exodontias de terceiros molares, demonstrou uma menor FC durante o momento da extração até o momento da sutura (21,35). O que condiz com os dados observados neste estudo, visto que os pacientes medicados com Zolpidem apresentaram maiores valores de FC desde a anestesia até o período pós-operatório, em comparação com o midazolam e o placebo. Com relação a pressão arterial sistólica, o Zolpidem apresentou valores maiores do que o Midazolam durante a extração propriamente dita e no período pós-operatório. Enquanto a pressão arterial diastólica também foi marcada por elevações para o grupo Zolpidem, nos períodos pré-operatório, anestesia e pós-operatório, com uma diferença significativa quando comparado ao Midazolam. Os períodos de anestesia e extração parecem estar relacionados a oscilações da pressão arterial devido a presença da agulha

perfurando os tecidos e pela pressão exercida para remoção do dente, respectivamente.

A saturação sanguínea de oxigênio, é um importante marcador para verificar o risco de depressão respiratória e deve ser monitorada durante todo o procedimento cirúrgico diante do uso de medicações ansiolíticas. Neste estudo, todos os grupos apresentaram valores similares de SpO₂, demonstrando a segurança dessas medicações desde que mantidas em doses adequadas. É importante ressaltar, que a dose de Midazolam utilizada neste estudo é suficiente para controle de ansiedade, mas não para provocar sedação moderada, de modo que em doses mais altas, tem-se maior risco de depressão respiratória, especialmente em pacientes idosos e pacientes com alterações em vias aéreas superiores ou inferiores.

A avaliação subjetiva da ansiedade através dos questionários de CORAH, HAD e MDAS não foi capaz de refletir o verdadeiro estado de estresse dos pacientes, não sendo demonstrada diferença estatística em nenhum dos questionários nos diferentes tempos avaliados (pré e pós-operatório). A principal especulação para a presente resposta é a falta de questionários específicos para procedimentos cirúrgicos odontológicos, o que dificulta a obtenção de resultados fidedignos no tocante a questionários.

A literatura corrobora com a hipótese de desempenho inferior do Zolpidem em relação a capacidade sedativa quando comparado ao Midazolam. Estudos realizados em crianças observaram que o Midazolam foi positivo na modulação ansiedade pois gerou uma sonolência e consequente ausência de resposta a gatilhos de ansiedade que podem ser gerados em um atendimento odontológico (70,71). Outro estudo utilizando o Zolpidem em crianças, demonstrou sonolência em alguns pacientes, enquanto alguns permanecem ativos durante toda a permanência no ambulatório, Mesmo com efeito hipnótico o Zolpidem não apresentou resultados satisfatórios como agente de sedação consciente (70) e como ansiolítico, não devendo, portanto, ser considerado um substituto do Midazolam. Seu uso pode ser uma alternativa quando o paciente é impedido de usar o midazolam por alguma reação adversa ou por risco de efeito cumulativo com outro benzodiazepínico em uso.

Algumas limitações foram encontradas no decorrer deste estudo, como a posologia de dose única do Zolpidem, diferente do Midazolam que apresenta diferentes dosagens que podem ser administradas de acordo com a relação peso/dose para obtenção de maior modulação de ansiedade. No que diz respeito a coleta salivar, uma importante limitação foi com relação a dificuldade para evitar contaminação sanguínea, o que poderia mascarar ou alterar algum resultado das análises bioquímicas.

Estudos futuros devem ser realizados procurando avaliar os efeitos de associações entre o Zolpidem e outros agentes sedativos ou medicações fitoterápicas. Além disso, diferentes formas de avaliação do nível de ansiedade podem ser investigadas para aumentar a fidelidade dos resultados.

3.8 Conclusões

Conclui-se que o Midazolam ainda oferece resultados mais expressivos de sedação mínima em exodontias de terceiros molares, em comparação ao zolpidem.

3.9 Referências

1. Schou L. The relevance of behavioural sciences in dental practice. *Int Dent J* [Internet]. 2000;50(6, Supplement 1):324–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920313150>
2. Freeman RE. Dental anxiety: a multifactorial aetiology. *Br Dent J* [Internet]. 1985;159(12):406–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4805743>
3. Corah NL. Development of a Dental Anxiety Scale. *J Dent Res* [Internet]. 1969 Jul 1;48(4):596. Available from: <https://doi.org/10.1177/00220345690480041801>
4. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983 Jun 1;67(6):361–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
5. Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LTB, Ngo LTQ, Mataka S. The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;47(6):809–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502718300377>
6. Astramskaitė I, Poškevičius L, Juodžbalys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(12):1630–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716301412>
7. Carter AE, Carter G, Boschen M, AlShwaimi E, George R. Pathways of fear and anxiety in dentistry: A review. *World J Clin Cases* [Internet]. 2014 Nov 16;2(11):642–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405187>
8. 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* [Internet]. 2005;100(5):564–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405002647>
9. Chaturvedi Y, Chaturvedi S, Marwah N, Chaturvedi S, Agarwal S, Agarwal N. Salivary Cortisol and Alpha-amylase-Biomarkers of Stress in Children undergoing Extraction: An in vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent* [Internet]. 2018/06/01. 2018;11(3):214–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131644>
10. Liang D, Lu H. Salivary biological biomarkers for Alzheimer's disease. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2019;105:5–12. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996919303371>
11. Aardal E, Holm AC. Cortisol in Saliva - Reference Ranges and Relation to Cortisol in Serum. 1995;33(12):927–32. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm.1995.33.12.927>
 12. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis*. *Endocr Rev* [Internet]. 1986 Aug 1;7(3):284–301. Available from: <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
 13. Bradt J, Teague A. Music interventions for dental anxiety. *Oral Dis* [Internet]. 2018 Apr 1;24(3):300–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.12615>
 14. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [Internet]. 1995;79(4):436–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405801234>
 15. de 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2019;77(11):2258.e1-2258.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239119306299>
 16. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42.
 17. Stella PEM, Falci SGM, Coelho VS, dos-Santos CRR. Hemodynamic Behavior in Third Molar Surgeries Using Lidocaine or Articaine. *International journal of odontostomatology*. 2018;12:76–85.
 18. de Moura WL, de Moura WL, Freire SA da SR, Mendes SM, Olate S. Eficacia del Tratamiento con Amoxicilina en la Prevención de Complicaciones Postoperatorias en Pacientes Sometidos a Cirugía del Tercer Molar: un Estudio Doble Ciego. *International journal of odontostomatology*. 2011;5:147–52.
 19. Gil Cárdenas F, Osorio Daguer M del R, Fortich Mesa N, Harris Ricardo J. Regeneración ósea en alvéolos dentarios de terceros molares mandibulares empleando plasma rico en plaquetas en pacientes fumadores. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2018;40:71–7.
 20. Caltabiano ML, Croker F, Page L, Sklavos A, Spiteri J, Hanrahan L, et al. Dental anxiety in patients attending a student dental clinic. *BMC Oral Health* [Internet]. 2018;18(1):48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0507-5>
 21. 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* [Internet]. 2011;15(4):217–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10006-011-0290-9>
 22. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2014;145(6):570–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714601173>
 23. Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Literature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2015;5(4):229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229709>
 24. 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. *Journal of Craniofacial Surgery* [Internet]. 2013;24(5). Available from: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2013/09000/study_comparing_midazolam_and_nitrous_oxide_in.28.aspx
 25. 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* [Internet]. 2017 Jan 1;22(1):e95–101. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918731>
26. Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1991;20(5):264–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502705801493>
 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* [Internet]. 2018;85:160–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000399691730345X>
 28. Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety May Enhance Pain during Dental Treatment. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2005;46(3):51–8.
 29. Oosterink FMD, De Jongh A, Aartman IHA. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2008 Feb 1;116(1):44–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00500.x>
 30. HARGREAVES J. BENZODIAZEPINE PREMEDICATION IN MINOR DAY-CASE SURGERY: COMPARISON OF ORAL MIDAZOLAM AND TEMAZEPAM WITH PLACEBO. *Br J Anaesth* [Internet]. 1988;61(5):611–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217492440>
 31. Oh VMS. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* [Internet]. 1994 Jul 9;309(6947):69. Available from: <http://www.bmj.com/content/309/6947/69.abstract>
 32. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Relationship between salivary biomarkers and postoperative swelling after the extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(2):243–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716302788>
 33. Robles TF, Sharma R, Park KS, Harrell L, Yamaguchi M, Shetty V. Utility of a salivary biosensor for objective assessment of surgery-related stress. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012/06/06. 2012 Oct;70(10):2256–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677332>
 34. Matos-Gomes N, Katsurayama M, Makimoto FH, Santana LLO, Paredes-Garcia E, Becker MA d'Ávila, et al. Psychological Stress and Its Influence on Salivary Flow Rate, Total Protein Concentration and IgA, IgG and IgM Titers. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(6):396–404.
 35. Somer E, Ben-Aryeh H, Laufer D. Salivary composition, gender and psychosocial stress. *Int J Psychosom*. 1993;40(1–4):17–21.
 36. Hanna AH, Ramsingh D, Sullivan-Lewis W, Cano S, Leiter P, Wallace D, et al. A comparison of midazolam and zolpidem as oral premedication in children, a prospective randomized double-blinded clinical trial. *Pediatric Anesthesia* [Internet]. 2018 Dec 1;28(12):1109–15. Available from: <https://doi.org/10.1111/pan.13501>
 37. Bhatnagar S, Das U, Bhatnagar G. Comparison of oral midazolam with oral tramadol, triclofos and zolpidem in the sedation of pediatric dental patients: An in vivo study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2012;30(2):109.

ANEXOS

ANEXO A - Referências da Introdução Geral

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* [Internet]. 2010 Feb 1;38(1):83–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2009.00511.x>
2. Schou L. The relevance of behavioural sciences in dental practice. *Int Dent J* [Internet]. 2000;50(6, Supplement 1):324–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920313150>
3. Gordon SM, Dionne RA, Snyder J. Dental fear and anxiety as a barrier to accessing oral health care among patients with special health care needs. *Special Care in Dentistry* [Internet]. 1998 Mar 1;18(2):88–92. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1998.tb00910.x>
4. Scott DS, Hirschman R. Psychological Aspects of Dental Anxiety in Adults. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 1982;104(1):27–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817782410213>
5. Oosterink FMD, De Jongh A, Aartman IHA. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2008 Feb 1;116(1):44–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00500.x>
6. 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* [Internet]. 2011;15(4):217–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10006-011-0290-9>
7. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2014;145(6):570–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714601173>
8. Siegel K, Schrimshaw EW, Kunzel C, Wolfson NH, Moon-Howard J, Moats HL, et al. Types of dental fear as barriers to dental care among African American adults with oral health symptoms in Harlem. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2012 Aug;23(3):1294–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212175>
9. Sharif MO. Guest Editorial - Dental anxiety: detection and management. *Journal of Applied Oral Science*. 2010;18.
10. Freeman RE. Dental anxiety: a multifactorial aetiology. *Br Dent J* [Internet]. 1985;159(12):406–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4805743>
11. Corah NL. Development of a Dental Anxiety Scale. *J Dent Res* [Internet]. 1969 Jul 1;48(4):596. Available from: <https://doi.org/10.1177/00220345690480041801>
12. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983 Jun 1;67(6):361–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
13. Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LTB, Ngo LTQ, Matakaki S. The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;47(6):809–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502718300377>
14. Astramskaitė I, Poškevičius L, Juodžbalys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(12):1630–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716301412>
15. Carter AE, Carter G, Boschen M, AlShwaimi E, George R. Pathways of fear and anxiety in

- dentistry: A review. *World J Clin Cases* [Internet]. 2014 Nov 16;2(11):642–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405187>
16. 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* [Internet]. 2005;100(5):564–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405002647>
 17. Chaturvedi Y, Chaturvedy S, Marwah N, Chaturvedi S, Agarwal S, Agarwal N. Salivary Cortisol and Alpha-amylase-Biomarkers of Stress in Children undergoing Extraction: An in vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent* [Internet]. 2018/06/01. 2018;11(3):214–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131644>
 18. Aardal E, Holm AC. Cortisol in Saliva - Reference Ranges and Relation to Cortisol in Serum. 1995;33(12):927–32. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm.1995.33.12.927>
 19. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis*. *Endocr Rev* [Internet]. 1986 Aug 1;7(3):284–301. Available from: <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
 20. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [Internet]. 1995;79(4):436–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210405801234>
 21. de 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2019;77(11):2258.e1-2258.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239119306299>
 22. Sivakumar T, Hand AR, Mednieks M. Secretory proteins in the saliva of children. *J Oral Sci.* 2009;51(4):573–80.
 23. Chatterton Jr RT, Vogelsong KM, Lu Y cai, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology* [Internet]. 1996 Jul 1;16(4):433–48. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1996.tb00731.x>
 24. American Dental Association (ADA). GUIDELINES for Teaching Pain Control and Sedation to Dentists and Dental Students. ADA House of Delegates. 2016;1–18.

ANEXO B– Certificado de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa

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

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	CEP: 16.015-050
Bairro: VILA MENDONCA	
UF: SP	Município: ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200	Fax: (18)3636-3332
E-mail: andreberfoz@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	Acelto
Folha de Rosto	Anexo_plataforma_br.pdf	17/02/2021 09:07:07	Leonardo Perez Faverani	Acelto

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 MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

Título da Pesquisa: Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de Zolpidem e da Passiflora incarnata : Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego

Nome do Pesquisador: Tiburtino José de Lima Neto

Nome do Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani.

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **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 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. 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.

6. 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.

7. 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 (midazolam), 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.

8. 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: Tiburtino José de Lima Neto - Tel: 83 9944-7895

Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani - Tel: 18 981277610

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Prof. Dr. Aldiéres Alves Pesqueira

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Cristiane Duque

Telefone do Comitê: (18) 3636-3234

E-mail: cep@foa.unesp.br

Anexo D - Ficha de anotações das medidas fisiológicas

Medidas fisiológicas

(Frequencia Cardiaca, Pressão Arterial e Saturação Sanguínea de Oxigênio)

	FC	PA	SpO2
30 Minutos Antes			
Início da Cirurgia			
Anestesia			
Incisão			
Extração			
Sutura			
30 Minutos Depois			

Número Paciente: _____ Grupo: _____

Anexo E- Escala de CORAH**Corah – Número 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.**

Anexo F - Escala HAD / Ansiedade e Depressão

HAD – Número Paciente:_____ Grupo:_____

-Marque “X” nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.

1. Eu me sinto tensa (o) ou contraindo (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:

Anexo G - Escala MDAS**MDAS – Número Paciente: _____ Grupo: _____**

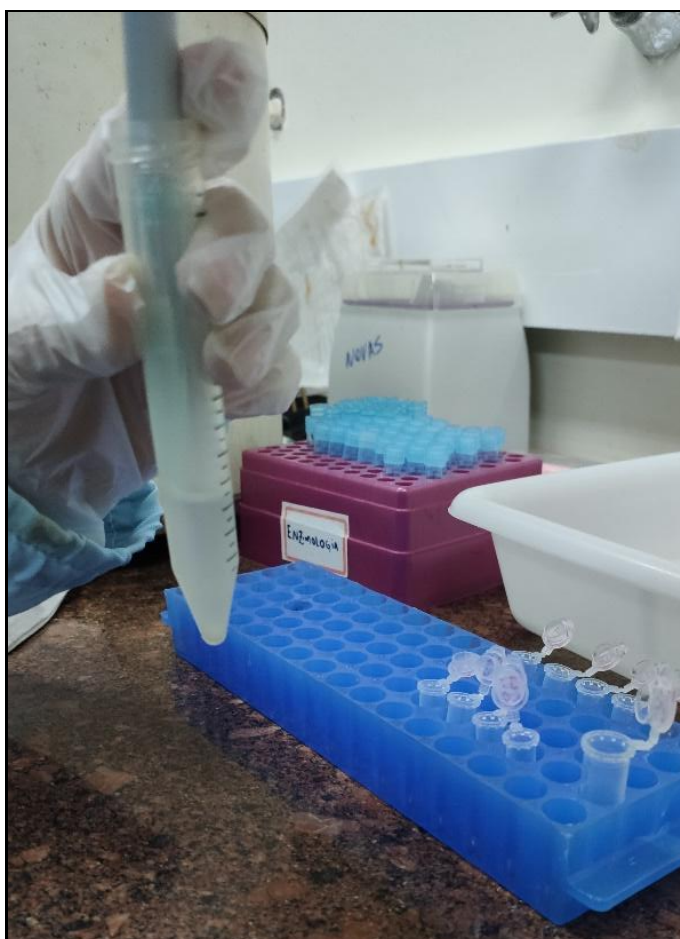
-Marque “X” nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.

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.

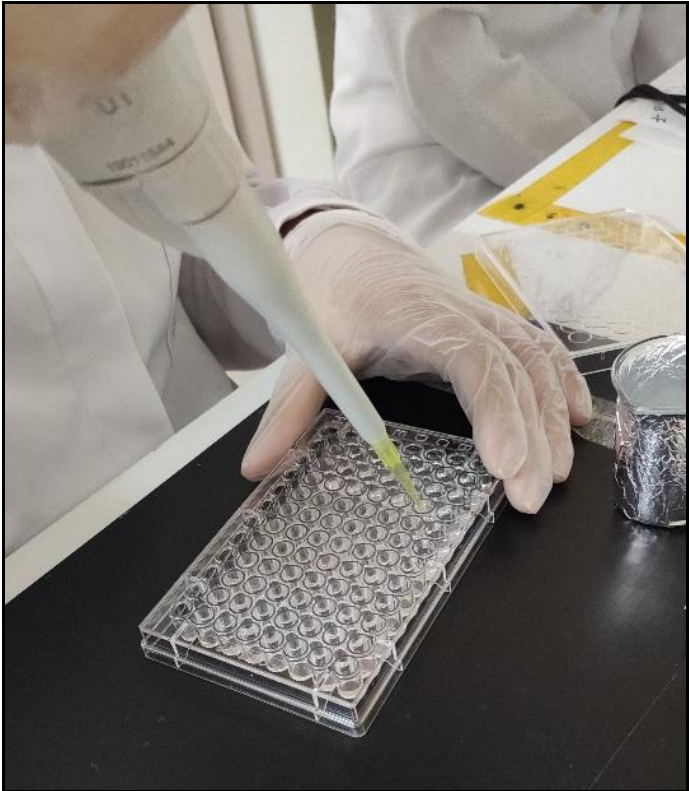
Anexo H – Processamento e análise da saliva



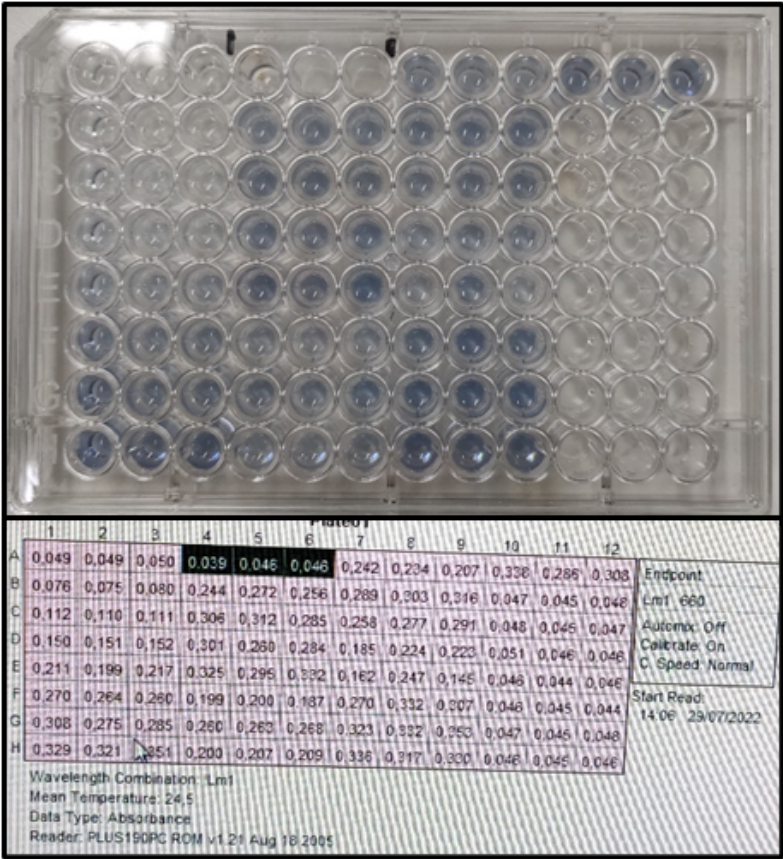
Separação do sobrenadante com pipeta



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



Processamento das amostras para a análise da proteína salivar.



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