

Avaliação da amnesia anterógrada após o uso do midazolam e valeriana-lúpulo em indivíduos ansiosos submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores em um ensaio clínico do tipo split-mouth, triplo cego e randomizado

Evaluation of anterograde amnesia after the use of midazolam and valerian-hops in anxious individuals undergoing mandibular third molar extraction in a split-mouth, triple-blind, randomized clinical trial

Evaluación de la amnesia anterógrada después del uso de midazolam Y valeriana-lúpulo en individuos ansiosos sometidos a extracción del tercer molar mandibular en un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego Y split-mouth

Recebido: 02/08/2022 | Revisado: 16/08/2022 | Aceito: 17/08/2022 | Publicado: 25/08/2022

Renata Lanzoni de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-5324>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: re_lanzoni@hotmail.com

Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8885-1461>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: phaidamus43@gmail.com

Janayna Gomes Paiva Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2090-2872>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: jgpaivaoliveira@gmail.com

Ellen Cristina Gaetti Jardim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2471-465X>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: ellen.jardim@ufms.br

Nathani Hevelin Moreira de Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7601-5477>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: nathani_araujo23@hotmail.com

Paulo Pereira do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-8833>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: paulo_pnascimento@hotmail.com

Francielly Thomas Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0196-1172>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: francielly.thomas@ufms.br

Resumo

Este ensaio clínico, prospectivo, do tipo split-mouth, triplo-cego e randomizado teve como objetivo avaliar se houve amnésia anterógrada ao realizar a sedação consciente mínima com extrato fixo de valeriana-lúpulo e midazolam, em indivíduos ansiosos que foram submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Concluíram a pesquisa 23 indivíduos com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com classificação de risco cirúrgico ASA I e com terceiros molares inferiores retidos posicionados de maneira similar bilateralmente. As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um único especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial, em duas sessões diferentes, com um intervalo de 21 dias entre elas. Antes de todas as cirurgias cada participante recebeu uma cápsula de dexametasona 8 mg. Quarenta e cinco minutos antes da cirurgia receberam de forma randomizada, via oral, 1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg ou midazolam 15 mg para cada lado a ser operado. Cada participante recebeu 12 comprimidos de paracetamol 750 mg para tomar, se necessário, no pós-operatório. Foi utilizado um questionário para análise da amnésia anterógrada. Nossos resultados mostraram que o midazolam apresentou melhores resultados com relação a amnésia anterógrada. Concluímos que a valeriana-lúpulo não é eficaz em relação a amnésia anterógrada, porém consegue

estabelecer conforto, poucas alterações hemodinâmicas e poucos efeitos colaterais, sendo uma alternativa para ser utilizada no pré-operatório de pacientes ansiosos que necessitam de exodontia de terceiros molares inferiores.

Palavras-chave: Ansiedade; Fitoterapia; Cirurgia bucal.

Abstract

This prospective, split-mouth, triple-blind, randomized clinical trial aimed to assess whether there was anterograde amnesia when performing minimal conscious sedation with fixed extract of valerian-hops and midazolam in anxious individuals who underwent tooth extractions impacted lower third molars. The study was completed by 23 individuals aged between 18 and 25 years, of both sexes, with ASA I surgical risk classification and with impacted lower third molars positioned in a similar way bilaterally. The surgical interventions were performed by a single specialist in oral and maxillofacial surgery and traumatology, in two different sessions, with an interval of 21 days between them. Before all surgeries, each participant received an 8 mg dexamethasone capsule. Forty-five minutes before surgery, they randomly received, orally, 1 capsule of Valerian 500 mg – Hops 120 mg or midazolam 15 mg for each side to be operated on. Each participant received 12 acetaminophen 750 mg tablets to take, if needed, postoperatively. A questionnaire was used to analyze anterograde amnesia. Our results showed that midazolam presented better results in relation to anterograde amnesia. We conclude that valerian-hops is not effective in relation to anterograde amnesia, but it manages to establish comfort, few hemodynamic changes and few side effects, being an alternative to be used in the preoperative period of anxious patients who need lower third molar extraction.

Keywords: Anxiety; Phytotherapy; Surgery, oral.

Resumen

Este ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, triple ciego y de boca dividida tuvo como objetivo evaluar si había amnesia anterógrada al realizar una sedación consciente mínima con extracto fijo de valeriana-lúpulo y midazolam en personas ansiosas que se sometían a extracciones dentales. terceros molares inferiores impactados. Completaron el estudio 23 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 25 años, de ambos sexos, con clasificación de riesgo quirúrgico ASA I y con terceros molares inferiores impactados en posición similar bilateral. Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por un único especialista en cirugía oral y maxilofacial y traumatología, en dos sesiones separadas, con un intervalo de 21 días entre ellas. Antes de todas las cirugías, cada participante recibió una cápsula de 8 mg de dexametasona. Cuarenta y cinco minutos antes de la cirugía, recibieron aleatoriamente por vía oral 1 cápsula de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg o midazolam 15 mg por cada lado a operar. Cada participante recibió 12 tabletas de 750 mg de acetaminofén para tomar, si fuera necesario, después de la operación. Se utilizó un cuestionario para analizar la amnesia anterógrada. Nuestros resultados mostraron que el midazolam presentó mejores resultados en relación a la amnesia anterógrada. Concluimos que la valeriana-lúpulo no es efectiva en relación a la amnesia anterógrada, pero logra establecer comodidad, pocos cambios hemodinámicos y pocos efectos secundarios, siendo una alternativa para ser utilizada en el preoperatorio de pacientes ansiosos que necesitan extracción de terceros molares inferiores.

Palabras clave: Ansiedad; Fitoterapia; Cirugía bucal.

1. Introdução

Muitos pacientes se sentem ansiosos e apresentam alterações hemodinâmicas quando necessitam realizar algum procedimento odontológico (Lago-Mendez et al., 2009; Sanikop; Agrawal; Patil, 2011; Dao et al., 2014; Wilson et al., 2014). A odontofobia foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença real podendo afetar cerca de 15–20% da população (Seligman et al., 2017).

Os benzodiazepínicos (BZD) são os fármacos mais utilizados para controle da ansiedade e sedação consciente pré-operatória, sendo o midazolam a primeira escolha, ajudando a induzir sedação moderada em procedimentos cirúrgicos odontológicos, em virtude do seu início rápido de ação, excelente perfil de segurança, efeito de amnésia anterógrada e ansiólise dependente da dose (Germano et al., 2013; Kapur et al., 2014; Corcuera-Flores et al., 2016; Troiano et al., 2018; Guldiken; Gurler; Delilbasi, 2021).

A amnésia anterógrada é caracterizada pelo esquecimento de episódios ocorridos durante o tratamento, evitando com isso, a construção de memórias negativas referentes ao procedimento cirúrgico. Este fato tem relação positiva e direta com a percepção da dor pós-operatória, pois se indivíduos ansiosos não lembram especificamente dos fatos ocorridos, os benzodiazepínicos, então, conseguem ter um efeito no componente afetivo-emocional da dor (Ong et al., 2005).

Porém, outros efeitos não desejados podem ocorrer referente aos BZD, como prurido, cefaleia, náusea, aumento do

efeito do álcool, efeito paradoxal (Dantas et al., 2017) e dessaturação de oxigênio (ADA, 1999). Por esta razão, deve-se sempre avisar o paciente para comparecer com acompanhante às consultas (Cogo et al., 2006).

A fim de evitar os efeitos secundários dos benzodiazepínicos, fármacos fitoterápicos têm sido utilizados na tentativa de controlar a ansiedade (PINHEIRO et al., 2014). A *Valeriana Officinalis*, uma planta herbácea da espécie *Valerianaceae*, tem como uma de suas vantagens o controle a ansiedade, além de improváveis efeitos colaterais quando administrados nas dosagens recomendadas (Pinheiro et al., 2014).

O *Humulus Lupulus* age principalmente pela modulação da resposta gabaérgica. Este fitoterápico, teve seu efeito sedativo ratificado após ser utilizado em combinação com a *Valeriana Officinalis* em humanos, ambos agindo de maneira sinérgica como sedativo (Franco et al., 2012).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar se a valeriana-lúpulo é capaz de causar amnésia anterógrada assim como o midazolam.

Como relevância científica, o presente estudo ajudará os profissionais a realizarem a escolha de um fármaco que possua menos efeitos colaterais e que possa auxiliar de forma positiva em todas as etapas do tratamento.

2. Metodologia

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS) sob o número 4.908.740.

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo do tipo split-mouth (boca dividida), triplo-cego e de tratamento randomizado, do tipo não probabilístico por conveniência (Köche, 2011) envolvendo indivíduos atendidos no período de agosto de 2021 a dezembro de 2021, nas clínicas da Faculdade de Odontologia (FAODO) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e no Ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Maria Aparecida Pedrossiam (HUMAP).

Desenho experimental

Para a seleção da amostra foram avaliados trinta indivíduos com classificação de risco cirúrgico ASA I (American Society of Anesthesiologists) com faixa etária entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos, com indicação ortodôntica para exodontia dos terceiros molares inferiores retidos. O estudo foi conduzido de acordo com os Guidelines de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para ensaios clínicos.

Como critério de inclusão: para participar da pesquisa os voluntários selecionados deviam ser considerados ansiosos e possuir terceiros molares inferiores (38 e 48) retidos bilateralmente tendo a mesma classificação de Pell e Gregory e Miller Winter, tais elementos deveriam necessitar da utilização de instrumento rotatório para sua remoção tanto para ostectomia e odontosseção.

Como critério de exclusão: participantes que não aceitassem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), participantes com pericoronarite prévia, alérgicos aos fármacos e materiais utilizados no estudo, tabagistas, gestantes e lactantes, indivíduos que fizessem uso de medicação contínua (incluindo anticoncepcionais) ou que tivessem feito uso de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos até 15 dias do início de sua participação no estudo, indivíduos que não pudessem retornar para segunda sessão cirúrgica, que fizessem uso de outro tipo de medicação que não as fornecidas pelo estudo, participantes que não respondessem aos questionários da pesquisa, aqueles que se mostrassem não colaborativos aos protocolos farmacológicos instituídos e por fim aqueles que desenvolvessem algum tipo de infecção local no pós-operatório.

Randomização e mascaramento

Os participantes foram distribuídos de maneira randomizada em dois grupos de sedação. Os trinta participantes

receberam de um dos lados a serem operados o tratamento (A), onde foi administrado por via oral Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg, 45 minutos antes de começar a cirurgia. Já para o outro lado os mesmos indivíduos receberam o tratamento (B), onde foi administrado por via oral, Midazolam 15 mg, 45 minutos antes do início da cirurgia.

Com o objetivo de garantir que o participante e o pesquisador principal não soubessem qual fármaco estava sendo administrado antes do procedimento, as cápsulas de Valeriana 500 mg – Lúpulo 120 mg e Midazolam 15 mg foram manipuladas e encapsuladas de forma idêntica em sua aparência (Farmácia de Manipulação Tavepharma – São Paulo - SP, Brasil), sendo separadas por um pesquisador auxiliar em dois frascos denominados tratamento A e tratamento B. Com finalidade de promover analgesia preemptiva e controlar o processo inflamatório no pós-operatório foi também administrado 1 cápsula de dexametasona 8 mg (Farmácia de Manipulação Tavepharma - São Paulo – SP, Brasil) 1 hora antes do procedimento cirúrgico por via oral para ambos os lados a serem operados. Os códigos utilizados na randomização dos tratamentos (A e B) só foram revelados após análise de todos os dados dos participantes envolvidos com a pesquisa.

Os trinta indivíduos selecionados foram alocados por randomização simples, de forma alternada e determinada previamente a sorte, que os participantes de número ímpar teriam o tratamento (A ou B) e lado a ser operado (direito ou esquerdo) sorteados na primeira cirurgia. O participante subsequente, o de número par, teve em sua primeira cirurgia, o tratamento e lado oposto ao sorteado para primeira cirurgia do participante de número ímpar e assim foi feito sucessivamente, sempre com novos sorteios, tanto dos tratamentos quanto dos lados para os participantes ímpares em suas primeiras cirurgias e consequentemente, a eleição dos tratamentos e lados opostos para as primeiras cirurgias para os participantes de número par de forma que, cada participante teve os tratamentos sedativos A e B e os lados a serem operados (direito e esquerdo) com a mesma oportunidade de ser a primeira e a segunda sessão cirúrgica. O lado a ser operado foi informado pelo pesquisador auxiliar ao cirurgião e pesquisador principal. Desta forma, o cirurgião e o participante foram mascarados quanto ao tipo de fármaco sedativo utilizado em cada procedimento cirúrgico.

Procedimentos cirúrgicos e medicações

As intervenções cirúrgicas foram realizadas por um único especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial, em duas sessões diferentes, com um intervalo de 21 dias entre elas, para que o processo inflamatório e de cicatrização da primeira cirurgia não interferisse na percepção da dor do lado contralateral. Em cada cirurgia o participante recebeu um tipo de sedativo conforme a randomização.

Além disso, uma hora antes do início do procedimento cirúrgico os indivíduos receberam dexametasona 8 mg por via oral. Os voluntários da pesquisa foram submetidos à antissepsia intra-bucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12% (Farmácia de Manipulação São Bento – Brasil) por meio de bochecho vigoroso de 10 ml da solução por 1 minuto, e antissepsia extraoral com solução tópica de clorexidina a 2% (Farmácia de Manipulação São Bento – Brasil).

Foi realizada inicialmente uma anestesia tópica com Lidocaína a 10% (Xylocaína Spray 10%, AstraZeneca – Brasil). A anestesia local foi realizada com Articaina 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine, DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em (2,5) dois tubetes anestésico e meio. Foi realizada uma incisão sulcular, com lâmina de bisturi número 15C (Med Blade – Brasil), na região de crista óssea do terceiro molar inferior e na região do segundo molar inferior. Na sequência, foi feito o descolamento mucoperiosteal, osteotomia e odontosecção. A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (n 2, 1R ou 1L), em seguida, foi feita uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário utilizando cureta de Lucas e pinça Kelly curva (Quinelato – Brasil). As bordas ósseas da loja cirúrgica foram regularizadas com lima para osso (Quinelato – Brasil) para remoção das escurulas ósseas e, em seguida foi realizada uma irrigação abundante com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol – Brasil). Após o preenchimento da loja cirúrgica por sangue, realizou-se suturas interrompidas com fio de seda trançada 4.0 (Ethicon, Jhonson & Jhonson – Brasil).

Devido à possibilidade de algum grau de depressão respiratória causada pelos fármacos sedativos, o oxímetro de pulso digital foi mantido para o monitoramento antes, durante e depois da cirurgia a fim de detectar alterações.

Avaliação da amnésia anterógrada

Foi entregue aos participantes um questionário de autoavaliação para fosse preenchido nas primeiras 24 horas após cada cirurgia, a fim de avaliar seu estado pós-operatório em ambos os tratamentos empregados. Para que fosse possível avaliar a amnésia anterógrada, no questionário havia uma pergunta (referente ao que recordavam) onde os participantes relataram sobre o que se recordavam do período da cirurgia, tendo como opções as seguintes alternativas: lembra de tudo; da maioria dos acontecimentos; de algum fato ou acontecimento específico; de quase nada; de absolutamente nada. Nesta ficha o voluntário também marcou os possíveis efeitos adversos ou colaterais durante o tratamento (sonolência, tonturas, relaxamento muscular, problemas gastrointestinais e os sinais de alergia) e após 24 horas da segunda cirurgia a sua preferência por um dos dois procedimentos cirúrgicos realizados.

3. Resultados e Discussão

Nosso estudo foi composto apenas por participantes classificados como ansiosos, com idade entre 18 e 25 anos, sendo média de $21,08 \pm 0,71$ anos. A exodontia de terceiro molar é um dos tratamentos odontológicos que mais geram ansiedade nos pacientes, por ser invasiva, muitas vezes levando a edema e dor pós-operatória (Staderini et al., 2019). Além disso, pacientes ansiosos podem ter uma resposta exacerbada da dor (McNeil et al., 2011).

A sedação consciente mínima com benzodiazepínicos é, geralmente, uma opção eficiente e a mais utilizada para estes pacientes, controlando a ansiedade no consultório odontológico, promovendo mínima depressão do nível de consciência, sem interferir na capacidade respiratória independente, na percepção a estímulos físicos e ao comando verbal (Donaldson, Gizzarelli, Chanpong, 2007). A função cognitiva e coordenação motora são pouco alteradas (ADA 1999; ADA 2007), podendo promover também analgesia e amnésia anterógrada (Ong et al., 2005). Estes fármacos estão entre os mais prescritos em todo o mundo no tratamento ou controle da ansiedade e sedação pré-operatória (Dionne, 1998; ADA 1999; Dionne et al., 2006; Corcuera-Flores et al., 2016).

A amnésia anterógrada é um dos efeitos do midazolam que limita a recordação de eventos após a administração do fármaco. Prejudica a aquisição de novas informações na memória episódica e interrompe a transferência de informações da memória de curto para longo prazo, mas não tem efeitos deletérios na retenção ou recuperação de informações que foram armazenadas anteriormente. Possui esse efeito tanto quando administrado por via intravenosa, por via intramuscular ou por via oral (Luyk et al., 1987; Aulakh; Shokouhi; Beneng, 2018).

Inicialmente nosso estudo teve a participação de trinta indivíduos. Porém, quatro participantes foram excluídos do grupo A no período pós-operatório, sendo que, dois tomaram medicações que não faziam parte da pesquisa e outros 2 não retornaram para a segunda cirurgia. No tratamento B foram excluídos 3 participantes, onde 1 desenvolveu infecção pós-operatória (sendo devidamente atendido e medicado) e outros 2 não retornaram para finalizarem a segunda cirurgia. Portanto, 23 participantes concluíram o estudo e 46 lados foram operados.

Em relação ao gênero, 69,5% (n=16) deles era do sexo feminino e 30,4% (n=7) do sexo masculino, todos classificados como ansiosos.

Os resultados da avaliação da relação entre os tratamentos e a amnésia anterógrada, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados da avaliação da relação entre o tratamento e a amnésia anterógrada, Campo Grande, MS, 2022.

Variável	Tratamentos		Valor de P
	Valeriana-lúpulo	Midazolam	
Amnésia anterógrada			
Lembra de absolutamente nada	0,0 (0)a	4,3 (1)a	
Lembra de quase nada	0,0 (0)b	43,5 (10)a	
Lembra de algum fato ou acontecimento específico	0,0 (0)b	21,7 (5)a	<0,001
Lembra da maioria dos acontecimentos	4,3 (1)a	0,0 (0)a	
Lembra de tudo	95,7 (22)a	30,4 (7)b	

Fonte: Autores.

Quando analisamos o resultado da amnésia anterógrada houve associação entre os tratamentos ($p < 0,001$), sendo que o percentual de participantes que recebeu midazolam e que não lembrava de absolutamente nada, não lembrava de quase nada ou lembrava apenas de algum fato ou acontecimento específico, foi maior do que o daqueles que receberam valeriana-lúpulo (teste do qui-quadrado, com correção de Bonferroni, $p < 0,05$). Além disso, o percentual de participantes que recebeu midazolam e que lembrava de tudo, foi menor do que o daqueles que receberam valeriana-lúpulo ($p < 0,05$).

Corroborando com nossos resultados, os estudos de Ong et al. (2004), Merritt et al. (2005), Ustün et al. (2006), Rodrigo e Cheung (1987), Dantas et al. (2017), Farah et al. (2019) e Sivasubramani et al. (2019) também apresentaram resultado significativo para amnésia anterógrada ao utilizar o midazolam. Em estudos que utilizaram placebo, os indivíduos que fizeram uso da Valeriana relataram se lembrar da maioria dos fatos ocorridos, confirmando sua pouca eficácia em relação a amnésia (Pinheiro et al., 2014). Já De Moraes et al., 2019, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de sedação e amnésia anterógrada.

No estudo de Pinheiro et al. (2014) não foi observada a amnésia anterógrada após o uso da valeriana 100mg. Todavia, a maioria dos pacientes relatou ter alguma dificuldade em lembrar do ocorrido durante a cirurgia. Em alguns casos, os profissionais acham desejável esse efeito durante e após cirurgia, porém, alguns pacientes podem se sentir desconfortáveis experimentando esta sensação, além de que a assimilação das recomendações pós-operatórias pode ser prejudicada.

4. Conclusão

A amnésia anterógrada ocorreu apenas quando utilizamos o midazolam 15mg. Porém é importante salientar que a valeriana-lúpulo pareceu, de uma forma geral, trazer conforto e menos efeitos colaterais que o Midazolam. Ainda assim, novos estudos devem ser elaborados acerca dos efeitos da associação valeriana-lúpulo para controle da ansiedade odontológica.

Assim, como demonstrado nas sessões anteriores, novas pesquisas envolvendo a temática abordada devem ser executadas, podendo no futuro próximo, tornar o uso dos fitoterápicos uma realidade no campo da cirurgia bucomaxilofacial.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul –UFMS/MEC –Brasil.

Referências

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

- American Dental Association. (2007). *Guidelines for Teaching Pain Control and Sedation to Dentists and Dental Students*. Chicago IL, ADA. Oct.
- Aulakh, G., Shokouhi, B., Beneng, K. (2018). Retrograde amnesia after intravenous sedation and general anesthesia in a dental hospital. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(7): 632-35.
- Cogo, K., Bergamaschi, C. C., Yatsuda, R., Volpato, M. C., Andrade, E. D. (2006). Sedação Consciente Com Benzodiazepínicos em Odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo*, 18(2): 181-8.
- Corcuera-Flores, J. R., Silvestre-Rangil, J., Cutuando-Soriano, A., López-Jiménez, J. (2016). Current methods of sedation in dental patients - a systematic review of the literature. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*, 21(5): 579-86.
- Dantas, L. P., De Oliveira-Ribeiro, A., De Almeida-Souza, L. M., Groppo, F. C. (2017). Effects of *passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*, 22(1): 95-101.
- Dao, J., Zhang, J., Song, G., Xin, Q. (2014). Effect of preoperative anxiety level on postoperative pain sensation in patients receiving implant denture for partial edentulism. *Journal of Southern Medical University*, 34(4): 528-31.
- De Moraes, M. B., Barbier, W. S., Raldi F. V., Nascimento, R. D., Dos 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 Maxillofacial Surgery*, 77(11): 2258.e1-2258.e8.
- Dionne, R. A. (1998). Oral sedation. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 19(9): 868-70.
- Dionne, R. A., Yagiela, J. A., Cote, C. J., Donaldson, M., Edwards, M., Greenblatt, D. J., et al. (2006). Balancing efficacy and safety in the use of oral sedation in dental outpatients. *The Journal of the American Dental Association*, 137(4): 502-13.
- Donaldson, M., Gizzarelli, G., Chanpong, B. (2007). Oral sedation: a primer on anxiolysis for the adult patient. *Anesthesia progress*, 54(3): 118-28.
- Farah, G. J., Ferreira, G. Z., Danieleto-Zanna, C. F., Luppi, C. R., Jacomacci, W. P. (2019). Assessment of *Valeriana officinalis* L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blind, Crossover Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(9):1796.e1-1796.e8.
- Franco, L., Sánchez, C., Bravo, R., Rodriguez, A., Barriga, C., Cubero, J. C. (2012). The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiologica Hungarica*, 99(2):133-39.
- Germano, F., Bramanti, E., Arcuri, C., Cecchetti, F., Cicciù, M. (2013). Atomic force microscopy of bacteria from periodontal subgingival biofilm: Preliminary study results. *European Journal of Dentistry*, 7: 152-158.
- Guldiken, I. N., Gurler, G., Delilbasi, C. (2021). Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam in Conscious Sedation During Dental Implant Surgery: A Randomized Clinical Trial. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 36(6): e159-e165.
- Kapur, A., Chawla, H. S., Gauba, K., Goyal, A., Bhardwaj, N. (2014). Effect of oral trans- mucosal midazolam sedation on anxiety levels of 3-4 years old children during a Class II restorative procedure. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5: 334-9.
- Köche, J.C. (2011). *Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e iniciação à pesquisa*. Edição digital. Vozes.
- Lago-Mendez, L., Freitas, M. D., Senra-Rivera, C., Seoane-Pesqueira, G., Andara-Rey, J. M., García, A. G. (2009). Postoperative recovery after removal of a lower third molar: role of trait and dental anxiety. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 108(6): 855-60.
- McNeil, D. W., Helfer, A. J., Weacer, B. D., Graves, R. W., Kyle, B. N., Davis, A. M. (2011). Memory of pain and anxiety associated with tooth extraction. *Journal of Dental Research*, 90(2): 220-4.
- Merritt, P., Hirshman, E., Hsu, J., Berrigan, M. (2005). Metamemory without the memory: are people aware of midazolam-induced amnesia? *Psicofarmacologia (Berl)*, 177: 336-343.
- Ong, C. K. S., Seymour, R. A., Chen, F. G., Ho, V. C. (2004). Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33: 771-6.
- Ong, C. K. S., Lirk, P., Seymour, R. A., Jenkins, B. J. (2005). The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 100(3): 757-73.
- Pinheiro, M. L. S., Alcântara, C. E. P., Moraes, M., Andrade, E. D. (2014). *Valeriana officinalis* L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth study. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 6(2): 109-114.
- Rodrigo, S. R., Cheung, L. K. (1987). Oral midazolam sedation in third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 6(3): 333-7.
- Sanikop, S., Agrawal, P., Patil, S. (2011). Relationship between dental anxiety and pain perception during scaling. *Journal of Oral Science*, 53(3): 341-8.
- Sivasubramani, S., Pandyan, D. A., Ravindran, C. (2019). Comparison of Vital Surgical Parameters, after Administration of Midazolam and Dexmedetomidine for Conscious Sedation in Minor Oral Surgery. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 9(2): 283-288.
- Seligman, L. D., Hovey, J. D., Chacon, K., Ollendick, T. H. (2017). Dental anxiety: An understudied problem in youth. *Clinical Psychology Review*, 55: 25-40.
- Staderini, E., Patini, R., Guglielmi, F., Camodeca, A., Gallenzi, P. (2019). How to Manage Impacted Third Molars: Germectomy or Delayed Removal? A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*, 55: 79.

Trojano, G., Laino, L., Cicciu, M., Cervino, G., et al. (2018). Comparison of Two Routes of Administration of Dexamethasone to Reduce the Postoperative Sequelae After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Dentistry Journal*, 12: 181–188.

Ustün, Y., Gündüz, M., Erdogan, O., Benlidayi, M. E. (2006). Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 64(9):1353-8.

Wilson, T. D., McNeil, D. W., Kyle, B. N., Weaver, B. D., Graves, R.W. (2014). Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(3): 277-82.