

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**EFEITOS DA *PASSIFLORA INCARNATA* E DO MIDAZOLAM NO  
CONTROLE DA ANSIEDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS**

Aracaju

Fevereiro/2014

**LILIANE POCONÉ DANTAS**

**EFEITOS DA *PASSIFLORA INCARNATA* E DO MIDAZOLAM NO  
CONTROLE DA ANSIEDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liane Maciel de Almeida Souza

Aracaju

2014

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

D192e Dantas, Liliane Poconé  
Efeitos da *passiflora incarnata* e do midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inclusos / Liliane Poconé Dantas ; orientadora Liane Maciel de Almeida Souza. – Aracaju, 2014.  
77 f. : il.

Dissertação (mestrado em Odontologia)– Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Cirurgia bucal. 2. *Passiflora incarnata*. 3. Midazolam. 4. Ansiedade. I. Souza, Liane Maciel de Almeida, orient. II. Título.

CDU 616.314-089



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Ata da sessão de Defesa de Dissertação  
de Mestrado de **LILIANE POCONÉ DANTAS**.

Às oito horas do dia vinte e quatro de Fevereiro de dois mil e quartoze, realizou-se na sala 26 do NPGME ,no Campus da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, a sessão pública de defesa de dissertação de Mestrado em Odontologia de **LILIANE POCONÉ DANTAS** sob o título: “**EFEITOS DA PASSIFLORA INCARNATA E DO MIDAZOLAM NO CONTROLE DA ANSIEDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS**” presidida pelo Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Liane Maciel de Almeida Souza, na qualidade de orientadora, que por sua vez passou a palavra à candidata para proceder a apresentação do seu trabalho. Logo após, a primeiro examinador, Prof. Dr. Paulo Almeida Junior, arguiu o candidato que teve igual período para defesa. O mesmo aconteceu com a segundo a examinadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Silveira Paixão. Em seguida, o Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Liane Maciel de Almeida Souza, orientadora da candidata, teceu comentários sobre o trabalho apresentado. Encerrada esta etapa, os presentes retiraram-se do recinto, permanecendo apenas a banca examinadora para avaliação. Após esta, a banca decidiu considerar a candidata **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, a presente ata foi lavrada e, depois de lida e aprovada, será assinada pela banca examinadora e pela mestrandona.

Aracaju, 24 de Fevereiro de 2014

*Liane Maciel de Almeida Souza*  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Liane Maciel de Almeida Souza  
Orientadora

*Paulo Almeida Junior*  
Prof. Dr. Paulo Almeida Junior  
1<sup>a</sup> Examinador (UNIT)

*Mônica Silveira Paixão*  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Mônica Silveira Paixão  
2<sup>a</sup> Examinador (UFS)

*Liliane Poconé Dantas*  
Liliane Poconé Dantas  
Mestranda

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a meus pais, Célia e Marcolino,  
e a meu marido, Artur.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, por iluminar o meu caminho até aqui. Sei que Ele sempre está comigo, guiando meus passos.

A meus pais, Marcolino e Célia, pelo estímulo à busca pelo conhecimento desde cedo, pelo apoio, carinho e educação transmitidos.

A meu esposo, Artur, que me incentivou a pleitear uma vaga no mestrado e me ajudou durante o curso. Sempre ao meu lado me apoiando nos momentos difíceis. Muito obrigada pelo companheirismo. Te amo muito!

A meus irmãos, Leila e Marcelo, pela compreensão nos momentos de ausência durante esses dois anos e por sempre estarem torcendo por mim.

A minha orientadora, Profª Liane, pela disponibilidade, sempre respondendo rápido às minhas dúvidas, pelas cobranças e por todo o incentivo desde a elaboração do projeto, realização da pesquisa, até a qualificação e defesa.

Aos colegas do curso, em especial, Breno, Diego, Gabriela, Michelle e Vanessa, pela companhia, conversas e reuniões. Não vou esquecer essa turminha.

Aos funcionários do Departamento de Odontologia (DOD), em especial, Vandeleide e Kátia, pela ajuda na realização da pesquisa.

Aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

Aos professores do PRODONTO, que tiveram coragem de criar o Mestrado em Odontologia da UFS. Sinto-me orgulhosa de participar da primeira turma.

Muito obrigada!

## RESUMO

A ansiedade dos pacientes é uma constante nos consultórios odontológicos, desde os procedimentos mais rotineiros aos mais invasivos, como as cirurgias. O objetivo dessa pesquisa foi comparar o efeito da *Passiflora incarnata* com o do Midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos. Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado, envolvendo uma amostra de 40 voluntários, após diagnóstico e indicação para exodontia bilateral dos terceiros molares mandibulares inclusos, assintomáticos e em posições e dificuldades cirúrgicas similares. Foi administrado *Passiflora incarnata* 260 mg ou Midazolam 15 mg, por via oral, 30 minutos antes do início do procedimento cirúrgico, de forma aleatória e cruzada. Em ambos os casos, para prevenção da hiperalgesia e o controle do edema foi administrado uma única dose de dexametasona 8 mg intramuscular, 30 minutos antes da cirurgia. A avaliação do grau de ansiedade dos sujeitos da amostra foi feita por meio de questionários e de parâmetros físicos, como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e teor de saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), sendo delineada em três fases distintas: Fase I (basal); Fase II (dia da intervenção) e Fase III (consulta de retorno). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos sobre a PA, FC e SpO<sub>2</sub> considerando cada tempo independentemente. Mais de 70% dos voluntários respondeu se sentir tranquilo ou um pouco ansioso, tanto quando realizou a cirurgia com a *Passiflora* quanto com o Midazolam. Quando foi utilizado Midazolam, 20% dos indivíduos relataram não se lembrar de absolutamente nada, enquanto que a *Passiflora* mostrou pouca ou nenhuma capacidade de interferir com a memória do indivíduo. Dentre os efeitos adversos, a sonolência foi o efeito mais relatado para os dois protocolos, 82,5% quando administrado Midazolam e 50% com a *Passiflora*. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos em relação a esses efeitos. Concluiu-se que a *Passiflora incarnata* apresentou um efeito ansiolítico similar ao Midazolam, sendo segura e eficaz na sedação consciente de pacientes adultos submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos.

Descritores: *Passiflora incarnata*; Midazolam; Ansiedade; Cirurgia bucal.

## ABSTRACT

Anxiety symptoms are frequently observed at the dental office, from the simpler to more invasive procedures, such as surgery. The aim of this research was to compare the *Passiflora incarnata* and the midazolam effects for the anxiety control in patients undergoing to mandibular third molars extraction. 40 volunteers underwent a bilateral extraction of mandibular third molars in a clinical trial, randomized, controlled, double-blind and crossover. All dental units were asymptomatic, at similar positions and surgical levels. *Passiflora incarnata* 260 mg or Midazolam 15 mg were orally administered, 30 minutes before surgery. In both cases was administered a single intramuscular dose of dexamethasone 8 mg, 30 minutes before surgery as a prevention of hyperalgesia and edema control. The anxiety level evaluation was made by using questionnaires and physical parameters (heart rate (HR), blood pressure (BP) and the oxygen saturation level (SpO<sub>2</sub>)). It was classified at three distinct phases: Phase I (baseline), Phase II (surgical intervention) and Phase III (return consultation). There were no significant differences between the protocols on BP, HR and SpO<sub>2</sub> considering each procedure independently. Over 70 % of volunteers responded feel quiet or a little anxious, with both medications. With Midazolam, 20% of subjects reported not remember anything at all, while the *Passiflora* showed little or no ability to interfere in memory at all. Among the adverse effects, somnolence was the most commonly reported effect for the two protocols, 82.5% when administered Midazolam and 50% with *Passiflora*. However, there was no significant statistically differences between protocols for these effects. So the *Passiflora incarnata* showed a similar anxiolytic effect to midazolam, being safe and effective conscious sedation in adult patients underwent extraction of mandibular third molars.

Keywords: *Passiflora incarnata*; Midazolam; Anxiety; Surgery oral.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Média ( $\pm$ erro padrão) da pressão arterial sistólica e diastólica de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado. Letras distintas significam diferenças estatisticamente significantes entre os períodos, considerando um mesmo protocolo.....	37
Figura 2. Média ( $\pm$ erro padrão) da frequência cardíaca de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado. Letras distintas significam diferenças estatisticamente significantes entre os períodos, considerando um mesmo protocolo.....	38
Figura 3. Média ( $\pm$ erro padrão) da SpO <sub>2</sub> de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado.....	39
Figura 4. Número absoluto de indivíduos que apresentaram ansiedade de acordo com cada tempo observado e com o protocolo empregado.....	43

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Influência dos gêneros no nível de ansiedade dos voluntários.....	35
Tabela 2. Efeito da idade no grau de ansiedade.....	35
Tabela 3: Perfil de ansiedade dos sujeitos antes das cirurgias.....	36
Tabela 4: Distribuição relativa de diversos aspectos avaliados pelo pesquisador e pelo operador.....	40
Tabela 5: Proporção relativa das respostas à pergunta “Como se sentiu durante o dia a cirurgia?” .....	41
Tabela 6: Interferência do medicamento na memória dos pacientes.....	41
Tabela 7: Efeitos adversos relatados pelos voluntários para cada protocolo.....	42
Tabela 8: Preferência relativa dos sujeitos pelos protocolos.....	43

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

EAD	Escala de ansiedade dental
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEG	Eletroencefalograma
FC	Frequência cardíaca
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IV	Intravenosa
LCE	Labirinto em cruz elevado
MAO	Monoaminoxidase
N <sub>2</sub> O	Óxido nitroso
PA	Pressão arterial
SpO <sub>2</sub>	Saturação parcial de oxigênio

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>3</b>
2.1 ANSIEDADE	3
2.2 FITOTERÁPICOS	6
2.2.1 <i>Passiflora incarnata</i>	7
2.2.1.1 Identificação	8
2.2.1.2 Padronização	8
2.2.1.3 Composição	9
2.2.1.4 Mecanismo de ação	11
2.2.1.5 Atividade ansiolítica	12
2.2.1.6 Ensaio clínico randomizado	13
2.2.1.7 Ensaio clínico não-randomizado aberto	15
2.2.1.8 Estudo observacional	16
2.2.2 Revisão sistemática	16
2.3 MIDAZOLAM	20
<b>3 PROPOSIÇÃO</b>	<b>29</b>
<b>4 METODOLOGIA</b>	<b>30</b>
4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA	30
4.2 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	30
4.3 AMOSTRA	30
4.4 COLETA DE DADOS	30
4.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	31
4.5.1 Tratamentos farmacológicos	31
4.5.2 Antissepsia e anestesia local	31
4.5.3 Procedimento cirúrgico propriamente dito	32
4.6 MÉTODOS DE ESTUDO	32
4.6.1 Avaliação do grau de ansiedade	32
4.6.2 Avaliação da incidência dos efeitos colaterais da medicação empregada	34
4.6.3 Tratamento estatístico dos dados	34
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>35</b>

<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE 1</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE 2</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE 3</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE 4</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE 5</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>64</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A ansiedade pode ser identificada na maioria dos pacientes que procuram atendimento odontológico, tanto pela observação de seu comportamento quanto pelo reconhecimento de sinais como a dilatação da pupila, palidez, transpiração excessiva, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, tremores, tonturas, boca seca, fraqueza, dificuldade respiratória.

Corah (1969) propôs um simples questionário para ser aplicado na consulta odontológica inicial, que permite avaliar o grau de ansiedade do paciente ao tratamento proposto. A “Escala de Ansiedade Dental” ou simplesmente Escala de Corah, como ficou conhecida, é até hoje bastante empregada por clínicos e pesquisadores. O questionário é composto por quatro perguntas, cada uma com cinco alternativas de resposta, tendo escores variando de 4 a 20, classificados como: muito pouco ansioso (até 5); levemente ansioso (6-10); moderadamente ansioso (11-15); e extremamente ansioso (16-20).

Ansiedade dental no pré-operatório é um grande indicador de dor experimentada pelos pacientes durante os tratamentos odontológicos de rotina, existe uma forte relação dose-resposta entre o aumento dos níveis de ansiedade dental e a experiência de dor (TICKLE *et al.*, 2012).

Para o controle da ansiedade podem ser aplicados métodos farmacológicos e não farmacológicos. Dentre os métodos não farmacológicos, existem técnicas de manejo comportamental, em que o cirurgião-dentista conforta e orienta sobre os procedimentos que serão realizados. Entretanto, algumas vezes essas manobras não são suficientes para controlar a ansiedade, então está indicado o uso dos métodos farmacológicos, como sedação inalatória com óxido nitroso ( $N_2O$ ) ou sedação oral com benzodiazepínicos.

Pela necessidade da realização de um curso de habilitação e pelo alto custo dos equipamentos a sedação com  $N_2O$  não é muito popular no Brasil, sendo mais utilizada a sedação oral com o grupo dos benzodiazepínicos (LORENZ *et al.*, 2009). Dentre os benzodiazepínicos, o ansiolítico de escolha para sedação na realização de tratamento odontológico é o midazolam.

A sedação é usada para a redução da ansiedade, irritabilidade ou agitação, pela administração de sedativos para facilitar a realização do procedimento odontológico planejado. O objetivo é permitir que o dentista possa trabalhar da forma mais eficaz e ajudar o paciente a tornar-se o mais relaxado e confortável possível (OGLE & HERTZ, 2012).

Os benzodiazepínicos, por via oral, apresentam grande margem de segurança clínica e facilidade de administração. Apesar de sua baixa toxicidade, os benzodiazepínicos podem apresentar reações adversas como exantema cutâneo, náuseas ou cefaléia, potencializar o efeito do álcool etílico e promover o chamado efeito paradoxal (excitação ao invés da sedação esperada). Além disso, a sedação com os benzodiazepínicos exige que os pacientes venham acompanhados às consultas, com a recomendação adicional de não dirigirem veículos ou operarem máquinas perigosas durante a vigência de seus efeitos farmacológicos (RANALI *et al.*, 2005).

Ao longo das últimas décadas, medicamentos complementares e alternativos têm cada vez mais ocupado uma parte dos tratamentos. A fitoterapia está entre a terapia complementar mais popular, sendo depressão e ansiedade indicações importantes para seu uso. Com o aumento do custo de medicamentos de prescrição e sua produção de efeitos colaterais indesejados, os pacientes estão explorando ervas e outros remédios naturais para o manejo e tratamento de condições psicológicas. Não é surpreendente que haja um interesse universal em encontrar um tratamento eficaz com ansiolítico natural, tendo um menor risco de efeitos adversos ou dependência (ERNST, 2007; LAKHAN & VIEIRA, 2010).

*Passiflora incarnata*, planta pertencente à família Passifloraceae, vulgarmente conhecida como maracujá, é uma planta difundida em áreas tropicais ao redor do mundo que é usada na medicina tradicional para o tratamento de ansiedade, nervosismo e neuralgia. Há cerca de 400 espécies do gênero Passiflora, algumas conhecidas por suas flores e outras pelo seu fruto comestível. No entanto, *P. incarnata* é a espécie oficial que está incluída em diversas farmacopeias (BRASSEUR & ANGENOT, 1984).

Apesar de a *Passiflora incarnata* ser uma planta que é tradicionalmente usada como ansiolítico e sedativo leve em todo o mundo, existe uma escassez de ensaios clínicos randomizados para comprovar essa atividade. Apenas dois estudos avaliaram seu efeito ansiolítico quando utilizada pré-operativamente, Movafegh *et al.* (2008) antes da anestesia geral e Aslanargun *et al.* (2012) antes da anestesia espinhal. Entretanto, não há dados sobre a administração oral pré-operatória de *Passiflora incarnata* para redução da ansiedade antes da exodontia de terceiros molares inclusos, o que justifica a realização deste estudo. Assim, este trabalho de pesquisa teve como objetivo comparar o efeito da *Passiflora incarnata* com o do Midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ANSIEDADE

Medo e ansiedade são sentimentos comuns em pacientes que necessitam de tratamento odontológico, representando uma barreira ao atendimento adequado do profissional. O medo é uma emoção primitiva, básica ligada à resposta de luta ou fuga, ativada em resposta a uma ameaça iminente e específica; ansiedade é uma resposta condicionada caracterizada por antecipação ou se preocupar com uma possível ameaça futura (GORDON *et al.*, 2013).

Quando o sentimento de ansiedade ou medo ocorre diante da perspectiva do tratamento odontológico, este tem sido denominado de ansiedade odontológica, cuja intensidade varia de um paciente para outro ou até no mesmo paciente, em função do tipo de procedimento. A ansiedade odontológica é reconhecida como uma das maiores barreiras ao atendimento daqueles que necessitam da visita ao dentista (MEDEIROS, *et al.* 2013). Apesar disso, a literatura mostra-se muito carente a respeito da ansiedade odontológica na população brasileira.

Rosa e Ferreira (1997) analisaram o nível e a prevalência da ansiedade odontológica, bem como algumas características dos indivíduos ansiosos. Foram avaliados, por meio de questionário, 592 indivíduos escolhidos aleatoriamente, que responderam a um questionário contendo a escala de ansiedade dental (EAD) e questões a respeito de aspectos socioeconômicos e do comportamento deles frente ao tratamento odontológico. O escore médio da EAD para a amostra foi 10,6, sendo 10,8 para as mulheres e 10,1 para os homens. Indivíduos com escores de EAD maior ou igual a 15 foram considerados ansiosos, sendo a prevalência na amostra de 15%. A comparação entre indivíduos normais e ansiosos mostrou não haver diferença na distribuição deles, relacionada à escolaridade e renda familiar mensal; entretanto, os indivíduos ansiosos mais frequentemente evitam o tratamento odontológico, quer seja faltando às consultas ou procurando o cirurgião-dentista após períodos de tempos mais longos.

O estudo de Maniglia-Ferreira *et al.* (2004) avaliou a ansiedade expressada entre pacientes selecionados aleatoriamente, que estavam sendo submetidos ao tratamento odontológico na Clínica Integrada da Universidade de Fortaleza/Ceará. Foram respeitados os parâmetros sociais e a história dental pregressa. Trezentos pacientes (150 homens e 150

mulheres) responderam a um questionário contendo a Escala de Ansiedade Dental (EAD) e questões de aspectos socioeconômicos e do comportamento deles frente ao tratamento odontológico. A partir dos resultados obtidos o escore médio da EAD para a amostra foi de  $11,65 \pm 0,15$ , sendo  $11,8 \pm 0,21$  para as mulheres e  $11,5 \pm 0,21$  para os homens. Indivíduos com escores de EAD maior ou igual a 15 foram considerados ansiosos, sendo a prevalência na amostra de 18%. Os autores concluíram que, a comparação entre indivíduos normais e ansiosos mostrou não haver diferença na distribuição deles relacionada à escolaridade e renda familiar. Entretanto, os indivíduos ansiosos mais frequentemente evitam o tratamento odontológico, quer seja faltando às consultas ou procurando o cirurgião-dentista após períodos de tempo mais longos.

Chaves *et al.* (2006) estimaram a prevalência de ansiedade ao tratamento odontológico entre pacientes da Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP. A amostra foi composta por 60 pacientes, sendo 28 do gênero masculino e 32 do gênero feminino, tomados de forma não probabilística. Utilizou-se um formulário com questões para avaliação da ansiedade segundo a escala proposta por Corah. A prevalência de ansiedade foi observada em 95% dos pacientes, tendo a maioria (53,3%) apresentado nível moderado, 25,0% ansiedade baixa e 16,7% exacerbada; verificou-se associação significativa entre ansiedade e sexo e não-significativa para idade, renda e nível de instrução. Entre os procedimentos que mais incomodaram os pacientes estão os que envolvem “motor de alta rotação” e “cirurgia”, correspondendo a 21,7% em cada situação. Concluiu-se que, a prevalência de ansiedade ao tratamento odontológico foi de 95%, com predomínio do gênero feminino e que, entre pacientes ansiosos, o retorno ao consultório ocorreu por motivo de dor (40%).

Hu *et al.* (2007) exploraram as propriedades psicométricas da versão em português da Escala de Ansiedade Dental de Corah (EAD), um instrumento concebido para avaliar as manifestações de ansiedade dental. A EAD foi traduzida para várias línguas, mas nenhuma adaptação e análise de confiabilidade da versão em Português da escala haviam sido realizadas. O instrumento mostrou ter boa consistência interna e confiabilidade teste-reteste. Além disso, observou-se que as mulheres são mais ansiosas durante as rotinas de tratamento odontológico em relação aos homens. Os resultados sugerem que a versão em Português da EAD é um instrumento confiável para avaliar as características de ansiedade dental em adultos, e pode ser usada tanto para fins clínicos como de pesquisa.

No trabalho de Carvalho *et al.* (2012) buscou-se conhecer a prevalência e os fatores preditores da ansiedade dental em brasileiros. Foi realizado um estudo de corte transversal, utilizando-se a escala de ansiedade de Corah para avaliar 3000 pacientes. Os resultados demonstram que 2 em cada 8 brasileiros avaliados apresentaram moderada ou severa ansiedade frente ao atendimento odontológico, verificando-se que a probabilidade de um paciente da população da qual a amostra foi extraída apresentar ansiedade é mais elevada se: for mulher, da faixa etária superior a 20 anos, se não possuir acesso a internet e/ou jornais, se tiver baixa frequência de higiene oral, se a visita dental for motivada por busca de tratamento curativo, por dor ou outro problema, ao invés de um check-up, e experiência de odontalgia. Concluíram que, além da falta de recursos econômicos, o descaso com a saúde bucal, o gênero e a idade podem aumentar o grau de ansiedade.

O estudo de Costa *et al.* (2012) teve por objetivo avaliar a ansiedade de pacientes submetidos à exodontia na Clínica Odontológica da UEM, por meio da EAD, bem como considerar a influência desta sobre os seus sinais vitais – temperatura, pulso e pressão arterial sistólica e diastólica – nos diferentes momentos do atendimento: pré, trans e pós-operatório. A amostra foi composta por 41 pacientes, com idade média de 31,07 anos, sendo 26 do gênero feminino e 15 do gênero masculino. Quanto aos níveis de ansiedade, 22% foram classificados como nulo, 34% baixo, 44% moderado e ausência de indivíduos com indicador de ansiedade exacerbada. Avaliando-se a pontuação na EAD segundo o gênero, o feminino apresentou média de 9,23 pontos contra 7,2 pontos para o gênero masculino. Detectou-se que a pressão arterial sistólica nos pacientes com ansiedade moderada, no pré-operatório, foi a única variável que diferiu de forma estatisticamente significante entre as fases do atendimento, apresentando valor menor em relação às outras fases. Concluíram que, há influência da ansiedade na situação fisiológica do paciente odontológico cirúrgico.

Campos *et al.* (2013) visaram identificar a prevalência e os efeitos das características sócio-demográficas de ansiedade dental, em uma amostra de 212 adultos. A prevalência de ansiedade foi estimada, através da Escala de ansiedade dental, e os efeitos de variáveis sócio-demográficas sobre a ansiedade foram avaliados. A idade média dos participantes foi de 33,5 (DP = 15,6) anos, e 62,3% eram do sexo feminino. Um total de 47,6 % dos participantes apresentaram baixos níveis de ansiedade, 32,5% níveis moderados, e 12,3% níveis extremos. Houve um efeito não-significativo do sexo, idade e educação sobre os níveis de ansiedade da amostra. Concluiu-se que, a ansiedade foi altamente prevalente e não houve efeito significativo das variáveis demográficas sobre a ansiedade.

Medeiros *et al.* (2013) avaliaram o grau de ansiedade pré-operatória dos pacientes submetidos a cirurgias orais, identificando qual procedimento e o momento cirúrgico causa mais ansiedade nos pacientes. Foram selecionados, aleatoriamente, 200 pacientes que iriam se submeter a cirurgias bucais nos ambulatórios do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe. No dia da cirurgia, os pacientes respondiam à EAD, tendo sido avaliadas a frequência cardíaca e a pressão arterial sanguínea, considerados dados basais dos parâmetros físicos empregados para a avaliação da ansiedade pré-operatória. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos em relação à ansiedade. A anestesia foi o momento que produziu maior ansiedade em relação aos demais momentos. Concluíram que a ansiedade teve influência no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, tornando-se importante o seu controle pelo cirurgião-dentista para evitar complicações no decorrer da cirurgia.

Pupim *et al.* (2013), com o objetivo de comparar a precisão de um oxímetro de pulso digital portátil com um oxímetro de pulso hospitalar, selecionaram 55 pacientes adultos, de ambos os sexos, do Hospital Santa Casa de Maringá/Brasil. Cada paciente recebeu o oxímetro de pulso portátil no dedo médio da mão esquerda e o oxímetro hospitalar sobre o dedo indicador da mesma mão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas obtidas pelos dispositivos utilizados. Concluíram que, o oxímetro de pulso digital portátil tem precisão semelhante ao oxímetro hospitalar convencional, podendo ser utilizado em tratamentos odontológicos para monitorar a saturação periférica de oxigênio.

## 2.2 FITOTERÁPICOS

Fitoterápicos têm sido amplamente utilizados e geralmente aceitos como tratamentos estabelecidos para distúrbios depressivos, levando à investigação de sua potencial eficácia no tratamento de várias perturbações da ansiedade (KINRYS *et al.*, 2009).

O interesse em remédios alternativos e complementares para o tratamento de ansiedade está aumentando, devido, principalmente, ao custo reduzido e menor incidência de efeitos colaterais. Na última década, vários estudos têm sido realizados para avaliar a segurança, eficácia e tolerabilidade de remédios naturais para o tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade. Alguns desses estudos têm mostrado resultados promissores, embora apenas uma parte deles seja de ensaios controlados e, portanto, seus resultados devem ser vistos com cautela. Em geral, estudos clínicos bem desenhados que investigam o uso de

remédios naturais são escassos na literatura. Muitos dos estudos utilizam amostras de pequenas dimensões, populações heterogêneas, medidas de resultados não confiáveis e dosagens de medicamentos potencialmente insuficientes (KINRYS *et al.*, 2009).

Ansiedade e insônia são distúrbios biológicos que ocorrem em todas as fases de vida e a ciência médica tem buscado maneiras de tratar esses problemas. Opções farmacêuticas para o tratamento da ansiedade e da insônia incluem os benzodiazepínicos, antidepressivos, azapirones e anticonvulsivantes. No entanto, esses produtos sintéticos são passivos de dependência, além de afetar outras funções vitais do corpo. Levando-se em conta que importantes agentes farmacêuticos tenham se originado a partir do reino vegetal, a busca dos mesmos fitoconstituintes que podem ser usados como drogas potentes parece ser uma abordagem racional. E esta abordagem torna-se mais viável se as plantas selecionadas para investigações já estiverem sendo utilizados em sistemas tradicionais de terapêutica (DHAWAN *et al.*, 2001a). Os transtornos de ansiedade estão entre as razões mais comuns para as pessoas experimentarem os medicamentos fitoterápicos (ERNST, 2006).

### 2.2.1 *PASSIFLORA INCARNATA*

*Passiflora incarnata* (Passifloraceae) é uma planta que tem sido utilizada como um ansiolítico e sedativo desde tempos imemoriais. A descoberta há vários milhares de anos de sementes desta planta, a partir de sítios arqueológicos na América do Norte (Virginia) fornece fortes evidências do uso pré-histórico dos frutos de *P. incarnata* pelos povos antigos. Foi descoberta em 1569 pelo explorador espanhol Monardus no Peru, que viu as lindas flores desta planta como sendo um símbolo da paixão de Cristo. O “Materia Medica Americana”, um trabalho latino publicado na Alemanha em 1787, menciona o uso de *P. incarnata* para tratar a insônia de crianças e epilepsia nos adultos. *P. incarnata* é um remédio popular tradicional europeu utilizado para a insônia e ansiedade; e na América do Norte é utilizado como um chá sedativo (DHAWAN *et al.*, 2001a).

Embora o modo exato de sua ação e os fitoconstituintes responsáveis pelos efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) de *P. incarnata* não sejam claros, a planta tem aplicações clínicas extensas em todo o mundo. As aplicações clínicas em todo o mundo são evidentes a partir do fato de *P. incarnata* ser oficialmente listada no *British Herbal Pharmacopoeia* (1983), *Homoeopathic Pharmacopoeia of India* (1974), *United States Homoeopathic Pharmacopoeia* (1981), *Pharmacopoeia Helvetica* (1987), e farmacopeias do

Egito, França, Alemanha e Suíça. A planta também tem sido citada no *The British Herbal Compendium* (1992), *Deutsches Arzneibuch* (1997), *Deutsches Homöopathisches Arzneibuch* (1978), *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monographs* (1997), *Bundesanzeiger Monographien der Kommission E* (1998), e *American Materia Medica* (1983).

### 2.2.1.1 Identificação

Dhawan *et al.* (2001a) destacaram a necessidade da identificação correta da *Passiflora incarnata* Linn., já que tanto esta quanto a *Passiflora edulis* Sims são duas plantas importantes da família Passifloraceae e muitas vezes têm sido relatadas como sinônimo por causa de suas características microscópica e morfológica semelhantes. Essa confusão pode levar a seleção inadequada da planta bioativa, gerando relatórios farmacológicos inconclusivos e contraditórios sobre qualquer uma das duas plantas, visto que a *P. incarnata* é um popular sedativo e ansiolítico, enquanto que a *P. edulis* é raramente relatada por possuir significativa atividade depressora do sistema nervoso central. Esta é cultivada principalmente para fins comestíveis. Foram estabelecidos parâmetros de identificação para diferenciar *P. incarnata* de *P. edulis*, tais como: número de ilhotas de veia; número de terminações da veia; número de estômatos; e índice estomático, que são diferentes para as duas espécies. Parâmetros físico-químicos, tais como os valores de cinzas, valores de extração e o perfil de cromatografia em camada fina do extrato de éter de petróleo também são distintos.

### 2.2.1.2 Padronização

Dhawan *et al.* (2001b) relataram em seu estudo que o desafio permanente para a padronização de medicamentos derivados de plantas aponta para a necessidade de identificar, selecionar e utilizar apenas as partes das plantas que possuem a eficácia terapêutica máxima. Foram avaliados o éter de petróleo, clorofórmio, metanol e água extraídos da *Passiflora incarnata*, planta inteira e determinadas partes da planta, quanto à sua atividade ansiolítica usando o modelo de labirinto em cruz elevado em camundongos. Os extratos metanólicos de folhas, caules, flores e planta inteira exibiram efeitos ansiolíticos em 100, 125, 200 e 300 mg/Kg, respectivamente. As raízes de *P. incarnata* são desprovidas de efeitos ansiolíticos, atuam como adulterantes naturais e devem ser separadas das partes aéreas. A presença de

flores, juntamente com as folhas e caules também é indesejável. Usar toda a planta para estudos farmacológicos, para fins comerciais e como um medicamento, é uma seleção irracional. Embora as folhas separadas promovam os melhores resultados possíveis, a seleção das partes aéreas inteiras excluindo as flores pode vir a ser a abordagem ideal para selecionar as partes bioativas da *P. incarnata*.

Dhawan *et al.* (2002) compararam a preparação de tintura mãe de *Passiflora incarnata* de cinco fabricantes de medicamentos homeopáticos quanto à fração bioativa do extrato metanólico de *P. incarnata* para a sua atividade ansiolítica em camundongos usando o modelo de labirinto em cruz elevado de ansiedade. Os extratos de *P. incarnata* foram subdivididos em quatro doses, ou seja, 100, 200, 300 e 400 mg/kg, suspenso num veículo, e administrado por via oral a grupos de camundongos. Extrato de metanol de *P. incarnata* (125 mg/kg, por via oral) foi tido como um padrão. Todos os tratamentos foram administrados por via oral. Os resultados do estudo revelam que formulações de plantas medicinais do mesmo tipo mostraram atividades biológicas variáveis e inconsistentes. Concluíram que, para assegurar a uniformidade e consistência dos efeitos biológicos apresentados pelo fitofármaco derivado de planta, padrões uniformes são requeridos mundialmente.

#### 2.2.1.3 Composição

Dhawan *et al.* (2001c) realizaram um estudo com o objetivo de descobrir os fitoconstituintes responsáveis pelos efeitos ansiolíticos e sedativos de *P. incarnata*. Métodos cromatográficos e de fracionamento dirigido à bioatividade foram utilizados para chegar à fração bioativa final contendo a grande parte dos fitoconstituintes responsáveis pelos efeitos sobre o SNC desta planta potencial. Obteve-se como resultado uma fração derivada do extrato de metanol de *P. incarnata* mostrando atividade ansiolítica significativa a uma dose de 10 mg/kg em camundongos usando o modelo de labirinto em cruz elevado de ansiedade. A possibilidade de um fitoconstituente ter um núcleo Benzoflavone com a porção de base sendo responsável pela bioatividade de *P. incarnata* é altamente previsível, mas estudos ainda estão em andamento para caracterizar a porção Benzoflavone e avaliar o seu modo de ação depressora do SNC.

Segundo Wohlmuth *et al.* (2010), a *Passiflora incarnata* apresenta considerável variabilidade qualitativa e quantitativa no que diz respeito ao seu conteúdo de flavonas glicosiladas, alguns dos quais são utilizados como compostos marcadores de extratos. A

análise de material da planta cultivada na Austrália revelou dois grupos quimicamente distintos, então uma investigação foi realizada para determinar se existem quimiotipos intraespecíficos distintos nesta espécie. Onze amostras de *P. incarnata* foram analisadas. As amostras foram alocadas em dois grupos distintos de acordo com o perfil de flavona glicosilada, com pouca variação dentro do grupo. Um quimiotipo foi dominado por isovitexina e schaftosídeo/isoschaftosídeo, como é mais amplamente relatado na literatura para a espécie. O outro quimiotipo foi caracterizado por um alto nível de swertisina, com baixos níveis de schaftosídeo/isoschaftosídeo. Embora os compostos responsáveis pela atividade terapêutica de *P. incarnata* estão ainda sendo identificados, fitoterápicos devem ser feitos com o quimiotipo aceito, isovitexina, até as implicações farmacológicas das diferenças quimiotípicas serem compreendidas.

De acordo com Sampath *et al.* (2011), os componentes principais da Passiflora são flavonóides, maltol, glicosídeos cianogênicos e alcalóides. Os alcalóides são harman, harmin, harmalina, harmol e harmalol, que pode atuar como inibidores da MAO. O complexo de flavonóides (2,5%) consiste principalmente de vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina, apigenina, kaempferol, vicenina, lucenina e saponarina. Um estudo do conteúdo flavona glicosídeo permite a identificação da espécie oficial e rejeição de um não-oficial (*P. coerulea* e *P. edulis*). A *Passiflora incarnata* também contém ácidos fenólico, graxos, linoléico, linolênico, palmítico, oleico e mirístico, bem como os ácidos fórmico e butírico, cumarinas, fitoesteróis e óleo essencial.

Sampath *et al.* (2011) propuseram caracterizar a suposta atividade ansiolítica de frações preparadas a partir de um extrato hidroetanol de *Passiflora incarnata* L. usando o labirinto em cruz elevado (LCE) em camundongos. As frações foram preparadas como publicado recentemente, obtendo-se fração de butanol, éter de petróleo e clorofórmio. A partir das frações testadas, a fração butanol mostrou aumentos significativos do número de entradas nos braços abertos do LCE, em concentrações de 2,1 mg/kg e 4,2 mg/kg, correspondente a 150 e 300 mg/kg do extrato inicial. A atividade mais elevada foi encontrada para a fração de clorofórmio, em doses de 0,17 mg/kg ( $10,0 \pm 1,9$ ,  $p < 0,001$ ) e 0,34 mg/kg ( $6,6 \pm 0,86$ ,  $p < 0,05$ ), que corresponde a uma dose de extrato total de 150 e 300 mg/kg, respectivamente. Curiosamente, a fração de éter de petróleo não mostrou qualquer efeito no labirinto em cruz elevado. Um efeito sedativo ou estimulador de cada uma das frações pode ser excluído, uma vez que nenhum dos compostos tinha uma influência sobre a distância total que os animais alcançaram durante o período de observação. Os resultados sugerem que o princípio ativo da

*Passiflora incarnata* parece estar na fração clorofórmio e em menor medida na fração butanol.

#### 2.2.1.4 Mecanismo de ação

Grundmann *et al.* (2008) realizaram uma pesquisa com o objetivo de avaliar as propriedades ansiolíticas de um extrato comercial caracterizado fitoquimicamente a partir de *Passiflora incarnata* no teste de labirinto em cruz elevado em camundongos. Usando um método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), os flavonóides homoorientina, orientina, vitexina, e isovitexina foram identificados como compostos principais. Após a administração oral, o extrato exercia um efeito ansiolítico, que foi comparável ao do diazepam (1,5 mg/kg) a uma dose de 375 mg/kg e exibiu uma curva de dose-resposta em forma de U. Além disso, foram realizados estudos de antagonismo utilizando o receptor GABA<sub>A</sub>/benzodiazepínico com o antagonista flumazenil e o receptor 5-HT<sub>1A</sub> com o antagonista WAY-100635. A dose ativa foi efetivamente antagonizada pelo flumazenil, mas não pelo WAY-100635. Este estudo foi a primeira demonstração *in vivo* da atividade ansiolítica mediada por ácido gama-aminobutírico (GABA) de um extrato caracterizado de *Passiflora incarnata*.

Embora vários grupos tenham realizado estudos fitoquímicos seguido de experiências farmacológicas para identificar os compostos ativos da *P. incarnata*, os dados ainda não estão claros em relação a qual dos compostos contribuem para a atividade ansiolítica geral. O mecanismo de ação da Passiflora é desconhecido, mas a inibição da monoaminaoxidase e a ativação dos receptores GABA podem estar envolvidos (KINRYS *et al.*, 2009).

Segundo Appel *et al.* (2011), *Passiflora incarnata* é muito utilizada para tratar ansiedade, no entanto, o mecanismo de ação ainda está em discussão. Apesar das lacunas em nossa compreensão dos processos neurofisiológicos, é cada vez mais reconhecido que a disfunção do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA) é implicado em muitas doenças neuropsiquiátricas, incluindo transtornos de ansiedade e depressão. Portanto, eles investigaram os efeitos *in vitro* de um extrato seco de *Passiflora incarnata* sobre o sistema GABA. O extrato inibiu a absorção de [<sup>3</sup>H]-GABA em sinaptossomas corticais de ratos, mas não teve nenhum efeito sobre a liberação de GABA nem sobre a atividade da transaminase de GABA. Numerosos efeitos farmacológicos da *Passiflora incarnata* são mediados através da modulação do sistema GABA, incluindo afinidade para os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, e

efeitos na absorção de GABA. Embora os compostos responsáveis pela atividade terapêutica da *Passiflora incarnata* ainda não tenham sido identificados, este estudo fornece nova evidência do mecanismo de ação de um extrato seco de *Passiflora incarnata* no que diz respeito ao sistema GABAérgico.

#### 2.2.1.5 Atividade ansiolítica

Diversos estudos avaliaram a atividade ansiolítica dos extratos de *Passiflora incarnata* em experimentos com modelo animal, como veremos a seguir:

Soulimani *et al.* (1997) avaliaram os efeitos comportamentais em camundongos dos extratos hidroalcoólico e aquoso liofilizado de partes aéreas de *Passiflora incarnata*, bem como componentes químicos da planta, como: alcalóides (Harman, harmin, harmalina, harmol e harmalol); maltol; e flavonóides (orientina, isoorientina, vitexina e isovitexina). As propriedades ansiolíticas e sedativas foram confirmados em 400 mg/kg por alguns testes comportamentais em camundongos.

Grundmann *et al.* (2009) propuseram caracterizar a suposta atividade ansiolítica de um extrato etanólico preparado a partir de *Passiflora incarnata* utilizando o labirinto em cruz elevado com camundongos. Os camundongos foram tratados por via oral, com três diferentes concentrações do extrato de passiflora ou diazepam como controle positivo. O número de entradas nos braços abertos aumentou significativamente após a administração de diazepam em comparação com o controle. O extrato de passiflora mostrou um aumento significativo no número de entradas nos braços abertos a uma concentração de 375 mg/kg, ao passo que nenhuma atividade foi observada com 150 e 600 mg/kg, indicando uma curva dose-resposta em forma de U. Concluíram que, utilizando o labirinto em cruz elevado foi possível detectar os supostos efeitos ansiolíticos de um extrato de *Passiflora incarnata* em camundongos.

No estudo de Elsas *et al.* (2010) foram preparados cinco extratos diferentes a partir de um único lote de *Passiflora incarnata* e foram administrados a camundongos durante uma semana na água potável antes da avaliação dos seus efeitos comportamentais. Surpreendentemente, todos os extratos de Passiflora aumentaram os níveis de ansiedade quando comparados com o controle, como evidenciado pelo tempo significativamente reduzido nos braços abertos do labirinto em cruz elevado e outras medidas de ansiedade. Os resultados ansiogênicos observados *in vivo*, contradizem os efeitos ansiolíticos clínicos relatados da *Passiflora incarnata*. No entanto, os resultados clínicos são específicos para o

produto Passiflora testado. Extratos de plantas que contêm tantos componentes diferentes podem apresentar uma variedade de efeitos, por vezes contraditórios, dependendo da composição química, via de administração e dosagem dos extratos individuais utilizados. Além disso, efeitos *in vitro* e *in vivo* de agentes farmacológicos nem sempre se correlacionam diretamente com estudos clínicos, devido a questões de biodisponibilidade, metabolismo e diferenças entre as espécies. Os ensaios clínicos presentes na literatura têm algumas limitações, portanto estudos clínicos bem desenhados são necessários para uma compreensão mais completa da gama de ações clínicas da *Passiflora incarnata*.

#### 2.2.1.6 Ensaio clínico randomizado

Até o momento só foram publicados quatro ensaios clínicos randomizados com a *Passiflora incarnata*, sendo que apenas dois testaram os efeitos ansiolíticos quando utilizada pré-operativamente. Nenhum estudo envolvendo exodontia de terceiros molares foi encontrado.

Akhondzadeh *et al.* (2001a), através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, compararam a eficácia do extrato de *Passiflora incarnata* com o oxazepam no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. O estudo foi realizado em 36 pacientes ambulatoriais diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada. Os pacientes foram alocados de forma aleatória em dois grupos com 18 indivíduos em cada um. Um grupo usou o extrato de Passiflora 45 gotas/dia e comprimido placebo; já o outro grupo utilizou comprimido de oxazepam 30 mg/dia e placebo em gotas durante quatro semanas. Foi observado que tanto o extrato de Passiflora quanto o oxazepam foram eficazes no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Não foi observada diferença significativa entre os dois protocolos no final do ensaio. O oxazepam mostrou um rápido início de ação, por outro lado, foram encontrados significativamente mais problemas relacionados à redução da capacidade de trabalho. Os resultados sugerem que o extrato de Passiflora é uma droga eficaz para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, e a baixa incidência de redução da capacidade de trabalho com extrato de Passiflora em comparação com o oxazepam é uma vantagem. Os autores ainda concluem que há a necessidade de um estudo em grande escala.

De acordo com Akhondzadeh *et al.* (2001b), terapias à base de clonidina foram utilizados como o principal protocolo para a desintoxicação de opiáceos durante vários anos. No entanto, a desintoxicação com clonidina tem suas limitações, incluindo a falta de eficácia

para os sintomas mentais. As evidências acumuladas demonstram a eficácia do extrato de *Passiflora incarnata* no tratamento da ansiedade, e pode ser usado como um agente coadjuvante na desintoxicação de opiáceos por clonidina. Diante disso, realizaram um estudo duplo-cego randomizado controlado, comparando o uso de clonidina com extrato de Passiflora e clonidina com placebo, na desintoxicação ambulatorial de 65 dependentes de opiáceos durante 14 dias. Todos os pacientes preencheram os critérios para dependência de opiáceos. A dose diária fixa era de 60 gotas de extrato de passiflora e uma dose máxima diária de 0,8 mg de clonidina administrados em três doses divididas. A gravidade da síndrome de abstinência de opiáceos foi medida nos dias 0, 1, 2, 3, 4, 7 e 14, utilizando a escala de abstinência de opiáceos. Os autores concluíram que, ambos os protocolos foram igualmente eficazes no tratamento dos sintomas físicos da síndrome de abstinência. No entanto, o grupo da passiflora com clonidina mostrou uma superioridade significativa em relação à clonidina sozinha no tratamento dos sintomas mentais. Estes resultados sugerem que o extrato de Passiflora pode ser um agente coadjuvante eficaz no tratamento da privação de opiáceos. No entanto, um estudo maior para confirmar esses resultados se justifica.

Movafegh *et al.* (2008) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 60 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos para receber, por via oral, *Passiflora incarnata* (500 mg, Passipy™ IranDarouk) (n=30) ou placebo (n=30) como pré-medicação, 90 minutos antes da cirurgia. A escala de classificação numérica foi utilizada em cada paciente para avaliar a ansiedade e sedação antes, e 10, 30, 60 e 90 min depois de uma pré-medicação. A função psicomotora foi avaliada com o teste Trieger Dot e o teste de Substituição Digito-símbolo na chegada à sala de cirurgia, 30 e 90 min após a extubação traqueal. O intervalo de tempo entre a chegada à unidade de cuidados pós-anestesia e a alta hospitalar foi registrado para cada paciente. As características demográficas dos pacientes, estado físico ASA, duração da cirurgia, escores basais da escala de ansiedade, sedação nos intervalos de tempo pré-definidos, e tempo de alta hospitalar foram semelhantes nos dois grupos. Os escores de ansiedade foram significativamente menores no grupo da Passiflora do que no grupo controle ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa nas variáveis psicológicas na unidade de cuidados pós-anestesia e a recuperação da função psicomotora foi comparável nos dois grupos. Concluiu-se que, a administração de *Passiflora incarnata*, via oral, como medicação pré-anestésica reduz a ansiedade sem induzir sedação.

Aslanargun *et al.* (2012) investigaram o efeito da administração oral pré-operatória de *Passiflora incarnata Linneaus* sobre a ansiedade, as funções psicomotoras, sedação e

hemodinâmica em pacientes submetidos à anestesia espinhal. Foram incluídos neste estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 60 pacientes que tinham entre 25 e 55 anos, ASAII-II, e que foram agendados para anestesia espinhal. Trinta minutos antes da anestesia espinhal, foram medidos os parâmetros hemodinâmicos basais, escore do estado de ansiedade, escore de sedação e teste de função psicomotora, em seguida os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: extrato de *Passiflora incarnata Linneaus* ou placebo, via oral, foi dado aos pacientes. Os testes foram repetidos antes da raquianestesia. Hemodinâmica, escore de sedação, bloqueio sensitivo-motor e efeitos colaterais foram avaliados durante a operação. Os testes de função psicomotora foram repetidos no final da operação e 60 min após a operação. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para o aumento do estado de ansiedade, pontuação obtida pouco antes da anestesia espinhal quando comparado com a basal. Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na demografia, função psicomotora, escore de sedação, hemodinâmica e efeitos colaterais. Por fim, concluíram que a administração oral pré-operatória de *Passiflora incarnata Linneaus* suprime o aumento da ansiedade antes da anestesia espinal, sendo um remédio ansiolítico seguro e eficaz, pois não alterou os resultados dos testes de função psicomotora, o nível de sedação e hemodinâmica.

#### 2.2.1.7 Ensaio clínico não-randomizado aberto

Nascimento *et al.* (2009) avaliaram a toxicologia clínica do Pasalix®, um produto fitoterápico contendo uma associação de três plantas medicinais: *Passiflora incarnata*, *Salix alba* e *Crataegus oxyacantha* em vários órgãos e sistemas. Já que, a primeira etapa de experimentação de um medicamento, mesmo sendo composto por plantas bastante utilizadas, é a avaliação da segurança em uma amostra de voluntários saudáveis para depois verificar a sua eficácia. Sua principal indicação é para o tratamento da ansiedade e insônia. Então, realizou-se um ensaio clínico não aleatório, aberto, com 24 voluntários sadios do sexo masculino, que receberam ambulatorialmente dois comprimidos revestidos do fitoterápico, duas vezes ao dia, durante 28 dias ininterruptos. Os voluntários foram incluídos no estudo somente quando considerados saudáveis após avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais que antecederam o estudo. A avaliação laboratorial incluiu análise hematológica, bioquímica e sorológica. A avaliação clínica e laboratorial foi repetida após a 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> semanas de tratamento e sete dias após a última administração. O Pasalix® foi bem tolerado

pelos 24 voluntários não apresentando eventos adversos graves. Os exames clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais efetuados antes, durante e após o ensaio não evidenciaram sinais de toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados, confirmando a segurança da preparação para utilização em ensaios de eficácia terapêutica.

#### 2.2.1.8 Estudo observacional

Através de um estudo observacional, um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* mostrou boa tolerabilidade, inclusive em crianças:

Trompetter *et al.* (2013) realizaram um estudo observacional com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do tratamento de agitação nervosa devido a transtornos afetivos em crianças entre seis e 12 anos de idade, com uma combinação de ervas contendo Erva de São João, Valeriana, e Passiflora. Foi investigada em um estudo multicêntrico, observacional prospectivo, por cerca de dois anos, com 115 crianças entre seis e 12 anos. A avaliação dos pais mostrou uma clara melhora em crianças que tiveram problemas de atenção, retraimento social, e/ou estavam ansiosos/depressivos. Com base na avaliação dos médicos, 81,6 - 93,9% das crianças afetadas não tinham ou tinham apenas sintomas leves no final da observação a respeito de nove dos treze sintomas avaliados, tais como depressão, ansiedade a exame escolar, nova ansiedade, problemas de sono, e diferentes problemas físicos. O sucesso terapêutico não foi influenciado por medicação ou terapias adicionais. O tratamento foi bem tolerado por 97,4%.

#### 2.2.2 Revisão sistemática

Ernst (2006) realizou uma revisão sistemática que objetivou resumir as evidências a favor ou contra a eficácia ansiolítica dos fitoterápicos. Seis bancos de dados foram pesquisados para todos os ensaios clínicos randomizados testando monopreparações de fitoterápicos no alívio da ansiedade. Sete desses estudos e uma revisão sistemática foram localizados. Oito fitoterápicos diferentes foram estudados, dentre eles a *Passiflora incarnata*. Entretanto, o autor sugere que sua revisão tem várias limitações, uma vez que é possível que nem todos os ensaios clínicos randomizados relevantes tenham sido encontrados. Também é concebível que os que foram encontrados são os que tendiam a ser associados com resultados positivos, o que configura um viés de publicação e que poderia ser um fator de confusão

particularmente importante. Outra limitação é o fato de que muitos ensaios clínicos randomizados têm falhas significativas, uma circunstância que impede qualquer conclusão firme. Por fim, concluiu que poucos estudos rigorosos de ansiolíticos fitoterápicos estão atualmente disponíveis. Com exceção da Kava (*Piper methysticum*), nada foi mostrado além de uma dúvida razoável de que são eficazes.

Ernst (2007) analisou as evidências a favor ou contra os fitoterápicos como tratamento para a depressão e ansiedade, baseado em uma revisão sistemática da literatura publicada. Classificou os fitoterápicos em: ineficaz, promissor e eficaz. A *Passiflora incarnata* foi classificada como promissora contra a ansiedade, visto que gerou uma encorajadora atividade ansiolítica em um ensaio clínico randomizado com 36 pessoas que tinham transtorno de ansiedade generalizada. No entanto, mesmo que este resultado seja encorajador ele exige a replicação independente antes que recomendações firmes possam ser feitas.

Miyasaka *et al.* (2007) com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança de passiflora para o tratamento de qualquer transtorno de ansiedade, pesquisaram ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados controlados relevantes de passiflora usando qualquer dose, regime, ou modo de administração, para pessoas com diagnóstico de transtorno de ansiedade. A eficácia foi avaliada usando medidas de resultados clínicos, tais como Escala de Ansiedade de Hamilton e outras escalas de sintomas de ansiedade. Dois estudos, com um total de 198 participantes, foram incluídos nesta revisão. Com base em um estudo, foi indicado que não havia diferença na eficácia de benzodiazepínicos e Passiflora. As taxas de evasão foram semelhantes entre as duas intervenções. Ensaios clínicos randomizados (ECR) que examinam a eficácia de passiflora para a ansiedade são muito poucos para permitir quaisquer conclusões. São necessários ECR com amostras maiores que comparam a eficácia de passiflora com placebo e com outros tipos de medicamentos, incluindo antidepressivos.

Sarris (2007) apresentou uma revisão crítica de 27 medicamentos fitoterápicos e fórmulas no tratamento de uma ampla gama de transtornos psiquiátricos (além de ansiedade e depressão), incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, depressão bipolar, psicose, fobia e transtornos somatoformes. Foram procuradas evidências farmacológicas e clínicas de fitoterápicos com atividade psicotrópica nas seguintes bases de dados: Medline, Pubmed e Cochrane Library. Fitoterápicos que potencialmente têm uso significativo em psiquiatria, e necessitam urgentemente de mais pesquisas são *Rhodiola rosea* e *Crocus sativus* para a depressão; *Passiflora incarnata*, *Scutellaria lateriflora* e *Zizyphus jujuba* para transtornos de ansiedade e *Piper methysticum* (kava) para fobia, pânico e transtorno obsessivo-compulsivo.

A revisão aborda questões atuais da psicoterapia à base de plantas: segurança; futuras áreas de aplicação; relação dos fitoterápicos com produtos farmacêuticos; e potencial de integração na prescrição de fitoterápicos com medicamentos psicotrópicos sintéticos.

Kinrys *et al.* (2009) revisaram a literatura disponível e examinaram o nível de evidência e as potenciais aplicações clínicas dos vários remédios naturais que têm sido investigados para o tratamento de ansiedade. Inúmeros relatos de casos e ensaios controlados com placebo que investigam o uso de remédios naturais para o tratamento de transtornos de ansiedade têm rendido alguns resultados encorajadores. Entre os poucos e pequenos ensaios controlados com placebo, a evidência mais forte parece sugerir a eficácia e a segurança da *Passiflora incarnata* no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do inositol no transtorno do pânico e transtorno obsessivo-compulsivo. No entanto, estes resultados precisariam ser confirmados por estudos controlados com placebo maiores. Em geral, estes estudos indicaram um papel potencial dos fitoterápicos no tratamento de ansiedade e sugerem que tais agentes podem possuir um perfil de efeitos secundários mais seguros quando comparados com os agentes convencionais. No entanto, estes resultados iniciais, embora promissores, ainda precisam ser suportados por mais investigações em larga escala e por estudos controlados com placebo. O presente estudo revelou uma notável escassez de dados.

Cravotto *et al.* (2010) realizaram uma revisão com o objetivo de avaliar e resumir a informação científica disponível sobre os extratos de plantas mais comuns comercializados nos países ocidentais. Foi alcançada uma ampla cobertura do maior número de plantas potencialmente úteis, para, em seguida, se concentrar naqueles com maior potencial terapêutico. As fontes bibliográficas foram os Bancos de dados SciFinder: Caplus, Medline, Registry, Casreact, Chemlist, Chemcats. A fim de avaliar o valor de ensaios clínicos, foram pesquisadas as investigações clínicas a respeito de nove plantas com mais dados experimentais, dentre elas, *Passiflora incarnata*. Foram observadas evidências consideráveis de seu efeito terapêutico.

Lakhan & Vieira (2010) realizaram uma busca eletrônica e manual por meio de MEDLINE/PubMed e EBSCO. Estudos clínicos disponíveis publicados em inglês que utilizaram participantes humanos e que avaliaram o potencial ansiolítico de suplementos alimentares e fitoterápicos foram incluídos. Os dados foram extraídos e compilados em tabelas que incluíram: o desenho do estudo; a população da amostra; a intervenção; o controle; a duração do tratamento; os resultados; a direção da evidência; e relato de efeitos adversos. Um total de 24 estudos que investigaram cinco tratamentos diferentes e oito

diferentes tratamentos combinados, envolvendo 2.619 participantes, preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. Havia 21 estudos randomizados controlados e três estudos observacionais não controlados abertos. A maioria dos estudos envolveu pacientes que tinham sido diagnosticados com qualquer transtorno de ansiedade ou depressão ( $n = 1.786$ ). No entanto, oito estudos utilizaram voluntários saudáveis ( $n = 877$ ) que tinham níveis normais de ansiedade e foram submetidos à cirurgia. A heterogeneidade e o pequeno número de estudos para cada suplemento ou terapia combinada impediu uma meta-análise formal. Quaisquer efeitos colaterais relatados foram de leves a moderados. Com base na evidência disponível, parece que a suplementação nutricional e fitoterapia são métodos eficazes para o tratamento de ansiedade e de condições a ela relacionadas, sem o risco de efeitos colaterais graves. Existe a possibilidade de que quaisquer efeitos positivos observados poderiam ser devido a um efeito placebo. No entanto, com base nesta revisão sistemática, existe forte evidência da eficácia da *Passiflora incarnata* como um agente ansiolítico.

Sarris *et al.* (2011) realizaram uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE (PubMed), CINAHL, PsycINFO, e Cochrane Library, até 21 de fevereiro de 2011, sobre os fitoterápicos psicotrópicos mais utilizados. A revisão de literatura foi realizada para determinar os mecanismos de ação dessas plantas, além de uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados para o tratamento de distúrbios de humor, ansiedade e distúrbios do sono, que são transtornos psiquiátricos comuns. Ênfase especial foi dada aos fitoterápicos emergentes. Análise dos níveis de evidência foi realizada. Os resultados forneceram evidências de uma gama de efeitos neuroquímicos, endocrinológicos e epigenéticos para 21 fitoterápicos, que são detalhados no trabalho. Foram localizados 66 estudos controlados envolvendo 11 fitoterápicos. Vários ensaios clínicos em seres humanos oferecem evidência preliminar positiva de efeitos antidepressivos (*Echium amoenum*, *Crocus sativus*, e *Rhodiola rosea*) e atividade ansiolítica (*Matricaria recutita*, *Ginkgo biloba*, *Passiflora incarnata*, *E. amoenum* e *Scutellaria lateriflora*). E concluíram que, embora a literatura forneça evidências encorajadoras para o uso de medicamentos fitoterápicos no tratamento da depressão, ansiedade e insônia, mais pesquisas utilizando metodologia robusta, boas práticas de fabricação farmacêutica e o uso de biotecnologias para garantir a bioequivalência do produto, e maior aplicação de tecnologias genéticas, ainda é necessário para promover a confiança nesta área.

Miroddi *et al.* (2013) realizaram uma investigação bibliográfica através da análise dos dados disponíveis sobre *Passiflora incarnata* L. nos bancos de dados científicos reconhecidos

globalmente (PubMed, Scopus e Web of Science, SciFinder e Google Scholar). Foram selecionados os estudos, relatos de casos e revisões abordando a farmacologia e a segurança de *Passiflora incarnata*. Apesar de numerosos produtos derivados da *Passiflora incarnata* L. serem comercializados como remédios ansiolíticos e sedativos alternativos, com base em sua longa tradição de uso, sua suposta eficácia não parece ser adequadamente corroborada pela literatura, com estudos clínicos muitas vezes com metodologias inadequadas e descrições dos produtos sob investigação. Esta planta medicinal tem mostrado um amplo espectro de atividades farmacológicas em experimentos pré-clínicos, incluindo ansiolíticos, sedativos, antitussígeno, antiasmático e atividades antidiabéticas. Além de apresentar um bom perfil de segurança. Concluíram que, os estudos clínicos sobre os efeitos dos produtos que contenham preparações à base de *Passiflora incarnata* revelaram fraquezas cruciais, tais como detalhes pobres em relação à proporção do extrato da droga; amostras limitadas de pacientes; nenhuma descrição de procedimentos de cegamento e randomização; e definição incorreta de placebo. Os resultados sugerem que novos ensaios clínicos devem ser realizados utilizando uma metodologia mais rigorosa para avaliar a suposta eficácia tradicional da *Passiflora incarnata*.

Sarris *et al.* (2013) revisaram os medicamentos fitoterápicos para os quais tenham sido feitas investigações pré-clínicas e clínicas de atividade ansiolítica. Uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE (PubMed), CINAHL, Scopus e Cochrane Library foi realizada até 28 outubro de 2012. Esta busca da literatura revelou 1.525 trabalhos, dos quais 53 plantas foram incluídas na revisão, sendo que 21 tinham evidências em ensaios clínicos em humanos, já os outros 32 tinham evidências unicamente pré-clínicas e foram discutidas na parte I do trabalho. Para várias das plantas estudadas, as conclusões precisam ser cautelosas devido a questões metodológicas, tais como, amostras de pequenas dimensões, durações de intervenção breve e não replicação. A evidência atual mostra eficácia da *Passiflora incarnata* para uso crônico no tratamento de uma variedade de transtornos de ansiedade, além de atividade ansiolítica aguda.

## 2.3 MIDAZOLAM

O Midazolam é um derivado dos benzodiazepínicos, e é amplamente utilizado na sedação para procedimentos odontológicos, reduz a ansiedade de forma eficaz, sem produzir instabilidade cardiorrespiratória. É o ansiolítico de escolha para sedação oral, devido ao seu efeito rápido, uma maior potência, a solubilidade em água, baixa toxicidade, além da sua rápida eliminação, proporcionando de 30 a 40 minutos de sedação clínica. No entanto, deve

ser levado em conta que a sedação oral pode ter uma absorção variável e não pode ser ajustada para obter o efeito pretendido, características que podem produzir um nível de sedação inesperado (PEREIRA-SANTOS *et al.*, 2013).

Pelo fato de o Midazolam ser amplamente utilizado em cirurgia oral para sedação, porque ele efetivamente reduz a ansiedade sem produzir instabilidade cardiorrespiratória significativa, ele é muito adotado em estudos como droga padrão para comparar o efeito da sedação de outras drogas, como será visto a seguir.

Hirshman *et al.* (1999) avaliaram se Midazolam, um benzodiazepínico usado em anestesia cirúrgica, pode ser útil para o estudo de memória implícita. Especificamente, tentaram determinar se Midazolam produz efeitos seletivos sobre a memória explícita (consciente) em oposição à memória implícita (inconsciente). Através de um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 16 voluntários. Foi escolhido o Midazolam por causa de estudos anteriores que demonstram que os benzodiazepínicos não afetam a memória implícita e porque sua farmacocinética rápida assegura que os efeitos sedativos sejam minimizados quando o teste ocorre em intervalos de retenção relativamente curtos. Os resultados de um experimento, utilizando recordação livre, fragmento de conclusão e testes de identificação de percepção, sugerem que Midazolam diminui a memória em testes de memória implícita e explícita, embora a diminuição seja proporcionalmente maior na memória explícita. Isso demonstra que Midazolam não tem um efeito seletivo sobre a memória explícita.

Bell e Kelly (2000) estudaram 60 pacientes para descobrir se a ansiedade afeta a dose de Midazolam necessário para sedação, e se o tempo de operação, a dose de Midazolam, ou técnica tem qualquer influência sobre os níveis de amnésia e ansiedade. Os pacientes receberam anestesia local e sedação intravenosa. A dose necessária para sedação não estava ligada à amnésia, pulso, pressão arterial, ou ansiedade pré-operatória. A sedação reduziu significativamente os escores de ansiedade pós-operatórias ( $p < 0,001$ ) e a amnésia foi afetada por tempo de operação; amnésia cirúrgica completa pareceu durar cerca de 25 minutos.

Erlandsson *et al.* (2001) avaliaram a administração oral de Midazolam como sedação pré-operatória no tratamento odontológico de pacientes pediátricos não cooperativos. Foram incluídos no estudo 160 crianças com idade média de  $6,7 \pm 2,6$  anos, 83 meninos e 77 meninas. Todos os pacientes foram encaminhados para tratamento especializado devido a problemas de gestão comportamental. Todas as crianças receberam uma dose oral de 0,2 mg/kg de peso corporal de midazolam. A aceitação do tratamento foi avaliada de acordo com Rud & Kisling. 63% das sessões foram realizados com a aceitação total e 30% com a

aceitação duvidosa. Em 7%, nenhum tratamento pode ser executado. Nenhuma complicações grave foi registrada durante ou após o tratamento. Todas as crianças foram capazes de deixar a clínica uma hora após o tratamento. Em conclusão, considera-se a administração oral de Midazolam uma forma segura de pré-medicação.

No estudo de Hirshman *et al.* (2003), foram examinados os efeitos do Midazolam na recuperação da memória semântica e codificação na memória explícita. Selecionaram o Midazolam porque este detém vantagens significativas sobre outros benzodiazepínicos na indução de amnésia farmacológica e pesquisas anteriores sugerem que pode ser útil para testar teorias de memória implícita. Os resultados demonstraram que o Midazolam não prejudica a precisão da recuperação de categorias semânticas, mesmo quando produz amnésia anterógrada para itens de categoria recuperados em um teste de recordar. Estes resultados sugerem maneiras do Midazolam poder ser usado para ajudar a teorias de teste de memória implícita.

O Midazolam tem sido bem estabelecido como um sedativo adequado para utilização em pacientes submetidos à cirurgia dentária. Os efeitos sedativos e amnésia de Midazolam são bem estabelecidos, mas há discordância sobre seu possível efeito analgésico. Se a sedação com Midazolam tem um efeito no alívio da dor, ele vai ter um impacto significativo sobre a prática clínica do tratamento da dor e atendimento ao paciente. Quando a dor severa é esperada, a sedação com Midazolam pode ser utilizada como adjunto para o controle da dor. Isso poderia resultar em uma redução da dor com melhor aceitação do paciente ao tratamento. Além disso, o consumo de menos analgésico pode reduzir os efeitos adversos globais dos analgésicos (ONG *et al.*, 2004).

Diante disso, foi realizado um estudo que avaliou o potencial efeito de reduzir a dor do Midazolam quando administrado, por via intravenosa (IV), para pacientes submetidos à cirurgia de terceiro molar. 125 pacientes com terceiros molares inferiores impactados que necessitavam de remoção sob anestesia local foram randomizados em 2 grupos. No primeiro grupo ( $n = 64$ ) foi administrado por via intravenosa o midazolam, seguido por anestesia local antes da cirurgia, o segundo grupo ( $n = 61$ ) foi o controle, no qual foi administrado apenas anestesia local antes da cirurgia. A cirurgia foi realizada de forma padronizada em ambos os grupos pelo mesmo cirurgião. As medidas adotadas foram: intensidade da dor, avaliada por uma escala visual analógica de 100 mm e uma escala horária categorizados em 4 pontos para 8 horas; tempo para o primeiro analgésico; consumo total de analgésico ao longo das primeiras 48 h; e uma escala de avaliação do paciente (0- pobre, 1- justo, 2- bom, 3- muito

bom, e 4- excelente). Os pacientes do grupo Midazolam apresentaram uma redução significativa na intensidade da dor do que aqueles do grupo de controle, além de um tempo significativamente maior para o primeiro analgésico, consumo de menos analgésico e melhor avaliação global do paciente. Concluiu-se que o midazolam, administrado por via sistêmica, é eficaz na redução da dor pós-operatória após cirurgia de terceiro molar (ONG *et al.*, 2004).

Jerjes *et al.* (2005) avaliaram o papel do Midazolam na redução do estresse cirúrgico. O estudo foi duplo-cego randomizado controlado, com 38 pacientes do sexo masculino submetidos à remoção cirúrgica de terceiros molares sob anestesia geral. Cada paciente recebeu como pré-medicação Midazolam ou placebo, foram avaliadas variáveis subjetivas (escala ansiedade dental - EAD) e variáveis objetivas (amostras de cortisol salivar e sinais vitais), que foram coletadas no pré, peri e pós-operatório. Não houve diferenças significativas na ansiedade entre o grupo de tratamento e o grupo de controle antes da administração da medicação pré-anestésica. Após a administração da medicação, a maior parte do grupo controle apresentou níveis elevados de cortisol no dia da cirurgia, em comparação com os níveis relativamente baixos de cortisol pela maioria do grupo de tratamento. Alguns pacientes do grupo controle tiveram um efeito placebo (efeito sedativo) e alguns do grupo de tratamento foram insensíveis à droga. Houve uma ligeira queda na pressão arterial e frequência respiratória, com um ligeiro aumento da frequência cardíaca no grupo de tratamento, no entanto, estes resultados não foram estatisticamente significativos. As pontuações EAD não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Midazolam tem provado ser muito bem sucedido na redução da ansiedade e do estresse pré, peri e pós-operatório, sem efeito significativo sobre os sinais vitais de um paciente saudável.

O Midazolam é um benzodiazepíniico que produz uma amnésia anterógrada densa, enquanto permite uma memória de curto prazo relativamente bem preservada, recuperação semântica, e outras funções cognitivas. Dadas estas habilidades preservadas, investigaram se os participantes que receberam Midazolam estavam cientes desta amnésia anterógrada. Os participantes receberam Midazolam em uma sessão e um placebo na outra. Realizaram testes de julgamento-de-aprendizagem, níveis de confiança e sentimento-de-saber. Embora o desempenho na recordação com pistas tenha sido prejudicado substancialmente no uso de midazolam, os julgamentos-de-aprendizagem médios não foram afetados, indicando que os participantes tinham pouco conhecimento sobre sua deficiência durante o estudo. Os participantes eram relativamente precisos nos níveis de confiança e julgamentos de

sentimento-de-saber no uso de midazolam. Concluíram que, os participantes não sabem que sua memória será prejudicada (MERRITT *et al.*, 2005).

Fisher *et al.* (2006) analisaram se o Midazolam prejudica os processos de memória de curto prazo. Foi administrado Midazolam a 0,03 mg/kg de peso dos participantes através de um estudo duplo-cego, controlado por placebo. Os resultados do Experimento 1 demonstraram que o midazolam: prejudicou o desempenho na tarefa de sequência de dígitos; não prejudicou o desempenho na tarefa de categoria de geração; Midazolam prejudicado o desempenho na tarefa categoria recordação; e o efeito do Midazolam na categoria recordação foi quatro vezes maior do que seu efeito sobre a sequência de dígitos. Os resultados do Experimento 2 demonstraram que o Midazolam não prejudicou o desempenho na sequência de dígitos quando a tarefa foi administrada em um momento posterior. Concluíram que, esse estudo apresentou evidências de que o Midazolam prejudica os processos de memória de curto prazo. E sugerem que, os efeitos do Midazolam sobre os processos da memória episódica são maiores do que os seus efeitos sobre os processos de memória de curto prazo.

No estudo de Üstün *et al.* (2006), comparou-se o uso de dexmedetomidina com Midazolam durante a sedação consciente por via intravenosa em cirurgia de terceiro molar. Vinte pacientes saudáveis com terceiros molares inferiores impactados simetricamente foram incluídas neste estudo randomizado, cruzado, duplo-cego. Dexmedetomidina (grupo D) ou Midazolam (grupo M) foi administrado, por via intravenosa, 15 minutos antes da primeira operação. Na segunda operação, o outro agente foi aplicado. Os valores médios de frequência cardíaca e pressão arterial foram significativamente menores no grupo D. Não houve diferença significativa nos resultados respiratórios. Um número significativamente maior de pacientes apresentaram reações de dor no grupo M. Nível de sedação, desempenho pós-operatório e as pontuações da escala visual analógica (EVA) de dor não foram estatisticamente significativos, ao passo que as diferenças de pontuação de cooperação e EVA para a satisfação do paciente foram significativas. Amnésia adequada foi obtida no grupo M, mas não foi demonstrada no grupo D. 65% dos pacientes indicaram uma preferência por sedação com dexmedetomidina. A dexmedetomidina pode ser uma alternativa notável para Midazolam para sedação intravenosa, porque parece ser um método confiável e seguro, com efeito analgésico adicional proporcionando um nível de sedação satisfatória, sem quaisquer efeitos colaterais graves durante cirurgia de terceiro molar impactado.

Em um estudo randomizado duplo-cego, Cheung *et al.* (2007) compararam o efeito sedativo de dexmedetomidina e Midazolam durante a cirurgia de terceiro molar sob anestesia

local. Sessenta pacientes receberam dexmedetomidina ou midazolam, por via endovenosa, que foi infundida até a pontuação quatro da sedação de Ramsay ou até que o limite máximo de dose fosse atingido. Sinais vitais intra-operatórios, os escores de dor no pós-operatório e consumo de analgésicos, amnésia, e os índices de satisfação dos pacientes e cirurgiões, foram registrados. A frequência cardíaca e pressão arterial durante a cirurgia foram menores no grupo dexmedetomidina. Não houve diferença significativa na pontuação de satisfação ou dor. O Midazolam foi associado com maior amnésia. Concluiu-se que a dexmedetomidina produz sedação comparável ao Midazolam.

Isik *et al.* (2008) compararam a pré-medicação melatonina com o Midazolam em crianças sob sedação com óxido nitroso/oxigênio para tratamento odontológico. Num estudo randomizado, 60 crianças receberam 3 mg de melatonina, 60 minutos antes do procedimento; 0,5 mg/kg de melatonina, 60 minutos antes; 0,75 mg/kg de midazolam, 15 minutos antes; 3 ml de 0,09 NaCl 15 min ou 60 minutos antes do procedimento, por via oral. As crianças foram sedadas com 40/60 % de N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, por via inalatória. A frequência cardíaca e saturação de O<sub>2</sub> foram monitorizadas durante o período de tratamento. O nível de sedação foi avaliado de acordo com a Escala de Sedação de Ramsay. Concluíram que, nestas doses e condições clínicas, a melatonina foi semelhante ao placebo e não contribuiu para sedação com N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> de crianças ansiosas, tendo a maior parte de seus grupos sido avaliada como sedação insatisfatória. Já o Midazolam mostrou-se eficaz, não apresentando nenhuma classificação de sedação como insatisfatória no seu grupo.

Baygin *et al.* (2010) avaliaram a eficácia de diferentes agentes de pré-medicação oral sobre as crianças agendadas para tratamento odontológico sob sedação com óxido nitroso/oxigênio. Sessenta crianças, com idade entre cinco e oito anos, foram aleatoriamente distribuídas em quatro grupos: administração oral de 1 mg/kg de suspensão de cloridrato de hidroxizina, 1 h antes da cirurgia; 0,7 mg/kg de midazolam, 15 min antes; 3 mg/kg de cetamina com 0,25 mg/kg de midazolam, 15 min antes; nenhuma administração de pré-medicação oral. A saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca foram monitoradas com um oxímetro de pulso durante o tratamento. Após a pré-medicação, 40% de N<sub>2</sub>O e 60% de O<sub>2</sub> foi administrado a todos os grupos por meio de uma máscara nasal. Através dos resultados da Escala de Sedação de Ramsay, concluiu-se que o medicamento mais eficaz foi de 0,7 mg/kg de midazolam.

Bhatnagar *et al.* (2012) compararam o efeito de quatro drogas na sedação oral de pacientes odontopediátricos. 60 crianças ansiosas e temerosas realizaram tratamento

odontológico sob sedação consciente e foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. Grupo I- Os pacientes que receberam Midazolam (0,5 mg/kg de peso corporal); grupo II - Tramadol (2 mg/kg de peso corporal); grupo III - Triclofos (70 mg/kg de peso corporal); grupo IV - zolpidem (0,4 mg/kg de peso corporal), todos por via oral. Observou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa nos escores médios registrados para o nível de sedação entre os diferentes grupos ( $p < 0,001$ ). E concluíram que, o Midazolam é a melhor droga para a produção de sedação consciente seguido de tramadol e triclofos. O zolpidem não foi capaz de produzir um nível suficiente de sedação e não pode ser aceito como um agente sedativo na presente dosagem.

Liang *et al.* (2012) através de uma estudo duplo-cego cruzado, utilizaram ressonância magnética para medir as mudanças de fluxo sanguíneo cerebral associados com os efeitos do Midazolam na capacidade de aprender pares de palavras arbitrários. Os indivíduos estudaram pares de palavras para um teste de recordação com pistas mais tarde, enquanto que foram verificados. As listas de diferentes pares de palavras foram estudadas antes e depois da injeção de solução salina ou midazolam. Como esperado, a recordação foi severamente prejudicada com midazolam. A forte correlação entre as alterações induzidas pelo Midazolam na atividade neural e desempenho de memória foi encontrado no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Estes resultados fornecem evidências de que esta região desempenha um papel crítico na formação de novas associações e que o baixo funcionamento desta região está associado com a amnésia anterógrada.

Lourenço-Matharu *et al.* (2012) avaliaram a eficácia dos agentes de sedação consciente e dosagens para controle de comportamento em odontopediatria. Foram pesquisados os ensaios e referências relevantes de 1966 até 4 de agosto de 2011, sem restrição de língua. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de sedação consciente comparando duas ou mais drogas/técnicas/placebo, em crianças até aos 16 anos de idade. Trinta e seis estudos foram incluídos, com um total de 2.810 participantes. Havia 28 sedativos diferentes usados com ou sem óxido nitroso inalatório. As doses, via de administração e tempo de administração variaram amplamente. Há uma evidência fraca que Midazolam oral é um agente sedativo eficaz para crianças submetidas a tratamento odontológico. E evidências muito fracas que a inalação de óxido nitroso pode também ser eficaz. Há uma necessidade de ensaios clínicos mais bem desenhados e bem relatados para avaliar outros potenciais agentes de sedação.

Talebi *et al.* (2012) realizaram um estudo com o objetivo de aplicar métodos não-lineares para avaliar mudanças na dinâmica cerebral, através de um estudo controlado por placebo de amnésia induzida por midazolam. Foi injetado solução salina ou Midazolam durante o estudo, realizado antigos/novos testes de memória de reconhecimento com a gravação do eletroencefalograma (EEG). Com base em estudos anteriores, como o Midazolam causa amnésia anterógrada, esperava-se que o Midazolam afetaria o grau de complexidade do EEG. Análise da quantificação de recorrência e entropia aproximada foram utilizadas nesta avaliação. Os resultados sugerem que a complexidade do EEG diminui durante a recuperação da memória. Embora esta tendência seja observada nas curvas não-lineares relacionadas com o midazolam, a complexidade global foi maior do que no grupo da solução salina. Este resultado implica que a função de memória prejudicada causada por Midazolam é associada com maior complexidade de EEG em comparação com a recuperação da memória normal na injeção de solução salina.

O estudo de Fan *et al.* (2013) foi desenhado para comparar a eficácia (sedação, ansiólise, analgesia, condições de operação e satisfação dos pacientes) e segurança do Midazolam e da dexmedetomidina como sedativos para procedimentos odontológicos em um estudo randomizado, duplo-cego, em cirurgia de terceiro molar e de implante dentário, com 60 pacientes ASA I ou II. A quantidade de anestésico local ( $p = 0,11$ ) e a duração da operação não foram significativamente diferentes ( $p = 0,32$ ). Os pacientes no grupo dexmedetomidina tiveram uma menor frequência cardíaca, menor pressão sistólica e diastólica, e cooperou melhor. Não houve diferenças significativas em suas taxas respiratórias, índice bispectral, e volume total de medicamentos utilizados. Conclui-se que a dexmedetomidina funciona tão bem quanto o Midazolam para procedimentos dentários ambulatoriais e pode ser usado como uma alternativa para o midazolam.

Pereira-Santos *et al.* (2013) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar comparativamente o efeito da sedação oral, utilizando 7,5 mg de Midazolam e sedação consciente com óxido nitroso associado com oxigênio, em extrações de terceiros molares inferiores, sobre a mudança no nível de ansiedade do paciente, pela dosagem de cortisol salivar, nível de saturação de oxigênio, frequência cardíaca e pressão sanguínea, em uma amostra de 28 indivíduos. E concluíram que, ambos os métodos produziram uma sedação eficaz e segura, entretanto a utilização de 7,5 mg de Midazolam demonstrou ser o método de sedação mais eficaz para reduzir o nível de cortisol salivar.

Com o objetivo de avaliar e comparar a incidência de eventos adversos ocorridos com meperidina e hidroxizina contra Midazolam sozinho, oito e 24 horas após a sedação de pacientes odontopediátricos, Ritwik *et al.* (2013) realizaram um estudo prospectivo, com uma amostra de 46 crianças saudáveis com necessidade de tratamento odontológico. A pesquisa por telefone com os pais das crianças sedadas só foi realizado oito e 24 horas após a administração dos medicamentos de sedação. Quarenta crianças foram sedadas com meperidina e hidroxizina, e seis com midazolam. Em ambos os grupos, 50% das crianças dormiam no carro a caminho de casa. Uma proporção significativamente maior de crianças do grupo meperidina e hidroxizina experimentou sono prolongado em casa ( $p = 0,015$ ). Não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em relação à incidência de dor, febre, vômitos, dormir no carro, ronco e dificuldade para acordar. Os efeitos prolongados de medicamentos de sedação por via oral podem levar ao sono prolongado, irritabilidade e vômitos em crianças depois de terem sido liberados da clínica odontológica. A maioria destes eventos ocorreu nas primeiras 8 horas, mas em algumas crianças os efeitos foram visto até 24 horas depois.

O estudo de Zanette *et al.* (2013) teve como objetivo determinar se o uso de Midazolam é uma técnica melhor do que o uso de diazepam para sedação consciente em odontologia. Oitenta e oito pacientes submetidos a cirurgia oral, divididos em 2 grupos em que a sedação foi obtida de forma aleatória, com doses cumulativas equipotentes de diazepam e midazolam, até uma dose máxima de 8 e 4 mg, respectivamente. A tranquilidade do paciente foi avaliada após cada dosagem, utilizando uma escala visual analógica de dez pontos e a sedação foi avaliada como leve, moderada ou profunda. A pressão arterial, frequência cardíaca e SpO<sub>2</sub> também foram registradas. Condições psicomotoras, pelo teste de Newman, e a incidência de amnésia e satisfação do paciente, por meio de entrevista telefônica. Os escores médios de tranquilidade foram maiores após diazepam. Os pacientes tratados com diazepam experimentaram uma maior incidência de sedação leve, já os pacientes tratados com Midazolam uma maior incidência de sedação moderada e profunda. Em pacientes tratados com Midazolam a pressão arterial, a frequência cardíaca e SpO<sub>2</sub> foram menores. A recuperação pós-operatória foi semelhante nos dois grupos. O Midazolam gerou maior amnésia e sonolência. A satisfação foi elevada com ambos os tratamentos. O estudo mostra que a sedação com diazepam está mais de acordo com a definição de sedação consciente em odontologia, pois garante a persistência da consciência e níveis máximos de tranquilidade subjetivos.

### **3 PROPOSIÇÃO**

Comparar o efeito da *Passiflora incarnata* com o do Midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos, por meio de um ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo-cego, cruzado, realizado com 40 pacientes voluntários do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, de Novembro de 2012 a Setembro de 2013.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA**

A presente pesquisa tratou-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo-cego, cruzado, que utilizou os recursos técnicos da abordagem quantitativa.

### **4.2 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

A pesquisa bibliográfica referente ao tema desta pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline, Lilacs, Scielo, Pubmed, Science Direct e Blackwell-Synergy, as quais dispõem de um acervo abundante de periódicos na área das ciências da saúde. Foram utilizados os seguintes descritores: passiflora incarnata, ansiedade e cirurgia bucal.

### **4.3 AMOSTRA**

Foram selecionados 40 (quarenta) pacientes voluntários do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, após diagnóstico e indicação para exodontia bilateral dos terceiros molares mandibulares inclusos, assintomáticos e em posições e dificuldades cirúrgicas similares, de acordo com a classificação de Pell & Gregori (1942). Esta análise foi realizada através da radiografia panorâmica.

Foram considerados critérios de exclusão: (I) pacientes menores de 18 anos de idade; (II) pacientes classificados como ASA III ou IV; (III) história de uso de medicamento para dor ou ansiedade nos 15 dias que antecederam o início da pesquisa; (IV) história de hipersensibilidade às drogas, substâncias ou materiais empregados neste experimento; (V) gravidez ou lactação; (VI) história prévia de pericoronarite, pois altera a sensibilidade algica do paciente.

### **4.4 COLETA DE DADOS**

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS, com o número

de protocolo CAAE: 06509812.6.0000.0058 (ANEXO 1), deu-se início a coleta de dados da referida pesquisa. Os sujeitos da amostra assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1), após a explicação detalhada dos objetivos gerais da pesquisa e seus respectivos procedimentos. A coleta de dados foi realizada por um único pesquisador, entre os meses de Novembro de 2012 a Setembro de 2013.

#### 4.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

##### 4.5.1 Tratamentos farmacológicos

Os participantes da pesquisa receberam um dos seguintes tratamentos, Midazolam 15 mg (um comprimido) ou *Passiflora incarnata* 260 mg (um comprimido), por via oral, 30 minutos antes do início do procedimento cirúrgico, de forma aleatória e cruzada (primeira ou segunda intervenção, lado direito ou esquerdo). O medicamento foi entregue ao paciente pelo pesquisador, de forma codificada como “Protocolo 1” (Midazolam – de acordo com Andrade, 2006) ou “Protocolo 2” (*Passiflora* – seguindo a padronização de Dahwan, 2001b), que somente foram identificados ao final do experimento. Portanto, voluntários, cirurgião e estatístico, não tinham conhecimento prévio de qual dos tratamentos farmacológicos estava sendo empregado (estudo duplo-cego).

Com o objetivo de evitar a dor e edema pós-cirúrgico foi administrada uma dose única de dexametasona 8 mg intramuscular preempitivamente 30 minutos antes da cirurgia, sendo esse o protocolo estabelecido na disciplina Cirurgia I do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe.

##### 4.5.2 Antissepsia e anestesia local

A antissepsia intraoral foi realizada por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com uma solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%. Na antissepsia extraoral, foi utilizada uma solução alcoólica de polivinilpirrolidona-iodada (PVP-I) a 10%.

A anestesia local, respeitando a regra de injeção lenta da solução após aspiração negativa, foi realizada com a técnica de bloqueio regional dos nervos alveolar inferior e lingual com um tubete (1,8 mL) de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 e anestesia do nervo bucal com um tubete (1,8 mL) de articaína 4% com epinefrina 1:100.000. O volume

empregado foi de 3,6 mL, equivalente ao contido em dois tubetes.

#### 4.5.3 Procedimento cirúrgico propriamente dito

Os procedimentos cirúrgicos ocorreram em duas sessões, uma para cada lado da hemimandíbula. A escolha do lado a ser operado na primeira sessão foi aleatória. As exodontias dos terceiros molares mandibulares inclusos foram realizadas por um único operador, uma cirurgiã buco-maxilo-facial do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe (DOD/UFS). A técnica cirúrgica que foi empregada para todos os casos pode ser assim resumida: após a incisão de AVELLANAL (1946) com lâmina de bisturi nº 15 e afastamento dos tecidos moles para exposição da loja cirúrgica, foi realizada a osteotomia e odontossecção por meio de brocas *carbide 702 SS White* montadas em caneta de alta rotação, a 350.000 rpm, sob irrigação constante com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Em seguida, a exodontia foi realizada com o auxílio de elevadores retos do tipo Seldin, curetagem cuidadosa, regularização óssea e limpeza da loja cirúrgica por meio da irrigação abundante com soro fisiológico. Por fim, a sutura foi feita com pontos interrompidos.

Os pacientes receberam orientação quanto aos cuidados relativos às medidas hemostáticas locais, alimentação, higienização da região operada, restrição de esforço físico, além de outras recomendações de rotina indicadas neste tipo de intervenção, que constam de forma pormenorizada no Apêndice 2.

No dia seguinte a cada exodontia, foi recomendada a aplicação local de solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% para o controle do biofilme, a cada 12 horas, por sete dias. A sutura foi removida no sétimo dia. Os voluntários ainda receberam três comprimidos de paracetamol 750 mg, como medicação analgésica “de escape”, sendo orientados a tomar um comprimido a cada seis horas somente em caso de dor, seguindo o protocolo estabelecido na disciplina Cirurgia I do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe. O intervalo mínimo entre a primeira e segunda intervenção cirúrgica foi de 15 dias e o intervalo máximo de 30 dias.

### 4.6 MÉTODOS DE ESTUDO

#### 4.6.1 Avaliação do grau de ansiedade

A avaliação do grau de ansiedade dos sujeitos da amostra foi feita por meio de questionários e de parâmetros físicos, sendo delineada em três fases distintas: Fase I (basal); Fase II (dia da intervenção) e Fase III (consulta de retorno).

**Fase I – basal:** por ocasião da consulta inicial, uma semana antes do dia agendado para a primeira intervenção, foi empregada a Escala de Ansiedade de Corah (1969), que consiste em um questionário com quatro perguntas, cada uma com cinco alternativas de resposta, que procura avaliar os sentimentos, sinais e reações dos pacientes relacionadas ao tratamento odontológico. Cada alternativa de resposta recebeu uma determinada pontuação (de 1 a 5), sendo que, ao final, os pacientes foram classificados quanto ao seu grau de ansiedade com base na somatória destes pontos. A terminologia empregada nas questões foi adaptada às necessidades da pesquisa. Ainda na consulta inicial, com o paciente em repouso por 5 minutos, com o braço posicionado na altura do coração, foram avaliadas a pressão arterial sanguínea (PA), por meio de um monitor de pressão arterial de pulso da marca *Techline®*, a frequência cardíaca (FC) e o teor de saturação de oxigênio do sangue ( $SpO_2$ ), mensurados por meio de um oxímetro de pulso digital da marca *More Fitness®*, sempre por um único pesquisador e com os aparelhos devidamente calibrados. Tais aferições serviram como dados basais dos parâmetros físicos empregados para a avaliação da ansiedade (APÊNDICE 3).

**Fase II - dia da intervenção:** o grau de ansiedade foi avaliado pelo pesquisador e pelo operador responsável pela cirurgia, que foram estimulados a responder algumas perguntas de um mesmo questionário ao término de cada ato cirúrgico. Além de responder ao questionário, o pesquisador aferiu a pressão arterial, a frequência cardíaca e o teor de saturação de oxigênio nos seguintes momentos: 30 minutos após a administração da medicação; durante a anestesia local; incisão; remoção do dente; e sutura (APÊNDICE 4).

**Fase III - consulta de retorno:** após cada procedimento cirúrgico, os voluntários receberam uma ficha de autoavaliação, para ser respondida no dia subsequente ao da cirurgia, com a finalidade de exprimir a experiência proporcionada pelos dois tratamentos, a ocorrência ou não de amnésia anterógrada e a preferência pela cirurgia (primeira ou segunda), sendo orientados a devolvê-la na consulta de retorno, por ocasião da remoção das suturas (APÊNDICE 5).

#### 4.6.2 Avaliação da incidência de efeitos colaterais da medicação empregada

No mesmo questionário da Fase III, foi inserida uma questão para o registro de eventuais efeitos colaterais decorrentes da medicação empregada neste estudo (APÊNDICE 5).

#### 4.6.3 Tratamento estatístico dos dados

Os resultados obtidos nesta pesquisa foram, em um primeiro momento, submetidos à análise descritiva, sendo apresentados em forma de gráficos e tabelas, tanto em valores absolutos quanto percentuais.

Foi aplicado o teste de Mann-Whitney para a comparação da idade e da ansiedade entre os gêneros. Para comparar a ansiedade entre as faixas etárias foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Para avaliarmos a distribuição gaussiana dos dados, foi utilizado o método de Shapiro-Wilk em que foi constatado que os mesmos eram paramétricos. Foi aplicada a Análise de variância (ANOVA) multivariada para analisar a influência dos lados, da ordem da cirurgia e do período sobre as pressões sistólica e diastólica, frequência cardíaca e teor de saturação de oxigênio.

Para avaliar a influência dos protocolos sobre cada parâmetro físico (pressão sistólica, pressão diastólica, frequência cardíaca e teor de saturação de oxigênio) foi aplicado o teste two-way ANOVA. Com correção de Holm-Sidak para múltiplas comparações no caso da pressão arterial sistólica.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar as avaliações do pesquisador com as do operador, para avaliar a influência dos protocolos sobre cada parâmetro avaliado na Fase II, e para comparar a influência dos protocolos sobre os efeitos adversos.

O teste exato de Fisher foi aplicado para avaliar se houve diferença na distribuição dos gêneros na amostra e comparar a influência dos protocolos sobre a memória.

Foi adotado o índice de significância de 5% para todos os testes realizados. Todos os dados foram tabulados e analisados no software OriginPro 8.0 SRO® (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

## 5 RESULTADOS

Foram observados 40 voluntários, sendo 27 (67,5%) do gênero feminino. Houve significativamente (teste exato de Fischer,  $p= 0.0398$ ) mais mulheres na amostra. Entretanto, a idade não diferiu (teste de Mann-Whitney,  $p= 0.6302$ ) entre homens ( $23.4 \pm 5.2$  anos) e mulheres ( $24.2 \pm 4.5$  anos). A Tabela 1 mostra a influência dos gêneros no nível de ansiedade dos voluntários.

Tabela 1. Influência dos gêneros no nível de ansiedade dos voluntários.

	Grau de ansiedade				Total Geral
	Muito pouco	Levemente	Moderadamente	Extremamente	
Feminino	1 (3.7%)	10 (37%)	15 (55.6%)	1 (3.7%)	27 (100%)
Masculino	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)	-	13 (100%)
Total Geral	2 (5%)	21 (52.5%)	16 (40%)	1 (2.5%)	40 (100%)

Para a comparação da ansiedade entre os gêneros foram considerados os seguintes escores: muito pouco ansiosos = 1; levemente ansiosos = 2; moderadamente ansiosos = 3 e extremamente ansiosos = 4. Foi possível observar que houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Mann-Whitney,  $p= 0.0090$ ) entre os gêneros, sendo que as mulheres apresentaram maiores níveis de ansiedade do que os homens.

Para entender o efeito da idade no grau de ansiedade, estas foram divididas em 3 faixas, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Efeito da idade no grau de ansiedade.

	Grau de ansiedade				Total Geral
	Muito pouco	Levemente	Moderadamente	Extremamente	
entre 18 e 20 anos	-	6 (50%)	6 (50%)	-	12 (100%)
entre 21 e 25 anos	1 (6.7%)	11 (73.3%)	3 (20%)	-	15 (100%)
mais de 25 anos	1 (7.7%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)	1 (7.7%)	13 (100%)
Total Geral	2 (5%)	21 (52.5%)	16 (40%)	1 (2.5%)	40 (100%)

Para a comparação da ansiedade entre as idades foram considerados os mesmos escores descritos anteriormente. Foi possível observar que não houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Kruskal-Wallis,  $p= 0,0891$ ) entre as faixas etárias, indicando que a idade não influenciou os níveis de ansiedade.

A ANOVA multivariada mostrou que não houve diferenças estatisticamente significantes entre as pressões arteriais sistólicas aferidas considerando os lados ( $p=0,77250$ ) e as ordens da cirurgia (0,50259), independentemente do período. Da mesma forma, esses fatores não influenciaram a pressão mínima (lado:  $p=0,97070$ ; ordem da cirurgia:  $p=0,27183$ ), frequência cardíaca (lado:  $p=0,33587$ ; ordem da cirurgia:  $p=0,82525$ ) e SpO<sub>2</sub> (lado:  $p=0,49356$ ; ordem da cirurgia:  $p=0,85607$ ). Desta forma, na análise do efeito dos tratamentos (protocolos 1 e 2), os lados e as ordens da cirurgia não foram considerados.

A Tabela 3 abaixo mostra o perfil de ansiedade dos sujeitos antes das cirurgias.

Tabela 3: Perfil de ansiedade dos sujeitos antes das cirurgias

ESCALA DE CORAH	n (%)
Muito pouco ansioso	2 (5%)
Levemente ansioso	21 (52,5%)
Moderadamente ansioso	16 (40%)
Extremamente ansioso	1 (2,5%)

Pela Tabela 3 é possível observar que a maioria da amostra se constituiu de indivíduos levemente ansiosos (Qui-Quadrado,  $p=0,5018$ ).

A Figura 1 mostra a influência dos protocolos na pressão arterial máxima e mínima. Não houve diferenças estatisticamente significantes (*two-way* ANOVA com correção de Holm-Sidak para múltiplas comparações,  $p = 0,0928$ ) entre os protocolos ou entre os períodos considerando a pressão arterial sistólica. Entretanto, a diastólica mostrou diferenças estatisticamente significantes (*two-way* ANOVA,  $p = 0,0132$ ), como pode ser observado na Figura 1. Foi possível observar que os valores de PA mínima observados durante a extração foram maiores que aqueles observados durante a anestesia local, incisão e sutura, mas não diferiram do momento inicial (30 minutos após a administração) para o protocolo 2 (Passiflora). Considerando somente o protocolo 1 (Midazolam), a sutura apresentou menores valores de PA mínima em relação ao período inicial e à extração. Não houve diferenças

estatisticamente significantes entre os protocolos ( $p>0,05$ ), considerando cada tempo independentemente.

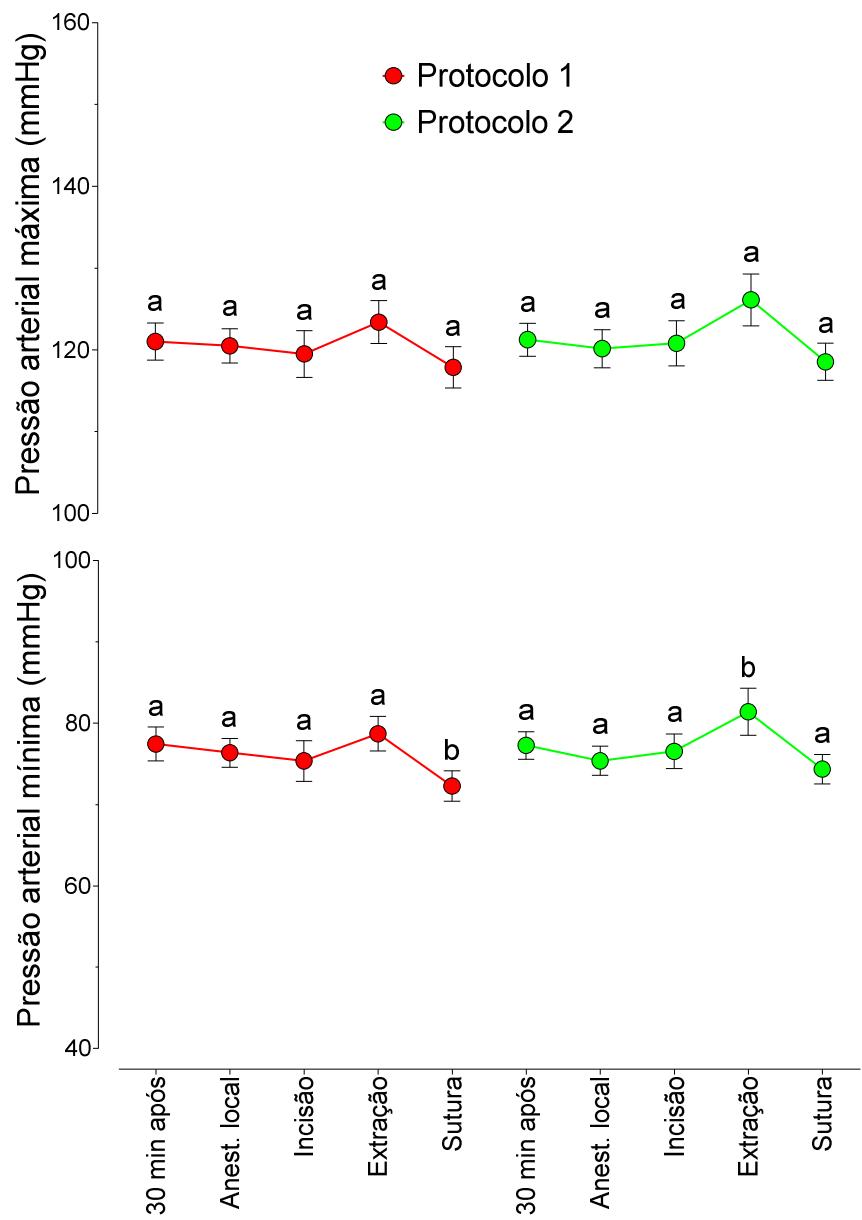


Figura 1. Média ( $\pm$  erro padrão) da pressão arterial sistólica e diastólica de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado. Letras distintas significam diferenças estatisticamente significantes entre os períodos, considerando um mesmo protocolo.

A Figura 2 mostra a frequência cardíaca obtida nos diferentes tempos operatórios e protocolos.

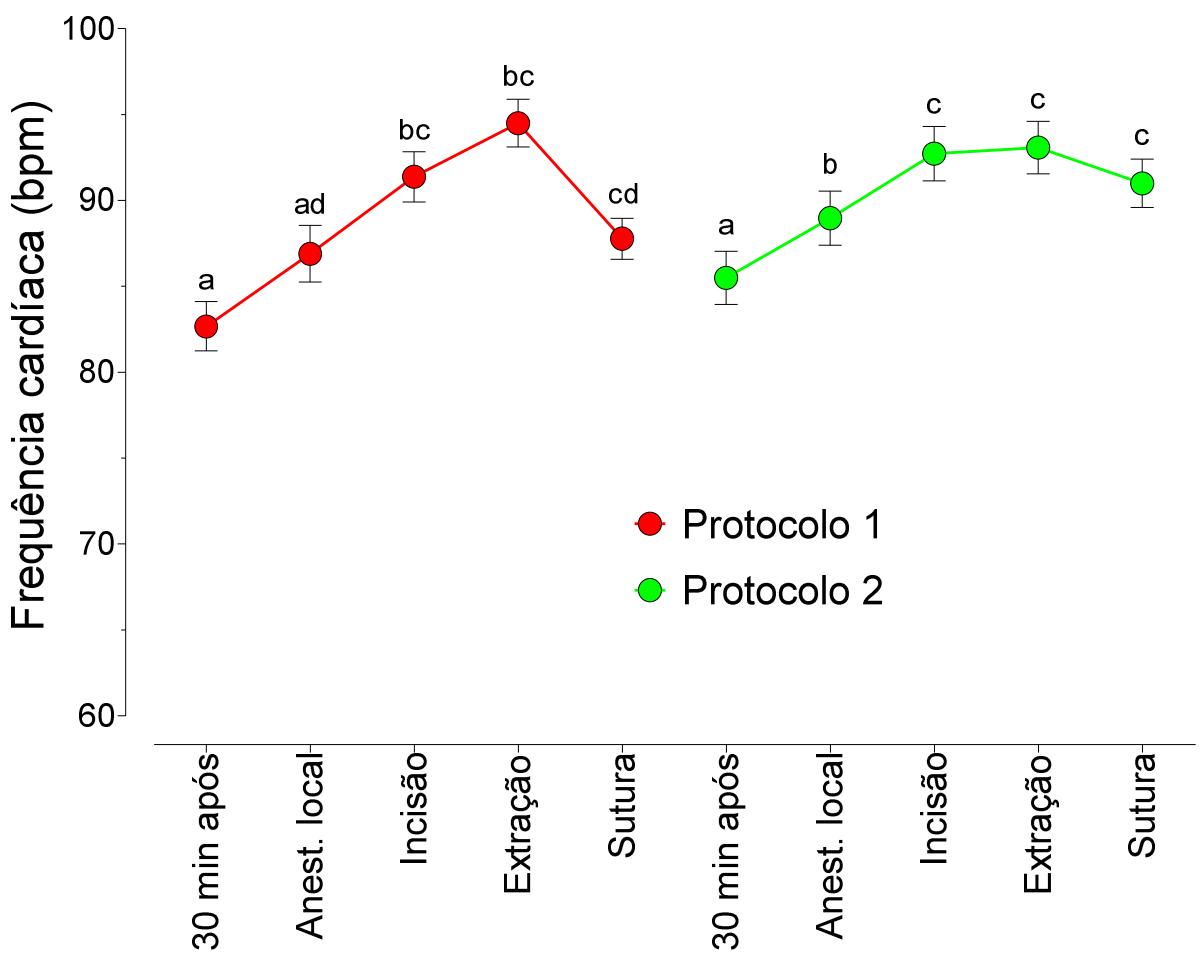


Figura 2. Média ( $\pm$  erro padrão) da frequência cardíaca de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado. Letras distintas significam diferenças estatisticamente significantes entre os períodos, considerando um mesmo protocolo.

Como pode ser observado na figura 2, a frequência cardíaca aumentou durante a extração e se manteve maior que os níveis iniciais até a sutura, para os dois protocolos. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos em nenhum dos tempos operatórios.

O cálculo do poder do teste estatístico, realizado *a posteriori*, revelou que para a diferença encontrada entre os períodos “30 min após” e “extração”, por exemplo, gerou um poder maior do que 95%, considerando um nível de significância de 5%. A análise foi baseada em uma diferença média entre esses períodos de 7,5 bpm, com desvio padrão de 12,5 bpm, considerando que o estudo foi pareado e cruzado. Assim, 40 indivíduos foram suficientes para afirmar os resultados encontrados.

A saturação parcial de oxigênio ( $SpO_2$ ) mostrada na Figura 3 não sofreu alterações significativas (*two-way ANOVA*,  $p = 0,0633$ ) entre os períodos de tratamento e nem entre os protocolos.

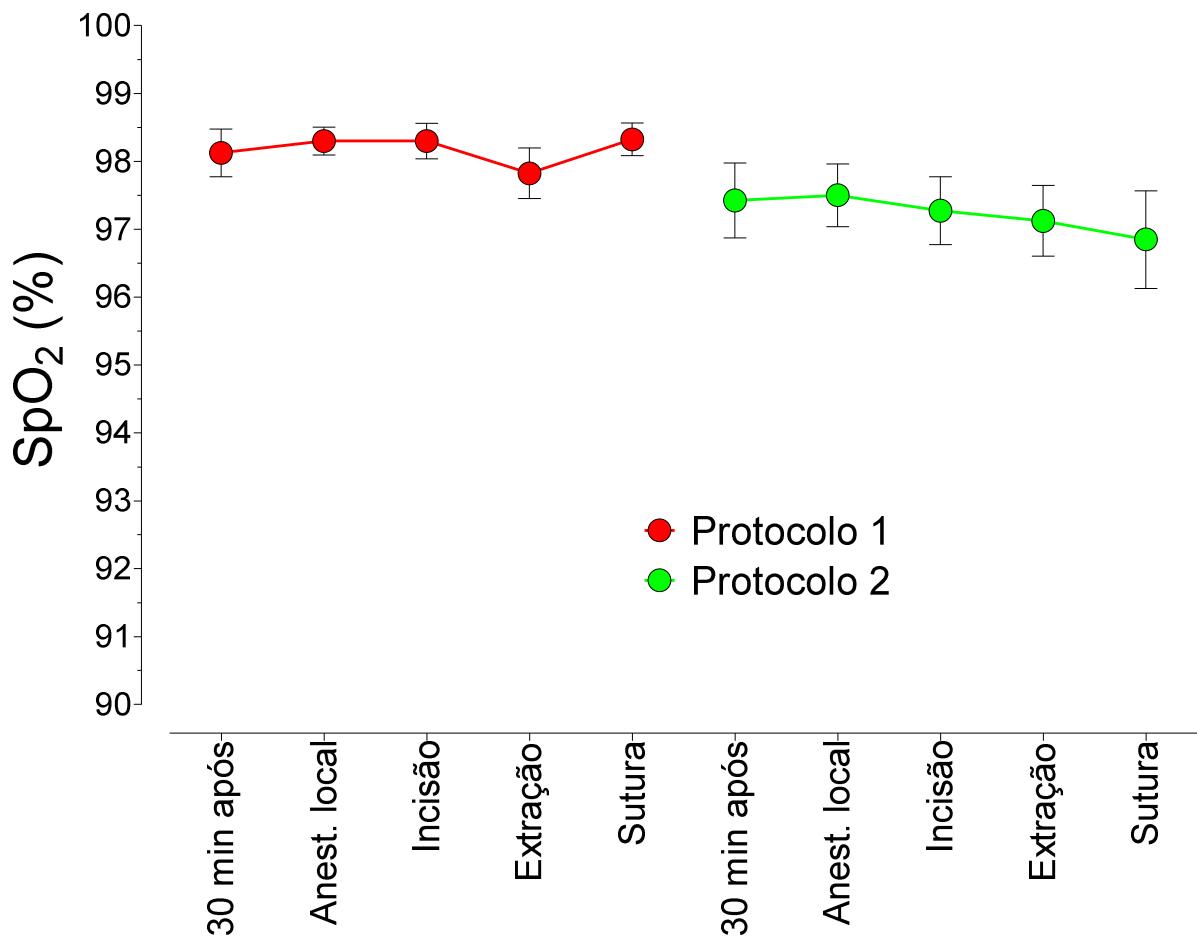


Figura 3. Média ( $\pm$  erro padrão) da  $SpO_2$  de acordo com o protocolo empregado, em cada período observado.

A Tabela 4 mostra a distribuição relativa de diversos aspectos avaliados pelo pesquisador e pelo operador.

Tabela 4: Distribuição relativa de diversos aspectos avaliados pelo pesquisador e pelo operador.

	Pesquisador			Operador		
	Protocolo		Total Geral	Protocolo		Total Geral
	1	2		Midazolam	Passiflora	
<b>Tranquilo</b>	31 (77,5%)	29 (72,5%)	60 (75%)	31 (77,5%)	30 (75%)	61 (76,3%)
<b>Moderadamente ansioso</b>	7 (17,5%)	8 (20%)	15 (18,8%)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	16 (20%)
<b>Muito ansioso</b>	2 (5%)	3 (7,5%)	5 (6,3%)	2 (5%)	1 (2,5%)	3 (3,8%)
<b>Inquieto</b>	8 (20%)	9 (22,5%)	17 (21,3%)	8 (20%)	8 (20%)	16 (20%)
<b>Normal</b>	32 (80%)	31 (77,5%)	63 (78,8%)	32 (80%)	32 (80%)	64 (80%)
<b>Pálido</b>	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (2,5%)	1 (2,5%)	0	1 (1,3%)
<b>Normal</b>	39 (97,5%)	39 (97,5%)	78 (97,5%)	39 (97,5%)	40 (100%)	79 (98,8%)
<b>Transpiração normal</b>	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)
<b>Sem formigamento</b>	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)
<b>Com alteração do ritmo respiratório</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	0	0	0
<b>Sem alteração do ritmo respiratório</b>	40 (100%)	39 (97,5%)	79 (98,8%)	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)
<b>Alteração frequência cardíaca</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	0	0	0
<b>Normal</b>	40 (100%)	39 (97,5%)	79 (98,8%)	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)
<b>Choro</b>	2 (5%)	0	2 (2,5%)	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)
<b>Gemidos</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	0	0	0
<b>Gritos</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	0	0	0
<b>Tremores</b>	1 (2,5%)	3 (7,5%)	4 (5%)	0	2 (5%)	2 (2,5%)
<b>Nenhum</b>	37 (92,5%)	35 (87,5%)	72 (90%)	40 (100%)	37 (92,5%)	77 (96,3%)

Foi possível observar que não houve diferenças estatisticamente significantes (Qui-quadrado,  $p > 0,05$ ) entre os protocolos em nenhum dos parâmetros avaliados na tabela acima.

Da mesma forma, não houve diferenças estatisticamente significantes (Qui-quadrado,  $p > 0,05$ ) entre as avaliações do pesquisador e do operador.

A Tabela 5 mostra a proporção relativa das respostas à pergunta “Como se sentiu durante o dia da cirurgia?”, considerando a ordem em que as cirurgias foram realizadas.

Tabela 5: Proporção relativa das respostas à pergunta “Como se sentiu durante o dia da cirurgia?”

Como se sentiu durante o dia a cirurgia?	Protocolo 1 (Midazolam)		Protocolo 2 (Passiflora)	
	Primeira cirurgia	Segunda cirurgia	Primeira cirurgia	Segunda cirurgia
<b>Tranquilo</b>	5 (33,3%)	17 (68%)	13 (52%)	3 (20%)
<b>Um pouco ansioso</b>	6 (40%)	7 (28%)	10 (40%)	8 (53,3%)
<b>Muito ansioso ou com medo</b>	3 (20%)	1 (4%)	2 (8%)	3 (20%)
<b>Tão ansioso que me senti mal</b>	1 (6,7%)	0	0	1 (6,7%)
<b>Total Geral</b>	15 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	15 (100%)

A Tabela 5 revela que 62,5% (25) da amostra realizou a primeira cirurgia sendo administrado o Protocolo 2 (Passiflora) e 37,5% (15) utilizou na primeira cirurgia o Protocolo 1 (Midazolam). Devido à pequena proporção em várias respostas não foi possível realizar análise estatística confiável. Entretanto, é possível observar um efeito da segunda cirurgia no protocolo 1, pois aumentou a proporção de pessoas tranquilas na segunda cirurgia. Já com protocolo 2, foi possível observar o oposto, ou seja, aqueles que foram submetidos à segunda cirurgia com esse protocolo apresentaram maior tendência em estar ansiosos. Esse fato pode estar ligado à Tabela 6 que mostra o que o voluntário se recordava da cirurgia.

Tabela 6: Interferência do medicamento na memória dos pacientes.

Do que se lembra com relação à cirurgia?	Protocolo		
	1 (Midazolam)	2 (Passiflora)	Total Geral
<b>De absolutamente nada</b>	8 (20%)	0	8 (10%)
<b>De quase nada</b>	3 (7,5%)	0	3 (3,8%)
<b>De algum fato ou acontecimento específico</b>	3 (7,5%)	0	3 (3,8%)
<b>Da maioria dos acontecimentos</b>	10 (25%)	5 (12,5%)	15 (18,8%)
<b>De tudo</b>	16 (40%)	35 (87,5%)	51 (63,8%)
<b>Total Geral</b>	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)

Considerando os voluntários que relataram alguma interferência com a memória e aqueles que relataram nenhuma interferência, foi possível observar significativamente (teste exato de Fisher,  $p < 0,0001$ ) maior proporção de indivíduos com memória alterada no primeiro protocolo do que no segundo. Assim, o protocolo 2 mostrou pouca ou nenhuma capacidade de interferir com a memória do indivíduo.

A Tabela 7 mostra os efeitos adversos relatados pelos voluntários para cada protocolo.

Tabela 7: Efeitos adversos relatados pelos voluntários para cada protocolo.

	Protocolo		
	1 (Midazolam)	2 (Passiflora)	Total Geral
<b>Sonolência</b>	33 (82,5%)	20 (50%)	53 (66,3%)
<b>Relaxamento muscular</b>	11 (27,5%)	8 (20%)	19 (23,8%)
<b>Tontura</b>	7 (17,5%)	2 (5%)	9 (11,3%)
<b>Problemas gastrointestinais</b>	1 (2,5%)	0	1 (1,3%)
<b>Sinais de alergia</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)
<b>Amnésia</b>	1 (2,5%)	0	1 (1,3%)
<b>Epistaxe</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)
<b>Insônia</b>	1 (2,5%)	0	1 (1,3%)

É possível observar que o efeito mais relatado foi a sonolência e, de uma forma geral, não houve diferenças estatisticamente significantes (Qui-quadrado,  $p = 0,0863$ ) entre os protocolos em relação a esses efeitos.

A Figura 4 mostra a percepção do pesquisador e do operador sobre o momento no qual o voluntário apresentou ansiedade (dentre aqueles que relataram ansiedade). De uma forma geral, tanto para o operador quanto para o pesquisador os momentos de maior ansiedade dos voluntários ocorreram durante a cirurgia e durante a anestesia local, independentemente do protocolo empregado.

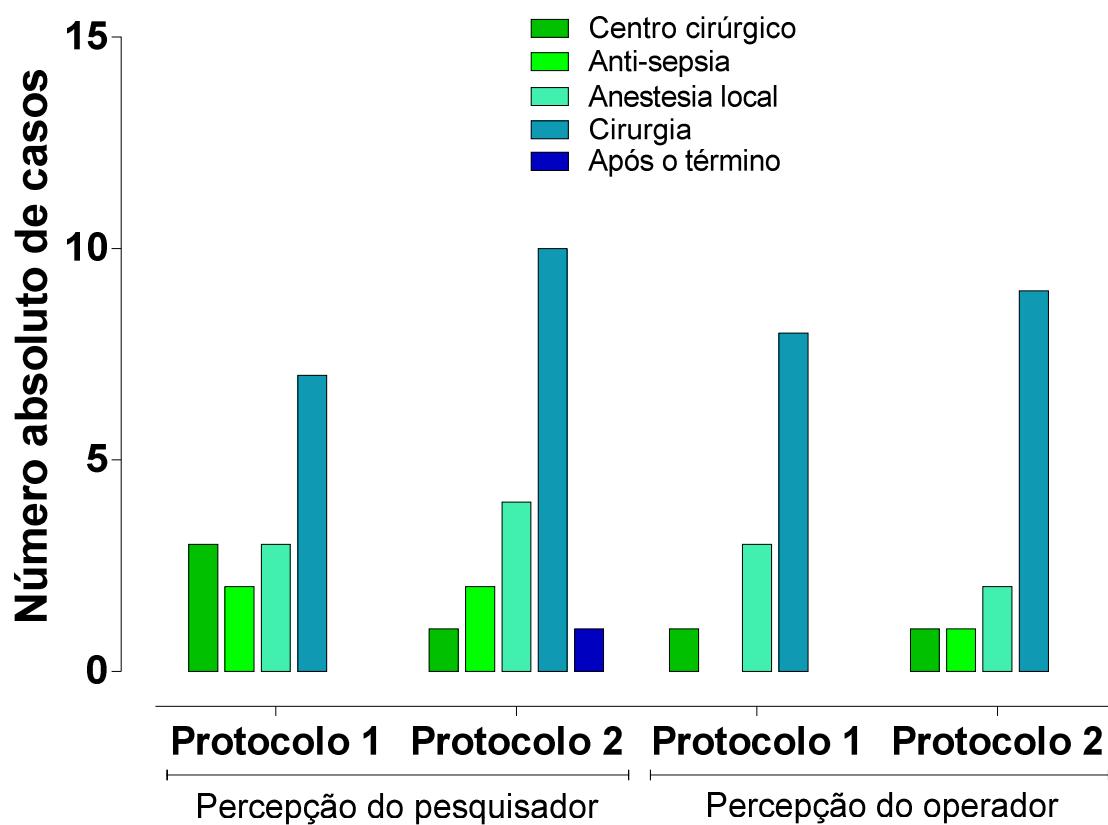


Figura 4. Número absoluto de indivíduos que apresentaram ansiedade de acordo com cada tempo observado e com o protocolo empregado.

A Tabela 8 mostra a preferência relativa dos sujeitos pelos protocolos.

Tabela 8: Preferência relativa dos sujeitos pelos protocolos.

Em qual das cirurgias você se sentiu melhor?	1 (Midazolam)		2 (Passiflora)	
	primeira cirurgia	segunda cirurgia	primeira cirurgia	segunda cirurgia
Não senti diferença	2 (13,3%)	6 (24%)	6 (24%)	2 (13,3%)
Primeira	9 (60%)	7 (28%)	7 (28%)	9 (60%)
Segunda	4 (26,7%)	12 (48%)	12 (48%)	4 (26,7%)
Total Geral	15 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	15 (100%)

Como pode se observar, 21 indivíduos preferiram o protocolo 1 (Midazolam) seja na primeira ou segunda cirurgia, correspondendo a 52,5% dos sujeitos, enquanto que 27,5% (11) preferiram a Passiflora e 20% (8) não sentiram diferença entre os protocolos empregados.

## 6 DISCUSSÃO

Para comparar a atividade ansiolítica da *Passiflora incarnata* com o Midazolam, optou-se por um modelo experimental já suficientemente aplicado, a exodontia bilateral de terceiros molares mandibulares inclusos, que permite que o paciente sirva como seu próprio controle, o que facilita o delineamento de um estudo duplo-cego e cruzado.

A ansiedade é um componente inevitável de procedimentos cirúrgicos orais. A sedação é um método eficaz para reduzir essa ansiedade, e o Midazolam é um agente amplamente utilizado para esta finalidade, pois fornece profunda amnésia anterógrada e sedação satisfatória, provocando o mínimo de alterações nos sistemas cardiovascular e respiratório. O Midazolam foi utilizado como droga padrão, pois é ideal para este tipo de procedimento cirúrgico, porque a sua curta ação é compatível com a duração média do procedimento (BELL & KELLY, 2000; ONG *et al.*, 2004; ÜSTÜN *et al.*, 2006; CHEUNG *et al.*, 2007; ISIK *et al.*, 2008; BHATNAGAR *et al.*, 2012; FAN *et al.*, 2013; PEREIRA-SANTOS *et al.*, 2013; RITWIK *et al.*, 2013). Contrariando a maioria dos autores, Zanette *et al.* (2013) concluíram em seu trabalho que o Diazepam seria melhor que o Midazolam na sedação consciente em odontologia.

O perfil de ansiedade dos sujeitos antes das cirurgias foi obtido através da aplicação da Escala de Ansiedade de Corah. De acordo com Hu *et al.* (2007), esta é, provavelmente, a escala mais amplamente empregada para mensurar a ansiedade frente ao tratamento odontológico.

Neste estudo 52,5% da amostra se constituiu de indivíduos levemente ansiosos, sendo um resultado semelhante ao encontrado nos trabalhos de Carvalho *et al.* (2012) e Campos *et al.* (2013), que mostraram uma prevalência de 40,17% e 47,6%, respectivamente, mas bastante divergente dos 25% e 34% relatados por Chaves *et al.* (2006) e Costa *et al.* (2012). 42,5% foram classificados como moderadamente ansiosos, similarmente aos 44% e 53,3% obtidos por Costa *et al.* (2012) e Chaves *et al.* (2006), respectivamente, e bem diferente dos 17,13% referidos por Carvalho *et al.* (2012). Quanto aos indivíduos extremamente ansiosos, neste estudo houve uma prevalência de 2,5%, corroborado por Carvalho *et al.* (2012) com 2,11%, mas bastante divergente de Rosa e Ferreira (1997), Maniglia-Ferreira *et al.* (2004), Chaves *et al.* (2006) e Campos *et al.* (2013) que apresentaram 15%, 18%, 16,7% e 12,3%, respectivamente. Já nos Estados Unidos cerca 10 a 20% da população adulta apresenta

ansiedade ao tratamento odontológico e essa estimativa varia em diferentes países do mundo de 4 a 30% (GORDON *et al.*, 2013). A prevalência de extrema ansiedade dental foi relatada em 11% de uma amostra britânica, enquanto que em uma amostra canadense ocorreu em 31% (CAMPOS *et al.*, 2013).

Os resultados encontrados no presente estudo mostraram que, as mulheres apresentaram maiores níveis de ansiedade do que os homens, corroborando com os resultados de Chaves *et al.* (2006), Carvalho *et al.* (2012) e Costa *et al.* (2012). Entretanto, alguns autores não encontraram uma associação significativa entre ansiedade e gênero (MANIGLIA-FERREIRA *et al.*, 2004; CAMPOS *et al.*, 2013; MEDEIROS *et al.*, 2013).

Foi observado que a idade não influenciou nos níveis de ansiedade, concordando com Chaves *et al.* (2006), Campos *et al.* (2013) e Medeiros *et al.* (2013). No entanto, Carvalho *et al.* (2012) encontrou significativamente maiores níveis de ansiedade na idade superior aos 20 anos.

Em situações de ansiedade e dor, a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo, como a adrenalina, provoca constrição das artérias, aumentando a pressão arterial sanguínea; e por sua ação nos receptores adrenérgicos cardíacos, promove elevação da frequência cardíaca (SILVERTHORN, 2003). Portanto, foram também comparados estes parâmetros para se avaliar a ação ansiolítica da Passiflora e do Midazolam.

Em relação à influência dos protocolos na pressão arterial máxima e mínima, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos considerando a pressão arterial sistólica. Entretanto, a diastólica mostrou diferenças estatisticamente significantes, foi possível observar que durante o uso de Passiflora os valores de PA mínima observados durante a extração foram maiores que aqueles observados durante a anestesia local, incisão e sutura, mas não diferiram do momento inicial. Isso pode ser explicado pelo fato de ser o momento gerador de maior estresse do procedimento cirúrgico como um todo.

Já com o uso do Midazolam, a sutura apresentou menores valores de PA mínima em relação ao período inicial e à extração. Provavelmente, porque o indivíduo se senta mais aliviado por já ter sido realizada a remoção do dente e consiga um nível maior de relaxamento.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos sobre a PA, considerando cada tempo independentemente. O que demonstra uma atividade ansiolítica similar da passiflora com o midazolam.

Outro parâmetro avaliado foi a frequência cardíaca, que aumentou durante a extração e se manteve maior que os níveis iniciais até a sutura, para os dois protocolos. Também não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos em nenhum dos tempos operatórios. Revelando que os dois medicamentos apresentam o mesmo controle sobre a FC durante a exodontia de terceiros molares inclusos.

A depressão respiratória é um efeito colateral comum de benzodiazepínicos. Vários níveis de depressão respiratória são relatados de acordo com a dosagem e o tipo de medicamento sedativo. Entretanto, o Midazolam é aceito como um agente sedativo seguro com mínima incidência de efeitos adversos. Embora o nosso estudo não seja controlado por placebo, considerando o valor favorável de SpO<sub>2</sub> para um indivíduo saudável entre 99% e 95%, os nossos resultados indicam que tanto o Midazolam quanto a passiflora não geraram alterações significativas, nas doses utilizadas neste estudo. Semelhante aos nossos achados, Üstün *et al.* (2006) e Fan *et al.* (2013) afirmaram que o Midazolam preserva a SpO<sub>2</sub> ao longo da cirurgia. Em nosso estudo, a SpO<sub>2</sub> não sofreu alterações significativas entre os períodos de tratamento e nem entre os protocolos. Evidenciando que a Passiflora não produz depressão respiratória, ratificando a segurança de seu uso clínico.

O grau de ansiedade também foi avaliado pelo pesquisador e pelo operador, através de um mesmo questionário respondido por ambos ao término de cada ato cirúrgico. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as avaliações do pesquisador e do operador, validando esse método de avaliação proposto.

Quanto à avaliação do comportamento geral do paciente, mais de 70% foi considerado tranquilo em ambos os protocolos. E dentre os sinais indicativos de ansiedade, o mais frequente foi a inquietação, presente em cerca de 20% dos indivíduos na utilização dos dois protocolos, principalmente durante a cirurgia propriamente dita. Foi possível observar que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos em nenhum dos parâmetros avaliados no questionário da fase II, indicando atividade ansiolítica semelhante entre a Passiflora e o Midazolam.

Como a avaliação do grau de ansiedade é muito subjetiva, além do questionário respondido pelo pesquisador e pelo operador, procurou-se investigar também a opinião dos próprios voluntários através de um questionário de autoavaliação respondido 24 horas após cada procedimento cirúrgico.

Quando perguntado como se sentiu durante o dia a cirurgia, mais de 70% respondeu tranquilo ou um pouco ansioso, tanto quando realizou a cirurgia com a passiflora quanto com

o Midazolam, seja na primeira ou na segunda cirurgia. O que corrobora a avaliação feita pelo pesquisador e pelo operador.

Apenas um indivíduo respondeu que estava tão ansioso que começou a se sentir mal, entretanto essa mesma resposta foi dada para ambos os protocolos, tanto na primeira quanto na segunda cirurgia. Indicando que a ansiedade deste indivíduo não foi controlada nem com a passiflora e nem com o Midazolam.

Amnésia anterógrada, que é o esquecimento de informações adquiridas após a administração de uma droga, tem sido demonstrada após a administração de Midazolam em diversos trabalhos (ONG *et al.*, 2004; MERRIT *et al.*, 2005; ÜSTÜN *et al.*, 2006; CHEUNG *et al.*, 2007; LIANG *et al.*, 2012; LOURENÇO-MATHARU *et al.*, 2012; TALEBI *et al.*, 2012). A amnésia parece ser uma vantagem para os pacientes que querem evitar a lembrança de uma experiência desagradável da cirurgia dentária. Em nosso estudo, 20% dos indivíduos que receberam Midazolam relataram não se lembrar de absolutamente nada. Ao passo que, essa informação não foi relatada por nenhum indivíduo quando foi administrada a Passiflora. Foi possível observar significativamente maior proporção de indivíduos com memória alterada no protocolo 1 (Midazolam) do que no 2 (Passiflora). Assim, a Passiflora mostrou pouca ou nenhuma capacidade de interferir com a memória do indivíduo.

Diversos estudos relataram a sonolência como um frequente efeito adverso da administração de Midazolam. No estudo de Ritwik *et al.* (2013), 66,7% da amostra apresentou sonolência após a administração de Midazolam, por via oral. No presente estudo, a sonolência foi o efeito adverso mais relatado para ambos os protocolos, 82,5% quando administrado Midazolam e 50% com a Passiflora. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os protocolos em relação a esses efeitos.

Por fim, os voluntários foram questionados sobre em qual das cirurgias havia se sentido melhor, 52,5% preferiram a cirurgia em que foi empregado o protocolo 1 (Midazolam), enquanto que 27,5% preferiram a Passiflora e 20% não sentiram diferença entre os protocolos empregados. Essa preferência pelo Midazolam pode ser explicada pelo fato dessa droga ter a capacidade de provocar amnésia anterógrada, fazendo com que o indivíduo não se lembre do que ocorreu na cirurgia, não ficando com uma possível recordação negativa do procedimento. Além disso, a interferência na memória foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os protocolos, sendo ela a possível justificativa para essa preferência.

Como este parece ser o primeiro estudo em que se avalia a atividade ansiolítica da *Passiflora incarnata* em procedimentos odontológicos cirúrgicos, não houve possibilidade de discutir os resultados aqui encontrados de uma forma mais ampla. Acredita-se, entretanto, que a Passiflora mostrou uma atividade ansiolítica semelhante à do Midazolam, com boa tolerabilidade e que, talvez, possa se constituir numa alternativa farmacológica importante para o controle da ansiedade ao tratamento odontológico.

## 7 CONCLUSÕES

1. Pode-se concluir, a partir dos resultados encontrados neste estudo, que a *Passiflora incarnata* apresenta um efeito ansiolítico quando administrada na dose pré-operatória de 260 mg, por via oral, sendo segura e eficaz na sedação consciente de pacientes adultos submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos.
2. Ao comparar o efeito ansiolítico da *Passiflora incarnata* (260 mg) com o do Midazolam (15 mg), foi observado uma similaridade entre os dois medicamentos.
3. Tanto a *Passiflora incarnata* quanto o midazolam foram capazes de manter os níveis de pressão arterial e frequência cardíaca relativamente estáveis, tendo uma leve variação de acordo com as etapas da cirurgia, mas sem exceder os limites da normalidade.
4. Não foi observado efeito da *Passiflora incarnata* nem do midazolam sobre o teor de saturação de oxigênio, mantendo os índices considerados normais durante todo o procedimento.

## REFERÊNCIAS

- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther.* 2001a Oct; 26(5):363-7.
- Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2001b Oct; 26(5):369-73.
- Andrade ED. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* 2ed. São Paulo: Artes Médicas; 2006.
- Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammeler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the g-Aminobutyric Acid (GABA) System by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res.* 2011 Jun; 25(6):838-43.
- Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth.* 2012 Feb; 26(1):39-44.
- Baygin O, Bodur H, Isik B. Effectiveness of premedication agents administered prior to nitrous oxide/oxygen. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Apr; 27(4):341-6.
- Bell GW, Kelly PJ. A study of anxiety, and midazolam-induced amnesia in patients having lower third molar teeth extracted. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Dec; 38(6):596-602.
- Bhatnagar S, Das UM, Bhatnagar G. Comparison of oral Midazolam with oral tramadol, triclofos and zolpidem in the sedation of pediatric dental patients: an in vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012 Apr-Jun; 30(2):109-14.
- Brasseur T, Angenot L. The pharmacognosy of the passion flower. *J Pharm Belg* 1984 Jan-Feb; 39(1):15-22.
- Campos JADB, Presoto CD, Martins CS, Domingos PAS, Maroco J. Dental Anxiety: Prevalence and Evaluation of Psychometric Properties of a Scale. *Psychology, Community & Health* 2013; 2(1):19-27.
- Carvalho RWF, Falcão PGCB, Campos GJL, Bastos AS, Pereira JC, Pereira MAS, et al. Ansiedade frente ao tratamento odontológico: prevalência e fatores preditores em brasileiros. *Ciênc Saúde Colet.* 2012; 17(7):1915-22.
- Chaves AM, Loffredo LCM, Valsecki Júnior A, Chavez OM, Campos JADB. Estudo epidemiológico da ansiedade dos pacientes ao tratamento odontológico *Revista de Odontologia da UNESP.* 2006; 35(4):263-68.

Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, Wong GT, Ng KF, Irwin MG. A comparison of dexmedetomidine and Midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia*. 2007 Nov; 62(11):1132-8.

Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res*. 1969 Jul-Aug; 48(4):596.

Costa RR, Silva PVR, Iwaki Filho L, Takeshita WM, Farah GJ. Avaliação da influência da expectativa e da ansiedade do paciente odontológico submetido a procedimento cirúrgico a partir de seus sinais vitais. *Rev Odontol UNESP*. 2012 Jan-Feb; 41(1):43-47.

Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Feb; 35(1):11-48.

Demétrius F, Nascimento, Ana Paula M, Santana, Ismenia O, Leite, et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo Passiflora incarnata L., Crataegus oxyacantha L., Salix alba L. em voluntários saudáveis. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009; 19(1B):261-268.

Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct Identification of Passiflora incarnata Linn., a Promising Herbal Anxiolytic and Sedative. *J Med Food*. 2001a; 4(3):137-144.

Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of Passiflora incarnata. *Fitoterapia*. 2001b Dec; 72(8): 922-6.

Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of Passiflora incarnata Linneaus. *J Ethnopharmacol*. 2001c Dec; 78(2-3):165-70.

Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. Comparative Anxiolytic Activity Profile of Various Preparations of Passiflora incarnata Linneaus: A Comment on Medicinal Plants' Standardization. *J Altern Complement Med*. 2002 Jun; 8(3):283-91.

Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, Mohr C, Pfankuch T, Soumyanath A. Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine*. 2010 Oct; 17(12):940-9.

Erlandsson AL, Bäckman B, Stenström A, Stecksén-Blicks C. Conscious sedation by oral administration of Midazolam in paediatric dental treatment. *Swed Dent J*. 2001; 25(3):97-104.

Ernst E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*. 2006 Feb; 13(3):205-8.

Ernst E. Herbal remedies for depression and anxiety. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007; 13:312-316.

Fan TW, Ti LK, Islam I. Comparison of dexmedetomidine and Midazolam for conscious sedation in dental surgery monitored by bispectral index. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jul; 51(5):428-33.

Fisher J, Hirshman E, Henthorn T, Arndt J, Passannante A. Midazolam amnesia and short-term/working memory processes. *Conscious Cogn*. 2006 Mar; 15(1):54-63.

Gordon D, Heimberg RG, Tellez M, Ismail AI. A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *J Anxiety Disord*. 2013 May; 27(4):365-78.

Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized Passiflora incarnata extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med*. 2008 Dec; 74(15):1769-73

Grundmann O, Wähling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (Passiflora incarnata L.) extract in the elevated plus maze in mice. *Pharmazie*. 2009 Jan; 64(1):63-4.

Hirshman E, Passannante A, Henzler A. The effect of Midazolam on implicit memory tests. *Brain Cogn*. 1999 Dec; 41(3):351-64.

Hirshman E, Fisher J, Henthorn T, Arndt J, Passannante A. Midazolam amnesia and retrieval from semantic memory: Developing methods to test theories of implicit memory. *Brain Cogn*. 2003 Dec; 53(3):427-32.

Hu LW, Gorenstein C, Fuentes D. Portuguese version of Corah's Dental Anxiety Scale: transcultural adaptation and reliability analysis. *Depress Anxiety* 2007; 24(7):467-471.

Isik B, Baygin O, Bodur H. Premedication with melatonin vs Midazolam in anxious children. *Paediatr Anaesth*. 2008 Jul; 18(7):635-41.

Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, Kattan M, Hopper C. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Nov; 100(5):564-70.

Kinrys G, Coleman E, Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. *Depress Anxiety*. 2009; 26(3):259-65.

Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J*. 2010 Oct; 9(1):42.

Liang P, Manelis A, Liu X, Aizenstein HJ, Gyulai F, Quinlan JJ, Reder LM. Using arterial spin labeling perfusion MRI to explore how Midazolam produces anterograde amnesia. *Neurosci Lett*. 2012 Aug; 522(2):113-7.

Lorenz ACL, Chacon G, Kramer PF, Lima PVP. Perfil da utilização da sedação com óxido nitroso por cirurgiões-dentistas na cidade de Porto Alegre/RS. *Stomatos* 2009 15(29):16-21.

Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S. Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar; 14(3):CD003877.

Maniglia-Ferreira C, Gurgel-Filho ED, Bönecker-Valverde G, Moura EH, Deus G, Coutinho-Filho T. Ansiedade odontológica: nível, prevalência e comportamento. *RBPS*. 2004; 17(2):51-5.

Medeiros LA, Ramiro FMS, Lima CAA, Souza LMA, Fortes TMV, Groppo FC. Avaliação do grau de ansiedade dos pacientes antes de cirurgias orais menores. *Rev Odontol UNESP*. 2013 Sept-Oct; 42(5):357-363.

Merritt P, Hirshman E, Hsu J, Berrigan M. Metamemory without the memory: are people aware of midazolam-induced amnesia? *Psychopharmacology*. 2005 Jan; 177(3):336-43.

Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata L.*: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 2013 Dec 12; 150(3):791-804.

Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan; 24(1).

Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani F, Nejatfar M. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg*. 2008 Jun; 106(6):1728-32.

Nascimento DF, Santana APM, Leite IO, Viana FAC, Silva Leite ALA; Moraes RA et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata L.*, *Crataegus oxyacantha L.*, *Salix alba L.* em voluntários saudáveis. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2009 Jan-Mar; 19(1B):261-268.

Ogle OE, Hertz MB. Anxiety control in the dental patient. *Dent Clin North Am*. 2012 Jan; 56(1):1-16.

Ong CK, Seymour RA, Tan JM. Sedation with Midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg*. 2004 May; 98(5):1289-93.

Pereira-Santos D, Brêda-Júnior MA, Ferraz EP, Crippa GE, de Oliveira FS, da Rocha-Barros VM. Study comparing Midazolam and nitrous oxide in dental anxiety control. *J Craniofac Surg*. 2013 Sep; 24(5):1636-9.

Pinheiro MLP. Avaliação dos efeitos da *Valeriana officinalis L* no controle da ansiedade em pacientes submetidos a exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos. 77f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba. 2003.

Pupim D, Filho LI, Takeshita WM, Iwaki LC. Evaluation of accuracy of portable fingertip pulse oximeter, as compared to that of a hospital oximeter with digital sensor. *Indian J Dent Res*. 2013 Sep-Oct; 24(5):542-6.

Ranali J, Volpato MC, Ramacciato JC. Sedação Consciente em Implante Dental. *Revista Implant News* 2005; 2(2):105-87.

Ritwik P, Cao LT, Curran R, Musselman RJ. Post-sedation Events in Children Sedated for Dental Care. *Anesth Prog*. 2013; 60(2):54-9.

Rosa AL, Ferreira CM. Ansiedade odontológica: nível de ansiedade, prevalência e comportamento dos indivíduos ansiosos. *Rev Bras Odontol* 1997 May/Jun; 54(3):171-4.

Sampath C, Holbik M, Krenn L, Butterweck V. Anxiolytic Effects of Fractions Obtained from *Passiflora incarnata* L. in the Elevated Plus Maze in Mice. *Phytother Res*. 2011 Jun; 25(6):789-95.

Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Phytother Res*. 2007 Aug; 21(8):703-16.

Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Dec; 21(12):841-60.

Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. *CNS Drugs*. 2013 Apr; 27(4):301-19.

Silverthorn DU. *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. 2ed. Barueri: Manole; 2003.

Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol*. 1997 Jun; 57(1):11-20.

Talebi N, Nasrabadi AM, Curran T. Investigation of changes in EEG complexity during memory retrieval: the effect of midazolam. *Cogn Neurodyn*. 2012 Dec; 6(6):537-46.

Tickle M, Milsom K, Crawford FI, Aggarwal VR. Predictors of pain associated with routine procedures performed in general dental practice. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012 Aug; 40(4):343-50.

Trompeter I, Krick B, Weiss G. Herbal triplet in treatment of nervous agitation in children. *Wien Med Wochenschr*. 2013 Feb; 163(3-4):52-7.

Ustün Y, Gündüz M, Erdoğan O, Benlidayı ME. Dexmedetomidine Versus Midazolam in Outpatient Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Sep; 64(9):1353-8.

Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and Chemotypes of Passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol Pharm Bull*. 2010; 33(6):1015-8.

Zanette G, Manani G, Favero L, Stellini E, Mazzoleni S, Cocilovo F, et al. Conscious sedation with diazepam and Midazolam for dental patient: priority to diazepam. *Minerva Stomatol*. 2013 Oct; 62(10):355-74.

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**1- Título do trabalho:** Avaliação dos efeitos da Passiflora incarnata no controle da ansiedade em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos.

**2- Objetivos:** Este trabalho visa avaliar o efeito ansiolítico da Passiflora incarnata, tendo como modelo a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos.

**3- Justificativa:** A intervenção cirúrgica indicada exige uma adequada cooperação de sua parte, pois uma vez iniciada deverá chegar ao seu término. Desta forma, estamos justificando o uso de um medicamento fitoterápico à base de Passiflora incarnata, com grande margem de segurança clínica e que deverá diminuir seu grau de ansiedade e apreensão ao tratamento. Como existe ainda certa resistência ao uso de outros ansiolíticos em odontologia (ex.: diazepam), ao menos no Brasil, julgou-se válido testar a hipótese de que a Passiflora incarnata se constitua numa alternativa viável para o controle da ansiedade na prática odontológica.

**4- Procedimentos da pesquisa:** O experimento será realizado no Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe - UFS, que apresenta toda a infra-estrutura necessária para sua execução, sob a responsabilidade de cirurgião buco-maxilo-facial com grande experiência neste tipo de intervenção.

**5- Desconforto e riscos possíveis e benefícios esperados:** Após cessar os efeitos da anestesia local, é possível que se manifeste certo grau de dor e inchaço da região operada, decorrente da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico. Em função disso, estaremos empregando a dexametasona 8mg, que possui uma ação analgésica e antiinflamatória comprovadas, para o controle da dor e inchaço. Além destes medicamentos, você irá empregar uma solução aquosa de um anti-séptico (digluconato de clorexidina 0,12%) para prevenir a infecção da ferida cirúrgica e receberá três comprimidos de paracetamol 750mg para analgesia durante o pós-operatório. É pouco provável que os medicamentos que serão empregados nesta pesquisa promovam algum tipo de reação adversa, principalmente pelo fato de serem empregados por tempo restrito. Entretanto, é sabido que todo e qualquer medicamento não é isento de efeitos colaterais, que muitas vezes limitam seu uso clínico, como por exemplo, a sonolência, diminuição da vigília, problemas gástricos ou alérgicos, etc.

**6- Forma de acompanhamento e assistência:** Você terá um acompanhamento direto por parte dos pesquisadores, durante todo o período da pesquisa, com a garantia de receber respostas a qualquer esclarecimento ou dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios do tratamento, bem como informações atualizadas obtidas durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade em continuar participando dele.

**7- Garantia de sigilo:** Comprometem-se os pesquisadores de resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com imparcialidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou.

**8- Divulgação dos resultados, propriedade de informações geradas e destino dos materiais e/ou dados coletados na pesquisa:** Os resultados obtidos na pesquisa, as informações geradas e os dados coletados serão divulgados em periódico especializado e congressos sem nenhuma restrição, assim que seja concluída a pesquisa, tornando as informações de uso e caráter público.

**9- Formas de ressarcimento de despesas e de indenização:** Não estão previstas despesas ou indenizações aos indivíduos nesta pesquisa, porém caso ocorram, ficam responsáveis os pesquisadores em ressarcir-las.

**10- Retirada do consentimento:** O voluntário tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, conforme estabelecido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Ministério da Saúde, sem sofrer qualquer tipo de prejuízo.

**11- Consentimento ATENÇÃO: SUA PARTICIPAÇÃO EM QUALQUER TIPO DE PESQUISA É VOLUNTÁRIA**

Eu, \_\_\_\_\_, certifico ter lido todas as informações acima citadas e estar suficientemente esclarecido de todos os itens pela Profa. Dra. Liane Maciel de Almeida Souza (9977-7001) e pela mestrandra Liliane Poconé Dantas (9113-8553). Estou plenamente de acordo e autorizo a minha participação neste experimento e dispenso o recebimento de qualquer auxílio financeiro.

Aracaju, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

---

Dra. Liane Maciel de Almeida Souza

CRO 766

## APÊNDICE 2

Cuidados nas primeiras 48 horas após a cirurgia:

- Faça repouso o maior tempo possível.
- Ao deitar-se, mantenha a cabeça num plano mais alto que o corpo.
- Evite falar muito.
- Não fique exposto ao sol e nem faça exercícios físicos.
- Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto.
- Não faça movimentos de sucção.
- Se você for fumante, evite fumar.
- Não tome bebidas alcoólicas de nenhuma espécie.
- Escove os dentes normalmente, tomando cuidado com a área operada.
- Não deixe de se alimentar, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa (sucos de frutas, sorvetes cremosos, caldos e sopas após resfriá-las); evite alimentos que possam ferir a região operada.
- Tome a medicação analgésica de acordo com as orientações do dentista.

Retorne ao consultório no dia        /        /        às \_\_\_\_\_ h para a remoção dos pontos.

## APÊNDICE 3

### FASE I (BASAL): Classificação quanto ao grau de ansiedade

Nome ..... N°: .....  
Idade..... Peso..... Raça ..... PA...../..... mmHg FC..... bpm

A. Se você tiver que se submeter a uma cirurgia bucal **amanhã**, como se sentiria?

- 1 – tudo bem, não me importaria
- 2 – ficaria ligeiramente preocupado
- 3 – sentiria um maior desconforto
- 4 – estaria com medo do que poderá acontecer
- 5 – ficaria muito apreensivo, não iria nem dormir direito

B. Quando você se encontra na sala de espera, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

C. Quando você já se encontra na cadeira do dentista, aguardando que ele comece a fazer a anestesia local, como se sente?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

D. Você já se encontra anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar a cirurgia, como se sente?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

**Pontuação:** \_\_\_\_\_

Na avaliação dos resultados, a pontuação obtida neste questionário será assim interpretada:

- Até 5 pontos = muito pouco ansioso
- De 6 a 10 pontos = levemente ansioso
- De 11 a 15 pontos = moderadamente ansioso
- De 16 a 20 pontos = extremamente ansioso

**Classificação :** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 4

### FASE II (DIA DA INTERVENÇÃO)

Paciente N° \_\_\_\_\_

#### 1a. Cirurgia

Protocolo empregado: ( )1 ( )2

Lado operado: ( )direito ( )esquerdo Tempo de cirurgia: .....

Retorno agendado para o dia / /

	PA	FC	SO <sub>2</sub>
30min após medicação			
Anestesia local			
Incisão			
Remoção do dente			
Sutura			

#### Pesquisador:

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

( ) tranqüilo, relaxado ( ) moderadamente ansioso ( ) muito ansioso.

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sinais?

( ) inquietação/ agitação/ tiques nervosos

( ) palidez da pele

( ) transpiração excessiva

( ) sensação de formigamento das mãos, pés ou lábios

( ) alteração na profundidade ou ritmo respiratório

( ) alteração da freqüência cardíaca

( ) Outros \_\_\_\_\_

3. No caso do paciente ter apresentado sinais de ansiedade, qual o momento em que isto ocorreu?

( ) quando foi convidado a entrar no centro cirúrgico

( ) durante os procedimentos de anti-sepsia

( ) durante a anestesia local

( ) durante a cirurgia propriamente dita

( ) após o término do atendimento

( ) a pergunta não se aplica

#### Operador:

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

( ) tranquilo, relaxado ( ) moderadamente ansioso ( ) muito ansioso.

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sinais?

- (        ) inquietação/ agitação/ tiques nervosos  
(        ) palidez da pele  
(        ) transpiração excessiva  
(        ) sensação de formigamento das mãos, pés ou lábios  
(        ) alteração na profundidade ou ritmo respiratório  
(        ) alteração da freqüência cardíaca  
(        ) Outros \_\_\_\_\_

3. No caso do paciente ter apresentado sinais de ansiedade, qual o momento em que isto ocorreu?

- (      ) quando foi convidado a entrar no centro cirúrgico
  - (      ) durante os procedimentos de anti-sepsia
  - (      ) durante a anestesia local
  - (      ) durante a cirurgia propriamente dita
  - (      ) após o término do atendimento
  - (      ) a pergunta não se aplica

## 2a. Cirurgia

Protocolo empleado: ( )1 ( )2

Lado operado: ( ) direito ( ) esquerdo      Tempo de cirurgia: .....

Retorno agendado para o dia / /

	PA	FC	SO <sub>2</sub>
30min medicação			
após			
Anestesia local			
Incisão			
Remoção do dente			
Sutura			

## **Pesquisador:**

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

- ( ) tranquilo, relaxado ( ) moderadamente ansioso ( ) muito ansioso.

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sinais?

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sintomas?

  - ( ) inquietação/ agitação/ tiques nervosos
  - ( ) palidez da pele
  - ( ) transpiração excessiva
  - ( ) sensação de formigamento das mãos, pés ou lábios
  - ( ) alteração na profundidade ou ritmo respiratório
  - ( ) alteração da freqüência cardíaca

(      ) Outros \_\_\_\_\_

3. No caso do paciente ter apresentado sinais de ansiedade, qual o momento em que isto ocorreu?

- (      ) quando foi convidado a entrar no centro cirúrgico
- (      ) durante os procedimentos de anti-sepsia
- (      ) durante a anestesia local
- (      ) durante a cirurgia propriamente dita
- (      ) após o término do atendimento
- (      ) a pergunta não se aplica

**Operador:**

1. Qual sua avaliação quanto ao comportamento geral do paciente?

- (      ) tranqüilo, relaxado (      ) moderadamente ansioso (      ) muito ansioso.

2. O paciente apresentou ou relatou algum destes sinais?

- (      ) inquietação/ agitação/ tiques nervosos
- (      ) palidez da pele
- (      ) transpiração excessiva
- (      ) sensação de formigamento das mãos, pés ou lábios
- (      ) alteração na profundidade ou ritmo respiratório
- (      ) alteração da freqüência cardíaca
- (      ) Outros \_\_\_\_\_

3. No caso do paciente ter apresentado sinais de ansiedade, qual o momento em que isto ocorreu?

- (      ) quando foi convidado a entrar no centro cirúrgico
- (      ) durante os procedimentos de anti-sepsia
- (      ) durante a anestesia local
- (      ) durante a cirurgia propriamente dita
- (      ) após o término do atendimento
- (      ) a pergunta não se aplica

## APÊNDICE 5

### FASE III (CONSULTA DE RETORNO)

**Paciente N°.....**

**Cirurgia:** ( )primeira ( )segunda      **Lado operado:** ( )direito ( )esquerdo  
**Protocolo empregado:** ( )1 ( )2

No dia de amanhã, responder a este questionário, nos devolvendo por ocasião da consulta de retorno, marcada para o dia...../...../.....

A. No dia desta primeira (ou segunda) cirurgia, desde sua chegada ao consultório até o término da intervenção, quando foi dispensado, como você se sentiu?

- ( ) tranqüilo, relaxado
- ( ) um pouco ansioso
- ( ) muito ansioso ou com medo
- ( ) tão ansioso que comecei a me sentir mal

B. Com relação ao período da cirurgia, do que você se lembra?

- ( ) de tudo
- ( ) da maioria dos acontecimentos
- ( ) de algum fato ou acontecimento específico
- ( ) de quase nada
- ( ) de absolutamente nada

C. Nas primeiras 24 horas após as cirurgias, você notou ou sentiu alguma das seguintes reações?

- ( ) Sonolência
- ( ) tontura
- ( ) relaxamento muscular
- ( ) problemas gastrintestinais (desconforto estomacal, náuseas, vômito, etc.)
- ( ) sinais de alergia (urticária, coceira)
- ( ) outras: \_\_\_\_\_

### PARA RESPONDER APENAS NO DIA SEGUINTE À SEGUNDA CIRURGIA

Em qual das cirurgias você acha que se sentiu melhor?

- ( )primeira
- ( )segunda
- ( )não senti diferença

## ANEXO 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - HU / UFS\*



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA PASSIFLORA INCARNATA NO CONTROLE DA ANSIEDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS

**Pesquisador:** LIANE MACIEL DE ALMEIDA SOUZA

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 2

**CAAE:** 06509812.6.0000.0058

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário de Aracaju/ Universidade Federal de Sergipe/ HU-UFS

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 143.868

**Data da Relatoria:** 09/11/2012

#### Apresentação do Projeto:

Como descrito no parecer da 1<sup>a</sup> versão

#### Objetivo da Pesquisa:

Como descrito no parecer da 1<sup>a</sup> versão

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram incluídos no projeto. Riscos compatíveis com o procedimento a ser realizado, certo grau de dor e inchaço da região operada, decorrente da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico.

Benefício esperado será que o controle da ansiedade pré-operatória por métodos fitoterápicos pode reduzir o estresse cirúrgico propiciando procedimentos exodonticos mais tranquilo.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa adequada, sem entraves éticos

Recomendações atendidas

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado com a inclusão dos contatos dos pesquisadores.

#### Recomendações:

Não há recomendações na 2<sup>a</sup> versão

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº	CEP: 49.060-100
Bairro: Bairro Sanatório	
UF: SE	Município: ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805	Fax: (79)2105-1805
	E-mail: cephu@ufs.br

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendações atendidas

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

ARACAJU, 12 de Novembro de 2012

---

Assinador por:  
Anita Hermínia Oliveira Souza  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº	CEP: 49.060-100
Bairro: Bairro Sanatório	
UF: SE	Município: ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805	Fax: (79)2105-1805
	E-mail: cephu@ufs.br