

Comparação das alterações hemodinâmicas entre dois benzodiazepínicos frente à sedação consciente em exodontias de terceiros molares: um protocolo de revisão sistemática

Comparison of hemodynamic changes between two benzodiazepines in conscious sedation of the third molar exodontics: a systematic review protocol

Comparación de cambios hemodinámicos entre dos benzodiazepinas en sedación consciente en tercer exodonte molar: un protocolo de revisión sistemática

Recebido: 26/07/2021 | Revisado: 03/08/2021 | Aceito: 07/08/2021 | Publicado: 11/08/2021

Janielma Azevedo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5374-4324>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: janielma.azevedo@hotmail.com

Erasmão Freitas de Souza Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1714-9226>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: erasmo_jn@hotmail.com

Micássio Fernandes de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-9080>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: micassiofernandes@gmail.com

Hécio Henrique Araújo de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6450-1483>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: heciomorais@hotmail.com

Resumo

Objetivos: O presente trabalho pretende apresentar um protocolo de uma revisão sistemática que busca comparar as alterações hemodinâmicas ocorridas em pacientes que foram submetidos à técnica de sedação consciente por via oral com o diazepam versus o midazolam, durante a exodontia de terceiros molares inferiores. **Métodos:** Protocolo para uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, sendo utilizado as bases de dados Embase, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Portal Regional da BVS, literatura cinzenta e buscas de forma manual nos principais periódicos da área de cirurgia bucomaxilofacial. O referido protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), ressaltando-se que esta revisão será conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). **Considerações finais:** A necessidade de se manter a maior estabilidade hemodinâmica durante a exodontia de terceiros molares inferiores, frente a sedação consciente por via oral, torna relevante que esta revisão sistemática seja realizada.

Palavras-chave: Sedação consciente; Midazolam; Diazepam; Terceiro molar; Revisão sistemática.

Abstract:

Objectives: This study intends to present a protocol for a systematic review that seeks to compare hemodynamic changes in patients who underwent conscious oral sedation with diazepam versus midazolam during lower third molar extraction. **Methods:** Protocol for a systematic review of randomized clinical trials, using the databases Embase, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Regional Portal of the VHL, gray literature and manual searches in the main journals in the field of maxillofacial surgery. This protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), emphasizing that this review will be conducted in accordance with the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **Final considerations:** The need to maintain greater hemodynamic stability during lower third molar extraction, in the face of conscious oral sedation, makes it relevant that this systematic review be carried out.

Keywords: Conscious sedation; Midazolam; Diazepam; Third, molar; Systematic review.

Resumen

Objetivos: El presente trabajo pretende presentar un protocolo para una revisión sistemática que busca comparar los cambios hemodinámicos ocurridos en pacientes sometidos a la técnica de sedación oral consciente con diazepam versus midazolam, durante la extracción del tercer molar inferior. **Métodos:** Protocolo de revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, utilizando las bases de datos Embase, PubMed / MEDLINE, Biblioteca Cochrane, Portal Regional de la BVS, literatura gris y búsquedas manuales en las principales revistas del campo de la cirugía maxilofacial. Este protocolo fue registrado en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), enfatizando que esta revisión se llevará a cabo de acuerdo con las pautas de los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). **Consideraciones finales:** La necesidad de mantener una mayor estabilidad hemodinámica durante la extracción del tercer molar inferior, ante la sedación oral consciente, hace relevante la realización de esta revisión sistemática.

Palabras clave: Sedación consciente; Midazolam; Diazepam; Tercer molar; Revisión sistemática.

1. Introdução

A sedação consciente é um componente importante em uma ampla variedade de procedimentos odontológicos em ambiente ambulatorial (Khader *et al.*, 2015). É indicada para casos de ansiedade dentária, procedimentos traumáticos e longos, condições médicas agravadas pelo estresse, como angina, asma e epilepsia, crianças acima de 1 ano de idade e indivíduos com deficiência mental. Trata-se de uma abordagem que usa um ou mais medicamentos para produzir um estado de depressão do sistema nervoso central, na qual o nível de sedação permita que o paciente permaneça consciente e seja capaz de compreender e responder prontamente a comandos verbais ou estimulação tátil. Devendo, as intervenções medicamentosas, fornecer sedação com uma margem de segurança ampla o suficiente para que a perda de consciência seja improvável e os sistemas cardiovascular e respiratório sejam mantidos de maneira funcionalmente independente e contínua. Sendo recomendados monitoramento e documentação constante, pois a sedação consciente pode mascarar os sintomas de uma emergência médica (Araújo *et al.*, 2018; Corcuera-Flores *et al.*, 2016; Kapur & Kapur, 2018; Frazão & Filipe, 2020, Melini *et al.*, 2020).

A ansiedade dentária é apontada como resultante de diversos fatores, como uma experiência anterior negativa, deficiência na comunicação entre odontólogo e paciente, estereotipação do tratamento odontológico como algo torturante, ou a ansiedade ocasionada por motivos “endógenos”, ou seja, traços de personalidade ou em decorrência de alguma síndrome (Sancak & Akal, 2019; Beaton, Freeman & Humphris, 2014; Wannmacher & Ferreira, 1999). Dentre as condutas odontológicas que podem causar a elevação da ansiedade, a remoção cirúrgica de terceiros molares, principalmente os inferiores, destaca-se por ser constantemente percebida pelos pacientes como uma situação potencialmente mais traumática, quando comparada a outros procedimentos (Tarazona-Ávarez *et al.*, 2019; Balaguer-Martí *et al.*, 2016). Esse elevado nível de insegurança, por parte dos pacientes, pode ser considerado como um dos maiores desafios enfrentados pelos cirurgiões durante a realização do ato cirúrgico.

Sendo diversas as possibilidades de medicamentos existentes para induzir o estado de sedação consciente no paciente, a classe dos benzodiazepínicos é uma das mais utilizada (Corcuera-Flores *et al.*, 2016; Lino *et al.*, 2017; Picciani *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2019). Contudo é importante considerar que estes podem proporcionar alterações fisiológicas com intensidades distintas, como exemplo as hemodinâmicas, sendo válido investigar quais drogas promovem menos mudanças em relação aos níveis normais. Neste sentido, este trabalho objetiva apresentar um protocolo para uma revisão sistemática que compara as alterações hemodinâmicas de dois benzodiazepínicos por via oral.

2. Metodologia

Protocolo e Registro

O seguinte protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número de registro: CRD42020162953. Ressalta-se que esta revisão será conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Questão de Pesquisa

O Midazolam (via oral) apresenta melhores respostas de pressão arterial, frequência cardíaca e de saturação de oxigênio do que o Diazepam (via oral), frente à técnica de sedação consciente para exodontia de terceiros molares inferiores em pacientes adultos?

Estratégia de busca e fonte de dados

Esta revisão sistemática será realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Portal Regional da BVS e Literatura Cinzenta. Buscas manuais também serão realizadas em periódicos de destaque na área de Cirurgia Oral e Maxilofacial. As listas de referência dos principais artigos de texto completo incluídos na revisão serão verificadas para identificar quaisquer estudos potencialmente elegíveis.

Os termos oficiais a serem explorados e traduzidos para as bases de interesse compreendem a População: Terceiro Molar; Extração Dentária e Ansiedade odontológica; Intervenção: Midazolam e Controle: Diazepam.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os estudos elegíveis serão ensaios clínicos randomizados com pacientes submetidos à exodontias de terceiros molares inferiores, que utilizaram Diazepam e Midazolam por via oral como forma de sedação consciente para cirurgias de extração de terceiros molares inferiores.

Como critérios de exclusão, teremos: incompletude de informações sobre a dose do ansiolítico empregado, estudos que não avaliem as respostas hemodinâmicas de Pressão Arterial (PA), Frequência Cardíaca (FC) e Saturação de Oxigênio (SaO₂) e estudos para os quais os resumos e/ou os textos completos não forem localizados.

Seleção dos estudos

Após a coleta dos artigos, as fases de seleção dos estudos serão as seguintes: exclusão dos trabalhos duplicados, triagem por meio da leitura dos títulos e resumos e seleção por meio da leitura crítica dos textos. A fase de remoção dos artigos duplicados será feita por um único avaliador, com o auxílio da ferramenta online *Rayyan Web* (<https://rayyan.qcri.org/welcome>), já nas fases seguintes, dois revisores (A e B) realizarão as análises de forma independente e cega, considerando-se os critérios de elegibilidade e exclusão, com um terceiro avaliador (C) analisando os casos de divergências de opinião entre os dois primeiros avaliadores.

Risco de viés em cada estudo

O risco de viés será verificado por meio do instrumento RoB 2.0 desenvolvido pela *Cochrane Collaboration* para avaliar ensaios clínicos randomizados.

Avaliação da qualidade da evidência

Após a extração dos dados, será realizada a análise do nível e da qualidade da evidência, por meio do método *Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation* (GRADE). Esta avaliação deverá considerar as características dos estudos individuais que contribuíram para o desfecho assim como dos seus resultados agregados e reflete o quão confiável é o resultado apresentado (Galvão & Pereira, 2015).

Análise dos dados

Caso os dados extraídos permitam, uma metanálise será realizada utilizando o programa *Review Manager* (RevMan) para os desfechos de interesse da pesquisa (pressão arterial, saturação de oxigênio e frequência cardíaca). Se não for possível realizar a metanálise, uma análise narrativa será feita.

3. Resultados e Discussão

Por apresentarem um maior grau de dificuldade do que a exodontia de outros elementos, os terceiros molares inferiores tendem a gerar um nível de ansiedade igualmente mais elevado (Aznar-Arasa et al., 2014; Astramskaitė, Poškevičius & Juodžbalys, 2016). Algo bastante relevante, já que estes elementos são frequentemente indicados para a remoção cirúrgica, principalmente em virtude da falta de espaço, o que aumentam a possibilidade de problemas relacionados a anomalias de forma, posição e erupção, tendenciando a quadros de reabsorção do segundo molar, pericoronarite, concrecências, cistos e tumores odontogênicos (Consolaro & Hadaya, 2021; Souza Junior et al., 2021).

Em decorrência da tendência ao aumento do estresse durante esse procedimento cirúrgico, o trabalho de Gadve et al., (2018) demonstraram que as alterações hemodinâmicas, como elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, ocorrem nas exodontias de terceiros molares inferiores e que elas são mais acentuadas em momentos diferentes, além de concordar com Tarazona-Ávarez et al. (2019), ao apontar que o sexo do paciente pode proporcionar um maior ou menor nível de ansiedade.

Entre as diferentes vias de sedação em Odontologia (oral, retal, intramuscular, intravenosa e inalatória), a sedação oral é um meio mais acessível para os dentistas lidarem com a ansiedade do paciente, por ser bem aceito, principalmente quando comparado à administração parenteral, que requer perfuração por agulha, o que gera um maior grau de estresse e ansiedade no paciente, valendo-se frisar que a via parenteral não é legalmente autorizada para ser empregada por Cirurgiões Dentistas no Brasil (Araújo et al., 2018; Kapur & Kapur, 2018; Morais et al., 2015). Contudo, como qualquer outra abordagem, a sedação oral pode apresentar algumas limitações devido à farmacocinética relacionada à via oral, como início de ação mais demorada e variável e embora possa ajudar pacientes com níveis leves a moderados de ansiedade, essa técnica pode não ser eficaz em pacientes extremamente ansiosos (Araújo et al., 2018).

Face a isto, ao se optar pela técnica de sedação consciente, é importante ter a ciência de qual droga pode promover uma melhor estabilidade hemodinâmica, esta que também reflete o nível de ansiedade. Neste sentido, torna-se válida a investigação de tais efeitos entre o diazepam e o midazolam por via oral, sendo estes os medicamentos mais empregados por esta via (Wannmacher & Ferreira, 1999; Moraes et al., 2015; Khader et al., 2015; De Moares et al., 2019; Frazão & Filipe, 2020). Pois, embora o diazepam e o midazolam pertençam a mesma classe de medicamentos, há diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A biodisponibilidade do Diazepam varia de 93 a 100% por via oral, com os níveis plasmáticos máximos atingidos após 30–90 minutos por VO. A eliminação ocorre por meio de um processo bifásico, redistribuindo para o músculo e tecido adiposo após a absorção, com meia-vida de 24–48h. É bem metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP450 e glucuronidado

para eliminação. Contudo, quantidades marginais de Diazepam inalterado são encontradas na urina, com quase toda a dose original sendo excretada como metabólitos (Calcaterra & Barrow, 2014).

Já o Midazolam, possui algumas peculiaridades farmacológicas, dentre as quais se destaca a hidrossolubilidade, ligando-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Exerce o seu efeito máximo rapidamente, havendo consenso de que promove uma hipotensão arterial discreta. Por via oral a absorção ocorre de forma rápida no trato gastrointestinal, atingindo a concentração máxima após 30 minutos, com uma duração de efeito de 2 a 4 horas. Sendo que apenas 30 a 50% do fármaco atinge a circulação sistêmica, em decorrência do efeito hepático de primeira passagem. (Wannmacher & Ferreira, 1999; Corcuera-Flores *et al.*, 2016; Frazão & Filipe, 2020). A eliminação do Midazolam ocorre através da degradação no fígado, por biotransformação, e envolve vias oxidativas microssômicas hepáticas ou conjugação glucuronídica. A depuração plasmática varia de 6 a 11 mL/kg/min, em média de 300 a 500 mL/min. A meia vida de eliminação situa-se entre 1,5 e 2,5 horas, sendo excretado principalmente por via renal, com 60 a 80% da dose sendo excretada na urina (Frazão & Filipe, 2020).

4. Considerações Finais

A presente proposta de revisão sistemática tem relevância perante a necessidade de se manter a maior estabilidade hemodinâmica por meio do emprego do medicamento mais adequado frente a sedação consciente por via oral. Assim, uma revisão sistemática com metanálise mostra-se relevante para apontar, dentre o diazepam e o midazolam, qual acarreta menos alterações de PA, FC e SaO₂. Os pesquisadores buscarão referências que permitam a realização da metanálise para que seja possível formar, por meio desta, uma evidência científica robusta e confiável.

Referências

- Araújo, J. O., Motta, R. H. L., Bergamaschi, C. C., Guimarães, C. C., Ramacciato, J. C., Andrade, N. K., et al. (2018). Effectiveness And Safety Of Oral Sedation In Adult Patients Undergoing Dental Procedures: Protocol For A Systematic Review. *Bmj Open*, 8, 1–5.
- Astramskaitė, I., Poškevičius, L., & Juodžbalys, G. (2016). Factors Determining Tooth Extraction Anxiety And Fear In Adult Dental Patients: A Systematic Review. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 45, 1630–1643.
- Aznar-Arasa, L., Figueiredo, R., Valmaseda-Castellón, E., & Gay-Escoda, C. (2014). Patient Anxiety And Surgical Difficulty In Impacted Lower Third Molar Extractions: A Prospective Cohort Study. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 43, 1131–1136.
- Balaguer-Martí, J. C., Aloy-Prósper, A., Peñarrocha-Oltra, A., & Peñarrocha-Diago, M. (2016). Non Surgical Predicting Factors For Patient Satisfaction After Third Molar Surgery. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 21, 201–205.
- Beaton, L., Freeman, R., & Humphris, G. (2014). Why Are People Afraid Of The Dentist? Observations And Explanations. *Medical Principles And Practice*, 23, 295–301.
- Calcaterra, N. E., & Barrow, J. C. (2014). Classics In Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *Acs Chemical Neuroscience*, 5, 253–260.
- Consolaro, A., & Hadaya, O. (2021). Ten Reasons To Not Ignore The Third Molar. *Dental Press Journal Of Orthodontics*, 26, 1–26.
- Corcuera-Flores, J. R., Silvestre-Rangil, J., Cutando-Soriano, A., & López-Jiménez, J. (2016). Current Methods Of Sedation In Dental Patients - A Systematic Review Of The Literature. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 21, 579–586.
- De Moares, M. B., Barbier, W. S., Raldi, F. V., Nascimento, R. D., Santos, L. M., & Sato, F. R. L. (2019). 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*, 77, 2258.
- Frazão, V. T., & Filipe, A. C. Z. (2020). Midazolam: Aspectos Farmacológicos e seu uso em diferentes níveis de sedação. *Revista de Saúde*, 11, 36–41.
- Gadve, V. R., Sheno, R., Vats, V., & Shrivastava, A. (2018). Evaluation of Anxiety, Pain, and Hemodynamic Changes during Surgical Removal of Lower Third Molar under Local Anesthesia. *Ann Maxillofac Surg*, 8, 247–53.
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2015). Avaliação da Qualidade da Evidência de Revisões Sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24, 775–778.
- Khader, R., Oreadi, D., Finkelma, M., Jamoc, M., Chaudhary, S., Schumann, R., et al. (2015). A Prospective Randomized Controlled Trial Of Two Different Sedation Sequences For Third Molar Removal In Adults. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 73, 224–231.
- Kapur, A., & Kapur, V. (2018). Conscious Sedation in Dentistry. *Ann Maxillofac Surg*, 8 (2): 320–323.

- Lino, P. A., Martins, M. A. P., Silva, M. E. S., & Abreu, M. H. N. G. (2017). Anxiolytics, Sedatives, And Hypnotics Prescribed By Dentists In Brazil In 2010. *Biomed Research International*, 1-5.
- Melini, M., Forni, A., Cavallin, F., Parotto, M., & Zanett, G. (2020). Conscious Sedation For The Management Of Dental Anxiety In Third Molar Extraction Surgery: A Systematic Review. *Bmc Oral Health*, 20, 1–10.
- Morais, H. H. A., Barbalho, J. C. M., Vasconcellos, R. J. H., Landim, F. S., Araújo, F. A. C., & Dias, T. G. S. (2015). Comparative Study Of Hemodynamic Changes Caused By Diazepam And Midazolam During Third Molar Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Oral And Maxillofacial Surgery*, 19, 267–273.
- Picciani, B. L. S., Santos, B. M., Silva-Júnior, G. O., Marinho, M. A., Papa, E. G., Faria, M. D. B., et al. (2019) Contribution Of Benzodiazepines In Dental Care Of Patients With Special Needs. *Journal Of Clinical And Experimental Dentistry*, 11, 1170–1174.
- Sancak, K. T., & Akal, Ü. K. (2019). Effect Of Verbal And Written Information And Previous Surgical Experience On Anxiety During Third Molar Extraction. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 77, 1769e1-1769e7.
- Sharma, V. Singh, A., Sharma, P., Kaur, S., & Zutshi, A. (2019) Comparative Study Between Oral Lorazepam And Diazepam As Sedation In Oral And Maxillofacial Surgery. *Journal Of Maxillofacial And Oral Surgery*, 18, 256–259.
- Souza Junior, E. F., Silva, J. A., Brito, J. I. P., Lucena, E. E. S., & Morais, H. H. A. (2021) Association between Pell and Gregory classification and the difficulty of the extraction of the lower third parties. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 69, 1-9.
- Tarazona-Álvarez, P., Pellicer-Chover, H., Tarazona-Álvarez, B., Peñarrocha-Oltra, D., & Peñarrocha-Diago, M. (2019) Hemodynamic Variations And Anxiety During The Surgical Extraction Of Impacted Lower Third Molars. *Journal Of Clinical And Experimental Dentistry*, 11, 27–32.
- Wannmacher, L.; & Ferreira, M. B. C. (1999) *Farmacologia Clínica Para Dentistas*. (2a ed.), Guanabara Koogan. 349.