

« As vias de administração do Midazolam na sedação consciente em odontopediatria : Uma revisão sistemática »

Esther Thiebaut

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 23 de junho de 2021

Esther Thiebaut

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

« As vias de administração do Midazolam na sedação consciente em odontopediatria : Uma revisão sistemática »

Trabalho realizado sob a Orientação do Professor Dr. Rui Pinto e Co-orientador Dr. Pedro Magalhães.

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, 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.



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de variás pessoas.

Ao Professor Doutor Rui Pinto, orientador deste trabalho por todo o apoio e conhecimento transmitidos.

Obrigado ao Professor Pedro Magalhães, pelos seus conselhos e pela sua preciosa ajuda.

Agradeço a minha família, amigos, e ao meu namorado, que apoiaram e acreditaram em mim.

Resumo

Introdução: A ansiedade é um problema frequentemente encontrado pelo dentista, que pode levar a evitar os cuidados e a uma deterioração do estado oral. Assegurar um tratamento dentário sem dor é crucial para reduzir o medo, a ansiedade, e melhorar a aceitação de futuros procedimentos. O objetivo da pré-medicação é acalmar sem dificultar a vigilância da criança. O midazolam é a benzodiazepina mais utilizada na sedação consciente, na ansiólise e na amnésia anterógrada.

Objetivos : Analisar a melhor via de administração do midazolam na sedação consciente em odontopediatria.

Material e métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane Library. Os estudos incluídos na presente revisão sistemática integrativa, foram selecionados seguindo a estratégia PICOS. Foram encontrados 557 artigos, datados de 2011 até 2020. Após uma análise faseada foram selecionados 14 artigos para esta revisão.

Resultados/Discussão: Todos os artigos concluem que o midazolam diminui significativamente o nível de ansiedade nas crianças, e a frequência dos comportamentos de risco. As vias oral e intranasal são igualmente eficazes, e a via sub-lingual tem um alto grau de aceitação pelas crianças. A via intranasal apresenta um início de sedação mais rápido, uma sedação mais profunda com um tempo de recuperação mais rápido.

Conclusões: As vias oral e intranasal mostram resultados equivalentes. A via intranasal deve ser favorecida porque tem um início de acção mais rápido, cria uma sedação mais profunda, com um tempo de recuperação pós-operatória mais curto. Mas são necessárias mais investigações sobre casos com patologias associadas.

Palavras-chaves: midazolam ; conscious sedation ; route of administration ; paedodontics ; dental ; nitrous oxide.

Abstract

Introduction: Anxiety is a frequent problem in dentistry, leading to patients avoiding or delaying cares and to degradation of their oral health. Providing pain-free dental treatment is then crucial to reduce fear, anxiety, and to improve future therapy acceptance. Pre-medication aims to calm without hindering the child's vigilance. Thus, midazolam is the most commonly used benzodiazepine for conscious sedation, anxiolysis, and anterograde amnesia.

Objectives: Analyzing the best route of administration of midazolam in conscious sedation for pediatric dentistry.

Material and methods: A literature search was conducted in PubMed and Cochrane Library databases. Studies included in this integrative systematic review were selected following the PICOS strategy. 557 articles were found, published between 2011 and 2020. After a stepwise analysis, 14 articles were finally selected for this review.

Results/Discussion: All articles conclude that midazolam is significantly decreasing the level of anxiety among children and the frequency of risk behaviors. The oral and intranasal routes are equally effective, but the sub-lingual route has a higher acceptance rate among children whereas the intranasal route has a faster onset of sedation and a deeper sedation with a faster recovery time.

Conclusions: The oral and intranasal routes are showing equivalent results. Still, the intranasal route should be preferred due to faster onset of action, deeper sedation and a shorter postoperative recovery time. In order to draw accurate conclusions, deeper researches would be needed on children showing associated pathologies.

Keywords: midazolam ; conscious sedation ; route of administration ; paedodontics ; dental ; nitrous oxide.



ÍNDICE GERAL

1- Introdução.....	1
1.1- Medo dos cuidados dentários.....	1
1.2- Definição de medo/ansiedade/estresse.....	1
1.3- Premedicação.....	1
1.4- Sedação consciente.....	2
1.5- Midazolam.....	2
2- Objetivos.....	3
3- Material e Métodos.....	3
3.1- Protocolo e registo.....	3
3.2- Critérios de elegibilidade.....	3
3.3- Critérios de inclusão e exclusão.....	4
3.4- Fontes de informação.....	5
3.5- Seleção dos estudos.....	6
3.6- As principais escalas utilizadas nos artigos.....	7
4- Resultados.....	8
4.1- Seleção de estudos.....	8
4.2- Processo de coleta de dados.....	8
4.3- Lista dos dados.....	8
5- Discussão.....	14
6- Conclusões.....	17
7- Referências bibliográficas.....	18



Índice de tabelas

Tabela 1- Estratégia PICOS.....	4
Tabela 2- Critérios de inclusão e exclusão.....	4
Tabela 3- Estratégia de pesquisa.....	5
Tabela 4- Autores, desenho do estudo, objetivo, número de participantes, intervenção, resultados.....	9

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

OSUBRS = Ohio State University Behavioral Rating Scale

RSS = Ramsay Sedation Score

RASS = Richmond Agitação-Sedação Escala

ASA = Sociedade Americana de Anestesiologia

1- Introdução

1.1- Medo dos cuidados dentários

A sua etiologia é multifactorial, com uma dimensão cultural e colectiva pessoal, com factores psicológicos, sociais e familiares. Mas também factores relacionados com o ambiente do consultório e em particular com a imagem reflectida pelo dentista e com a experiência dolorosa que é muito importante para a criança. O medo da dor, é uma das principais razões para cancelar as consultas dentárias.

O dentista pediátrico deve fornecer um tratamento dentário eficaz, assegurando ao mesmo tempo uma atitude positiva e um ambiente de trabalho ótimo.

1.2- Definição de medo/ansiedade/stress

A gestão do comportamento da criança deve ser considerada como uma abordagem complementar ao tratamento, e não como uma opção.

A ansiedade pré-operatória e pós-operatória dos pacientes deve ser reduzida para facilitar a prestação do tratamento, desenvolver uma relação de confiança dentista-paciente, e aceitar tratamentos futuros ⁽¹⁾. Uma experiência dolorosa anterior, cria uma memória negativa associada ao medo e trauma psicológico, e esta experiência poderia exacerbar a sensação de dor.

O stress é uma resposta automática a uma situação problemática ou a uma situação vivida como tal. A "realidade subjetiva" entra em jogo, dependendo da forma como o indivíduo a percebe e experimenta. É necessário saber para interpretar corretamente uma situação.

1.3- Pré-medicação

Temos assistido, nos últimos anos, um ressurgimento da pre-medicação em crianças, devido em parte a novos desafios e motivações para prescrever que mudaram.

Reduzir as perturbações de comportamento nas crianças, melhorar o conforto físico e psicológico, reduzir as quantidades de anestésicos necessárias, reduzir a percepção da dor e prevenir certos efeitos secundários dos anestésicos ou do tratamento, é o que se pretende. Nas crianças, este tipo de prescrição é feito como último recurso quando todas as técnicas de comunicação, explicações e relaxamento falharam.

Estima-se que mais de 50% das crianças poderiam beneficiar de sedação mínima ou moderada ⁽²⁾. O objetivo é acalmar sem dificultar a vigilância da criança durante uma ação pontual relativamente rápida.

1.4- Sedação consciente

A sedação é o conjunto de ações terapêuticas (frequentemente farmacológicas) que levam a um estado de depressão do SNC, para limitar ou suprimir as reações neuroendócrinas durante uma agressão.

Existem 4 níveis de sedação: 1 = suave, 2 = moderada, 3 = profunda, 4 = anestesia geral.

Estes níveis representam um processo contínuo, dependendo da dosagem e do fármaco, e são geralmente avaliados com a escala de Ramsay.

A sedação consciente corresponde aos níveis 1 e 2, o paciente permanece consciente (comunica, responde, mantém os reflexos das vias aéreas superiores).

A sedação profunda é uma depressão de consciência que leva a uma ausência de resposta a simples estímulos/ordens físicas, mas pode responder a estímulos fortes/dores.

A anestesia geral é caracterizada por uma perda total de consciência, paralisia muscular, abolição dos reflexos, e amnésia.

Características do sedativo ideal: segurança, simplicidade, ação ótima, analgesia, amnésia, aceitação, compatibilidade, custo.

1.5- Midazolam

Benzodiazepina mais habitualmente utilizada, também para pré-medicação em pediatria. Depri-me áreas específicas do sistema nervoso central que controlam a dor e a ansiedade. Apresenta um início de ação rápido, curta duração e capacidade de proporcionar sedação e ansiólise e a amnésia anterógrada fiáveis. Tem também desvantagens, tais como sabor amargo, disfunção cognitiva, anomalias comportamentais, e depressão respiratória. A boa tolerância hemodinâmica desta molécula e a existência de um antagonista (flumazenil: ANEXATO®) tornam a sua utilização segura. Os seus efeitos mostram uma grande variabilidade interindividual. No entanto, o midazolam deve ser sempre administrado por um médico experimentado.

Em casos raros, ocorreram acontecimentos adversos graves, estas incluíram depressão respiratória, apneia, e paragem respiratória e/ou cardíaca. A administração não é recomendada em recém-nascidos e crianças com menos de 6 meses de idade. As vias mais comuns de administração de são intravenosas, intramuscular, oral, rectal e intranasal.

2- Objetivos

O objetivo da presente revisão sistemática integrativa é responder à seguinte questão orientadora: Qual é a melhor via de administração do midazolam na sedação consciente em odontopediatria?

Cada via de administração é caracterizada por um tempo de ação, uma duração da ação, uma sedação mais ou menos profunda, um tempo de recuperação, efeitos secundários e uma aceitação mais ou menos boa nos pacientes pediátricos.

Assim vamos tentar averiguar qual será a via e a dose que combinariam os melhores vantagens com um equilíbrio benefício/risco mais adequado e a melhor forma de o adaptar à gestão dos cuidados dentários em pacientes jovens.

3- Material e Métodos

3.1- Protocolo e registo

O protocolo de revisão utilizado foi o descrito nas recomendações PRISMA (PRISMA Statement), recorrendo à checklist PRISMA, disponível em <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist> e ao Fluxograma PRISMA disponível em <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>.

3.2- Critérios de elegibilidade

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática integrativa, foram selecionados de acordo com os seguintes critérios, seguindo a estratégia PICOS (PICOS Strategy):



Tabela 1- Estratégia PICOS

População	Crianças e adolescentes, máximo 18 anos.
Intervenção	Sedação consciente para tratamento dentário.
Comparação	Comparação de modelos pré e pós tratamento sedativo.
Resultados	Eficácia, em percentagem das diferentes vias de administração dos sedativos.
Desenho dos estudos	Estudos clínicos (RCT's), prospetivos e retrospectivos.

3.3- Critérios de inclusão e exclusão

Tabela 2- Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Artigos publicados entre 2011 e 2021	Artigos cujos resumos não se enquadram na temática desta dissertação
Artigos de língua inglesa, portuguesa ou francesa	Estudos não randomizados
Estudos realizados em sujeitos humanos	Artigos cuja leitura na íntegra não forneceu informações úteis
Acesso ao artigo completo	Duplicatas
Idade dos pacientes: entre 0 e 18 anos	1 grupo de pacientes recebe midazolam ao mínimo
Meta analyses + Systematic Review + Randomized Controlled Trial	
Escalas utilizadas: OSUBRS, Ramsay' Score, Critérios ASA, Richmond Agitação-Sedação Escala	

3.4- Fontes de informação

Estratégia de pesquisa:

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, com as palavras-chave: « *midazolam* », « *route of administration* » « *conscious sedation* », « *nitrous oxide* », « *paedodontics* », « *dental* ».

As estratégias de pesquisa detalhadas foram as seguintes :

#1 (midazolam) AND (conscious sedation)

#2 (midazolam) AND (nitrous oxide) AND (pedodontics)

#3 #1 AND (nitrous oxide)

#4 (midazolam) AND (route of administration) AND (pedodontics)

#5 #1 AND (route of administration)

Tabela 3- Estratégia de pesquisa

Base	Palavras Chaves	Artigos encontrados	Artigos selecionados
PUBMED	#1 (midazolam) AND (conscious sedation)	227	4
	#2 (midazolam) AND (nitrous oxide) AND (paedodontics)	1	1
	#3 (midazolam) AND (nitrous oxide) AND (conscious sedation)	14	1
	#4 (midazolam) AND (route of administration) AND (paedodontics)	15	4
	#5 (midazolam) AND (conscious sedation) AND (route of administration)	24	2
COCHRANE	(midazolam) AND (conscious sedation) AND (dental)	223	1
EMBASE	(midazolam) AND (conscious sedation) AND (dental)	53	1

3.5- Seleção dos estudos

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed e Cochrane Library procurando artigos do ano 2011 a 2021.

Foram aplicados filtros na pesquisa:

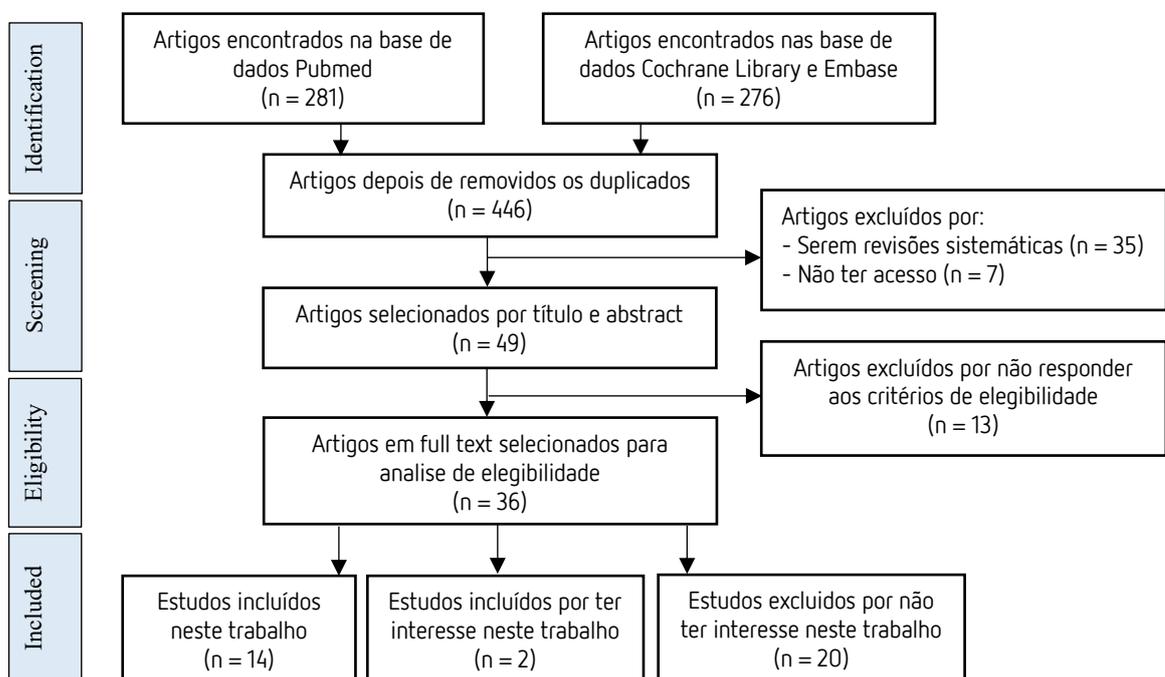
- Intervalo dos anos (2011 a 2021)
- Publicações em inglês, português, francês
- Eliminação dos artigos duplicados (que se encontravam em mais do que uma base de dados e repetidos, também, na mesma base de dados)
- De seguida, foram excluídas as revisões sistemáticas.

Este trabalho não constou com o auxílio de revisões sistemática, exceto as referencias (1) e (2) revisões sistemáticas que foram utilizadas, apenas, como exemplo na introdução, mas em nada contribuiu para contextualização ou fundamentação teórica deste trabalho.

A qualidade do estudo foi analisada nos restantes artigos, já em formato full-text, de modo a seleccionar os que melhor cumpriam o objetivo deste trabalho.

Os artigos que cumpriram os requisitos na etapa de análise da qualidade foram avaliados na íntegra, organizando-os em grupos por temas.

De seguida, foi elaborada uma tabela em que constam os nomes dos autores de cada estudo, o ano de publicação, o principal objetivo, o tipo de estudo e os principais resultados encontrados.



3.6- As principais escalas utilizadas nos artigos

OSUBRS: Escala observacional que fornece dados comportamentais dinâmicos durante a sessão, com quatro categorias comportamentais que vão desde a calma até à combativa com choro.

Critérios ASA (Physical Status Classification System):

O objetivo é avaliar e comunicar as co-morbididades médicas pré-anestésicas de um paciente. A atribuição de um nível de classificação do estado físico é baseada em múltiplos factores, para a previsão dos riscos peri-operatórios e elaboração de diretrizes para o clínico.

Classificação	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	ASA V	ASA VI
Definição	Doente normal saudável	Doente com doença sistémica ligeira	Doente com doença sistémica grave	Doente com doença sistémica grave que constitui uma ameaça constante à vida	Doente moribundo que não se espera que sobreviva sem a operação	Doente declarado em morte cerebral cujos órgãos estão a ser removidos para fins de doação

Ramsay Sedação Score (RSS):

O sistema pontua de 1 a 6:

- (1) Ansioso, agitado, inquieto
- (2) Cooperativo, orientado, tranquilo
- (3) Responde apenas a comandos
- (4) Reposta rápida a leve estímulo glabellar ou estímulo auditivo alto
- (5) Reposta lenta a leve estímulo glabellar ou estímulo auditivo alto
- (6) Não responde, sonolência sem qualquer reposta

Richmond Agitação-Sedação Escala (RASS):

Utilizada para avaliar visualmente o grau de sedação e agitação de um paciente. Usando três passos que determinam uma pontuação que vai de -5 (sem resposta a estimulação verbal/física) a +4 (violento, com risco para a equipa).

4- Resultados

4.1- Seleção de estudos

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 557 artigos.

Após a remoção dos duplicados, ficaram 446 artigos que após leitura dos títulos e resumos foram reduzidos a 49, dos quais 35 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (Tabela 1).

De seguida, os 14 artigos foram revistos para avaliar a qualidade e o desenho do estudo.

Uma avaliação detalhada de cada um dos artigos é apresentado nos parágrafos seguintes.

4.2- Processo de coleta dos dados

As seguintes informações foram retiradas a partir dos artigos selecionados: ano de publicação, nomes dos autores, desenho do estudo, número de participantes, tipo de intervenção e resultados obtidos.

4.3- Lista dos dados

Tabela 4- Autores, desenho do estudo, objetivo, número de participantes, intervenção e resultados.

Autores	Método/tipo de estudo	Participantes/população	Intervenção/objetivo	Principais resultados	Conclusões
(Bahetwar e al., 2011) (3)	Prospective Randomized Triple blind Clinical trial	Avaliar e comparar a eficácia e segurança da administração intranasal de midazolam (M), ketamina (K) e a sua combinação (MK) para produzir sedação moderada em pacientes pediátricos jovens e não cooperantes.	45 pacientes 2-6 anos ASA grau I	3 grupos randomizados: M = 0,3 mg/kg K = 6,0 mg/kg MK = 0,2 mg/kg Midazolam + 4 mg/kg Ketamina intranasais 3 sessões de tratamentos dentários para cada paciente, com medicação diferente: - Administração fármaco intranasal - Anestesia local (lidocaína 2% + 1/200000 Adrenalina) - Tratamento dentário - Área de repouso - Saída da criança quando todos os sinais vitais voltaram ao normal - Chamar os pais o dia seguinte	- Tempo de início de ação: M mais lento que K e MK - Tempo de recuperação: MK > K >> M - Profundidade da sedação: satisfatório para K - Sinais vitais: sem diferença (M = K = MK) - Saturação de oxigênio > 90% para M, K e MK - Eventos adversos: 3 vômitos com K, 1 com MK, mas tratamento já terminado - Taxa de sucesso global: K > MK > M - Utilização de imobilizações para completar o tratamento: M (13%) > MK (9%) > K (7%) - Tratamentos inacabados: M (18%) > ML (7%) > K (4%) - A associação de MK não oferece benefícios em comparação com a ketamina sozinha, mas é melhor do que a midazolam sozinha.
(Somri e al., 2012) (4)	Prospective Randomized Clinical trial	Comparar o efeito de 3 doses de midazolam oral na cooperação e comportamento das crianças durante o tratamento dentário, com comparação das taxas de sucesso, satisfação dos pais, e todos os efeitos adversos.	90 pacientes 3-10 anos	3 grupos randomizados: A = 0,5 mg/kg B = 0,75 mg/kg C = 1 mg/kg	- 0,75 mg/kg de midazolam oral é mais eficaz e com maiores índices de cooperação que 0,5mg/kg, e causa menos eventos adversos respiratórios do que os 1 mg/kg. - Doses > 0,75mg/kg devem ser administradas por um anestesista especialista - Aumento do tempo de sedação e nível de sedação proporcional ao aumento da dose. - Pais mais satisfeitos com doses mais elevadas.

<p>(Tyagi e al., 2012)</p> <p>(5)</p>	<p>Triple blind Randomized Clinical trial</p>	<p>Avaliar e comparar as alterações comportamentais e o efeito das técnicas sedativas em pacientes pediátricos usando Midazolam Oral, Midazolam Intravenoso e Diazepam Oral como agentes sedativos.</p>	<p>40 pacientes</p> <p>2-10 anos</p> <p>Com grau 1 de Frankle = definitivamente negativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Consulta para avaliar saúde geral - Medida dos sinais vitais registados - Consentimento informado: oral e escrito. - Atribuição aleatória dos pacientes: Grupo I = Oral midazolam (0,5mg/kg) Grupo II = Oral diazepam (0,5mg/kg) Grupo III = IV midazolam (0,06 mg/kg) Grupo IV = Placebo (15mL sumo) - Administração sedativo - Esperar 30min - Tratamento dentário - Saída do paciente quando responde aos critérios da AAPD - Chamada do paciente 7 dias depois <p>Avaliação do comportamento do paciente, monitorização contínua e questionário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente da via de administração, aumentou os comportamentos positivos e diminuiu os comportamentos negativos com midazolam - Melhor ansiólise com o midazolam do que o diazepam - Melhor ansiólise por via intravenosa do que por via oral. - Melhor aceitação do midazolam intravenoso
<p>(Chopra e al., 2013)</p> <p>(6)</p>	<p>Prospective Randomized Clinical Trial</p>	<p>Avaliar a aceitação de midazolam spray por via bucal em comparação com a via intranasal e comparar a eficácia de ambas as vias.</p>	<p>30 pacientes</p> <p>2-8 anos</p> <p>Escala de comportamento de Frankl de grau I ou II</p>	<p>Administração aleatória do spray midazolam através de vias vestibulares ou intranasais para as 2 consultas.</p> <p>Escala de Houpt foi registada para o comportamento dos pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Melhor aceitação por via bucal do que a via intranasal - Sem diferença estatisticamente significativa
<p>(Moreira e al., 2013)</p> <p>(7)</p>	<p>Prospective Clinical trial</p>	<p>Investigar a eficácia de uma combinação oral de midazolam-ketamina em comparação com a midazolam e um placebo, em crianças com menos de 3 anos de idade submetidas a tratamento dentário sob estabilização protectora.</p>	<p>41 pacientes</p> <p>Idade < 36 meses</p>	<p>3 grupos randomizados: A = Ketamina intranasal (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) e Midazolam (0,2 mg/kg, máximo 5,0 mg) B = Ketamina oral (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) e Midazolam (0,5 mg/kg, máximo 20 mg) C = Midazolam oral (1,0 mg/kg, máximo 20 mg) MK = Midazolam oral (0,5 mg/kg) e ketamina (3 mg / kg)¹⁴ MS = Midazolam oral a uma dose de 1,0 mg / kg⁸ PS = Placebo</p> <p>- Administração sedativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Promover a utilização de midazolam oral (0,5 mg/kg) associado com ketamina (3 mg/kg) para orientar o comportamento de crianças com menos de 3 anos submetidas a tratamento dentário. - Saturação de oxigénio > 90% em todos os casos - Comportamento homogéneo de crianças tratadas com MK: calma ou choro sem movimento. - Crianças mais agitadas com MS.

				<ul style="list-style-type: none"> - 20 min na área de repouso + monitorização continua - Anestesia local (2% de lidocaína com 1:100 000 epinefrina) - Tratamento dentário - Sala de recuperação - Chamar os pais para avaliação 	
(8)	(Surender e al., 2014) Prospective Randomized Controlled trial	Avaliar e comparar a eficácia e segurança do Intranasal (IN) dexmedetomidina, midazolam e Cetamina na produção de sedação moderada entre pacientes pediátricos não cooperantes.	84 pacientes 4-14 anos ASA grau I	<p>Todas as crianças foram distribuídos aleatoriamente para receber por via intranasal, um dos quatro grupos de droga:</p> <p>D1 = Dexmedetomidina 1µg/kg, D2 = Dexmedetomidina 1.5µg/kg M1 = Midazolam 0,2mg/kg K1 = Ketamina 5mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Início da sedação mais rápido com M1 e K1 em comparação com D1 e D2. - Taxa de sucesso mais elevada em D2 (85,7%) > D1 (81%) > K1 (66,7%) > M1 (61,9%), diferença não estatisticamente significativa. - D1, D2 e K1 produziram uma maior analgesia intra e pós-operatória em comparação com M1 - Sem efeitos adversos significativos
(9)	(Sunbul e al., 2014) Prospective Randomized Crossover Clinical Trial	Avaliar e comparar as diferenças comportamentais resultantes dos efeitos sedativos de atomizado bucal (transmucoso) e atomizado intranasal (parenteral) midazolam (0,3 mg/kg) como método para sedação de pacientes dentários pediátricos.	25 pacientes 36-72 meses 2 grupos, atribuídos aleatoriamente	<ul style="list-style-type: none"> - Consentimento dos pais - Sedação com bucal atomizado na primeira visita ou intranasal midazolam na segunda visita (0,3 mg/kg) - Avaliar o comportamento <p>Determinar a aceitação de drogas por cada via de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sem diferença estatisticamente significativa entre as duas vias - Duração de ação iguais - Melhor aceitação da via intranasal, e início de ação mais rápido - Diferenças de comportamento não significativas - Mais choro no grupo bucal
(10)	(Musani and Chandran, 2015) Prospective Randomized Clinical trial	Comparar uma combinação de midazolam oral e óxido nitroso oxigenado com uma combinação de midazolam intranasal e óxido nitroso oxigenado para uma maior eficácia, aceitabilidade do paciente e perfil de segurança no controlo do comportamento de crianças não cooperantes.	30 pacientes 4 – 10 anos	<p>Repartição aleatoria em 2 grupos:</p> <p>A = Midazolam oral (0,2mg/kg) + óxido nitroso B = Midazolam intranasal (0,1mg/kg) + Óxido nitroso</p> <p>Registos durante o tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escalas de aceitabilidade - Início da sedação - Aceitação da máscara nasal - Sedação - Comportamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Grau de aceitabilidade do midazolam: bom. - Início da sedação: mais rápida com via intranasal - Sem diferenças de eficácia para a aceitação da máscara nasal, nível de sedação, níveis de choro, movimentos e comportamento. - Todos os parâmetros: altamente satisfatórios.

				<ul style="list-style-type: none"> - Segurança - Vigilância 	<ul style="list-style-type: none"> - Recuperação mais rápida com via intranasal.
<p>(Eskandarian e al. 2015)</p> <p>(11)</p>	Prospective Clinical Trial	O efeito da pré-medicação de midazolam nasal na separação pais-filho e tempo de recuperação em procedimentos dentários sob anestesia geral	<p>60 pacientes</p> <p>2-4 anos</p> <p>Asa grau I e II</p>	<p>Pré-medicação 20 min antes anestesia geral com:</p> <p>Grupo A = 0,2 mg/kg de midazolam intranasal</p> <p>Grupo B = o mesmo volume de placebo intranasal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A pré-medicação nasal midazolam teve um efeito significativamente positivo na separação pais-filho - Não houve diferença significativa no tempo de recuperação.
<p>(A. K. Shanmugaavel e al., 2016)</p> <p>(12)</p>	Prospective Clinical trial	Avaliar os efeitos comportamentais e as mudanças no nível de ansiedade das crianças após sedação intranasal e sublingual de midazolam usando a escala de ansiedade clínica de Venham e o nível de cortisol salivar.	<p>40 pacientes</p> <p>3-7 anos</p> <p>Índice de Venham superior ou igual a 3.</p>	<p>2 grupos randomizados com midazolam 0,2mg/kg:</p> <p>A = intranasal spray (5mg/ml)</p> <p>B = sublingual spray (5mg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consentimento escrito dos pais/tutor legal. - Administrar o sedativo - Esperar 20 min - Anestesia local com gel tópico - Anestesia local (lidocaína 2% + 1:80 000 adrenalina) - Tratamento dentário em 20-30 minutos - Avaliação do comportamento com vídeos e diferentes métodos (dizer/mostrar/fazer, controlo de voz, restrições). Monitorização dos sinais vitais com a escala de Aldrette. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição significativa no nível de ansiedade com midazolam - Sem diferença significativa entre os grupos A e B. - Sem diferença nos níveis de cortisol salivar - Sem diferença entre os parâmetros fisiológicos e físicos - Melhor aceitação da via sublingual - Sedação mais profunda com a via intranasal - Ausência de efeitos secundários.
<p>(Peerbhay and Elsheikhomer, 2016)</p> <p>(13)</p>	Prospective Randomized Triple blind Clinical Trial	Comparar os tempos de eficácia e recuperação de 0,3 e 0,5 mg/kg de midazolam intranasal administrado com um dispositivo atomizador de mucosa numa clínica hospitalar pediátrica de emergência dentária.	<p>190 pacientes</p> <p>4-6 anos</p>	<p>2 grupos, atribuídos aleatoriamente:</p> <p>A = 0,5mg/kg Midazolam intranasal</p> <p>B = 0,3 mg/KG Midazolam intranasal</p> <p>Nível sedação = Escala de sedação de Wilson</p> <p>Nível de ansiedade e comportamento = Escala de Venham</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dose de 0,5 mg/kg: mais eficaz do qu'a dose de 0,3 mg/kg na redução da ansiedade. - Pulso e saturação de oxigénio: normais em 99% - Sensação de ardor com administração intranasal em 9% dos casos - O tempo de recuperação do grupo 0,5 mg/kg foi estatisticamente mais longo, mas não clinicamente significativo. - Tempo de procedimento quase igual

					- 0,3 ou 0,5 mg/kg de doses resultaram numa sedação segura e eficaz e recomendada
(Tsze e al., 2017) (14)	Prospective Randomized Clinical trial	Medir o volume ideal de administração intranasal (VOA) para conseguir uma sedação rápida e eficaz nas crianças.	99 pacientes 1-7 anos	- Randomizados em 3 grupos: 0,5mg/kg (max 10mg) de midazolam intranasal com 3 VOA diferentes (0,2 mL, 0,5 mL, e 1 mL) - Anestesia local com Lidocaína - Tratamento	- Tempo de início de sedação mais curto com VOA de 0,5 mL do que 1 mL, mas não clinicamente significativo - Resultados comparáveis e aceitáveis nos três grupos
(Sado-Filho e al., 2019) (15)	Randomized Blinded Controlled Clinical trial	Avaliar a eficácia da sedação intranasal com cetamina e midazolam como principal componente da abordagem de orientação comportamental para maior conforto e menor risco para o procedimento em crianças pequenas durante o tratamento dentário.	84 pacientes Idade: 3-7 anos ASA grau I ou II e ligeiro risco de obstrução das vias aéreas. Com pelo menos dois dentes cariados sem polpa a requerer restauração dentária.	3 grupos n = 23 KMIN = Ketamina intranasal (4,0 mg/kg) e midazolam 0,2 mg/kg KMO = Ketamina oral (4,0 mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg) MO = Midazolam oral (1 mg/kg) - Administrar por via oral o xarope e depois o sedativo ou placebo via intranasal. - Monitorização + inspeção visual - Tratamento dentário sob AL - Sala de recuperação - 24h depois, chamar os pais.	- Comportamento silencioso: KMIN = 50% KMO = 46,4% MO = 32,1% - Efeitos adversos: menores, ocorreram em 44,0%, e não diferiram entre grupos. - Três regimes proporcionaram sedação dentária moderada com pequenos eventos adversos - O benefício potencial da combinação ketamina e midazolam deve ser investigado em estudos com amostras maiores.
(Wang e al., 2020) (16)	Randomized Clinical Trial	Comparar os efeitos da dexmedetomidina intranasal pré-operatória e da midazolam oral na sedação pré-operatória e agitação pós-operatória em odontologia pediátrica	60 pacientes 3-6 anos ASA grau I	- Consentimento informado dos pais - Inclusão e exclusão de pacientes - 2 grupos (n=30) randomizados - Administração de sedativos (MID = 0,5mg/kg, DEX = 2µg/kg) 30 min antes da anestesia geral - Monitorização contínua - Anestesia geral e tratamento - Sala de recuperação	- 2 µg/kg de dexmedetomidina intranasal pré-operatória e 0,5 mg/kg de midazolam oral proporcionaram um nível satisfatório de sedação. - A maioria das crianças foi facilmente separada dos seus pais e apresentou uma boa cooperação - Menos agitação pós-operatória no grupo da dexmedetomidina do que no grupo da midazolam.

5- DISCUSSÃO

Todos os artigos concluem que o midazolam diminui significativamente o nível de ansiedade nas crianças, e a frequência dos comportamentos de risco durante os tratamentos.

Em primeiro lugar, são os níveis de aceitação de cada via de administração que variam entre os estudos. Alguns autores concordam em afirmar que as vias oral e intranasal são igualmente eficazes ^(5,6,9,12,16). Ambas as vias proporcionam uma melhor sedação, mais cooperação, diminuição de comportamentos negativos (choro, movimentos). Assim estes estudos concluem que a via sub-lingual é mais bem aceite pelas crianças ^(5,6,9,12,16). De acordo com alguns autores, foram observadas algumas variações: o início de sedação é mais rápido com a via intranasal ^(9,10), mas havia mais choros com a via oral ⁽⁹⁾. No estudo de Peerbhay e Elsheikhomer, a sensação de ardor foi observada em 9% dos pacientes com a via intranasal, provavelmente devido ao grande volume de administração, que pode ser evitado com boa postura, diminuindo o volume e aumentando a concentração de acordo com Bahetwar et al. ^(3,13).

A sedação mais profunda por via intranasal foi demonstrada por A. K. Shanmugaavel e al., com um tempo de recuperação mais rápido de acordo com Musani e Chandan ^(10,12).

Ao contrário do que se observa nos artigos mencionados acima, no estudo de Tyagi et al. a via intravenosa é mais bem aceite e produz melhor ansiólise do que a via oral, apesar da sua invasividade ⁽⁵⁾.

Alem disso, a associação de medicações pode modificar os efeitos farmacológicos, e os efeitos adversos de cada substância administrada simultaneamente. São geralmente previsíveis e podem ser utilizadas.

A dexmetomidina apresentaria melhores efeitos pós-operatórios (menos agitação) do que a midazolam ^(8,16). Surendar e al. mostram uma taxa de sucesso global mais elevada com este sedativo (85,5%), em comparação com 66% para a ketamina e 61,2% para o midazolam ⁽⁸⁾. Por outro lado, o início da acção da dexmetomidina é mais lento do que a midazolam e a ketamina.

Acresce que a ketamina e a dexmetomidina produzem melhor analgesia intra e pós-operatória seguido Surendar et al. e menos agitação pós-operatória de acordo com Wang

e al. ^(8,16). A saber que Tyagi e al. apresenta o diazepam como produzindo melhor ansiólise do que o midazolam ⁽⁵⁾.

Entretanto, dois autores colcluem que a combinação de midazolam e ketamina proporcionaria melhor sedação ^(7,15). São observados comportamentos mais calmos e silenciosos, especialmente com a via intranasal (50%), em comparação com a via oral (46%). Com 44% de efeitos secundários, independentemente da via de administração ^(7,15). Pelo contrário Bahetwar e al. concluem que esta combinação não oferece vantagens significativas apenas sobre o midazolam. Mas a taxa de sucesso global continua a ser melhor para a ketamina do que para a midazolam, apesar de um ligeiro aumento dos efeitos adversos, uma vez que não afectaram os tratamentos. Houve quase o dobro de tratamentos inacabados ou uso de contenções para permitir que o tratamento fosse concluído sem ketamina ⁽³⁾.

O tempo para o início da ação é mais curto com a ketamina, quer sozinha quer combinada com midazolam. Mas o tempo de recuperação é mais longo.

Naturalmente, a avaliação dos benefícios da combinação de ketamina e midazolam requer mais estudos, e em maior escala, porque os níveis de sedação são sistematicamente considerados suficientemente eficazes para os 3 sedativos comparados, sem destacar diferenças convincentes.

A eficácia da sedação varia obviamente de acordo com a dose escolhida, e o volume de administração (VA). Tsze e al. sublinham a dificuldade de escolher o volume de fármaco intranasal que influencia o tempo de latência entre a administração de sedativos e o início da sedação ⁽¹⁴⁾.

As diferenças em VA não têm um efeito significativo na qualidade da sedação induzida, que é satisfatória em cada caso estudado ⁽¹⁴⁾. Peerbhay e Elsheikhomer comparam duas doses de midazolam intranasal, e chega à conclusão de que o aumento da dose reduz proporcionalmente a ansiedade, mas aumenta consideravelmente o tempo de recuperação, sem alterar a duração do procedimento, nem a taxa de saturação de oxigénio ^(7,13).

Com ambas as doses, a sedação foi considerada aceitável e eficaz em emergências dentárias.

A escolha da dose está diretamente relacionada com o equilíbrio benefício-risco, e reavaliado de acordo com cada paciente e cada situação. A sedação gera frequentemente

efeitos adversos, geralmente leves (vómitos, tonturas, agitação, irritabilidade, alucinações, depressão respiratória ou cardiovascular). De facto, o aumento da dose cria uma sedação proporcionalmente mais profunda e prolongada, e mais efeitos secundários pós-operatórios, como demonstrado por Somri e al. ⁽⁴⁾.

Em suma, a dose de 0,75mg seria um bom compromisso, como sedação consciente eficaz e mais longa do que a dose convencional de 0,5mg/kg, mas sem os efeitos secundários presentes com a dose de 1mg/kg ⁽⁴⁾. Contudo, doses superiores a 0,75mg/kg devem ser administradas por anestesistas especializados.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Por exemplo o tamanho das amostras é determinado previamente, durante a análise dos dados. Mas é em geral o tamanho mínimo que é escolhido. Enquanto um tamanho de amostra maior permite resultados mais consistentes e representativos. Um tamanho de amostra maior evitaria talvez resultados "estatisticamente insignificantes" como em muitos artigos (Tabela 4). Assim, as crianças "em risco" são excluídas dos estudos, pelo que não há informações sobre a adaptação da dosagem para eles ou indicações sobre a gestão destes doentes (ex: alto risco de problemas respiratórios, obesidade, estridor, apneia do sono, deformidades maxilofaciais, história de dificuldades nas vias aéreas, problema mental, problemas gastrointestinais que podem afetar a absorção de drogas, anemia, recusa dos pais, falha de sedação consciente anterior) Foi difícil encontrar artigos que comparassem as diferentes vias de administração do midazolam sozinho. Algumas vias não estavam, por vezes, disponíveis nas doses desejadas. A maioria dos artigos utilizou outros sedativos, combinados ou não, que foram, portanto, incluídos na pesquisa para permitir a comparação.

A heterogeneidade dos estudos resulta em uma alta variabilidade dos resultados, seja devido à preparação dos fármacos, às diferentes escalas de medição de sedação utilizadas, as características dos doentes, e ausência de sistematização dos protocolos.

6- Conclusões

Independentemente da via de administração do midazolam, ele reduz significativamente a ansiedade em pacientes pediátricos.

As vias oral e intranasal mostram resultados equivalentes. No entanto, a via intranasal tem um início de ação mais rápido e cria uma sedação mais profunda, com um tempo de recuperação pós-operatória mais curto, pelo que deve ser favorecida. A dificuldade em escolher o volume é uma desvantagem menor porque não é realmente relevante do ponto de vista clínico.

A dose de midazolam a 0,75mg/kg seria mais adequada com uma relação benefício/risco favorável tendo em conta a qualidade da sedação e os raros efeitos adversos.

Mas os poucos estudos que comparam apenas as diferentes vias de administração do midazolam e incluindo amostras qualitativa e quantitativa não representativas, tornam as conclusões difíceis e provavelmente incompletas.



7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteiro J, Tanday A, Ashley PF, Parekh S, Alamri H. Interventions for increasing acceptance of local anaesthetic in children and adolescents having dental treatment. Cochrane Oral Health Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 27 de Fevereiro de 2020;
2. Manso MA, Guittet C, Vandenhende F, Granier L-A. Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: A systematic review. *Paediatr Anaesth*. Nov 2019;29(11):1094–106.
3. Bahetwar SK, Pandey RK, Saksena AK, Chandra G. A comparative evaluation of intranasal midazolam, ketamine and their combination for sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a triple blind randomized crossover trial. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;35(4):415–20.
4. Somri M, Parisinos CA, Kharouba J, Cherni N, Smidt A, Abu Ras Z, et al. Optimising the dose of oral midazolam sedation for dental procedures in children: a prospective, randomised, and controlled study. *Int J Paediatr Dent*. Julh 2012;22(4):271–9.
5. Tyagi P, Dixit U, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam. *J Clin Pediatr Dent*. 2012;36(4):383–8.
6. Chopra R, Mittal M, Bansal K, Chaudhuri P. Buccal midazolam spray as an alternative to intranasal route for conscious sedation in pediatric dentistry. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;38(2):171–3.
7. Moreira TA, Costa PS, Costa LR, Jesus-França CM, Antunes DE, Gomes HSO, et al. Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent*. Maio 2013;23(3):207–15.
8. Surendar MN, Pandey RK, Saksena AK, Kumar R, Chandra G. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study. *J Clin Pediatr Dent*. 2014;38(3):255–61.
9. Sunbul N, Delvi MB, Zahrani TA, Salama F. Buccal versus intranasal midazolam sedation for pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. Dez 2014;36(7):483–8.
10. 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 Off J Eur Acad Paediatr Dent*. Out de 2015;16(5):417–24.
11. Eskandarian T, Arabzade Moghadam S, Reza Ghaemi S, Bayani M. The effect of nasal midazolam premedication on parents-child separation and recovery time in dental procedures under general anaesthesia. *Eur J Paediatr Dent*. Jun 2015;16(2):135–8.
12. 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;40(1):81–7.
13. Peerbhay F, Elsheikhomer AM. Intranasal Midazolam Sedation in a Pediatric Emergency Dental Clinic. *Anesth Prog*. Fall de 2016;63(3):122–30.
14. Tsze DS, Ieni M, Fenster DB, Babineau J, Kriger J, Levin B, et al. Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. Maio 2017;69(5):600–9.
15. Sado-Filho J, Viana KA, Corrêa-Faria P, Costa LR, Costa PS. Randomized



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

clinical trial on the efficacy of intranasal or oral ketamine-midazolam combinations compared to oral midazolam for outpatient pediatric sedation. PloS One. 2019;14(3):e0213074.

16. Wang L, Huang L, Zhang T, Peng W. Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Dental Patients under General Anesthesia: A Randomised Clinical Trial. BioMed Res Int. 2020;2020:5142913.