

Victor Perinazzo Sachi

**Uso do Zolpidem para controle de ansiedade
odontológica em cirurgia de terceiros molares: Estudo
clínico controlado, randomizado e triplo cego**

Victor Perinazzo Sachi

**Uso do Zolpidem para controle de ansiedade
odontológica em cirurgia de terceiros molares: Estudo
clínico controlado, randomizado e triplo cego**

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

Orientador: Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani

Araçatuba - SP
2023

A Luciana Perinazzo, minha mãe, e Rinaldo Pascoal Sachi, meu pai, as pessoas que mais me apoiaram e estiveram ao meu lado durante todo o período de graduação e por toda a minha vida e a quem devo toda minha gratidão, esta conquista é tão de vocês, quanto minha, amo vocês.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, quem me permitiu que eu realizasse este sonho, e vem abençoando e iluminado minha jornada durante minha vida e graduação, me dando força em todas as dificuldades, dando sabedoria para superar todos os obstáculos da melhor maneira possível, e colocando pessoas especiais na minha trajetória, das quais sou extremamente grato.

À **minha família**, que me apoiaram desde o início da minha vida até o dia de hoje, que me deram todo suporte quando precisei, que sempre me deram forças nos meus momentos de dificuldades, e me levantaram sempre que percebiam fraqueza da minha parte, reconheço o esforço e luta de vocês do dia a dia, que mesmo assim ainda me passam o carinho e rezam por mim e pela minha trajetória, tenho orgulho de fazer parte desta família, amo todos vocês!

Ao **meu orientador Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani**, exemplo de pessoa e profissional, a qual tive oportunidade de conhecer e conviver ao longo desses anos de graduação, que me deu muitas oportunidades de iniciar na ciência e de crescimento profissional, e que tenho uma grande admiração pela sua competência como pesquisador, profissional, professor e em tudo a que se propõe fazer, e também pelo ser humano que é, sempre cheio de generosidade e carinho com todos a sua volta. Agradeço imensamente por todas as oportunidades, saiba que o senhor é um exemplo a ser seguido. Que Deus continue te abençoado na sua brilhante trajetória professor!

Ao **Prof. Ass. Dr. Antônio Hernandes Chaves Neto**, professor do qual sempre tive muito carinho e admiração desde o primeiro ano, onde cursei a disciplina de Bioquímica, uma das matérias onde mais tive dificuldade na graduação, porém graças ao senhor que sempre demonstrou muita preocupação com o nosso aprendizado, me deu uma luz para conseguir entender os conteúdos. Além disso nos ajudou muito com o enriquecimento deste trabalho, por isso tenho a honra de contar com sua presença em minha banca avaliadora, obrigado por tudo professor!

Ao "**Tibu**", **Dr. Tiburtino José de Lima Neto** grande pessoa que tenho a honra de chamar de amigo, extremamente competente em tudo que propõe a realizar, teve grande importância na minha formação sempre compartilhando seu conhecimento acerca da prática da clínica, também de ciência e neste trabalho, e

também tenho a honra de contar com a sua participação na minha banca. Desejo a você todo o sucesso do mundo, e sou muito grato pela nossa amizade.

A **todos do grupo de pesquisa**, orientado pelo professor Leonardo, que me permitiu conhecer pessoas muito talentosas e competentes, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, e de muitos outros que realizamos em todo esse período. À todos os pós-graduandos, William, Anderson, Bárbara, Leonardo Delanora, Eduardo, João Matheus, Stefany, Monique, Gustavo, Mirela, deixo meu agradecimento por cada oportunidade que me deram de aprender um pouco com vocês e por compartilharem suas experiências. A todos os alunos de Iniciação Científica, dos quais compartilhei o trabalho durante esse período, Gabi, Cauê, Elô, Gustavo, Mileni, Matheus, Iago, Rafaela, Francieli, Gabrielle, Larissa, Letycia, Beatriz, obrigado por toda ajuda e companheirismo, desejo muito sucesso a vocês!

Aos grandes **amigos da faculdade**, que fizeram parte e tem grande importância pra mim durante essa jornada, desde o nosso primeiro ano de faculdade até o último, que a gente nunca deixe de se ver. Aos Meus eternos **amigos de Pirangi**, que mesmo a distância fez parte da minha trajetória e quando voltava para casa, estavam sempre lá para aquela famosa conversa na praça. Agradeço a todo o companheirismo, amizade, caronas e risadas que compartilhamos, com certeza fizeram com que o meu caminho pela faculdade ficasse mais leve! Obrigado por tudo!

À **Natália Pereira Ribeiro**, pessoa mais que especial com quem tive a oportunidade de compartilhar muitas experiências positivas durante a graduação e iniciação científica, tenho muita admiração e respeito por você, obrigado por todo apoio, motivação e parceria ao longo desses anos, desejo a você muitas realizações e sucesso em sua trajetória, vou estar sempre do seu lado para o que precisar, te amo!

À **Surubateria** instituição pelo qual tenho um imenso carinho, que foi fundamental no tempo que estive em Araçatuba, uma vez que participei desde o meu primeiro ano de graduação, e pude ver o grande comprometimento e amor de todos que dela participam e já participaram, e atualmente tenho a honra de fazer parte da história desta bateria como presidente, podendo colaborar um pouco com esta instituição, o que tem me permitindo uma gratificante experiência e vem deixando o meu caminho bem mais leve, com muita música e boas risadas, além

disso sou grato pela família que fiz nessa bateria, e com certeza é uma das experiências mais marcantes da minha graduação.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP**, pela concessão da minha bolsa de iniciação científica (Processo: 2021/05223-4), financiamento fundamental para a minha manutenção enquanto graduando e também para o desenvolvimento deste trabalho, e em todos os trabalhos realizados pelo nosso grupo de pesquisa, muito obrigado.

Ao **Centro de Assistência Odontológica à Pessoa com Deficiência – CAOÉ** lugar que com todo apoio, assistência e ajuda dos funcionários e colaboradores, abriram as portas para o grupo de pesquisa realizar algumas cirurgias deste trabalho.

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

“Ninguém vai bater tão forte como a vida, mas a questão não é o quão forte você consegue bater. É o quão forte você consegue apanhar e continuar seguindo em frente. É o quanto você consegue aguentar e continuar seguindo em frente.”

Rocky Balboa

SACHI, P. V. **Uso do Zolpidem para controle de ansiedade odontológica em cirurgia de terceiros molares: Estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego.** 2023. 56 f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

RESUMO

Estudos demonstram que as extrações dentárias estão entre os cinco procedimentos mais temidos pelos pacientes ansiosos. Um dos principais gatilhos de ansiedade nos pacientes são os procedimentos cirúrgicos. Um método para controlar ela é com 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). Foi feito também a coleta da saliva no período pré e pós operatório e as amostras coletadas foram destinadas para a avaliação do nível de cortisol e α -amilase. Os dados foram submetidos à análise estatística, com nível de significância de 5%. Os questionários não mostraram diferença estatística entre os grupos, enquanto que, o grupo ZOL apresentou maior FC com diferença estatística comparado aos grupos PLA e MID, e entre esses, o PLA obteve menores dados. Quanto a PA sistólica ZOL apresentou os maiores valores em comparação aos demais, com diferença estatística entre MID e PAS, enquanto que o grupo MID obteve menores valores em relação aos demais. Para a diastólica o grupo MID apresentou menores dados com diferença estatística. Portanto, conclui-se que o Midazolam oferece resultados mais expressivos que o Zolpidem de ansiólise em exodontias de terceiros molares.

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

SACHI, P. V. **Uso do Zolpidem para controle de ansiedade odontológica em cirurgia de terceiros molares: Estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego.** 2023. 56 f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

ABSTRACT

Studies show that tooth 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 to control her is with medicated protocols. The objective was to evaluate the performance of Zolpidem to control the level of anxiety during third molar extraction compared to Midazolam and Placebo. For this, 30 patients, between 16 and 35 years old, without comorbidities, with indication for third molar extraction, were divided into 3 groups (n=10): Placebo (PLA); Midazolam (MID) and Zolpidem (ZOL). Patients were medicated 30 minutes before surgery and questionnaires applied preoperatively and postoperatively according to anxiety scales: Corah, MDAS and HAD. In addition, they underwent preoperative, transoperative and postoperative measurements of heart rate (FC), blood pressure (PA) and blood oxygen saturation (SpO₂). Saliva was also collected in the preoperative and postoperative period and the collected samples were used to assess the level of cortisol and α -amylase. Data were submitted to statistical analysis, with a significance level of 5%. The questionnaires did not show statistical difference between the groups, while the ZOL group had a higher HR with statistical difference compared to the PLA and MID groups, and among these, the PLA obtained lower data. As for systolic BP, ZOL had the highest values compared to the others, with a statistical difference between MID and SBP, while the MID group had lower values compared to the others. For the diastolic, the MID group presented smaller data with statistical difference. Therefore, it is concluded that Midazolam offers more expressive results of anxiolysis in third molar extractions.

Keywords: Zolpidem; Anxiety; Oral surgery; Third molar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).	17
Figura 2 – Fluxograma da sequência dos procedimentos.	19
Figura 3 –Envelope dos sorteios com os grupos identificados.	20
Figura 4 – Analgésicos separados em grau cirúrgico sem identificação.	21
Figura 5 – Algumas fotos dos passos cirúrgicos.	22
Figura 6 – Fluxograma do momento da aplicação dos questionários.	24
Figura 7 – Modelo do Questionários Corah.	25
Figura 8 – Modelo do Questionários HAD.	26
Figura 9 – Modelo do Questionários MDAS.	27
Figura 10 – Modelo do Questionários MDAS.	28
Figura 11 – Separação do sobrenadante com pipeta.	29
Figura 12 – Kit da amilase, processamentos, espectrofotômetro.	30
Figura 13 – Processamento das amostras para a análise da proteína salivar.	30
Figura 14 – Placa de plástico com os reagentes, resultado após a leitura.	31
Figura 15 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.	31
Figura 16 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.	32
Figura 17 – Gráfico representativo do Score do questionário Corah.	33
Figura 18 – Gráfico representativo do Score do questionário HAD.	34
Figura 19 - Gráfico representativo do Score do questionário MDAS.	35
Figura 20 - Gráfico representativo da concentração de cortisol na saliva.	36
Figura 21 - Gráfico representativo da concentração de amilase na saliva.	37
Figura 22 - Gráfico representativo do Fluxo Salivar.	38
Figura 23 - Gráfico representativo dos valores da FC.	40
Figura 24 - Gráfico representativo dos valores PAsis.	41
Figura 25 - Gráfico representativo dos valores PADia.	42
Figura 26 - Gráfico representativo dos valores SpO2.	44

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Representação gráfica do score do questionário Corah. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). 33
- Gráfico 2 – Representação gráfica do score do questionário HAD, separado em Ansiedade (Esquerda) e Depressão (Direita). Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e os tempos ($P>0,05$). 34
- Gráfico 3 – Representação gráfica do Score do questionário MDAS. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos ($P> 0,05$). 35
- Gráfico 4 – Representação gráfica da concentração de cortisol presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Observou-se diferença estatística entre Pré e Pós do grupo MID ($P<0,05$)*. No Pós foi encontrado diferença estatística ($P<0,05$)** entre o grupo PLA vs MID e ZOL vs MID. 36
- Gráfico 5 – Representação gráfica da concentração de amilase presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$). 37
- Gráfico 6 – Representação gráfica do Fluxo Salivar. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Observou-se que o grupo MID e PLA obtiveram diferença estatística no fator tempo PRÉ vs PÓS ($P< 0,05$)*. Não se observou diferença estatística entre os tempos do ZOL ($P>0,05$). 38
- Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores da FC. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. No Início foi observado diferença estatística entre os grupos ZOL vs PLA* ($P<0,05$). Na Anestesia foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID** ($P<0,05$). Na Incisão foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID # ($P<0,05$). Na Extração foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID \$ ($P<0,05$). Na Sutura foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID + ($P<0,05$). No Pós foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID §($P<0,05$). 40
- Gráfico 8 – Representação gráfica dos valores PAsis. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID nos tempos extração* e pós** ($P<0,05$). 41
- Gráfico 9 – Representação gráfica dos valores PAdia. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Foi observado diferença estatística ($P<0,05$) entre MID vs ZOL nos tempos Pré*, Anestesia** e Pós***. 42

Gráfico 10 – Representação gráfica dos valores SpO₂. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Não houve diferença estatística entre os grupos e tempos ($P > 0,05$). 44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 Declaração de Ética	17
3.2 Tamanho da amostra	18
3.3 Procedimentos de pesquisa / protocolo farmacológico	19
3.4 Procedimento cirúrgico	22
3.5 Fase pós-operatória	23
3.6 Aplicação dos questionários.....	24
3.7 Coleta e processamento da saliva.....	28
3.7. Análises Bioquímicas	29
3.8. Análises fisiológicas	31
3.9 Análise Estatística	32
4 RESULTADOS	33
4.1 Questionários	33
4.2 Bioquímica	36
4.3 Dados fisiológicos.....	39
5 DISCUSSÃO	45
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS	53

1 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 dissipar¹. Por isso muitas pessoas desenvolvem ansiedade odontológica, definida como o medo anormal de visitar o dentista, seja para cuidados preventivos ou terapias, ou ansiedade injustificada sobre os procedimentos odontológicos que pode resultar em alterações fisiológicas, cognitivas e comportamentais². A literatura relata que diversos tratamentos odontológicos são negligenciados ou adiados por conta do medo³, como no estudo de Gordon et al., 1988, que demonstra que 58% dos pacientes não realizaram procedimentos odontológicos em função do medo⁴.

Estudos demonstram que alguns procedimentos odontológicos são responsáveis pelos diferentes níveis de ansiedade, como por exemplo as extrações dentárias, que são um dos procedimentos mais realizados por cirurgiões dentistas em sua prática clínica, e estão entre os cinco procedimentos mais temidos pelos pacientes ansiosos^{5, 6, 7}. Um dos principais gatilhos para ansiedade dos pacientes com relação a exodontia, além da dor, é o nível do ato cirúrgico, uma vez que se trata de um procedimento invasivo que requer maior tempo de recuperação. Além disso, pacientes relatam que a ideia de perder um elemento dental contribui para o aumento da ansiedade⁸.

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 indivíduo⁹. 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 paciente¹⁰. Também tem disponível a escala de CORAH de 1969, que avalia os níveis de ansiedade do paciente¹¹. E a escala de HAD, criada por Zigmond e Snaith¹², 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 paciente¹³. Outra limitação está associada a especificidade, como a odontologia possui extensa gama de

procedimentos, essas escalas acabam não sendo específicas para nenhum deles¹⁴. Além disso, a insegurança gerada por conta dos procedimentos é subjetiva, cada indivíduo tem uma vivência pessoal e psicológico distinto frente a esse medo, ao contrário de comportamentos notados em uma ansiedade específica¹⁵.

Nesse sentido, no presente estudo foram realizados métodos objetivos, como análises bioquímicas e fisiológicas¹³. Serão coletados dados vitais dos pacientes como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e a saturação sanguínea de oxigênio (SpO₂), para que uma análise quantitativa do nível de ansiedade seja realizada, uma vez que a coleta e análise desses dados é feita de maneira simplificada¹⁸.

A análise bioquímica do sangue é bastante interessante para medir o nível ansiedade do paciente, por meio dos hormônios adrenocorticoides, serotonina e cortisol, entretanto o procedimento de retirada do sangue pode induzir um estresse e influenciar nas leituras¹⁹. Por esse motivo, foi preconizado a coleta de saliva do paciente, uma vez que se trata de um método não-invasivo e de coleta facilitada²⁰. O aumento do nível de cortisol sérico pode ser observado no fluido salivar^{21, 22}. É observado também que a ocorrência de estímulos simpáticos nas glândulas salivares contribui para a produção da α -amilase. Níveis elevados da concentração dessa enzima na saliva são encontrados em pacientes ansiosos^{23, 24}.

Alguns profissionais procuram meios de controlar a ansiedade do paciente por meio de métodos não medicamentosos, como o diálogo. A literatura relata a utilização da musicoterapia como método aliado para reduzir a ansiedade odontológica antes e durante o procedimento²⁵. Outro método para reduzir os níveis de estresse causado pela ansiedade é o medicamentoso. 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 hipnose²⁶. 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”, ou em maiores doses para pacientes idosos, podendo levar a depressão respiratória²⁷. Em vista disso, faz-se necessário

o estudo de medicamentos alternativos que contribuam em minimizar a ansiedade, sem ocasionar efeitos adversos, como o Zolpidem.

O Zolpidem é um fármaco sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, receptor específico GABA-A, mas comumente é usado no tratamento de insônia, por induzir um efeito sedativo e hipnótico²⁸. Além disso ele não induz depressão respiratória. Embora o Zolpidem cause esses efeitos, há poucas evidências na literatura 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.

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 menos negativa para o paciente e o operador.

2 OBJETIVOS

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), além da utilização de questionários, análises fisiológicas e bioquímicas para uma melhor mensuração do nível da ansiedade.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Declaração de Ética

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (envolvendo seres humanos) por meio do cadastrado na Plataforma Brasil (053966/2021), Todos os voluntários receberam as informações sobre o estudo, bem como seus objetivos e riscos aos quais foram submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Figura 1) que foi elaborado com base em todos os itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96).

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

<p>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</p> <p>Título da Pesquisa: Análise do nível de ansiedade em cirurgia de terceiros molares comparando o uso de <u>Zolpidem</u> e da Passiflora <u>incarnata</u>. Um estudo clínico controlado, randomizado e triplo cego</p> <p>Nome do Pesquisador: Victor Perinazzo Sachi</p> <p>Nome do Pesquisador: <u>Tiburcio</u> José de Lima Neto</p> <p>Nome do Orientador: Prof. Leonardo Perez <u>Faverani</u>.</p> <ol style="list-style-type: none"> Natureza da pesquisa: o (a) Sr (a), está sendo convidado a participar dessa pesquisa que tem por finalidade avaliar o nível de ansiedade dos pacientes devido ao procedimento de exodontia sobre o uso de medicamentos que irão modular essa ansiedade. Participantes da pesquisa: essa pesquisa será realizada em pacientes maiores de 16 anos, que necessitam extrair os terceiros molares, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, Unesp, em um total de 60 pacientes. Envolvimento na pesquisa: ao participar desta pesquisa o(a) sr.(a) permitirá que o pesquisador lhe faça perguntas sobre ansiedade odontológica e use as respostas para tabulação e análise dos dados junto ao questionário dos outros participantes. O(a) sr.(a) tem total liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr.(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa. Sobre as entrevistas: as entrevistas serão realizadas da seguinte maneira: o pesquisador irá perguntar ao sr. (a) sobre ansiedade odontológica e anotar as respostas nos questionários pré-elaborados. Riscos e desconforto: Os riscos com essa pesquisa são mínimos, devido a possibilidade de gerar um desconforto ao responder as perguntas, porém, essa pesquisa não infringe as normas legais e éticas. O (a) sr. (a) pode se sentir desconfortável em responder alguma pergunta, mas tem total liberdade para não responder ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento. Acidentes por conta do efeito hipnótico causado pelo <u>Zolpidem</u>. Efeitos adversos que o medicamento venha causar aos pacientes ou algum efeito adverso causado pelo princípio ativo da passiflora e Acidentes no percurso do deslocamento até o local da realização dos procedimentos. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. Confidencialidade: todas as informações coletadas nesta pesquisa são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e seu orientador (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento de sua identidade e nos 	<p>comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.</p> <ol style="list-style-type: none"> Benefícios: ao participar desta pesquisa o(a) sr.(a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes sobre o controle da ansiedade odontológica gerada por procedimentos cirúrgicos, por meio de medicamentos, de forma que iremos obter um efeito hipnótico para controle da ansiedade semelhante ou superior ao medicamento controle (<u>midazolam</u>), que não cause os efeitos de dependência e a depressão respiratória causada pelos benzodiazepínicos. O conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa permitir que os pacientes tenham menos desconforto nas cirurgias e recuperação cirúrgica, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior. Pagamento: o (a) sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. <p>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.</p> <p>Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.</p> <p style="text-align: center;">Consentimento Livre e Esclarecido</p> <p>Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.</p> <p style="text-align: center;">_____ Nome do Participante da Pesquisa</p> <p style="text-align: center;">_____ Assinatura do Participante da Pesquisa</p> <p style="text-align: center;">_____ Assinatura do Pesquisador</p> <p style="text-align: center;">_____ Assinatura do Orientador</p> <p>Pesquisador: Victor Perinazzo Sachi - Tel: 17 997486848 Pesquisador: <u>Tiburcio</u> José de Lima Neto - Tel: 83 9944-7895 Orientador: Prof. Leonardo Perez <u>Faverani</u> - Tel: 18 981277610 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Prof. Dr. <u>Aljéres</u> Alves Pesqueira Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Cristiane Duque Telefone do Comitê: (18) 3636-3234 E-mail: cep@foa.unesp.br</p>
---	--

Fonte: Elaborada pelo autor

3.2 Tamanho da amostra

Foram selecionados 30 indivíduos, de ambos os sexos para esse estudo que foi realizado nas clínicas do departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Para a definição do número amostral, foi aplicado o cálculo do poder de teste (Power Test) utilizando o programa estatístico Sigma Plot 12.0 (Exakt graph and Data analysis, San Jose, CA, USA), com referência no artigo de Calabiano ML et al (2018). Utilizando a diferença de média na ordem de 5,5 e desvio padrão 12,2, para o desfecho primário relacionado a ansiedade baseado na escala MDAS, em que foi estabelecido um nível de significância de 95%, resultando um total de 7 indivíduos por grupo, porém devido a possibilidade de perda de pacientes ao decorrer do estudo, foi adotado um total de 10 indivíduos por grupo para obter-se uma análise de maior significância, com base nos artigos da área encontrados na literatura^{38, 39, 40, 41}.

Os critérios de inclusão para a seleção desses pacientes, por meio de anamnese, exames clínicos e radiográficos^{6, 18, 27, 29}, foram:

- a) Pacientes em condições de saúde sistêmica e local favoráveis;
- b) Terem entre 16 a 35 anos de idade;
- c) Com indicação de extração dentária dos terceiros molares (elementos 18, 28, 38 e 48), em posição A ou B e classificação I ou II de Pell & Gregory, com pelo menos 2/3 da raiz formada³⁰;

Já os critérios de exclusão de pacientes, obtidos pela anamnese, exame clínico e radiográfico^{6, 13, 18} são:

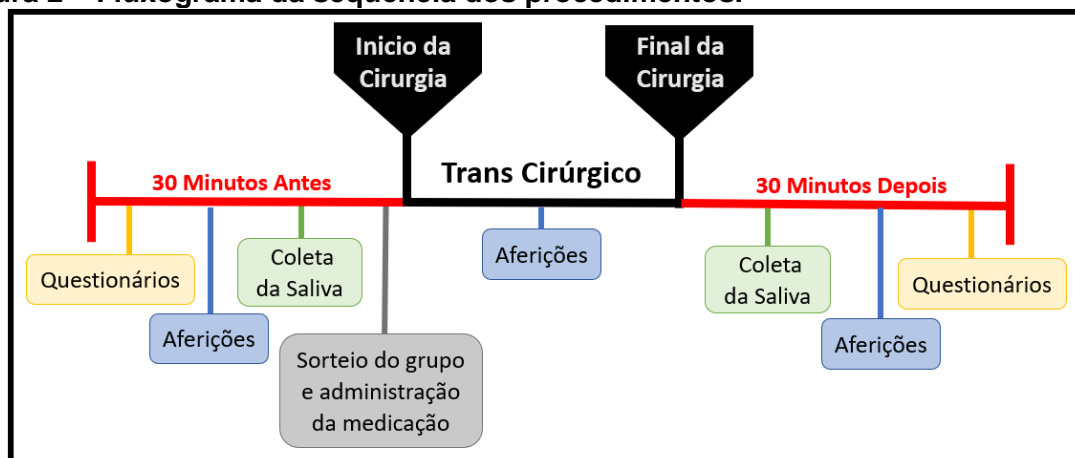
- a) Terceiros molares mandibulares em posição C e classificação III de Pell & Gregory;
- b) Sinais de manifestações locais como pericoronarite, cistos e tumores odontogênicos associados ou não ao terceiro molar, trauma na região, presença de infecção ou doença periodontal;
- c) Pacientes com alguma doença sistêmica que atrapalhe no resultado do procedimento ou que não possa fazer o uso dos fármacos presentes no estudo;

- d) Presença de histórico de hipersensibilidade a fármacos presentes no estudo e a produtos utilizados no procedimento, 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;
- e) Mulheres que estejam no período menstrual, gestacional ou em amamentação durante o período do estudo;
- f) Pacientes com uso de medicamentos para o controle de doenças psiquiátricas, corticosteroides, estrógenos e andrógenos.

3.3 Procedimentos de pesquisa / protocolo farmacológico

Os indivíduos selecionados foram randomizados em 3 grupos de 10 pessoas (n=10) conforme cada protocolo de medicação pré-operatória^{18, 28, 31}. Os grupos foram identificados como: 1 - PLA (Placebo), 2 - MID (7,5 mg de midazolam), 3 – ZOL (10 mg de Zolpidem). A dose selecionada do Midazolam está de acordo com a literatura, cujo resultado ansiolítico obtido respeita a dose máxima desse medicamento que seria de 20 mg, portanto no presente estudo foi utilizado a dose de 7,5 mg^{27, 32}. Todas as medicações foram prescritas 30 minutos antes dos procedimentos cirúrgicos para não interferir na fidedignidade dos questionários (Figura 2).

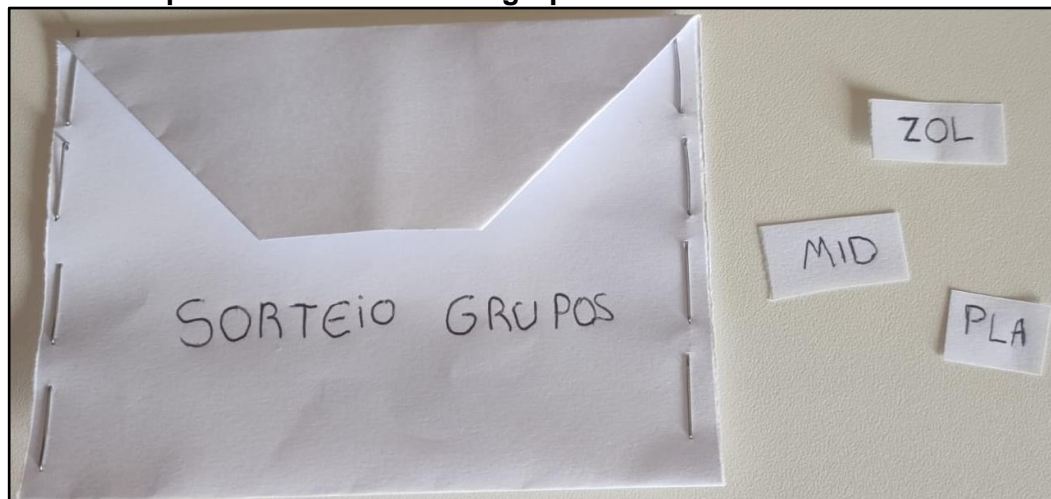
Figura 2 – Fluxograma da sequência dos procedimentos.



Fonte: Elaborada pelo autor

Todos os procedimentos foram semelhantes nas exodontias dos elementos dentários, com osteotomia e a odontosecção. As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião dentista e auxiliar. Um quarto participante ficou responsável pela randomização, o qual foi feita por meio do sistema de envelopes (Figura 3), onde foi colocado em um envelope três papéis identificados com os grupos e o quarto participante sorteou um papel, além disso, ele ficou responsável pela administração do medicamento ao paciente. A participação do quarto participante foi de extrema importância, pois o pesquisador, a pessoa que realizou as análises, o cirurgião dentista e o paciente não souberam qual foi o medicamento administrado. Todos esses passos foram realizados para que não ocorresse interferência no resultado, pois trata-se de um estudo triplo-cego.

Figura 3 –Envelope dos sorteios com os grupos identificados.



Fonte: Elaborada pelo autor

O paciente recebeu as orientações pós-cirúrgicas e 12 comprimidos de paracetamol 500 mg, sem identificação dos mesmos, somente envelopados em grau cirúrgico de forma individual (Figura 4). Para pacientes alérgicos o substituto do analgésico foi a Dipirona 1 g. O paciente foi orientado a marcar em uma ficha específica o horário da ingestão. Além do analgésico, foi prescrito amoxicilina 500 mg de 8/8 horas por 7 dias, ou em caso de alergia a penicilina, a clindamicina 300 mg de 8/8 horas foi prescrita.

Figura 4 – Analgésicos separados em grau cirúrgico sem identificação.

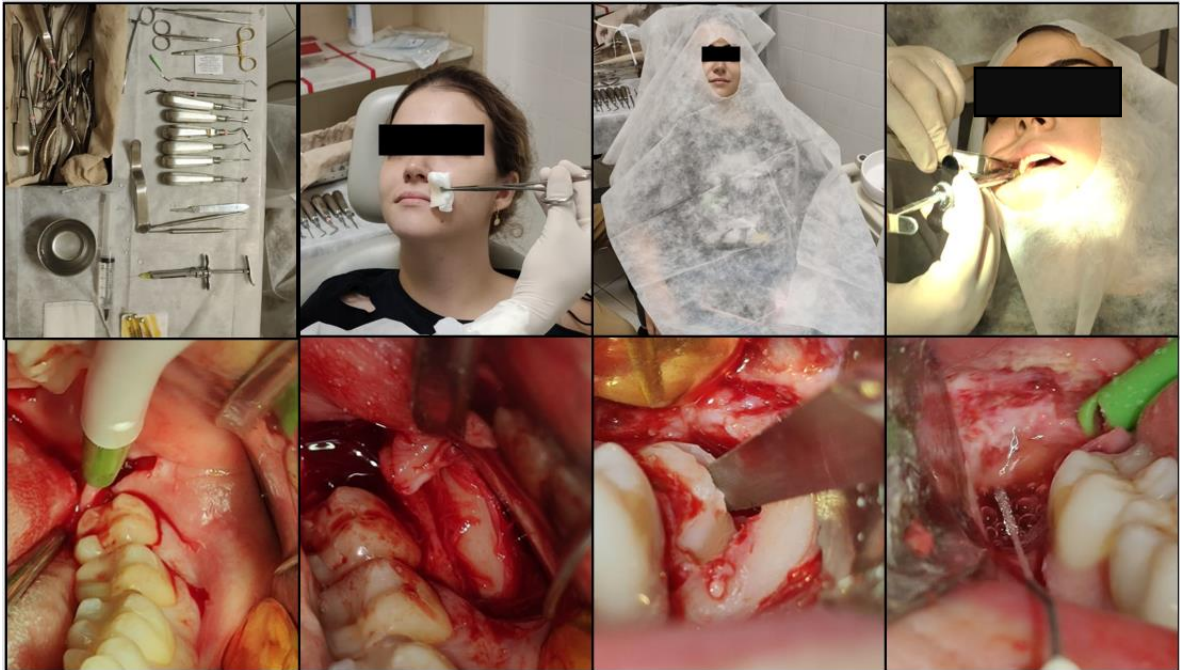


Fonte: Elaborada pelo autor

3.4 Procedimento cirúrgico

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

Figura 5 – Algumas fotos dos passos cirúrgicos, mesa clínica, assepsia extra bucal, anestesia, incisão, descolamento mucoperiostal, separação dos fragmentos dentários após odontosecção, irrigação do alvéolo com soro.



Fonte: Elaborada pelo autor

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

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

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

Todas as cirurgias aconteceram no período matutino (entre 8 e 11 horas da manhã), com intuito de evitar interferência da variação diurna dos níveis de cortisol^{18, 26}. O local das cirurgias foram sempre os mesmos, uma clínica climatizada nas dependências da Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Pacientes que possuíam os quatros terceiros molares, foram marcados para realizar as cirurgias unilateralmente com um intervalo mínimo entre os procedimentos de 21 dias^{33, 34}.

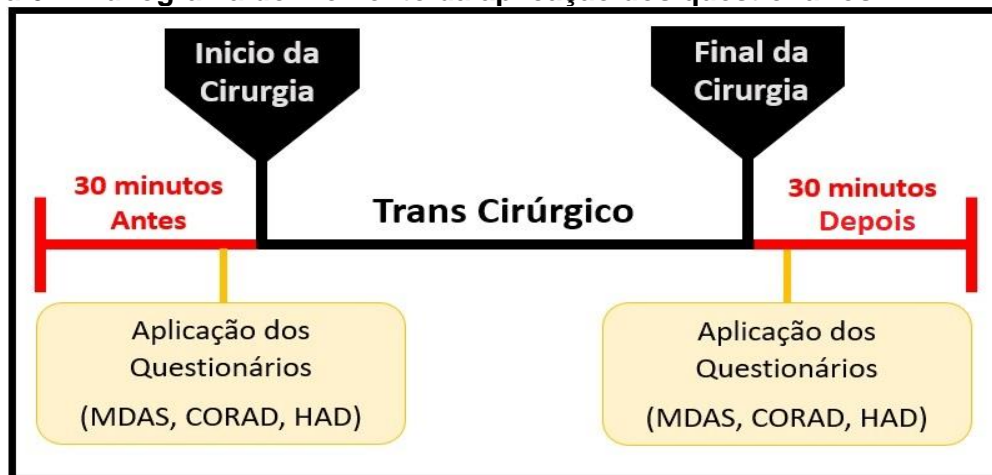
3.5. Fase pós-operatória

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

3.6. Aplicação dos questionários

Os questionários foram aplicados 30 minutos antes do início da cirurgia, para que não houvesse interferência da medicação no resultado e 30 minutos após o término dos procedimentos (Figura 6). Os questionários utilizados foram a escala de Corah (Figura 7), escala HAD (Figura 8) e o MDAS (Figura 9), e tiveram como objetivo avaliar o nível de ansiedade do paciente em diferentes períodos do procedimento^{18, 27}. devido a escala MDAS ser relacionada a categoria ansiedade relacionada a odontologia e ser frequentemente utilizada, utilizou-se a escala como desfecho primário.

Figura 6 – Fluxograma do momento da aplicação dos questionários.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 7 – Modelo do Questionários Corah

<p>Corah – Numero Paciente: _____ Grupo: _____</p> <p>-Marque "X" nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.</p>
<p>Se você tivesse que ir ao dentista amanhã, como se sentiria?</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Quando se encontra na sala de espera do ambulatório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Quando você se encontra na cadeira do dentista aguardando que ele inicie os procedimentos de anestesia local, como se sente?</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Você está na cadeira do dentista, já anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para iniciar o procedimento, como se sente?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tranquilo, relaxado. 2. Um pouco desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso ou com medo. 5. Tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal.

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 8 – Modelo do Questionários HAD

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

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 9 – Modelo do Questionários MDAS

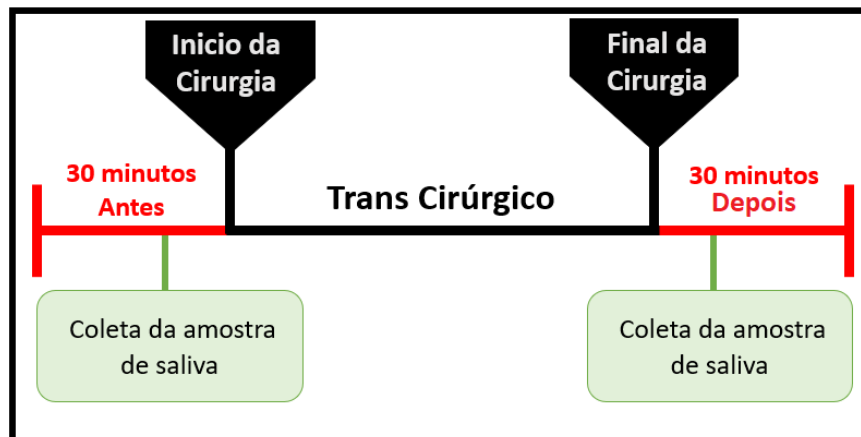
<p>MDAS – Numero Paciente:_____ Grupo:_____</p> <p>-Marque "X" nas alternativas que melhor descreve sua resposta a cada questão.</p> <p>Se você tiver que ir ao dentista amanhã, como se sentiria?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eu estaria esperando uma experiencia razoavelmente agradável. 2. 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. <p>Quando você está esperando na sala de espera do dentista, como você se sente?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começa a suar ou começo a me sentir mal. <p>Quando você está na cadeira do dentista esperando o dentista preparar o motor para trabalhar nos seus dentes, como você se sentiria?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começo a suar ou começo a me sentir mal. <p>Você está na cadeira odontológica. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para raspar seus dentes (perto da gengiva), como você se sente?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começa a suar ou começo a sentir mal. <p>Se você estivesse prestes a receber uma injeção de anestésico na gengiva, em dente superior posterior, como você se sentiria?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relaxado. 2. Meio desconfortável. 3. Tenso. 4. Ansioso. 5. Tão ansioso, que começo a suar ou começo a me sentir mal.
--

Fonte: Elaborada pelo autor

3.7 Coleta e processamento da saliva

Para a análise foi coletada saliva não-estimulada, por meio do protocolo de Santos et al³⁵. Os pacientes receberam as orientações para a coleta: escovar os dentes antes de vir para o dia da cirurgia e não ingerirem nenhum tipo de alimento ou bebida por um período de 2 horas antes da cirurgia, a fim de evitar substâncias que atrapalhem a análise. Também foi orientado para que o paciente enxague a boca com água antes da coleta e que o paciente expectore a cada 60 segundos, a primeira expectoração de saliva sempre foi descartada. Foi coletada de 5 a 8 ml de saliva não estimulada em um tubo esterilizado. Ao fim dos procedimentos cirúrgicos, foi coletado novamente seguindo o mesmo protocolo, respeitando um intervalo de 30 minutos do término da cirurgia (Figura 10). Com a finalidade de evitar a contaminação com sangue, as amostras com presença de sangue foram descartadas. Os tubos com saliva foram armazenados em caixas com gelo até o armazenamento adequado no laboratório. Em seguida as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, na temperatura de 4 °C e posteriormente o material coletado foi separado do sobrenadante com o auxílio de uma pipeta em alíquotas (Figura 11) e armazenados no freezer a -80 °C.

Figura 10 – Modelo do Questionários MDAS



Fonte: Elaborada pelo autor

3.7. Análises Bioquímicas

Foi analisado o nível do hormônio cortisol presente na saliva em um laboratório terceirizado, empregando a técnica de eletroquimioluminescência, tendo como resultados expressos em $\mu\text{g/dL}$.

Outra análise feita foi da enzima α -amilase e da proteína salivar, utilizando um kit de Amilase (Labtest Diagnóstica S.A.) por meio do método descrito por Caraway^{36, 37}, o qual busca a hidrólise do polissacarídeo presente na mistura de amido solúvel 0,04 % (m/v) em tampão fosfato (pH 7,0) e da saliva, onde foi incubado a 37 °C por 7,5 minutos. Após esse processo foi adicionado uma alíquota da solução de iodato de potássio, iodeto de potássio e ácido clorídrico para ocorrer uma reação. Por fim a absorbância dessa solução foi feita em um comprimento de onda de 660 nm, obtendo um resultado expresso como U/L (Figura 12). Os dados obtidos a partir da análises bioquímica foram considerados como desfecho secundário.

Figura 11 – Separação do sobrenadante com pipeta.



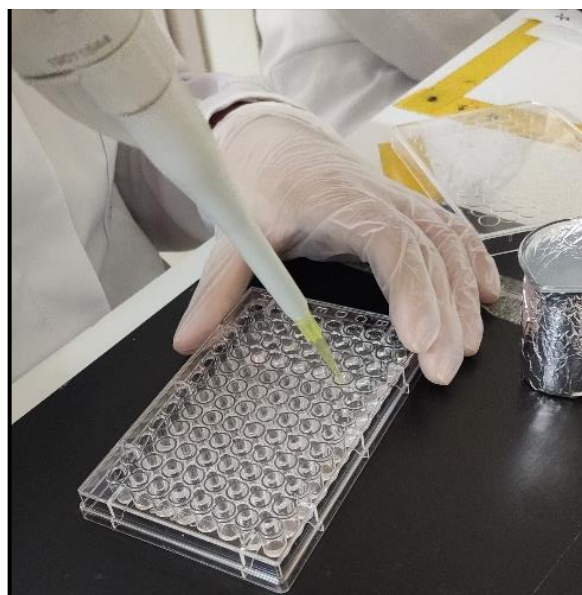
Fonte: Elaborada pelo autor

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



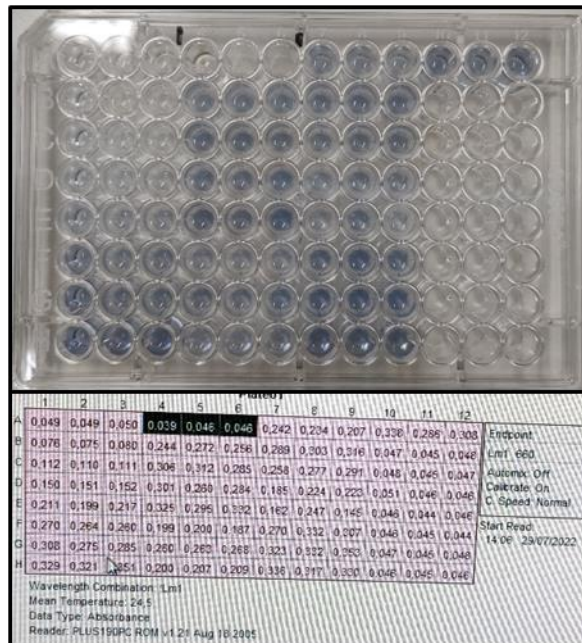
Fonte: Elaborada pelo autor

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



Fonte: Elaborada pelo autor

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

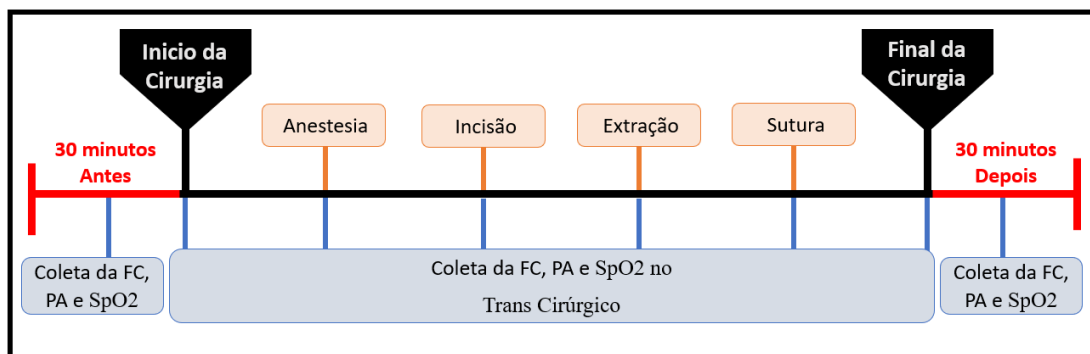


Fonte: Elaborada pelo autor

3.8. Análises fisiológicas

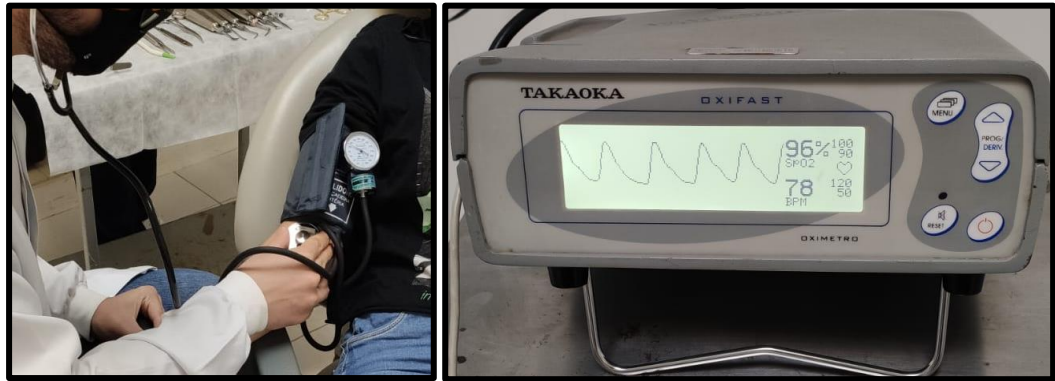
Os dados fisiológicos (FC, PA e SpO₂) foram coletados no período de pré-operatório (30 minutos antes dos procedimentos), transoperatório (início do procedimento, momento da anestesia, da incisão, da exodontia do elemento e da sutura) e pós-operatório (30 minutos após o término da cirurgia) (Figura 15). Os instrumentos de medição da PA, FC e SpO₂ foram os mesmos utilizados em todos os participantes do estudo (Figura 16). Os dados obtidos a partir da análise foram considerados como desfecho secundário.

Figura 15 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 16 – Fluxograma da coleta dos dados fisiológicos.



Fonte: Elaborada pelo autor

3.9 Análise Estatística

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

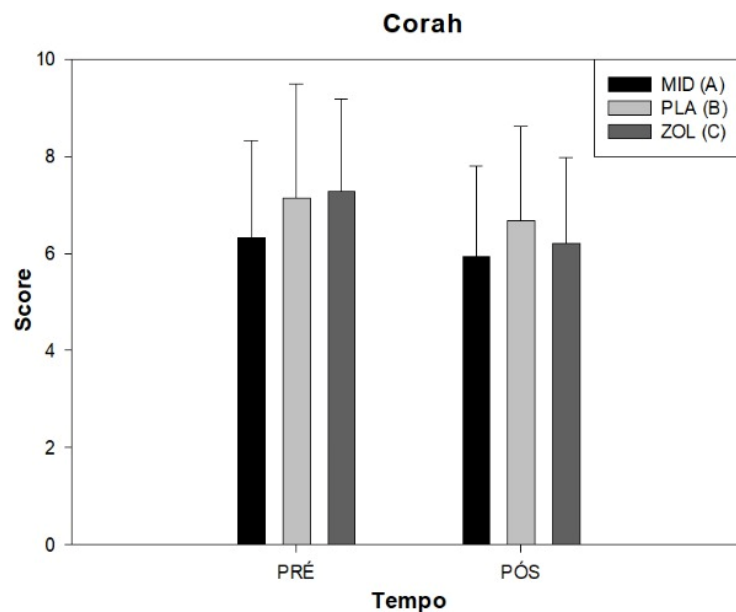
4 RESULTADOS

4.1 Questionários

Baseando nos dados fornecidos pelos questionários **Corah** respondidos, observamos que o tempo **PRÉ**, 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 significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

No período **PÓS**, 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 significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL (Gráfico 1).

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



Fonte: Elaborada pelo autor

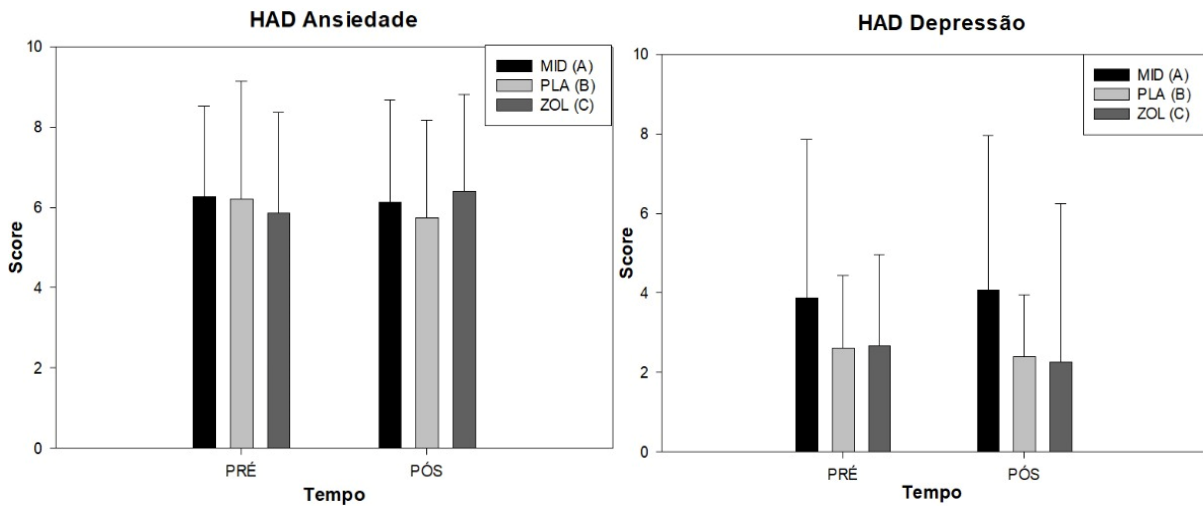
Baseando nos dados fornecidos pelos questionários **HAD Ansiedade**, observamos que o tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($6,2 \pm 2,93$), MID ($6,2 \pm 2,25$) e ZOL ($5,86 \pm 2,50$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($5,73 \pm 2,43$), MID ($6,13 \pm 2,53$) e ZOL ($6,4 \pm 2,41$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

Com base nos dados fornecidos pelos questionários **HAD Depressão** respondidos, observamos que o tempo PRÉ, 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 ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

No período **PÓS**, 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 ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL (Gráfico 2).

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

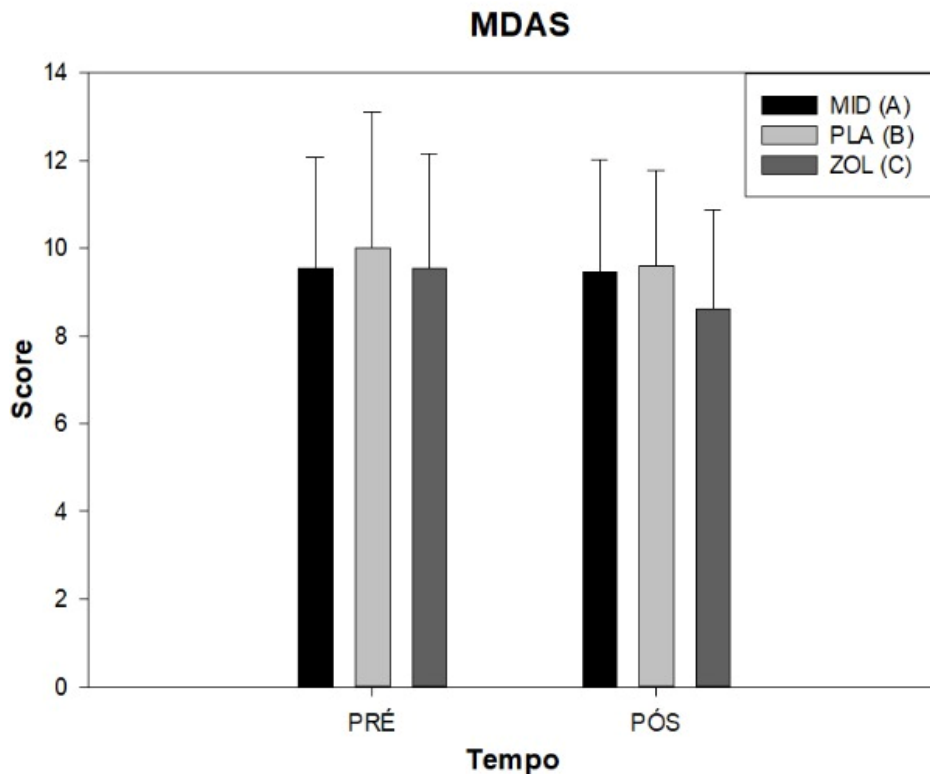


Fonte: Elaborada pelo autor

Com os dados obtidos pelos questionários **MDAS**, observamos que o tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA ($10\pm 3,10$), MID ($9,53\pm 2,54$) e ZOL ($9,53\pm 2,61$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

No instante **PÓS**, 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 ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL (Gráfico 3).

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



Fonte: Elaborada pelo autor

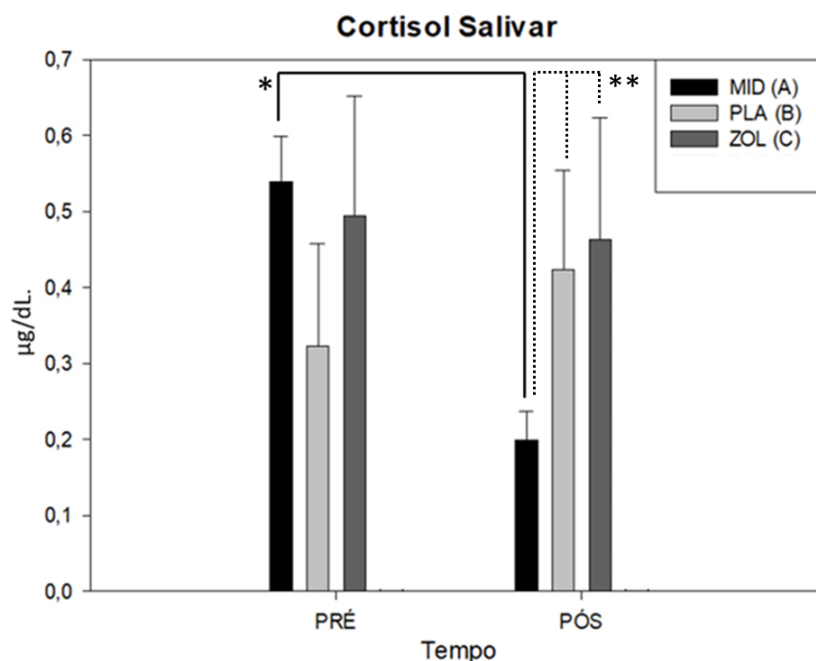
4.2 Bioquímica

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

De forma quantitativa no período **PRÉ** não foi observado diferença estatística entre os grupos ($P>0,05$). O grupo MID ($0,593\pm 0,134$) demonstrou maior concentração de cortisol salivar seguida do grupo ZOL ($0,494\pm 0,157$) e estes se apresentaram maiores que o grupo PLA ($0,322\pm 0,137$). Portanto, o tempo PRÉ, pode ser representado por MID=PLA=ZOL.

De forma quantitativa 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 ($P<0,05$). Porém somente o grupo ZOL vs PLA não obtiveram diferença estatística ($P>0,05$). Portanto o resultado no tempo PÓS pode ser representado por ZOL=PLA>MID (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Representação gráfica da concentração de cortisol presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Observou-se diferença estatística entre Pré e Pós do grupo MID ($P<0,05$)*. No Pós foi encontrado diferença estatística ($P<0,05$) entre o grupo PLA vs MID e ZOL vs MID.**

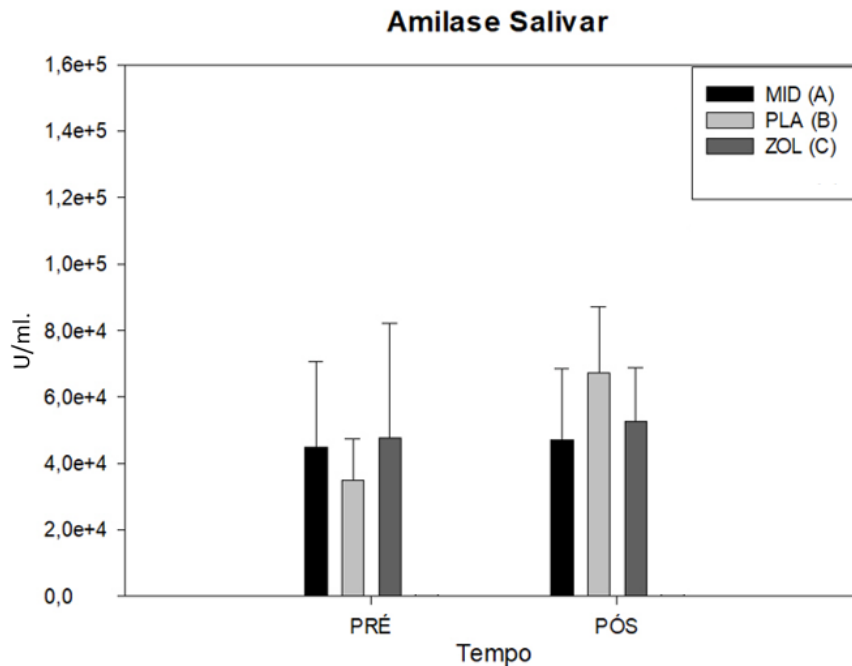


Fonte: Elaborada pelo autor

Observando os dados obtidos da análise da **amilase salivar**, observamos que o tempo **PRÉ**, a comparação entre os grupos PLA (38194,7±8649,4), MID (38511,1±20038,2) e ZOL (42790,6±21605,7) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA (67319,4±19841,01), MID (47485,05±21112,08) e ZOL (61133,9±28575,7) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P>0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Representação gráfica da concentração de amilase presente na saliva. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré e Pós operatório. Não se observou diferença estatística entre os grupos e tempos ($P>0,05$).



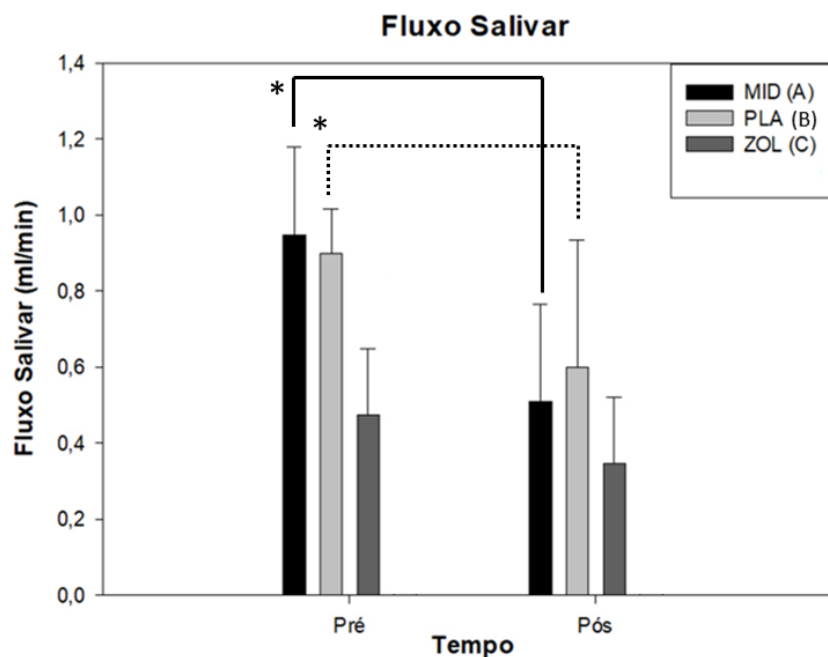
Fonte: Elaborada pelo autor

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

Para o período **PRÉ** observou-se uma diferença estatística significativa entre o grupo MID ($0,998\pm 0,185$) vs ZOL ($0,245\pm 0,110$) e o grupo PLA ($0,899\pm 0,117$) vs ZOL. Porém o grupo MID vs PLA não obtiveram diferença estatística, porém nenhuma medicação foi administrada para o paciente, deste modo essa variação está associada aspectos próprios de cada paciente. Pode-se representar esse resultado como MID=PLA>ZOL.

No tempo **PÓS**, a comparação entre os grupos PLA ($0,495\pm 0,187$), MID ($0,423\pm 0,100$) e ZOL ($0,321\pm 0,131$) não obteve um resultado estatisticamente significativo ($P > 0,05$). Portanto MID=PLA=ZOL (Gráfico 6).

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



Fonte: Elaborada pelo autor

4.3 Dados fisiológicos

Pelos valores obtidos a partir da **frequência cardíaca (FC)**, observou-se para o tempo **PRÉ** entre os grupos ZOL ($93,2 \pm 10,21$) comparado com o grupo PLA ($83 \pm 18,91$), ZOL ($93,2 \pm 10,21$) comparado ao MID ($87,6 \pm 12,19$), e MID ($87,6 \pm 12,19$) comparado ao PLA ($83 \pm 18,91$), observou-se que não houve diferença estatística ($P > 0,05$). Pode-se representar esse resultado como MID=PLA=ZOL.

No tempo **INICIO** 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 ($P > 0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como ZOL>PLA.

No período **ANESTESIA**, foi observado que no 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 ($P < 0,05$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como ZOL>MID=PLA.

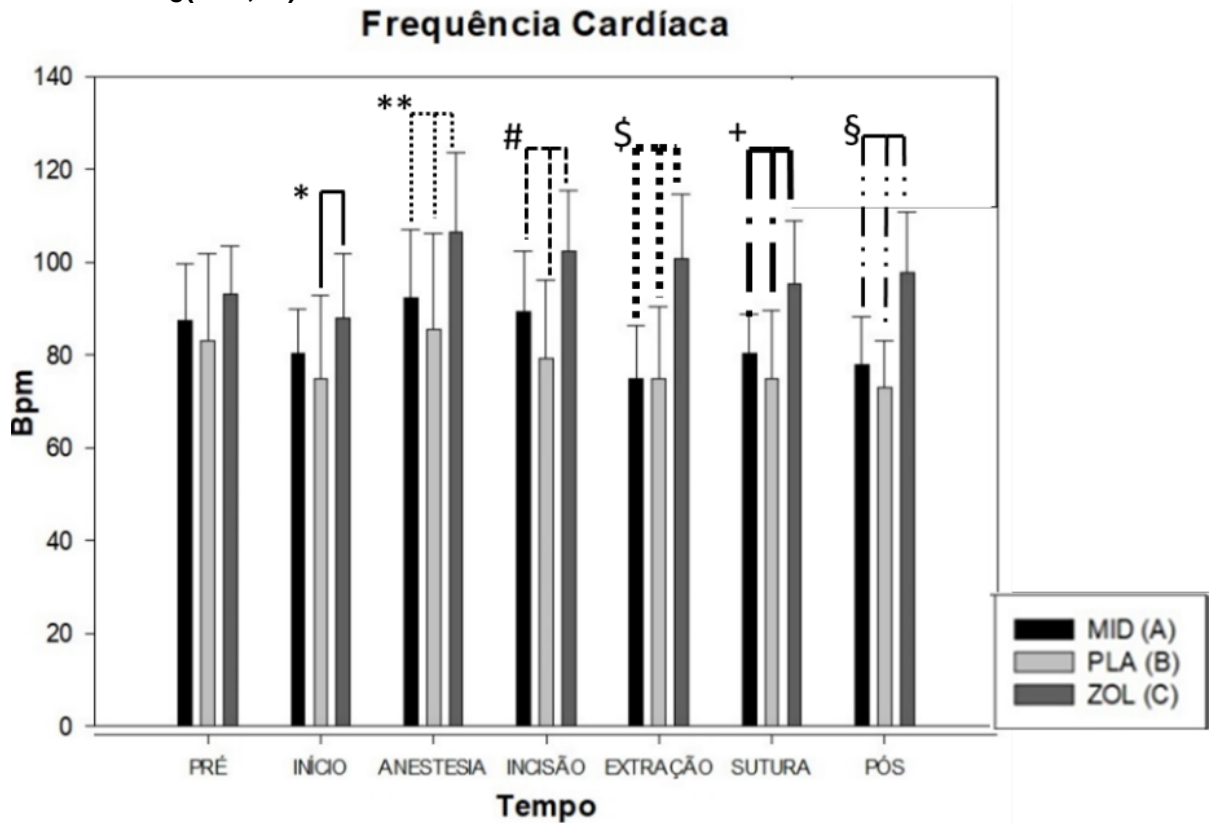
No instante **INCISÃO**, foi observado que entre no grupo ZOL ($102,53 \pm 12,88$) vs MID ($89,46 \pm 12,87$) e ZOL ($102,53 \pm 12,88$) vs PLA ($79,33 \pm 61,90$) houve diferença estatística ($P < 0,05$). O presente resultado pode ser representado como ZOL>MID=PLA.

Na etapa **EXTRAÇÃO**, foi observado que no grupo ZOL ($100,86 \pm 13,82$) vs PLA ($74,86 \pm 15,43$) e ZOL ($100,86 \pm 13,82$) vs MID ($74,86 \pm 11,62$) houve diferença estatística ($P < 0,05$). Portanto os resultados obtidos podem ser representados como ZOL>MID=PLA.

No momento **SUTURA**, foi observado que no grupo ZOL ($85,33 \pm 13,70$) vs PLA ($75 \pm 14,76$) e ZOL ($85,33 \pm 13,70$) vs MID ($80,26 \pm 8,49$) houve diferença estatística ($P < 0,05$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como ZOL>MID=PLA.

Por fim, no **PÓS**, foi observado que entre o grupo ZOL ($97,73 \pm 13,13$) vs PLA ($73,13 \pm 9,86$) e ZOL ($97,73 \pm 13,13$) vs MID ($78,06 \pm 10,06$) houve diferença estatística ($P < 0,05$). Observando os resultados obtidos, pode ser representado como ZOL>MID=PLA (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Representação gráfica dos valores da FC. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. No Início foi observado diferença estatística entre os grupos ZOL vs PLA* (P<0,05). Na Anestesia foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID** (P<0,05). Na Incisão foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID # (P<0,05). Na Extração foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID \$ (P<0,05). Na Sutura foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID + (P<0,05). No Pós foi observado diferença estatística entre ZOL vs PLA e ZOL vs MID §(P<0,05).

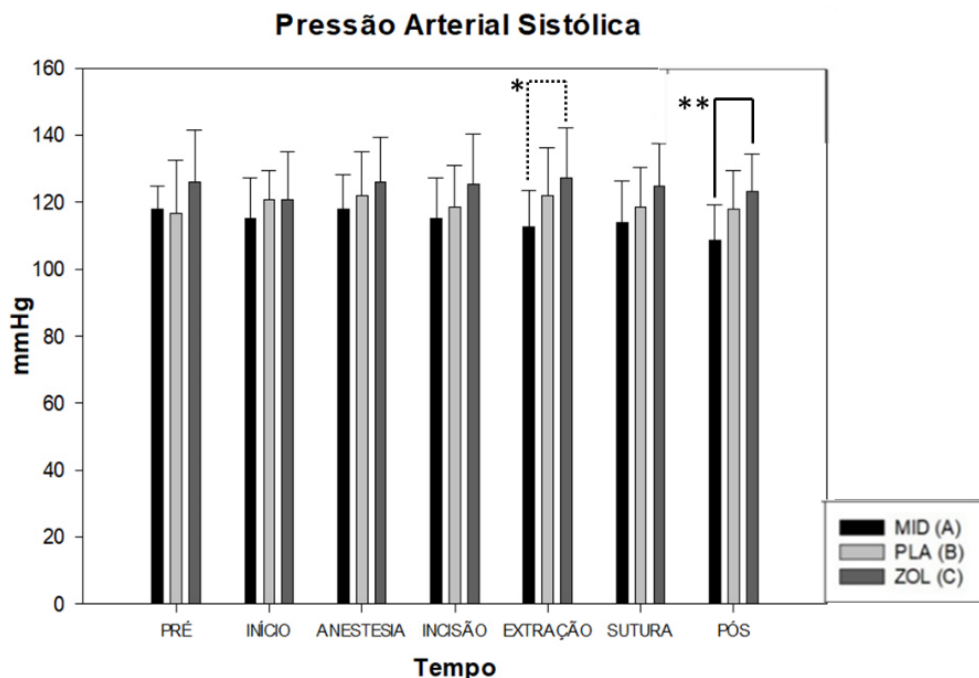


Fonte: Elaborada pelo autor

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

No tempo **PÓS**, foi observado que houve diferença estatística entre o grupo ZOL ($123,33 \pm 11,12$) vs MID ($108,66 \pm 10,60$) ($P < 0,05$). Observou-se que não houve diferença estatística na comparação entre grupos no período PÓS entre ZOL ($123,33 \pm 11,12$) vs PLA ($118 \pm 11,46$) e MID ($108,66 \pm 10,60$) vs PLA ($118 \pm 11,46$) ($P > 0,05$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como ZOL>MID=PLA (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Representação gráfica dos valores PAsis. Os grupos demonstrados são MID, PLA e ZOL no período Pré, Início, Anestesia, Incisão, Extração, Sutura e Pós operatório. Foi observado diferença estatística entre ZOL vs MID nos tempos extração* e pós ($P < 0,05$).**



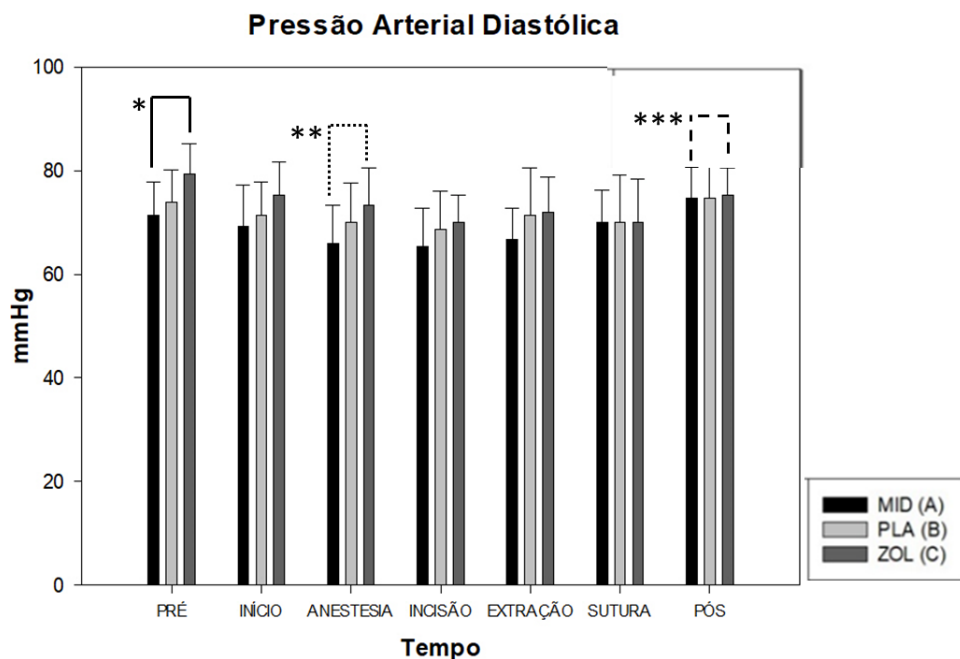
Fonte: Elaborada pelo autor

Analisando os dados obtidos pela **Pressão arterial diastólica (PADia)** foi observado que no tempo **PRÉ**, o grupo ZOL ($79,33\pm 5,93$) vs MID ($71,33\pm 6,39$) houve diferença estatística ($P<0,05$). Notou-se que não houve diferença estatística entre os grupos ZOL ($79,33\pm 5,93$) vs PLA ($73,86\pm 6,20$) e PLA ($73,86\pm 6,20$) vs MID ($71,33\pm 6,39$) ($P>0,05$). O presente resultado pode ser representado como ZOL>MID=PLA.

No momento **ANESTESIA**, entre o grupo ZOL ($73,33\pm 7,23$) vs MID ($66\pm 7,36$) foi observado diferença estatística ($P<0,05$). Notou-se que não houve diferença estatística entre os grupos ZOL ($73,33\pm 7,23$) vs PLA ($70\pm 7,55$) e PLA ($70\pm 7,55$) vs MID ($66\pm 7,36$) ($P>0,05$). Pelo resultado obtido, pode ser representado como ZOL>MID=PLA.

No instante **PÓS**, foi observado entre o grupo ZOL ($75,33\pm 5,16$) vs MID ($74,66\pm 7,74$) que houve diferença estatística ($P<0,05$). Notou-se que não houve diferença estatística entre os grupos ZOL ($75,33\pm 5,16$) vs PLA ($74,66\pm 9,90$) e PLA ($74,66\pm 9,90$) vs MID ($74,66\pm 7,74$) ($P>0,05$). O presente resultado pode ser representado como ZOL>MID=PLA (Gráfico 9).

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



Fonte: Elaborada pelo autor

Na avaliação das porcentagens da saturação **sanguínea de oxigênio (SpO₂)** foi observado que no tempo **PRÉ**, 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). O presente resultado pode ser representado como 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). O presente resultado pode ser representado como 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). Com base no resultado obtido, pode-se representar como ZOL=MID=PLA.

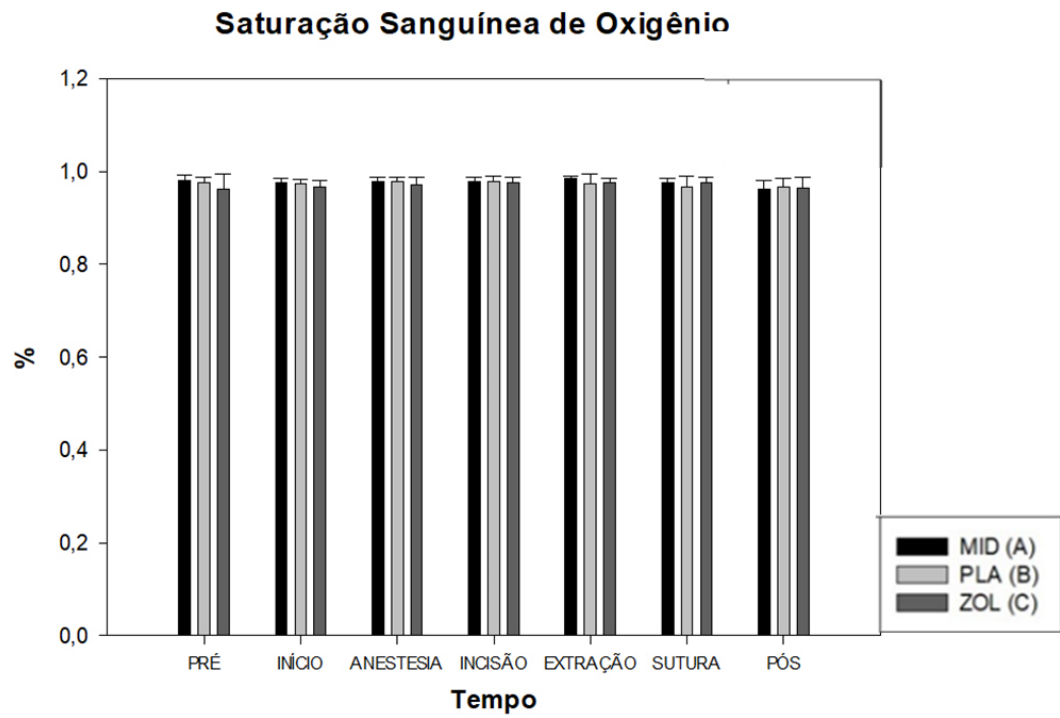
Na fase da **INCISÃO** o grupo ZOL (97%±0,001) vs MID (98%±0,008), ZOL (97%±0,001) vs PLA (98%±0,01) e MID (98%±0,008) vs PLA (98%±0,01) não houve diferença estatística (P>0,05). Com base no resultado obtido, pode-se representar como ZOL=MID=PLA. Logo, ZOL=MID=PLA.

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). Portanto, podemos representar o resultado como 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). O presente resultado pode ser representado como 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). O presente resultado pode ser representado como ZOL=MID=PLA (Gráfico 10).

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



Fonte: Elaborada pelo autor

5 DISCUSSÃO

A ansiedade odontológica vem se tornando cada vez mais frequente devido ao medo relacionado a experiências anteriores⁴². Visto isso as extrações dentárias são um dos procedimentos mais comuns empregados na rotina clínica e são um dos procedimentos que mais geram ansiedade nos pacientes^{5, 6, 7}.

Métodos para controlar essa ansiedade vem sendo estudada, Hargreaves (1988) usou em um estudo o Midazolam em cirurgias de pequeno porte e concluiu que os benzodiazepínicos levaram a uma redução significativa na ansiedade⁴³. Os resultados obtidos pelo presente estudo, corroboram com essa redução da ansiedade visto que o midazolam foi o grupo onde tiveram os menores resultados nas análises bioquímicas do cortisol e nas medidas fisiológicas. Porém, mesmo como controle negativo, o Placebo apresentou um resultado satisfatório quando analisado o Fluxo salivar, visto isso é bem comum na literatura esse tipo de resultado, como dito por Oh (1994) onde descreveu o placebo como sendo o medicamento mais eficaz conhecido pela ciência, submetido a mais ensaios clínicos do que qualquer outro medicamento, e sempre apresentou efeito melhor do que o previsto⁴⁴.

Banks (1970) mostrou no seu estudo que em cirurgias, o aumento do cortisol na saliva acontece no período pós operatório⁴⁵. Visto isso, no estudo de Jerjes e colaboradores (2005), onde também foi usado uma medicação de controle positiva (Midazolam) e negativa (Placebo), mostrou que o grupo negativo apresentou os maiores níveis de cortisol no dia da cirurgia e o grupo de tratamento que era o midazolam apresentou níveis mais baixos de cortisol comparado com o grupo positivo ⁴⁶. No presente trabalho o grupo que recebeu placebo teve esse aumento do nível de cortisol no período pós operatório, porém nos grupos onde foi administrado o midazolam e o zolpidem, este aumento não ocorreu, podendo indicar que o nível de estresse, causador do aumento do cortisol, foi controlado por conta dos fármacos administrados.

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 (2017), o uso do Midazolam em cirurgias de exodontias de terceiros molares, demonstrou uma maior FC durante o momento da extração até o

momento da sutura^{27, 47}. Constatou-se que o maior pico de valores foi no momento da anestesia, podendo indicar um medo gerado pela ansiedade odontológica relacionado a agulha da carpule, ou pelo fato do incomodo gerado pela agulha furando os tecidos.

A literatura mostra que o Zolpidem apresenta um desempenho inferior no quesito sedação quando comparado com o Midazolam, visto isso os resultados da medicação administrado em crianças foram positivos na modulação da ansiedade, pois ele induz uma sonolência em crianças, podendo não responder aos gatilhos de ansiedade gerados em um atendimento odontológico^{48, 49}. Geralmente crianças não são colaborativas durante os atendimentos. Contudo, pensando na aplicação deste estudo em adultos, o resultado da modulação do nível de ansiedade poderia ser mais efetivo devido a característica hipnótica deste fármaco, podendo influenciar até na quantidade de anestésico utilizado na cirurgia, o que não foi observado no presente estudo, uma vez que os parâmetros analisados não foram influenciados pela medicação teste.

Outro estudo usando o Zolpidem em crianças, mostrou que se observou 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 consciente⁴⁹, o Zolpidem não se mostrou um fármaco para ser utilizado como um bom substituto do Midazolam, somente em casos onde o paciente toma alguma medicação controlada, o qual poderia ter uma interação medicamentosa com os benzodiazepínicos.

No presente estudo foi encontrado limitações como, o Zolpidem apresenta em sua posologia a limitação de ser administrado em dose única, não podendo alterar sua dosagem, já o Midazolam, possui várias dosagens por conta de apresentar uma relação peso/dose para obter uma modulação da ansiedade. Na parte da coleta da saliva, encontramos dificuldade para a coleta das amostras sem a contaminação sanguínea, podendo mascarar ou alterar algum resultado das análises bioquímicas. Mais estudos devem ser realizados com um número de pacientes, podendo também usar associação de medicações ou outros tipos de medicações, como os fitoterápicos para se encontrar resultados na modulação da ansiedade odontológica.

6 CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que o Midazolam oferece resultados mais expressivos de ansiólise em exodontias de terceiros molares do que o Zolpidem, porém em casos onde há necessidade da substituição dos benzodiazepínicos, o Zolpidem continua sendo uma boa opção.

REFERÊNCIAS

- [1] Humphris G, Ling MS. Behavioural sciences for dentistry: Elsevier Health Sciences; 2000.
- [2] Kritsidima M, Newton T, Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: A cluster randomised-controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(1):83–7.
- [3] Gordon SM. Dental fear and anxiety as a barrier to accessing oral health care among patients with special health care needs. *Spec Care Dent.* 1998;18(2):88–92.
- [4] S.Scott D, DMD RH. Psychological aspects of dental anxiety in adults. *J Am Dent Assoc.* 1982;104(1):27–31.
- [5] Oosterink FM, de Jongh A, Aartman IH. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(1):44-51.
- [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.* 2011;15(4):217-23.
- [7] Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):E129-32.
- [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.* 2012;23(3):1294-309.
- [9] Sharif MO. Dental anxiety: detection and management. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(2):i.
- [10] Freeman RE. Dental anxiety: a multifactorial aetiology. *Br Dent J.* 1985;159(12):406-
- [11] Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res.* 1969;48(4):596.
- [12] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
- [13] Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LT, Ngo LT, Matakai S. The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(6):809-15.

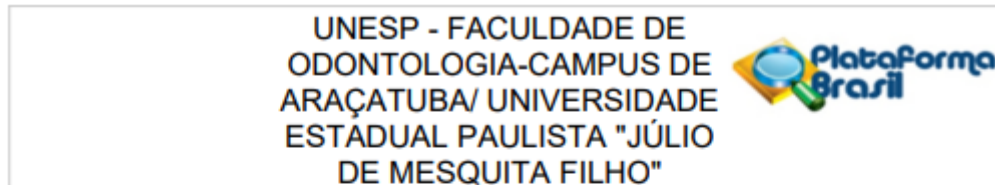
- [14] Astramskaite I, Poskevicius L, Juodzbaly G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(12):1630-43.
- [15] Carter AE, Carter G, Boschen M, AlShwaimi E, George R. Pathways of fear and anxiety in dentistry: A review. *World J Clin Cases*. 2014;2(11):642-53.
- [18] Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, et al. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(5):564-70.
- [19] 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*. 2018;11(3):214-8.
- [20] Liang D, Lu H. Salivary biological biomarkers for Alzheimer's disease. *Arch Oral Biol*. 2019;105:5-12.
- [21] Aardal E, Holm AC. Cortisol in saliva--reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995;33(12):927-32.
- [22] Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986;7(3):284-301.
- [24] Chatterton RT, Jr., Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol*. 1996;16(4):433-48.
- [25] Bradt J, Teague A. Music interventions for dental anxiety. *Oral Dis*. 2018 Apr;24(3):300-306. doi: 10.1111/odi.12615. Epub 2017 Jan 5. PMID: 27886431.
- [26] Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(4):436-41.
- [27] Moares MB, Barbier WS, Raldi FV, Nascimento RD, Dos Santos LM, Loureiro Sato FR. Comparison of Three Anxiety Management Protocols for Extraction of Third Molars With the Use of Midazolam, Diazepam, and Nitrous Oxide: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019.
- [28] CASTRO, Laura S. et al . Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz. J. Psychiatry, São Paulo* , v. 42, n. 2, p. 175-184, Apr. 2020.
- [29] Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(6):570-3.
- [30] Pell GJ, Gregory GT. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*. 1933;39:330-8.

- [31] Garip H, Gurkan Y, Toker K, Goker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanil for patient-controlled sedation during operations on third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(3):212-6.
- [32] Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991;20(5):264-7.
- [33] Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SH, Fonteles CS. 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). *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11):e333-9.
- [34] Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rebelo HL, et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):236-42.
- [35] Dos Santos DR, Souza RO, Dias LB, Ribas TB, de Oliveira LCF, Sumida DH, et al. The effects of storage time and temperature on the stability of salivary phosphatases, transaminases and dehydrogenase. *Arch Oral Biol.* 2018;85:160-5.
- [36] Caraway WT. A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Am J Clin Pathol.* 1959;32(1):97-9.
- [37] Howe L, Elmslie RG. Stability of amylase in serum from patients with pancreatitis. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1971;49(5):513-5.
- [38] STELLA, Paulo Eduardo Melo et al . Hemodynamic Behavior in Third Molar Surgeries Using Lidocaine or Articaine. *Int. J. Odontostomat., Temuco , v. 12, n. 1, p. 76-85, marzo 2018 .*
- [39] DE MOURA, Walter Leal et al . Eficacia del Tratamiento con Amoxicilina en la Prevención de Complicaciones Postoperatorias en Pacientes Sometidos a Cirugía del Tercer Molar: un Estudio Doble Ciego. *Int. J. Odontostomat., Temuco , v. 5, n. 2, p. 147-152, agosto 2011 .*
- [40] GIL CARDENAS, Fermín et al . Regeneración ósea en alvéolos dentarios de terceros molares mandibulares empleando plasma rico en plaquetas en pacientes fumadores. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac, Madrid , v. 40, n. 2, p. 71-77, jun. 2018.*
- [41] Caltabiano ML, Croker F, Page L, et al. Dental anxiety in patients attending a student dental clinic. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):48.
- [42] K. Okawa, T. Ichinohe, Y. Kaneko. Anxiety may enhance pain during dental treatment *Bull Tokyo Dent Coll, 46 (2005), p. 51.*
- [43] Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth.* 1988;61(5):611-616. doi:10.1093/bja/61.5.611.

- [44] V.M.S. Oh. The placebo effect: can we use it better? *BMJ*, 309 (1994), pp. 69-70.
- [45] Banks P. The adreno-cortical response to oral surgery. *Br J Oral Surg*. 1970;8(1):32-44. doi:10.1016/s0007-117x(70)80065-8.
- [46] Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, et al. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(5):564-570. doi:10.1016/j.tripleo.2005.02.087.
- [47] Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Jan 1;22(1):e95-e101. doi: 10.4317/medoral.21140. PMID: 27918731; PMCID: PMC5217504.
- [48] Bhatnagar S, Das UM, Bhatnagar G. Comparison of oral midazolam with oral tramadol, triclofos and zolpidem in the sedation of pediatric dental patients: an in vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012 Apr-Jun;30(2):109-14. doi: 10.4103/0970-4388.99980. PMID: 22918094.
- [49] Hanna AH, Ramsingh D, Sullivan-Lewis W, Cano S, Leiter P, Wallace D, Andrews G, Austin B, Applegate RL 2nd. A comparison of midazolam and zolpidem as oral premedication in children, a prospective randomized double-blinded clinical trial. *Paediatr Anaesth*. 2018 Dec;28(12):1109-1115. doi: 10.1111/pan.13501. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30328648.

ANEXOS

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Leonardo Perez Faverani

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47159621.0.0000.5420

Instituição Proponente: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.920.831

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193	CEP: 16.015-050
Bairro: VILA MENDONCA	
UF: SP	Município: ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200	Fax: (18)3636-3332
E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br	

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



Continuação do Parecer: 4.920.831

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

Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado atende as normas da Resolução 466.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** andrebertoz@foa.unesp.br

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



Continuação do Parecer: 4.920.831

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 20 de Agosto de 2021

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

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** andrebertoz@foa.unesp.br