



Departamento de Ciências Dentárias

Manuel Moledo Carballo

# SEDAÇÃO CONSCIENTE COM MIDAZOLAM VIA ORAL E SUBLINGUAL EM ADULTOS

Gandra 2017

# **Relatório final de estágio sob orientação do Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral**

**Manuel Moledo Carballo A22260**, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: **Sedação consciente com midazolam via oral e sublingual em adultos**.

Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde

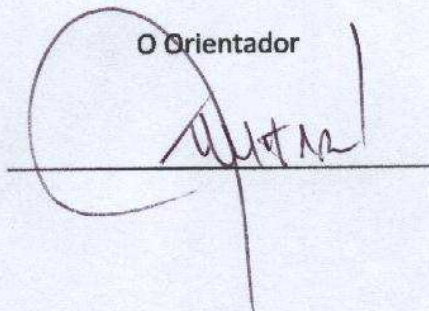
**Orientador Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral**

## DECLARAÇÃO

Eu, **Prof. Doutor José Manuel Barbas do Amaral**, com a categoria profissional de **Professor Auxiliar Convidado** do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado **Sedação consciente com midazolam via oral e sublingual em adultos** do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, **Manuel Moledo Carballo**, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 07/09/17

O Orientador

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'J. M. Barbas do Amaral', is written over a horizontal line. The signature is stylized and partially enclosed by a large, circular scribble.

Dedico esta tese à minha esposa Isabel que me aturou este tempo todo, me motivou, me apoiou, e que esteve sempre presente.

Aos meus pais que espero fiquem orgulhosos com esta conquista.

## **Agradecimentos**

Neste momento é imprescindível agradecer a um conjunto de pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho e sem as quais o mesmo não teria sido possível.

Ao Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, orientador deste trabalho por todo o apoio e conhecimento transmitidos, por ser um Mestre excepcional que me guia na minha evolução pessoal e profissional.

À direcção do Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte e ao director do curso de Medicina Dentária, Professor Doutor Joaquim Moreira, pelo apoio institucional.

## Índice

Abstract.....	6
Materiais e métodos.....	6
Objectivos .....	6
Conclusão.....	6
Introdução.....	8
I. Sedação oral.....	9
II. Sedação sublingual.....	12
III. Benzodiazepinas.....	13
3.1 Mecanismo de ação.....	14
3.2 Absorção, metabolismo e excreção .....	15
3.3 Benzodiazepínicos orais em Odontologia.....	16
3.3.1 Contra-indicações .....	16
3.3.2 Reacções adversas .....	16
IV. Midazolam .....	17
4.1 Estrutura química do midazolam .....	18
4.2 Farmacocinética.....	18
4.2.1 Absorção .....	18
4.2.2 Metabolismo .....	18
4.3 Usos .....	19
4.4 Amnésia retrógrada.....	20
4.5 Duração do efeito clínico .....	21
4.6 Efeitos .....	21
4.6.1 Atividade cardiorrespiratória .....	21
4.6.2 Efeitos do SNC.....	21
4.6.3 Efeitos gastrointestinais .....	21
4.6.4 Reações de sensibilidade.....	21
4.6.5 Mutagenicidade e carcinogénese.....	22

4.6.6	Gravidez, fertilidade e lactação.....	22
4.7	Interações com outros fármacos.....	22
4.8	Efeitos secundários.....	22
4.9	Precauções .....	23
4.10	Dosagem e administração.....	23
V.	Discussão .....	23
VI.	Conclusões.....	26
VII.	Bibliografia .....	27

## ABSTRACT

### MATERIAIS E MÉTODOS

A fim de localizar publicações relacionadas com o assunto deste relatório final de estágio, realizou-se uma pesquisa na base de dados PubMed e os temas procurados foram a sedação com o midazolam pelas vias oral e sublingual. A busca foi limitada a estudos publicados entre 2007 e 2017 em inglês e espanhol, em relação com o tratamento farmacológico com o midazolam e as combinações com outros fármacos realizado em seres humanos. No trabalho foram incluídos revisões sistemáticas e meta-análises.

### OBJECTIVO

O objectivo desta revisão é avaliar a eficácia entre a via oral e a sublingual ao administrar midazolam em doentes adultos submetidos a procedimentos dentários.

### CONCLUSÃO

O midazolam, tanto pela via oral como pela via sublingual ou combinado com outros medicamentos, é um fármaco seguro e eficaz para diminuir a ansiedade em doentes antes do tratamento dentário, sendo a via sublingual a mais rápida no início dos efeitos da medicação e com uma resposta mais lenta durante os 30 minutos do procedimento clínico.

### PALAVRAS-CHAVE

Midazolam, sedação oral, vía sublingual, ansiedade em odontologia.

## ABSTRACT

### METHODS

In order to locate publications related to the topic, a search was made in PubMed databases and the strategy used was oral sedation, sublingual and midazolam. This was limited to studies published between 2007 and 2017 in English and Spanish, performed in



humans, adults and treated with midazolam and other combinations. Systematic reviews and meta-analyses were included.

## **PURPOSE**

The purpose of this review is to evaluate the efficacy between the oral and sublingual routes when administering Midazolam in adult patients undergoing dental procedures.

## **CONCLUSIONS**

Midazolam, either by mouth or sublingual or in combination with other medicinal products, is a safe and effective drug to reduce anxiety in patients before dental treatment, the sublingual route being the fastest at the beginning of medication effects and with a slower response during the 30 minutes of the clinical procedure.

## **KEYWORDS**

Midazolam, oral sedation, sublingual route, anxiety in dentistry.

## INTRODUÇÃO

Os procedimentos realizados na cavidade oral causam grande ansiedade e stresse em todos os doentes submetidos a qualquer cirurgia, manifestando-se essa ansiedade em stresse antes e durante o procedimento cirúrgico, cujo resultado é o medo, produzindo reações que resultam em taquicardia, sudorese, hiperventilação e nervosismo.

Desde que os sedativos foram descobertos no século XIX, há uma alternativa para reduzir a ansiedade antes dos procedimentos cirúrgicos, em qualquer área da medicina, tanto em adultos como em crianças. Com o advento dos barbitúricos no início do século XX, começou-se a sintetizar novos fármacos que separam as propriedades anticonvulsivantes, sedativas, hipnóticas e anestésicas, emergindo em 1957 benzodiazepínicos como agentes anti-ansiedade.<sup>1</sup>

O midazolam é um benzodiazepínico que é utilizado como um fármaco para sedação consciente ou inconsciente. A sedação consciente deprime o sistema nervoso central (SNC), permitindo ao operador realizar procedimentos odontológicos onde o doente mantém os reflexos protetores<sup>1</sup>

Se se administra um ansiolítico como o midazolam seja por via oral ou sublingual, o doente apresenta uma melhor atitude para lidar com o tratamento.

O uso de benzodiazepínicos por via sublingual, especialmente o midazolam como pré-tratamento, ansiolítico ou sedativo, ainda é objecto de estudo, combinados ou não com outros medicamentos.<sup>2,3</sup>

O uso da via sublingual foi proposto como uma maneira mais rápida do que a via oral, devido à passagem do fármaco para a corrente sanguínea por absorção através da mucosa sublingual e sua drenagem ao sistema venoso bucal e ao sistema cava. Também impede a ação da primeira passagem através do fígado, com a diminuição da concentração eficaz do fármaco. Tendo uma maior biodisponibilidade; é necessário uma pequena quantidade de moléculas para produzir um efeito terapêutico.<sup>4</sup>

## I. SEDAÇÃO ORAL

Antes de usar qualquer medicação, precisamos saber da história médica do doente, idade, peso e as reações anteriores aos fármacos. Também o profissional deve determinar o nível de sedação que deve ser alcançado.<sup>4</sup>

Para alguns doentes a menor dose não é eficaz, e, portanto, devem receber doses mais elevadas. Outros há, em que a dose média produz um efeito intenso. Em pessoas de idade avançada ou em doentes debilitados, serão administradas doses menores. Uma situação estressante está associada com o aumento da percentagem de doentes que necessitam doses mais elevadas do que o habitual para alcançar um efeito adequado.<sup>1</sup>

A via oral ou parentérica é uma das mais antigas vias de administração de fármacos e continua a ser a mais amplamente utilizada, além de ser a mais segura, conveniente e económica. A via oral é utilizada com eficácia em odontologia para reduzir o stresse antes ou durante o tratamento odontológico e para tratar a dor pré e pós operatória, pelo que, continua a ser indicada na terapêutica odontológica para enfrentar a dor e a ansiedade.<sup>4</sup>

É a mais simples e de grande benefício para o doente dada a sua fácil administração, uma vez que não requer técnicas especiais. Normalmente este tipo de sedação começa na noite anterior. A dose deve ser ajustada de acordo com as características de cada doente. Nos idosos tende-se a reduzir a dose para evitar períodos transitórios de sonolência, reações paradoxais ou excitação, alucinações, insónia ou raiva.<sup>8</sup>

As vantagens da via oral sobre as outras vias são, aceitação universal, facilidade de aplicação, económica, escassas reações adversas, não usa agulhas ou seringas, não exige treino especial para a sua aplicação e relativa segurança.<sup>4</sup>

A maioria dos adultos não põem objeção para tomar medicamentos por via oral e muitos apreciam a prescrição de um medicamento para reduzir a ansiedade antes do tratamento odontológico, exceptuando-se a criança pequena, que normalmente não aceita esta forma.<sup>4</sup> Os doentes pediátricos requerem diferentes sistemas orais de

administração de fármacos do que outros subconjuntos de população, devido ao seu contínuo desenvolvimento e acertos na dosagem e vias de administração.<sup>5</sup>

Quando um fármaco é administrado podem aparecer complicações, independentemente da via de administração utilizada, como por exemplo, sensibilidade individual para o fármaco, alergia, overdose e outros efeitos adversos. As reacções adversas que se desenvolvem desta forma tendem a ser menos intensas do que aquelas observadas após administração parenteral do mesmo fármaco, embora isso não implique a ausência de complicações sérias após a administração oral.<sup>6</sup>

Efeitos adversos de fármacos, tais como a overdose e idiosincrasia, podem aparecer independentemente do local usado para a sua administração, embora seja menos provável que apareçam quando o fármaco é administrado por via oral e, quando ocorrem, são menos intensos os que ocorrem após a administração parenteral. Foram relatados casos de paragem cardíaca e choque anafilático após a administração por via oral de um fármaco.<sup>6</sup>

O conforto da via oral torna-se popular para que o profissional de saúde a utilize, embora este deva saber as ações farmacológicas, suas indicações, contra-indicações, precauções, efeitos adversos, dosagem e história médica do doente.<sup>1</sup>

As desvantagens associadas à administração oral do fármaco são a dependência e cooperação do doente, período de latência prolongado, absorção incompleta dos fármacos no trato gastrointestinal por irregularidades ou presença de alimentos, falha em fazer um ajuste gradual, incapacidade de diminuir ou aumentar o grau de sedação, duração prolongada da ação, incapacidade de absorção de alguns fármacos, pelas suas características físicas, vômito devido à irritação da mucosa gastrointestinal e destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas.<sup>6</sup>

A absorção de fármacos pela via gastrointestinal depende de vários fatores tais como, a área de superfície para absorção, o fluxo de sangue na área, a biodisponibilidade do fármaco, o estado nutricional do doente e a sua concentração no local de absorção. Esta absorção é realizada por mecanismos passivos, portanto o fármaco deve estar químicamente não ionizado e lipófilo para que seja absorvido mais rapidamente. Uma das

limitações que tem esta via é que muitos fármacos podem ser de absorção lenta, pouco solúveis, instáveis ou que são metabolizados pelo fígado, intestino ou ambos.<sup>6</sup>

Muitas vezes a administração de uma dose muito grande ou muito pequena, muito cedo ou muito tarde, pode alterar a eficácia do fármaco durante o tratamento odontológico. A forma mais comum de discordância é a ingestão de uma dose maior do que a prescrita o que leva a sobredose, overdose e outras complicações não desejadas.<sup>4</sup>

Outra desvantagem da via oral é o seu período de latência longo, que é cerca de 30 minutos. Nesse espaço de tempo a concentração plasmática do fármaco atinge o nível mínimo exigido para tornar evidente o efeito clínico. A absorção dos fármacos faz-se principalmente no intestino delgado e uma pequena porção no estômago. Continua a absorção do fármaco para o sistema cardiovascular e as concentrações no sangue aumentam até atingir a concentração máxima. Quase todos os fármacos atingem as suas concentrações máximas no sangue aproximadamente 60 minutos após a ingestão ou 30 minutos após o início do efeito clínico.<sup>4</sup>

A via oral tem mais desvantagens ao comparar com outras vias. As desvantagens são devidas a que o administrador do fármaco não tem controlo sobre o efeito que pode ter no doente.<sup>4</sup>

Essa falta de controlo sobre o efeito do fármaco deve ser evitada sempre que um medicamento é administrado por via oral, e sempre que seja dado desta forma deve ter-se em consideração que pode ocorrer perda de consciência, depressão respiratória e um aumento do nível de sedação. A principal indicação da administração por via oral é o tratamento da ansiedade antes de iniciar o procedimento odontológico. Usando uma leve sedação pode-se reduzir a ansiedade que surge antes da consulta no dentista. O profissional deve procurar atingir um nível de sedação onde possa trabalhar confortavelmente e ser capaz de identificar e tratar qualquer efeito adverso indesejável que possa aparecer. Portanto, justifica-se o uso da sedação oral para níveis mais leves. Os níveis mais profundos devem ser para os procedimentos de controlo mais precisos, ou

quando o profissional possui a experiência ou treino para realizar uma sedação profunda e está preparado para enfrentar quaisquer reacções adversas que possam surgir.<sup>1,4</sup>

A indicação mais comum de sedação oral é a redução da ansiedade nas horas que antecedem o procedimento e tende-se a empregar um ansiolítico ou um hipnotico-sedante. Ao usar medicamentos orais para esta finalidade, o dentista deve lembrar ao doente de ter cuidado caso este vá conduzir ou trabalhar com máquinas perigosas e, também, de vir acompanhado para a consulta com o médico dentista.<sup>5</sup>

Os doentes não temem o dentista ou a cirurgia apenas imediatamente antes do procedimento, eles começam a manifestar a sua ansiedade desde o dia anterior. Estas pessoas apresentam dificuldade em dormir uma vez que estão a anteciper o seu sofrimento. Finalmente, quando chegam à consulta, no dia seguinte, estão cansados, e este é um fator que diminui o limiar de dor.<sup>5</sup>

## **II. SEDAÇÃO POR VIA SUBLINGUAL**

Durante muito tempo têm-se procurado outras formas alternativas de administrar a medicação quando as vias tradicionais não podem ser utilizadas, ou quando os doentes não podem colaborar, como por exemplo, em lactentes ou crianças pequenas, em doentes idosos com terapêutica farmacológica crónica, vítimas de queimaduras ou traumas ou em situações de emergência envolvendo risco de vida e não há nenhuma outra via de administração a agir rapidamente.<sup>4</sup>

A administração sublingual de comprimidos de nitroglicerina tem sido por muitos anos, a maneira recomendada a tratar a dor de angina, aliviando a dor em poucos minutos.<sup>1</sup>

As veias da boca drenam na veia cava superior, pelo que o fármaco não sofre metabolismo hepático de primeira passagem, e as poucas moléculas que são absorvidas são suficiente para produzir o seu efeito terapêutico.<sup>4</sup>

Uma das principais vantagens da via sublingual é que o fármaco entra diretamente para a circulação sistêmica, evitando a circulação entero-hepática e evitando assim o

efeito de primeira passagem hepática, em que parte do fármaco sofre biotransformação antes de atingir a circulação geral e alcançar o órgão efetor.<sup>1</sup>

Harris e Col, 1992, citado por Malamed 1996 <sup>1</sup>, mostraram que a liberação sublingual obtém uma rápida absorção e uma adequada disponibilidade de certos fármacos, embora não seja o melhor método para sistemas de liberação prolongada.

É possível encontrar uma lista de medicamentos que são administrados por via sublingual como a nitroglicerina, que é usada para o tratamento da angina de peito, enfarto agudo do miocárdio e edema agudo de pulmão, heparina, para a profilaxia da aterosclerose, opiáceos para aliviar a dor em tumores malignos, a nifedipina para tratamento de urgência hipertensiva aguda e sedativos como sedação consciente e premedicação.<sup>1</sup>

A via sublingual é usada em odontologia para tratamento dos temores e a ansiedade do pré-operatório da mesma forma que é usado por via oral, causando efeitos semelhantes e também é sugerido para aliviar a dor pós-operatória. Deve-se ter em conta como medida de precaução, a possibilidade de produzir depressão respiratória, portanto, recomenda-se a monitorização no pós-operatório e segundo Malamed, não é recomendado o uso da via sublingual em crianças ou em doentes que não cooperem.<sup>1</sup> No entanto, existem estudos que usam a via sublingual em crianças em relação a outras vias de administração por ser mais eficaz e melhor aceite.<sup>3</sup>

### **III. BENZODIAZEPINAS**

As benzodiazepinas são classificadas como sedativos hipnóticos ou ansiolíticos. Todas as benzodiazepinas exercem algum grau de efeito hipnótico, no entanto, em medicina dentária não é usada para este fim, mas como ansiolítico.<sup>4</sup>

Um dos principais benefícios obtidos com a utilização de benzodiazepinas como sedativo-hipnótico em vez de barbitúricos é a baixa incidência do efeito de ressaca frequentemente encontrado aquando da administração de barbitúricos assim como o efeito mínimo sobre o sistema enzimático microsomal hepático.<sup>1</sup>

No entanto, estes fármacos são mais eficazes para o tratamento de ansiedade, além de possuir propriedades relaxantes sobre o sistema músculo-esquelético e são anticonvulsivos e produzem amnésia anterógrada.<sup>4</sup>

### 3.1 MECANISMO DE AÇÃO

As benzodiazepinas exercem efeitos depressores sobre os níveis subcorticais do sistema nervoso central. O efeito ansiolítico é devido à sua ação sobre o sistema límbico e o tálamo envolvido em controlar as emoções e comportamentos. As benzodiazepinas deprimem o sistema límbico em doses mais baixas, no entanto, outros barbitúricos e hipnóticos sedativos não apresentam esta depressão selectiva, mas mais generalizada.<sup>4</sup>

As benzodiazepinas actuam sobre receptores de neurotransmissores inibitórios do ácido gamma-aminobutírico (GABA) activados, alterando a sua configuração para os receptores cerebrais e interferindo com a sua recaptação. Uma das características mais importantes das benzodiazepinas é a grande margem de segurança entre a dose terapêutica e a dose tóxica. Ataxia e sedação aparecem apenas quando se excede a dose necessária para atingir o efeito ansiolítico.<sup>4</sup>

Os efeitos das benzodiazepinas podem reverter-se ou prevenir-se por meio do seu antagonista específico o flumazenil, que se liga a locais específicos que são competitivamente antagónicos. Este é usado quando há uma sobredosagem de benzodiazepínicos.<sup>4,32</sup>

Sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) apresenta uma redução no comportamento hostil e agressivo e reduz a frustração, o medo e a punição (desinibição). Outros efeitos incluem o relaxamento dos músculos esqueléticos e os efeitos anticonvulsivantes.<sup>4</sup>

Sobre o sistema respiratório todos os fármacos sedativo-hipnóticos e ansiolíticos são depressores respiratórios.<sup>4</sup>

Sobre o sistema cardiovascular após a administração a um doente saudável não há alterações na função cardiovascular e são frequentemente usados para tratar ansiedade e depressão associada a doenças do coração em vez de barbitúricos.<sup>4</sup>



No fígado, embora haja benzodiazepinas biotransformadas, não estimulam a indução de enzimas microsossomais hepáticas e não produzem interacção medicamentosa. Adicionalmente, os doentes com disfunção hepática podem tomar benzodiazepinas, sem aumentar o risco de efeitos adversos.<sup>4</sup>

### 3.2 ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

Todos os benzodiazepínicos são absorvidos de forma relativamente rápida no trato gastrointestinal e são biotransformados no fígado e alguns deles tornam-se produtos ativos. Todas as benzodiazepinas são excretadas nas fezes e na urina.<sup>1</sup>

O metabolismo das benzodiazepinas ocorre em três fases: uma fase inicial, que é rápida, consiste em modificar o substituto, a remoção do mesmo ou ambas. A segunda etapa é a hidroxilação na posição 3. A terceira fase consiste na conjugação de compostos 3-hidroxi com ácido glucurónico evitando principalmente a acumulação de metabolitos activos.<sup>4</sup>

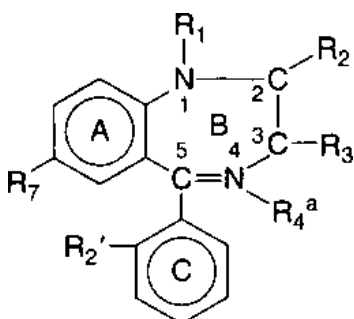


Figura 1. Estrutura de Benzodiazepinas. Retirado de Godman e Gilman de 2012.

A dependência pode ser gerada tanto física como mentalmente, sendo menos a física e o seu desenvolvimento. Isto é pouco provável a não ser que o doente tome doses mais elevadas do que as doses terapêuticas durante períodos prolongados de tempo, o que não acontece em odontologia.<sup>1</sup>

Entre os fármacos que causam a inibição do metabolismo de benzodiazepinas encontram-se a cimetidina e os contraceptivos que bloqueiam no N-desalquilação e hidroxilação 3.<sup>4</sup>

### 3.3 BENZODIAZEPINAS ORAIS EM ODONTOLOGIA

As benzodiazepinas por via oral são eficazes para o tratamento de ansiedade leve ou moderada antes de uma intervenção.<sup>4</sup>

#### 3.3.1 CONTRAINDICAÇÕES

São contra-indicadas quando há alergias, psicoses e glaucoma agudo de ângulo fechado. O médico deve alertar os doentes sobre o perigo de conduzir um veículo ou operar máquinas perigosas. Deve ser evitada a administração de outros depressores do SNC, tais como álcool, narcóticos e barbitúricos. Também têm sido demonstrados casos em que a administração de benzodiazepinas durante o primeiro trimestre da gravidez aumenta o risco de malformações congénitas como por exemplo, a fenda palatina. As benzodiazepinas atravessam a barreira placentária e são excretadas no leite materno.<sup>4</sup>

Por outro lado, devem ser tomadas precauções em doentes idosos ou debilitados, uma vez que a dose deve ser reduzida. Inicialmente esta deve ser pequena e ajustada nas futuras marcações de consulta de modo a reduzir os efeitos adversos de sonolência e ataxia.<sup>1</sup>

#### 3.3.2 REACÇÕES ADVERSAS

As mais comuns são sonolência transitória, especialmente em idosos e doentes debilitados, fadiga e ataxia, embora possam ocorrer, reacções paradoxais raras, tais como excitação, alucinações, insónia e raiva. A descontinuação do tratamento leva ao desaparecimento destes efeitos.<sup>1</sup>

A insónia da manhã experimentada por alguns doentes e a probabilidade de insónia rebound após a interrupção do consumo de fármacos são algumas das complicações que podem ocorrer em doentes que utilizam estes fármacos

constantemente (Gillin et al, 1989; Roehrs et al, no Simpósio de 1990; Roth e Roehrs, 1992 citados por Goodman e Gilman). Apesar disso, são fármacos relativamente seguros.<sup>7</sup>

#### IV. MIDAZOLAM

O midazolam é quimicamente uma imidazobenzodiazepina, que difere de outras benzodiazepinas pela presença de um anel imidazole fundido nas posições 1 e 2 do núcleo da benzodiazepina. O anel de imidazole de midazolam fornece a capacidade para formar sais, o que aumenta a solubilidade aquosa e estabilidade à hidrólise em comparação com outras.<sup>1</sup>

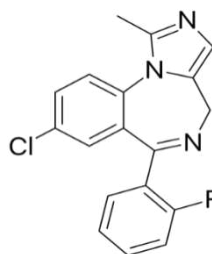


Fig. 2. Estrutura do Midazolam. Retirado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Midazolam>

O midazolam é a única benzodiazepina de ação curta solúvel em água sem metabolitos ativos, substituindo assim o diazepam para a sedação consciente. Esta propriedade torna possível que seja administrado por qualquer via ao absorver-se rapidamente.<sup>8</sup>

Ao não formar metabolitos ativos, não apresenta o efeito de segundo pico. O metabolismo e excreção são mais rápidos do que outros benzodiazepínicos (diazepam) e a vida média de excreção é de duas horas.<sup>8</sup>

O midazolam é frequentemente utilizado como sedativo em procedimentos pré-operatórios como endoscopia, onde não é necessário anestesia geral.<sup>9</sup>

## 4.1 FARMACOLOGIA DO MIDAZOLAM

O midazolam é uma 1,4-benzodiazepina semelhante ao diazepam enquanto à sua farmacologia. Foi sintetizado por Walser e Fryer em Hoffmann-La Roche, Inc., em 1975. A sua fórmula química é o maleato de 8-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo (1,5-a) benzodiazepina. É incolor em solução aquosa e cada ml contem 1 ou 5 mg de maleato de midazolam tamponadas a pH 3,3. Uma vez introduzidas no corpo, o pH fisiológico de 7,4 provoca o fecho do anel, e adopta uma estrutura química clinicamente ativa.<sup>1</sup>

A presença de um anel imidazol fundido nas posições 1 e 2 do núcleo da benzodiazepina proporciona solubilidade e estabilidade à hidrólise.<sup>1</sup>

A solubilidade do midazolam quando é injectado diminui mais a dor em comparação com o diazepam. Esta característica explica por que o midazolam causa menos irritação venosa e menos tromboflebite que o diazepam.<sup>33</sup>

O midazolam causa vasodilatação periférica que diminui a pressão sanguínea. Este efeito é mais pronunciado do que com o diazepam.<sup>33</sup>

## 4.2 FARMACOCINÉTICA

### 4.2.1 ABSORÇÃO

O midazolam é absorvido e inicia o efeito clínico mais rápido do que as benzodiazepinas com as que se compararam. O efeito máximo após administração oral aparece em 30 minutos. Monti et al, 1987 citado por Malamed (1996), concluíram que uma dose de 15 mg de midazolam foi suficiente em doentes com insónia e doentes com dificuldade em manter o sono devem receber 30 mg. Os efeitos do midazolam são menores após oito horas de administração do que outras benzodiazepinas. Hildebrand et al, 1983, citado por Malamed (1996), concluíram que o midazolam é melhor absorvido se administrado oralmente do que por via intramuscular.<sup>1</sup>

### 4.2.2 METABOLISMO

A benzodiazepina é hidrolisada no fígado, resultando em três metabolitos principais que não têm uma atividade farmacológica diferentemente de outros sedativos e

devido ao seu tempo de vida media mais curta não produz um efeito de ressaca. É eliminada com uma vida media de uma hora após a conjugação com ácido glucurónico no fígado.<sup>1</sup>

A vida media mais curta do midazolam faz com que seja mais adequado para procedimentos de sedação ambulatorio; uma vez que a duração da ação é curta e a inativação e excreção urinária do fármaco é rápida. Aproximadamente 94% do midazolam está ligada a proteínas, tais como albumina.<sup>4</sup>

Quanto à distribuição, o midazolam atravessa a placenta e é distribuído no fluido amniótico em animais e seres humanos e também no leite materno.<sup>4</sup>

Os efeitos farmacológicos do midazolam aparecem dentro dos 5-15 primeiros minutos, atingindo o efeito máximo por volta dos 15-60 minutos por via intramuscular e a duração de ação é de cerca de 2 horas por via intramuscular e menos de 2 horas por via intravenosa.<sup>4</sup>

O midazolam é rapidamente absorvido pelo tracto gastrointestinal, com uma concentração máxima ao fim de 1-2 horas. Quando administrada oralmente, o fármaco é submetido ao metabolismo de primeira passagem no fígado e intestino com um 40-50% da dose de administração oral, atingindo a circulação sistémica inalterada. Os efeitos farmacológicos manifestan-se dentro dos 10 a 20 minutos depois da administração de midazolam oral em doentes pediátricos.<sup>4</sup>

O efeito dos alimentos na absorção do midazolam oral não foi estudado, no entanto, em adultos que receberam o comprimido oral do fármaco de 15 mg, a absorção não foi afetada pela ingestão de alimentos.<sup>1</sup>

#### 4.3 USOS CLÍNICOS

Podemos usar este fármaco para várias situações, tais como sedação pré-operatória, a ansiólise e a produção de amnésia anterógrada via IM, IV e oral em doentes adultos e pediátricos, com 90% de sedação e ansiólise satisfatória no prazo de 30 minutos pós-tratamento. Tem sido usada por via oral como pré-medicação em qualquer

procedimento cirúrgico em medicina, odontologia para adultos e pediátricos.<sup>1</sup> A administração de uma dose única de 7,5 mg é suficiente.

Há estudos que comparam o efeito sedativo do midazolam 7,5 mg sublingual com a via oral como pré-medicação em 100 doentes do sexo feminino para a cirurgia ginecológica, a administração do fármaco uma hora antes da cirurgia electiva e concluíram que o midazolam sublingual é mais eficaz como sedação pré-anestésica do que a via oral.<sup>10</sup>

Para procedimentos de sedação, sem perda de consciência, quando administrado antes da cirurgia dentária ou pequena cirurgia, terapêutica endoscópica, cateterização cardíaca, procedimentos de radiologia, etc, pode ser usado isolado ou em combinação com outros depressores do SNC.<sup>4</sup>

Na indução e manutenção da anestesia, antes da administração de outros agentes anestésicos e administrado por via oral é utilizado como um hipnótico para o controlo da insónia num curto espaço de tempo.<sup>1</sup>

#### 4.4 AMNESIA ANTERÓGRADA

O midazolam administrado parentericamente produz amnésia anterógrada. A maioria dos doentes odontológicos ou que são sujeitos a cirurgia de ambulatório de uma hora, sedados por via IV sedação e sem perda de consciência, não se lembram de quase nada do procedimento, referindo que o mesmo é aceitável.<sup>1</sup>

Numerosas investigações foram conduzidas com respeito ao midazolam no campo da cirurgia oral especialmente na extracção de terceiros molares tendo concluído que havia relaxamento durante a cirurgia, e cerca de 75% dos doentes tinham amnésia parcial ou completa e efeitos adversos, tais como sonolência e tonturas no mesmo dia. A maior parte dos doentes prefere o midazolam ao placebo.<sup>11,12,13,14,31</sup>

No entanto, o doente deve ser observado durante o período de recuperação em consulta, tomando precauções para evitar que ocorram contratemplos e fornecer instruções pós-operatórias (orais e escritas) ao doente e para o acompanhante.<sup>1</sup>

#### 4.5 DURAÇÃO DO EFEITO CLÍNICO

O midazolam tem um efeito mais curto do que o diazepam devido à sua curta semivida, sendo adequado para procedimentos cirúrgicos ou dentários com duração de uma hora.<sup>1</sup>

#### 4.6 EFEITOS

##### 4.6.1 ACTIVIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA

Esta benzodiazepina, quando administrada em doses convencionais, tem pouco efeito sobre os sistemas respiratório e cardiovascular. No entanto, têm sido realizados estudos em que a dose administrada de 0,15 mg/kg de midazolam em doentes saudáveis, tanto parentericamente como oralmente, diminui a pressão sanguínea e aumenta a frequência cardíaca mas com efeitos clinicamente insignificantes.<sup>1</sup>

##### 4.6.2 EFEITOS NO SNC

As reacções podem ser observadas como agitação e movimentos involuntários em doentes pediátricos, quando o fármaco é administrado por via intravenosa. Outros efeitos secundários incluem alucinações, sedação prolongada, distúrbios do sono, insónia, pesadelos, excitação, ansiedade, nervosismo e que são paradoxais ocorrendo em menos de 1% com midazolam oral ou IV.<sup>4</sup>

##### 4.6.3 EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Podem ocorrer náuseas e vômitos em 2-3% dos doentes adultos que receberam o fármaco IV e de 4-8% em doentes pediátricos por via oral.<sup>4</sup>

##### 4.6.4 REACÇÕES DE SENSIBILIDADE

Foram referidos em menos de 1% dos doentes tratados com o fármaco e estas incluem reacções anafilactóides, urticária, rashes e prurido.<sup>4</sup>

#### 4.6.5 MUTAGENICIDADE E CARCINOGENESE

Não revelaram evidência de mutagenicidade nem de carcinogenicidade em experiências com midazolam tanto in vitro como in vivo.<sup>4</sup>

#### 4.6.6 GRAVIDEZ, FERTILIDADE E AMAMENTAÇÃO

Pode causar toxicidade fetal quando administrado a mulheres grávidas, com risco aumentado de malformações congénitas. Atravessa a placenta em seres humanos e é distribuído para o leite materno.<sup>4</sup>

#### 4.7 INTERACÇÕES COM OUTROS FÁRMACOS

O metabolismo de midazolam é mediado pelo citocromo P-450 e o CYP3A4 e a utilização concomitante com fármacos que inibem esta isoenzima, tais como anti-fúngicos azole (cetoconazol e itraconazol), inibidor da protease do VIH (ritonavir), agentes bloqueadores do canal de cálcio (diltiazem ou verapamil), antibióticos macrólidos (eritromicina) e cimetidina e ranitidina, podem resultar no aumento da concentração plasmática do midazolam com aumento do tempo da sedação.<sup>4</sup>

Pelo contrário, em combinação com fármacos como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital pode resultar numa diminuição da concentração plasmática de midazolam.<sup>4</sup>

A administração concomitante de sumo de toranja com midazolam por via oral tem demonstrado aumento da disponibilidade do fármaco, mas não parece influenciar o metabolismo quando usado IV. Isto parece resultar de uma inibição pré-hepática do citocromo P-450 por algum constituinte do sumo.<sup>1</sup>

#### 4.8 EFEITOS SECUNDÁRIOS

O efeito mais comum é a tontura, embora os doentes comentaram que tinham o prazer de desfrutar da sensação que produzira o midazolam e estavam dispostos a repetir este medicamento se tivessem que passar por outra intervenção.<sup>1</sup>



#### 4.9 PRECAUÇÕES

Deve ter-se um cuidado especial quando se administra midazolam a doentes com história de alergia ou hipersensibilidade às benzodiazepinas, insuficiência pulmonar aguda ou depressão respiratória.<sup>1</sup>

A dose de midazolam deve ser reduzida quando administrada concomitantemente com outros depressores do SNC, embora possa aumentar a duração do fármaco e causar sedação excessiva. Além disso, o doente deve ser acompanhado por um adulto e devem ser avisados de que durante 24 horas o doente não deve beber álcool ou participar em actividades perigosas que exijam atenção como máquinas de operação ou a condução de veículos.<sup>6</sup>

O midazolam oral é contra-indicado em doentes alérgicos a cerejas e com glaucoma agudo de ângulo fechado.<sup>4</sup>

#### 4.10 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

O midazolam é de duas a quatro vezes mais potente do que o diazepam. A sedação sem perda de consciência adequada por via intravenosa de midazolam deve ser sempre realizada por um ajuste gradual lento.<sup>4</sup>

A dose habitual de midazolam antes de cirurgia oral para controlar a ansiedade pré-operatória é de 7,5 mg. Luyk et al, 1991, citado por Malamed (1996) utilizando a mesma dose, evidenciou ser um ansiolítico significativo, com amnésia e preferências do fármaco por parte do doente.<sup>4</sup>

### V. DISCUSSÃO

Diferentes estudos referem-se ao midazolam como sendo um ansiolítico bastante utilizado em diferentes áreas médicas como a gastroenterologia, pediatria, ginecologia, cirurgia oral, entre outras, para a sedação consciente durante procedimentos curtos, premedicação e indução de anestesia geral; porque a sua vida média de eliminação é curta, com uma segurança e eficácia máximas.

Além disso, existem numerosos estudos comparando as vias oral e sublingual de administração do medicamento entre si ou com outros meios, tais como intranasal e intravenosa em crianças e adultos.<sup>2,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>

Tiek W et al, em 1997<sup>23</sup>, conduziram um estudo comparando os efeitos do sedativo midazolam sublingual com a via oral como pré-medicação uma hora antes da cirurgia. Tomaram como amostra a 50 doentes para cada via e utilizando a escala de Ramsay para 20, 30, 45 e 60 minutos de administração, demonstraram que a via sublingual foi mais rápida do que a via oral aos 30 e 60 minutos depois de administrado o fármaco. 72% dos doentes da via sublingual completaram a absorção do medicamento dentro dos 10 minutos depois de administrados.

Shanmugaavel AK et al em 2016<sup>2</sup> compararam a via intranasal e a via sublingual ao administrar midazolam em crianças para observar o comportamento e a ansiedade, e concluíram que ambas as vias eram igualmente eficazes na redução da ansiedade.

Pant D et al em 2014<sup>3</sup> compara o midazolam sublingual com a dexmedetomidina (hipnótico sedativo) sublingual como pré-medicação em crianças e concluiu que a via sublingual de dexmedetomidina era mais eficaz do que para o midazolam. CW Cheung et al, em 2007<sup>22</sup>, também em relação aos mesmos fármacos para sedação da cirurgia do 3º molar por via intravenosa e concluíram que ambos os fármacos produziam sedação comparável e que o midazolam foi associado a um período de amnésia maior.

Noutro estudo realizado por Kim BW et al em 2015<sup>16</sup> combinaram a dexmetomidina, cetamina e midazolam por via intravenosa para realizar uma reabilitação oral com sedação profunda num doente adulto com fobia e que apresenta abuso de fármacos. Esta combinação é útil em doentes com uma história de abuso de substâncias onde a administração de opióides pode ser contra-indicada.

No que diz respeito à via oral, existem numerosos estudos em crianças e adultos, uma vez que esta via é a mais popular em crianças devido às suas vantagens como gestão fácil, boa administração, boa eficácia e ampla margem de segurança.<sup>24,25,26</sup>

Gomes SH et al 2015 <sup>27</sup> relacionaram o midazolam por via oral com a redução dos níveis de cortisol durante a anestesia local em crianças, levando à conclusão de que este fármaco é capaz de controlar os níveis de cortisol salivar durante o tratamento sem correspondência com um melhor comportamento clínico.

Hanamoto H et al, 2016 <sup>28</sup> realizam um estudo em doentes com deficiências de aprendizagem para comparar a administração por via intramuscular ou oral nestes doentes como pré-medicação em atos dentários e concluíram que há uma melhor aceitação por via oral devido à resistência dos doentes para a punção venosa.

Um artigo que refere uma perturbação da função de equilíbrio para administrar flumazenil em grandes quantidades como antagonista do midazolam, mas pode ser devido à dificuldade em avaliar o nível de sedação e a realização do teste de junção de equilíbrio.<sup>29</sup>

Também Ayuse T. et al em 2015 <sup>30</sup>, relataram um caso de anafilaxia ao administrar midazolam intravenosamente antes da cirurgia oral num doente alérgico a múltiplos fármacos (antibióticos, meios de contraste). O procedimento realizou-se sob anestesia geral e, após a indução com midazolam intravenoso, apresentou hipotensão, edema e broncoconstrição. Isto ilustra o potencial para reacções anafilactóides com midazolam em doentes com história de alergia a múltiplos fármacos.

Chen Q et al 2015 <sup>31</sup> realiza uma revisão sistemática dos efeitos do midazolam em extracção de terceiros molares e os resultados foram os seguintes: um artigo que mostra que o propofol fornece ansiólise superior e mais rápido do que o midazolam. Quando comparado com o lorazepam e diazepam, o midazolam é mais seguro. Em dois artigos o midazolam foi utilizado na sedação intravenosa com outros fármacos e foi mais eficaz do que apenas o midazolam. A conclusão foi que o midazolam é mais eficaz no controlo da ansiedade durante a extracção dos terceiros molares e é mais seguro e pode ser utilizado com outros medicamentos para obter melhores efeitos sedativos, mas em doentes com disfunção respiratória devem ser monitorizados porque a sedação com varios fármacos tem mais risco.

## VI. CONCLUSÕES

1. O uso de ambos midazolam sublingual e oral é uma alternativa segura para qualquer procedimento odontológico em adultos e crianças, porque o seu início de ação é rápido, seguro e eficaz.
2. Quanto possíveis complicações podem ocorrer por vezes tonturas, dores de cabeça e sonolência, às vezes.
3. O midazolam é um ansiolítico que tem sido combinado com outros fármacos que provaram ser benéficos para todos os tipos de procedimentos dentários.
4. Antes de qualquer ato dentário, o midazolam tem sido administrado várias vias, via intravenosa, intranasal, intramuscular, bucal e sublingual, e com ótimos resultados.
5. Este benzodiazepínico é o fármaco ideal para qualquer prática odontológica devido ao seu curto tempo de ação e à sua eliminação rápida.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Malamed, Stanley F (1996). Sedación. Guía Práctica. 3º Edición en español. Mosby/Doyma Libros S.A. 1996 (pag. 7, 25, 101-129,139-145,357-403)
2. Shanmugaavel AK, Asokan S, Baby JJ, Priya G, Gnana Devi J. Comparison of Behavior and Dental Anxiety During Intranasal and Sublingual Midazolam Sedation – A Randomized Controlled Trial. J Clin Pediatr Dent. 2016 Winter; 40(1):81-7. Doi: 10.17796/1053-4628-40.1.81.
3. Pant D, Sethi N, Sood J. Comparison of sublingual midazolam and dexmedetomidine for premedication in children. Minerva Anesteiol. 2014 Feb; 80(2):167-75. Epub 2013 Jul 23.
4. Brunton L; Lazo J; Parker K; Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 12º Edición. McGraw-Hill. Interamericana. 2011 (pag 5, 361, 362, 457-479)
5. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. (EMA/CHMP/QWP/805880/2012).  
Disponível em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf)
6. Alomar, Muaed Jamal. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article) Saudi Pharmaceutical Journal 2014 April;22(2):83-94
7. Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Bixler EO, Vela- Bueno A, Fee EC. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. Clinical Pharmacology&therapeutics. April 1991. Vol 49, Number 4 (pag 468-476)
8. Donado M, Martínez JM (2013). Cirugía Bucal, Patología y técnica 4º Edición. Elsevier Masson 2014 (pag. 90, 91)
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G (2012).Farmacología. 7º Edición. Editorial Elsevier 2012. (pag. 497)

10. Lim TW, Thomas E, Choo SM. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth* 1997. Jul;44(7):723-6
11. Rodrigo MR, Cheung LK. Oral midazolam sedation in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1987. Jun 16;3: 333-7
12. O'Boyle CA, Harris D, Barry H, McCreary C, Bewley A, Fox E. Comparison of midazolam by mouth and diazepam I.V. in outpatient oral surgery. *Br J Anaesth* 1987 Jun 59:6 746-54
13. Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991 Oct 20:5 264-7.
14. Ettinger KS, Jacob AK, Viozzi CF, Van Ess JM, Fillmore WJ, Arce K. Does intravenous Midazolam dose influence the duration of recovery room stay following outpatient third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec; 73(12):2287-93. Doi: 10.1016/j.joms.2015.06.164.Epub 2015 Jun 25
15. Musani IE, Chandan NV. A comparison of the sedative effect of oral versus nasal midazolam combined with nitrous oxide in uncooperative children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015 Oct; 16(5):417-24.doi:10.1007/s40368-015-0187-7. Epub 2015 May 5.
16. Kim BW, Peskin RM. Dexmedetomidine, ketamine, and midazolam for oral rehabilitation: a case report. *Anesth Prog*. 2015 Spring;62(1):25-30.doi: 10.2344/0003-3006-62.1.25
17. Peretz B, Kharouba J, Somri M. A comparison of two different dosages of oral midazolam in the same pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. 2014 May-Jun; 36(3):228-32.
18. Yu C, Li S, Deng F, Yao Y, Qian L. Comparison of dexmedetomidine/fentanyl with midazolam/fentanyl combination for sedation and analgesia during tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sept;43(9):1148-53.doi:10.1016/j.ijom.2014.03.019.Epub 2014 May 1.

19. Tyagi P, Dixit U, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam. *J Clin Pediatr Dent.* 2012 Summer;36(4):383-8
20. Tyagi P, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam in the dental treatment of children. *J Clin Pediatr Dent.* 2013 Spring;37(3):301-5
21. Wakita R, Kohase H, Fukayama H. A comparison of dexmedetomidine sedation with and without midazolam for dental implant surgery. *Anesth Prog.* 2012 Summer;59(2):62-8. doi: 10.2344/11-11.1
22. Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, Wong GT, Ng KF, Irwin MG. A Comparison of dexmedetomidina and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia* 2007 Nov; 62(11):1132-8.
23. Tiek WL, Easaw T, Shu MC. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1997; 44:7 pp 723-726.
24. Kapur A, Jain K, Goyal A, Mahoney G. Oral Midazolam sedation for uncooperative children in outpatient paedodontics: Time for reappraisal. *SAAD Dig.* 2016 Jan; 32:14-6.
25. Xia B, Liu KY, Wang CL, Sun LJ, Ge LH. Clinical evaluation of oral midazolam sedation for dental treatment in children. *Beijing Da Xue Bao.* 2010 Feb 18; 42(1):78-81.
26. Kohjitani A, Higuchi H, Shimada M, Miyawadi T. Oral Midazolam for sedation in minor oral operations in children: a retrospective study. *British Journal Oral Maxillofacial Surgery.* 2008 Jun; 46(4):330-1. Epub 2007 Sept 7.
27. Gomes HS, Corrêa-Faria P, Silva TA, Paiva SM, Costa PS, Batista AC, Costa LR. Oral midazolam reduces cortisol levels during local anaesthesia in children: a randomised controlled trial. *Brazilian Oral Research.* 2015; 29(1):S1806-83242015000100305. Doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015. Vol29.0125. Epub 2015 Oct 9.

28. Hanamoto H, Boku A, Sugimura M, Oyamaguchi A, Inoue M, Niwa H. Premedication with midazolam in intellectually disabled dental patients: Intramuscular or oral administration? A retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Jul 1; 21 (4):e470-6.
29. Maeda S, Miyawaki T, Higuchi H, Shimada M. Effect of flumazenil on disturbance of equilibrium function induced by midazolam. *Anesth Prog* 2008 Fall; 55(3):73-7. Doi: 10.2344/0003-3006-55.3.73.
30. Ayuse T, Kurat S, Ayuse T. Anaphylactoid-like reaction to midazolam during oral and maxillofacial surgery. *Anesth Prog*, 2015 Summer, 62(2):64-5. Doi: 10.2344/0003-3006-62.1.64.
31. Qi Chen, Lufei Wang, Lina Ge, Yuan Gao, and Hang Wang. The Anxiolytic Effect of Midazolam in Third Molar Extraction: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0121410. Published online 2015 Apr 7. doi: 10.1371/journal.pone.0121410. PMID: PMC4388717
32. Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):428-36. doi: 10.1111/bcp.12731. Epub 2015 Sep 21.
33. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013 Summer;13(2):214-23.



## Relatório dos Estágios Clínicos

### Clínica Odontopediátrica III

<b>Data</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Ficha nº</b>	<b>Observações</b>
30/11/16	Selamento 1.6 e 2.6	5015/13	Operador
25/01/17	Restauração 5.4	5015/13	Operador
29/03/17	Restauração 8.5	511/17	Operador
24/05/17	Exodontia restos radiculares	350/17	Operador
14/06/17	Restauração 7.4	5015/13	Operador

### Clínica Conservadora III

<b>Data</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Ficha nº</b>	<b>Observações</b>
18/10/16	Endodontia 4.3	1134/16	Operador
08/11/16	Restauração 4.3	1134/16	Operador
03/01/17	Reco. c/ espigão	0267/14	Operador
24/01/17	Restauração 4.6 e 4.8	6298/04	Operador
07/03/17	Restauração 1.5	0608/08	Operador
28/03/17	Endodontia 2.7	809/11	Operador
29/05/17	Restauração 1.2, 1.3 e 1.4	674/17	Operador
13/06/17	Restauração 1.4	795/15	Operador

### Clínica de Reabilitação Oral III

<b>Data</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Ficha nº</b>	<b>Observações</b>
30/11/16	1ª consulta + impressões	1495/16	Operador

27/03/17	Impresões parcial superior	1115/15	Operador
29/03/17	Impresões com moldeira indiv.	1115/15	Operador
220/05/17	Prova dentes	2009/06	Operador

### Clínica Cirúrgica e Periodontal III

<b>Data</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Ficha nº</b>	<b>Observações</b>
26/09/16	Destartarização + Raspagem	797/16	Operador
29/09/16	Destartarização + Exo. 3.1	1174/16	Operador
20/10/16	Destartarização + Triagem	1290/16	Operador
07/11/16	Destartarização + Triagem	2696/15	Operador
02/12/16	Destartarização + Triagem	023/12	Operador
16/02/17	Exodontia 2.6	1115/15	Operador
06/03/17	Exodontia 1.6	1115/15	Operador
25/05/17	Exodontia 3.6	838/17	Operador
26/05/17	Exodontias 2.3 e 2.4	802/17	Operador

### Estágio em Clínica Geral Dentária

<b>Data</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Ficha nº</b>	<b>Observações</b>
28/11/16	Consulta + receita	1550/14	Operador
02/01/17	Destartarização	9908/04	Operador
27/01/17	Restauração 3.7	6298/04	Operador
04/07/17	Restauração 4.5	1032/17	Operador
06/07/17	Restauração 3.7	1003/17	Operador

18/07/17	Restauração 2.3	1072/04	Operador
24/07/17	Exodontias 1.7 e 1.8	0885/05	Operador
25/07/17	Exodontia 3.6	995/17	Operador

#### **Relatório do Estágio Clínica Hospitalar**

Do 03/07/17 ao 07/07/17 Hospital de Amarante

Do 17/07/17 ao 21/07/17 Hospital de Penafiel

Do 24/07/17 ao 28/07/17 Hospital de Amarante

#### **Relatório do Estágio Em Saúde Oral e Comunitária**

E.B. de Estação e E.B Mirante dos Sonhos