

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Sedação consciente por via oral na consulta de odontopediatria – uma revisão sistemática

Sonia Arianne Ring

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Sedação consciente por via oral na consulta de odontopediatria – uma revisão
sistemática

Sonia Arianne Ring

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2012

Dissertação orientada pela Dra. Alda Reis Tavares

Agradecimentos

À minha mãe pelo apoio e amor e por estar sempre presente!

Ao meu pai pelo carinho, amor e os bons momentos juntos em Lisboa!

À minha Oma e o meu Opa pelo amor e a dedicação!

Aos meus irmãos que tanto adoro!

Ao Hélder. Amo-te muito!

À Gisela e à Stela pela boa companhia, ajuda e amizade!

À minha orientadora pela ajuda e a disponibilidade!

Resumo

Contexto: A sedação consciente para o controlo comportamental da criança na consulta odontopediátrica é uma técnica já amplamente usada pelos médicos dentistas. Entre as diferentes vias de administração dos sedativos, a oral é a mais comum. O principal objectivo da sedação consciente consiste em originar condições que diminuam a ansiedade e o medo da criança, favorecendo a sua cooperação durante o procedimento dentário com um risco reduzido de complicações e efeitos adversos, e permitir ao médico dentista proceder o tratamento de forma eficaz até à sua conclusão.

Objectivos: Avaliar a eficácia dos diferentes agentes sedativos usados por via oral para o controlo comportamental do paciente durante a consulta de odontopediatria.

Estratégia de pesquisa: Métodos de pesquisa foram determinados para as seguintes bases de dados: Cochrane Collection Plus, EMBASE, MEDLINE via PUBMED, OvidSP e CINAHL via EBSCOhost. Adicionalmente recorreu-se à pesquisa manual de jornais relacionados. Não foi feita restrição para a língua dos estudos.

Crítérios de Selecção: Ensaios clínicos randomizados que comparam a eficácia entre diferentes fármacos por via oral ou com placebos, em populações inferiores a 16 anos de idade. Adicionalmente, foram incluídas revisões sistemáticas e meta-análises relacionadas.

Colecção de dados e análise: Avaliação independente e elegível por dois revisores, de todos os artigos identificados.

Principais resultados: Dos doze estudos seleccionados apenas um foi eleito para a revisão sistemática. Após leitura integral do texto os restantes estudos foram eliminados pelas seguintes razões: desenho *crossover*, uso de óxido-nitroso durante a sedação e não respeito pelo desfecho primário da revisão.

Conclusões dos revisores: O número reduzido de estudos incluídos nesta revisão sistemática não permite obter evidência suficiente que possa responder à pergunta proposta.

Palavras-Chave: Sedação consciente oral, Odontopediatria, Revisão Sistemática.

Abstract

Context: Conscious sedation for the behavioral control of the child during an odontopediatric therapy is a technique already widely used by dentists. The main objective of conscious sedation is to create conditions that lessen the child's anxiety and fear, enhancing its cooperation during dental treatment procedure and reducing the risk of complications or negative effects by allowing the dentist to efficiently proceed with the treatment up to its conclusion.

Objectives: To evaluate the efficiency of the various sedative agents used orally for the behavioral control of the patient during the odontopediatric consultation.

Research Strategy: Research methods were set for the following database: Cochrane Collection Plus, EMBASE, MEDLINE via PUBMED, OvidSP and CINAHL via EBSCOhost. Additionally, related journals were manually perused. No language restriction was set for these studies.

Selection Criteria: Randomized clinical trials that compare the efficiency of the various orally given pharmacological products versus placebos, in populations under 16 years of age. Additionally, systematic reviews and related meta-analysis were included.

Data collection and analysis: Of the twelve selected studies, only one was retained for the systematic review. After reading the complete texts, the other studies were excluded for the following reasons: crossover design, use of nitrous-oxide during the sedation and the lack of respect of the revisions primary outcome.

Revisers' conclusion: The small number of studies included in this systematic review does not allow the drawing of sufficient evidence to be able to answer the given question.

Keywords: Oral conscious sedation, Odontopediatrics, Systematic Review.

Índice

Agradecimentos

Resumo

Abstract

Índice

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

1.	Introdução	1
1.1.	A sedação consciente	3
1.2.	Factores para a selecção do agente sedativo	4
1.3.	As vias de administração do agente sedativo.....	4
1.3.1.	A via oral de administração.....	5
1.4.	Agentes sedativos orais	5
1.4.1.	Hidrato de cloral.....	5
1.4.2.	Antihistaminicos.....	5
1.4.3.	Benzodiazepinas	7
1.4.3.1.	Diazepam	8
1.4.3.2.	Midazolam	8
1.5.	Combinação de sedativos orais	9
1.6.	A revisão sistemática, a medicina baseada na evidência e os estudos clínicos randomizados	9
2.	Objectivos	10
3.	Metodologia	11
3.1.	Tipo de estudo.....	11
3.2.	Amostra.....	11
3.3.	Critérios de inclusão	11
3.4.	Critérios de exclusão.....	12
3.5.	Estratégia de pesquisa	12
3.6.	Métodos de revisão	13
4.	Resultados	15
4.1.	Características de estudos incluídos.....	18
4.2.	Avaliação da qualidade dos métodos dos estudos incluídos.....	18

5.	Discussão	21
6.	Conclusão.....	24
7.	Referências bibliográficas.....	25

Lista de figuras

Figura 1.	Fluxograma dos resultados de busca nas bases de dados	15
Figura 2.	Fluxograma da selecção dos estudos	16

Lista de tabelas

Tabela 1.	Estudos excluídos e razões de exclusão.....	17
Tabela 2.	Características do estudo incluído	19
Tabela 3.	Avaliação da qualidade do estudo incluído	20

Lista de abreviaturas

ASA	Sociedade Americana de Anestesiologistas
CYP3A	Citocromo P450
F	Feminino
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA _A	Complexo receptor para o ácido gama-aminobutírico
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
M	Masculino
MBE	Medicina Baseada na Evidência
RS	Revisão sistemática
SNC	Sistema Nervoso Central

1. Introdução

A ansiedade e o medo associados ao tratamento dentário são situações que envolvem rotineiramente o médico dentista na sua prática profissional. Um procedimento dentário eficiente e seguro frequentemente requer uma modificação no comportamento do paciente pediátrico (AAPD, 2011). Este controlo comportamental tem como objectivo principal reduzir o *stress* assim como diminuir a percepção da dor durante o tratamento, ao mesmo tempo que promove um ambiente onde a criança aprende a lidar com os seus medos e as suas ansiedades.

Apesar da maioria dos pacientes pediátricos serem eficazmente monitorizados por meios básicos de comportamento, aqueles pouco colaborantes requerem técnicas mais avançadas, tais como a estabilização protectora, os métodos sedativos e a anestesia geral (AAPD, 2011).

O agente sedativo ideal deve ser eficaz numa dosagem que não altere ou modifique minimamente os sinais vitais do indivíduo permitindo, uma rápida recuperação com baixa prevalência de efeitos adversos, além de, quando possível, ser administrado por uma via atraumática (Alderson e Lerman, 1994).

Os métodos de sedação consciente mais usados em odontopediatria são a inalatória com a mistura de óxido nitroso e oxigénio e a farmacológica administrada por via oral (Malamed, 2009).

Apesar das outras vias de administração poderem ser mais seguras e eficazes na produção do efeito clínico desejável, a oral ainda permanece como uma opção viável na medicina dentária para o controlo da ansiedade por ser atraumática, conveniente, económica e fácil de administrar (Malamed, 2009). Existem numerosos fármacos usados para o controlo da ansiedade mas a grande maioria classifica-se em anti-ansiolíticos e sedativos-hipnóticos (benzodiazepinas e não benzodiazepinas). Para além destes grupos, os anti-histamínicos e os ópioídes também são opções válidas (Malamed, 2009).

Os agentes sedativos mais frequentemente administrados por via oral em odontopediatria são o hidrato de cloral, a hidroxizina, o diazepam, o midazolam (de Santos et al., 1991; Houpt, 2002) e as combinações de fármacos (Malamed, 2009).

Para a escolha do agente sedativo adequado o médico dentista deve fundamentar-se em estudos clínicos de boa qualidade, nomeadamente na evidência científica.

Para tal, a revisão sistemática reúne, de forma organizada, uma quantidade de resultados de trabalhos de investigação sobre uma mesma questão, divulgando os efeitos encontrados e auxiliando na explicação das diferenças encontradas nesses mesmos estudos.

Este trabalho tem então como objectivo de avaliar, sob a forma de uma revisão sistemática, a eficácia de agentes sedativos usados por via oral em crianças e adolescentes ansiosos até aos 16 anos de idade submetidos a procedimentos dentários.

1.1. A sedação consciente

Apesar da maioria das crianças serem eficazmente monitorizadas pelas técnicas básicas de comportamento, algumas pouco colaborantes requerem técnicas mais avançadas, tais como a estabilização protectora, os métodos sedativos e a anestesia geral (AAPD, 2011).

A sedação moderada ou consciente constitui um método eficiente no controlo da ansiedade por induzir uma depressão mínima ao nível da consciência do paciente sem afectar a sua capacidade respiratória autónoma e independente, e mantendo a resposta aos estímulos físicos e comandos verbais (Haas, 1999). É definida pela Sociedade Americana de Anestesiologistas como um estado de depressão consciente induzido por fármacos, durante o qual os pacientes respondem a comandos verbais autonomamente ou acompanhados por um estímulo táctil ligeiro (ASA, 2009).

Segundo a Academia Americana de Odontopediatria a sedação consciente está indicada para pacientes pouco cooperantes e/ou muito ansiosos com o objectivo de minimizar o desconforto físico e a dor, controlar a ansiedade e o comportamento da criança, evitar o trauma psicológico e potenciar o efeito amnésico, assim como garantir a sua segurança e o seu bem estar, controlar os movimentos de modo a realizar um procedimento seguro e eficaz, permitindo a recuperação do estado de consciência inicial (AAPD, 2011).

1.2. Factores para a selecção do agente sedativo

Os agentes e as técnicas de administração utilizados tendem a variar entre os clínicos consoante a experiência profissional, formação e conhecimentos (AAPD, 2011; Weiner, 2011).

Antes de recorrer à sedação consciente, o médico dentista deve conhecer o nível de desenvolvimento psico-cognitivo e comportamental da criança, que depende da idade, o estado de saúde geral e a complexidade do tratamento dentário a ser realizado (AAPD, 2011; Silegy e Jacks, 2003). Frequentemente crianças menores de 6 anos de idade ou que manifestam atraso no desenvolvimento, requerem níveis de sedação profundos para que sejam controlados comportamentalmente (AAPD, 2011) e quanto mais jovens, maior é o risco de insucesso da técnica de sedação consciente (Malamed, 2009).

O tipo de sedativo a seleccionar também está dependente da complexidade dos procedimentos. Em casos de planos de tratamento mais complexos que envolvem por exemplo toda a cavidade oral, a sedação profunda intravenosa ou a anestesia geral devem ser consideradas (Malamed, 2009).

1.3. As vias de administração do agente sedativo

Os agentes sedativos podem ser administrados pelas vias intranasal, intramuscular, endovenosa, oral, rectal, submucosa e sublingual sendo que as duas vias de administração predominantemente usadas em odontopediatria são as vias oral e inalatória (Malamed, 2009).

Após a selecção da técnica e do fármaco a serem utilizados deve ser então determinada a dose apropriada. O nível da sedação e os efeitos clínicos são dose-dependentes (Krauss e Green, 2006). Doses baixas de agentes sedativos-hipnóticos induzem uma sedação moderada, com um menor risco de efeitos adversos.

1.3.1. A via oral de administração

Uma das grandes vantagens da via oral em odontopediatria é a ausência da necessidade de agulhas ou máscaras nasais, tal como acontece nos outros métodos de administração para a produção de um efeito clínico (Connors e Terndrup, 1994; Haas, 1999; Malamed, 2009). Adicionalmente, esta via é considerada uma técnica conveniente, económica, atraumática e mais fácil de administrar. É universalmente aceite e apresenta menor incidência e severidade de reações adversas (Malamed, 2009). Como desvantagem, o início da sedação é demorado e a recuperação é lenta (Duque e Abreu-e-Lima, 2005). Adicionalmente, estes fármacos podem ser absorvidos de forma errática e incompleta no tracto gastro-intestinal (Malamed, 2009). Pode existir dificuldade na sua aceitação em crianças pequenas e pouco cooperativas e devido à incapacidade de titular os medicamentos administrados oralmente, existe o risco de sobredosagem do paciente (Malamed, 2009). Apesar destes factores, a maioria dos profissionais que utiliza fármacos para sedação ainda prefere a via oral (Duque e Abreu-e-Lima, 2005).

1.4. Agentes sedativos orais

Os sedativos mais frequentemente administrados por via oral em odontopediatria são o hidrato de cloral, a hidroxizina, o diazepam e o midazolam (de Santos et al., 1991; Houpt, 2002) administrados como agentes isolados ou em combinações com outros sedativos (Kantovitz et al., 2007; Torres-Pérez et al., 2007; Malamed, 2009).

1.4.1. Hidrato de cloral

O hidrato de cloral foi primeiramente produzido por Liebig em 1832 e é um dos fármacos sedativos-hipnóticos mais antigos usados na medicina (Moore, 1984). Caracteriza-se por possuir efeitos ao nível do hemisfério cerebral e causar apenas uma depressão respiratória mínima e um ligeiro efeito na pressão arterial. Adicionalmente possui uma elevada margem de segurança sendo metabolizado pelo fígado e eliminado pelos rins (Wright et al., 1983; Kantovitz et al., 2007). Contudo, o tempo de início da acção não é previsível, a duração do efeito é prolongado e não possui um agente antagonista (Pershad et al., 1999; Buck, 2005).

A sua administração em conjunto com outros sedativos tais como as benzodiazepinas ou barbitúricos pode originar um efeito sinérgico (Pershad et al., 1999; Buck, 2005).

As reacções adversas mais comuns são a depressão respiratória, náusea e vômitos em cerca de 4 a 15% das crianças, sonolência prolongada, desorientação, confusão, dor de cabeça e letargia em cerca de 30% das crianças. Efeitos paradóxicos também têm sido reportados (Napoli et al., 1996; Pershad et al., 1999; Buck, 2005).

Em casos de sobredosagem os sintomas podem incluir vômitos, estupores, coma, hipotensão, depressão respiratória e hipotermia (Pershad et al., 1999; Buck, 2005).

Adicionalmente podem ocorrer alterações gástricas, irritações nas mucosas e pele (Moore e Houpt, 2002).

1.4.2. Antihistamínicos

Os antihistamínicos de uso corrente em odontopediatria são a prometazina e a hidroxizina devido às suas propriedades sedativas e ansiolíticas (Silegy, 2003;

Malamed, 2009). O efeito sedativo reside na capacidade de bloquear os receptores de serotonina ao nível do sistema nervoso central (SNC) (Silegy e Jacks, 2003).

A prometazina é uma fenotiazina pertencente ao grupo dos antipsicóticos (tranquilizantes *major*) (Malamed, 2009). Em odontopediatria é administrada primariamente por via oral ou intramuscular como medicamento único, ou em combinação com meperidine (Wright et al., 1983), para induzir sedação moderada à profunda (Malamed, 2009).

É usada como antiemético para o controlo de náuseas e vômitos (Bui et al., 2002), sedativo pré-operatório e antihistamínico para o controlo de variadas formas de reacções alérgicas (Donaldson et al., 2007; Malamed, 2009). Adicionalmente, possui ainda algumas propriedades anticolinérgicas e analgésicas (Donaldson et al., 2007). Desde 2004, este medicamento está contra-indicado pela *U.S. Food and Drug Administration* para crianças menores de dois anos de idade devido ao elevado risco de depressão respiratória fatal nestas crianças muito jovens (FDA, 2009).

A hidroxizina por sua vez é um sedativo antihistamínico (H_1 antagonista) derivado do difeniletano. Para além do seu perfil ansiolítico-sedativo possui ainda propriedades antihistamínicas, broncodilatadoras, antieméticas, espasmolíticas e anticolinérgicas. Actua como depressor no SNC, apresentando um efeito ansiolítico fraco (Lima et al., 2003).

Existe sob a forma de hidroxizina hidroclorídrico (Atarax) e hidroxizina pamoato (Vistaril) (Malamed, 2009; Infarmed, 2011). Ambas as apresentações de hidroxizina estão indicadas para crianças com mais de 3 anos de idade incluindo adolescentes, apresentando um efeito maior no controlo de crianças apreensivas, excitadas, agitadas ou com distúrbio emocional (Malamed, 2009). É metabolizado no fígado e excretado na urina (Malamed, 2009).

Pode ser usado como fármaco único para o controlo de medo e ansiedade ligeira a moderada, ou combinado com meperidine ou hidrato de cloral para o tratamento de crianças com ansiedades maiores (Faytrouny et al., 2007; Torres-Pérez et al., 2007).

A incidência de efeitos secundários é baixa, com repercussões mínimas ao nível cardiorespiratório (Donaldson et al., 2007). A sonolência transitória tem sido observada com maior frequência (Malamed, 2009).

Pode potenciar o efeito depressivo no SNC quando administrado na presença concomitante de barbitúricos, opióides, álcool, sedativos-hipnóticos e ansiolíticos (Malamed, 2009). Assim, quando administrado em conjunto com opióides ou barbitúricos, as doses destes fármacos devem ser reduzidas em cerca de 50% (Malamed, 2009).

1.4.3. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas, tais como o midazolam e o diazepam, são entre os fármacos sedativos os mais largamente prescritos e utilizados em todo o mundo (Sullivan et al., 2001; Cogo et al., 2006), apresentando uma elevada margem de segurança entre dose terapêutica e dose tóxica (Weiner, 2011). Aumentam a actividade inibitória dos neurotransmissores GABA do SNC através da ligação aos seus receptores. Os receptores GABA_A ao serem activados induzem a abertura de canais de cloreto (Cl⁻) da membrana dos neurónios, aumentando o influxo deste ião para dentro das células e levando assim à diminuição da propagação de impulsos excitatórios (Loeffler, 1992; Cogo et al., 2006).

Os efeitos clínicos das benzodiazepinas são dose-dependentes e consistem na ansiólise, sedação, amnésia retrógada, hipnose (em elevadas doses), alterações psico-motoras, anticonvulsão, relaxamento muscular e indução do sono. Adicionalmente, devido à sua acção no SNC, possuem um efeito depressivo respiratório. Os efeitos secundários incluem a redução da tensão arterial e o aumento do batimento cardíaco resultante da diminuição da resistência vascular (Olkkola e Ahonen, 2008).

No estudo de Kain e colegas (1999) verificou-se que crianças que foram pré-medicadas com benzodiazepinas para procedimentos cirúrgicos e onde se relatou amnésia retrógada, toleravam melhor os tratamentos dentários futuros do que aquelas que não reportaram amnésia durante as primeiras intervenções (Kain et al., 1999; Kain et al., 2000; McCann e Kain, 2001).

Devido às interacções farmacocinéticas, as benzodiazepinas possuem ainda sinergia com outros hipnóticos e ópioides (Olkkola e Ahonen, 2008). Por exemplo, os efeitos sedativos do midazolam podem ser significativamente reduzidos quando os níveis de actividade do CYP3A são induzidos pela presença de Carbamazepina. O aumento da acção de benzodiazepinas pode ocorrer quando estes são combinados com

medicamentos que inibem a actividade enzimática do CYP3A, tais como a eritromicina, o antifúngico quetoconazol, o fluconazol ou o sumo de toranja (Weiner, 2011).

Outros efeitos secundários a ter em conta para além das interacções medicamentosas são as reacções paroxísticas tais como irrequietude, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos (Onyett, 1989).

Para além do midazolam e do diazepam, outras benzodiazepinas usadas na medicina dentária são o triazolam e o lorazepam. Estes fármacos podem ser prescritos como auxiliares para o sono da noite que precede o procedimento dentário cirúrgico, como pre-medicação sedativa ou sedativo durante o procedimento (Weiner, 2011).

1.4.3.1. Diazepam

A diazepam foi sintetizada por Sternbach e Reeder em 1959 (Malamed, 2009) e é considerada uma das mais antigas benzodiazepinas (Donaldson et al., 2007). Induz um relaxamento muscular ligeiro e possui propriedades anticonvulsionantes (Handerson et al., 1994; Kantovitz et al., 2007). Apresenta características comuns às outras benzodiazepinas como a solubilidade lípida e uma biodisponibilidade de aproximadamente 100% (Folayan et al., 2002; Kantovitz et al., 2007). No entanto, apesar deste fármaco ter sido a primeira benzodiazepina usada para procedimentos que envolvem sedação e analgesia, o midazolam é actualmente preferido devido ao seu curto tempo de acção e a possibilidade de administração por diferentes vias de administração (Krauss e Green, 2006).

1.4.3.2. Midazolam

O midazolam foi primeiramente sintetizado por Fryer e Walser, em 1976 (Kupietzky e Houpt, 1993). É uma benzodiazepina de curta acção e solúvel em água (Kupietzky e Houpt, 1993; Haas et al., 1996; Marshall et al., 1999). A sua estrutura química difere das outras benzodiazepinas permitindo uma mais rápida reabsorção e metabolização (Kupietzky e Houpt, 1993; Marshall et al., 1999). Uma vez administrado, o midazolam torna-se fortemente lipófilico. Esta elevada solubilidade lipídica permite a sua absorção rápida e consequente penetração ao nível do SNC (Kupietzky e Houpt,

1993; Marshall et al., 1999). As contra-indicações do uso do midazolam são em crianças com menos de 1 ano de idade, com doenças agudas presentes, patologias neuromusculares, como por exemplo *myasthenia gravis*, alergias às benzodiazepinas, apneias de sono e disfunções hepáticas (Hallonsten et al., 2012).

O midazolam, o diazepam e o antagonista flumazenil são metabolizados por via hepática através da oxidação microssómica catalizada pelo CYP3A e pelas conjugações glucorónicas, enquanto que o lorazepam é directamente metabolizado por glucoronização e excretado por via renal (Olkkola e Ahonen, 2008).

O flumazenil é usado como antagonista possuindo elevada afinidade aos receptores das benzodiazepinas. Apresenta uma actividade intrínseca mínima (Shannon et al., 1997; Olkkola e Ahonen, 2008; Weiner, 2011).

1.5. Combinação de sedativos orais

A combinação de sedativos orais mais frequentemente administrados em odontopediatria são o hidrato de cloral com a prometazina e a combinação de meperidine com hidrato de cloral, hidroxizina, diazepam ou prometazina (Malamed, 2009).

1.6. A revisão sistemática, a medicina baseada na evidência e os estudos clínicos randomizados

Uma revisão sistemática (RS) pode ser definida como sendo uma síntese concisa da melhor evidência disponível, que aborda questões clínicas cuidadosamente elaboradas (Glasziou et al., 2001). Consiste na pesquisa e síntese de respostas para uma questão clínica específica. Utiliza métodos rigorosos para identificar, avaliar e criticar estudos relevantes, auxiliar na explicação de diferenças encontradas entre estudos e assim procurar a evidência de melhor qualidade (Cook et al., 1997; Marques et al., 2008).

A medicina baseada na evidência (MBE) consite num processo de integração de conhecimento e experiência clínica de modo a permitir a análise crítica e a aplicação desta informação científica de forma racional e no sentido de melhorar a qualidade de

assistência médica (Lopes, 2000). O estudo clínico randomizado é uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para a saúde e medicina (Souza, 2009). O principal objectivo de um estudo clínico randomizado consiste na medição e comparação de diferentes desfechos depois de uma intervenção (Chan, 2003).

2. Objectivos

Realizar uma RS com o objetivo de avaliar a eficácia dos diferentes agentes sedativos usados por via oral para o controlo comportamental da criança durante a consulta de odontopediatria de modo a responder à seguinte pergunta: “ Em crianças e adolescentes ansiosos, qual é a eficácia dos agentes sedativos usados por via oral, quando comparados entre si ou com placebo para a sedação consciente no âmbito de odontopediatria?”.

3. Metodologia

3.1. Tipo de estudo

RS de ensaios clínicos randomizados.

3.2. Amostra

Tamanho da amostra: Amostra de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados com estratégia de pesquisa e que respeitam os critérios de inclusão e exclusão.

3.3. Critérios de inclusão

Tipos de estudos:

- Estudos clínicos aleatórios e cegos que avaliam a eficácia de diferentes agentes sedativos, comparados entre si ou com placebo, administrado por via oral, para o controle do comportamento durante a realização de tratamento dentário no âmbito de odontopediatria;

- Revisões sistemáticas e meta-análises sobre fármacos para sedação consciente no âmbito de odontopediatria (que apresente uma estratégia de pesquisa definida, descrição dos critérios de inclusão e as justificações para a exclusão de cada estudo);

- Outros tipos de publicações como cartas, comentários, notas de editor ou resumos de congresso não foram incluídos.

Tipo de participantes

- Crianças e adolescentes ansiosos ou não colaborantes com idades inferior aos 16 anos e com necessidade de tratamento odontológico.

Tipo de intervenções

- Grupo de intervenção: agente sedativo (isolado ou combinado com outros) administrado por via oral (excepto sublingual e submucosa) pelo médico dentista, assistente dentário ou encarregado de educação.

- Grupo controlo: agente sedativo (isolado ou combinado com outros) ou placebo administrado por via oral (excepto sublingual e submucosa) pelo médico dentista, assistente dentário ou encarregado de educação.

Tipo de desfecho

- Primário: comportamento prévio do paciente e comportamento durante/após o procedimento (medição baseada em escalas/índices).

3.4. Critérios de exclusão

Estudos de casos clínicos ou séries de casos e descritivos. Estudos clínicos *quasi-randomizado* e *crossover*.

Ensaio clínico randomizado com as seguintes características:

- Avaliação de efeitos secundários de um agente sedativo ou da eficácia de diferentes vias de administração do fármaco;
- Avaliação de um agente sedativo usado como medicação prévia ou suplementar para outras técnicas de sedação (por exemplo: óxido nitroso);
- Pacientes com necessidades especiais;
- Tratamentos cirúrgicos complexos ou intervenções em situações de emergência.

3.5. Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa electrónica nas bases de dados Cochrane Collection Plus, EMBASE, MEDLINE via PUBMED, OvidSP e CINAHL via EBSCOhost, até à data de 31 de Março de 2012.

A informação foi obtida através da combinação de termos MESH (*Medical Subject Headings*) e palavras chaves previamente estabelecidos, nomeadamente: *conscious sedation*, *dental*, *dentistry* e *oral*. Estes termos foram combinados através da utilização de conectores booleanos do tipo “AND”, “OR” e “NOT”: “((*conscious sedation* AND (*dental* OR *dentistry*)) AND *oral*)”. Os limites definidos para a pesquisa foram: seres humanos (*humans*), crianças e adolescentes entre 0 a 18 anos de idade. Estes limites foram apenas aplicados nas bases de dados que incluíam esta opção. A pesquisa dos

estudos publicados foi realizada sem restrições quanto à língua. Em acréscimo, foram consultados manualmente jornais de referência na área da odontopediatria (desde a primeira publicação de 2007 até ao último número de 2011): *Pediatric Dentistry Journal*, *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *International Journal of Paediatric Dentistry* e *Journal of Dentistry for Children*.

3.6. Métodos de revisão

Seleção dos estudos

As referências bibliográficas obtidas nas diferentes bases de dados foram exportadas para o gestor *Endnote® web 3.3*. procedendo-se posteriormente à eliminação das referências repetidas.

Os artigos armazenados foram então submetidos à análise através da leitura dos seus títulos e resumos, realizada por dois avaliadores, o presente orientador e o autor deste trabalho, que de forma independente aplicaram os critérios de exclusão e inclusão previamente descritos. Os revisores tinham então conhecimento dos autores, instituições, revistas de publicação e resultados. Na ausência de informações suficientes, optou-se por aceitar o estudo nesta primeira fase. As divergências foram discutidas entre os revisores até se chegar a um consenso.

Finalmente, numa segunda fase, os estudos foram seleccionados após a leitura integral do texto. Os principais dados definidos para registo foram o desenho do estudo, as características dos participantes (tamanho da amostra, idade, peso, sexo e terapêutica proposta), a intervenção (agentes sedativos e sua dose, grupos de intervenção e controlo, tamanho da amostra de cada grupo) e o desfecho (avaliação comportamental antes, durante e depois da intervenção, efeitos adversos associados aos agentes sedativos). Para tal foi feito o preenchimento de um formulário para cada estudo desenvolvido para o efeito.

O índice Kappa de Cohen (Gwet K, 2008) foi utilizado para verificar a concordância dos dois revisores na seleção dos estudos incluídos e reduzir assim o risco de perda de um estudo e a possibilidade de viés.

Acesso ao risco de viés dos estudos incluídos/ Avaliação da qualidade dos métodos do estudos

Para a qualificação dos estudos potencialmente incluídos foi feita uma análise independente dos estudos pelos dois revisores, com o objetivo de detectar semelhanças e diferenças entre eles e assim evitar um viés de selecção.

Os instrumentos usados para classificar a qualidade dos estudos clínicos randomizados, baseiam-se nos seguintes critérios: geração de randomização; a ocultação de alocação; cegamento para as seguintes partes: pacientes em relação ao grupo/intervenção a que pertenciam, operadores/clínicos dos grupos em estudo, e avaliador dos desfechos; e ainda os dados de desfechos incompletos (Higgins et al., 2011). Para tal foi criado um formulário para a classificação do risco de viés e descrição dos mesmos em cada estudo.

Os factores anteriormente citados foram classificados de acordo com o nível de risco de viés (baixo, não definido e alto risco). Para cada viés foi feita uma descrição concisa com argumentos e informações suficientes que o justificam.

4. Resultados

Foram identificados um total de 1453 estudos resultante da estratégia de pesquisa. Após a eliminação dos duplicados, obteve-se um total de 804 estudos não repetidos. Todos os títulos e resumos foram avaliados tendo-se selecionado 12 artigos para a leitura integral do texto. Após a análise dos mesmos, apenas um estudo respeitava os critérios de inclusão previamente definidos e foi eleito para a RS (Reeves et al., 1996). Os restantes 11 estudos foram excluídos devido às seguintes razões: desenho *cross-over* (Kantovitz et al., 2007), uso concomitante de óxido-nitroso durante a sedação (Sams et al., 1993) e não respeito do desfecho primário proposto nesta revisão (comportamento prévio do paciente e comportamento durante/após o procedimento) (Gallardo et al., 1994; Roelofse et al., 1996; Avalos-Arenas et al., 1998; Roelofse et al., 1998; Singh et al., 2002; Koirola et al., 2006; Wan et al., 2006; Torres-Pérez et al., 2007; Mortazavi et al., 2009). Nas figuras 1 e 2 estão apresentadas em forma de fluxogramas os resultados de busca nas bases de dados e os estudos seleccionados, respectivamente. Na tabela 1 estão apresentadas as justificações para as exclusões dos estudos citados.

Através da pesquisa manual dos jornais não foram identificadas publicações adicionais e relevantes para esta revisão.

Foi encontrada apenas uma RS relacionada com o tema deste trabalho (Matharu e Ashley, 2008).

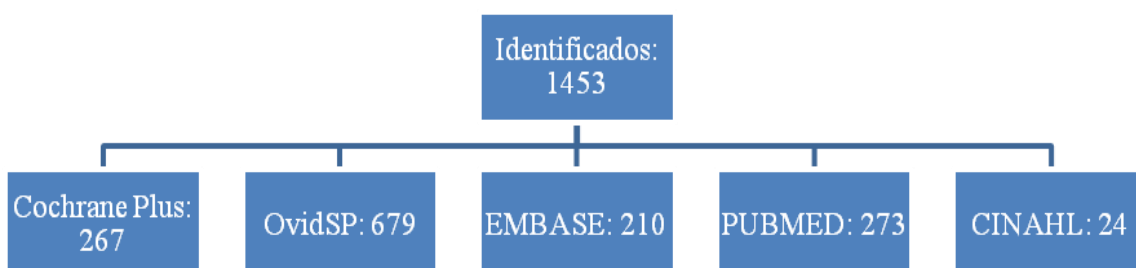


Figura 1. Fluxograma dos resultados de busca nas bases de dados

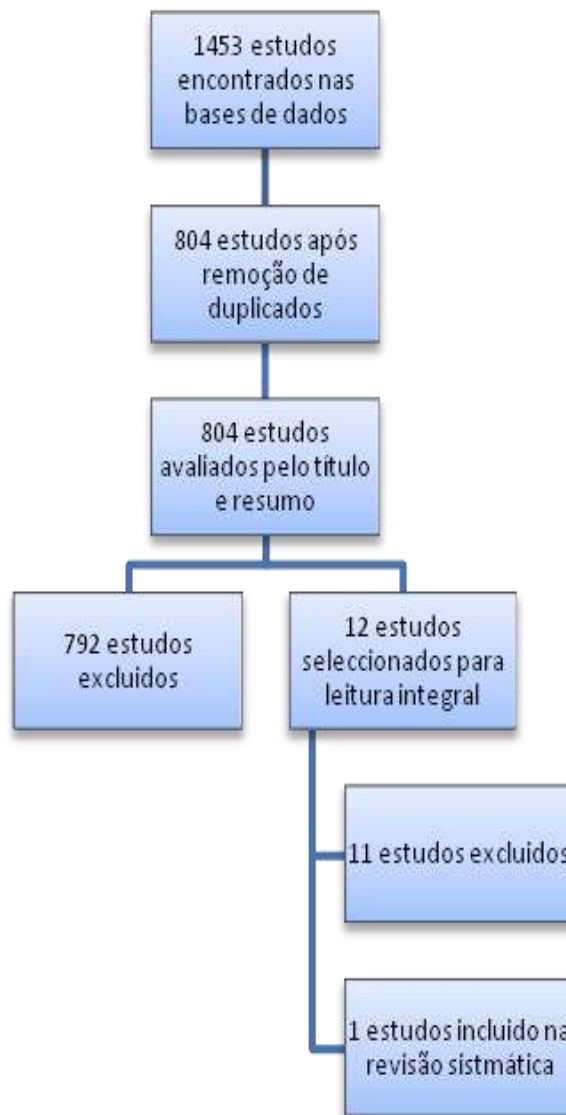


Figura 2. Fluxograma da selecção dos estudos

Tabela 1. Estudos excluídos e razões de exclusão

Estudo	Razão para exclusão
Avalos-Arenas et al., 1998	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Gallardo et al., 1994	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Kantovitz et al., 2007	Estudo com desenho <i>cross-over</i>
Koirola et al., 2006	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Mortazavi et al., 2009	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Roelofse et al., 1996	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Roelofse et al., 1998	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Singh et al., 2002	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Torres-Pérez et al., 2007	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.
Sams et al., 1993	Co-administração de óxido nitroso/oxigénio.
Wan et al., 2006	Ausência de avaliação do comportamento dos grupos do estudo num período prévio ao procedimento.

4.1. Características de estudo incluído

No estudo eleito, de Reeves e colaboradores (1996), os autores avaliaram a resposta sedativa e comportamental de crianças compreendidas entre os 27 meses e 73 meses de idade com indicação para sedação consciente para a realização dos procedimentos dentários requeridos, quando sujeitos à administração de uma das seguintes combinações de fármacos: hidrato de cloral/hidroxizina ou midazolam/acetaminofeno. Para tal foi feita a avaliação do comportamento pré-operatório dos participantes numa fase inicial prévia, sendo o estudo propriamente dito iniciado após a administração do fármaco e 30 minutos antes da intervenção. Foram realizadas medições sobre o nível do sono, movimento, choro e realização do tratamento proposto em intervalos de tempo previamente seleccionados: pré-sedação, introdução ao bloco operatório, administração do anestésico e fase de conclusão do procedimento. Foi usada uma escala modificada de Houpt e colaboradores e o USAP (Houpt et al., 1993). As doses usadas foram 50mg/kg não excedendo 1mg de hidrato de cloral combinado com 25mg de hidroxizina e 0,5mg/kg de midazolam com um elixir de acetaminofeno de 10mg/kg. Os fármacos foram administrados 30 minutos antes do início da intervenção. Em relação aos efeitos sedativo e comportamental (movimento, choro e conclusão do procedimento) os autores não verificaram diferenças significativas entre os dois grupos de estudo. Apenas as crianças do grupo do hidrato de cloral/hidroxizina encontravam-se num estado de sono mais profundo durante as fases de administração anestésica e de conclusão do tratamento proposto em relação ao controlo, uma diferença significativa ao nível estatístico. A correlação inter-avaliadores foi de $p < 0,0001$ para todos os intervalos avaliados, excepto na avaliação do sono e do movimento durante a pré-sedação (método de Tau de Kendall). Adicionalmente os autores referiram que o hidrato de cloral/hidroxizina pode ser o agente preferido devido às suas características do sono e o seu baixo custo.

Na tabela 2 encontram-se descritas as características referentes ao estudo.

4.2. Avaliação da qualidade do estudo incluído

O método de randomização dos pacientes ou a ocultação da alocação não foi descrita, tendo-se classificado o risco destes viéses de selecção como não definido.

Quanto ao cegamento, o estudo foi descrito pelos autores como duplo-cego tendo-se assumido a existência de ocultação quer dos pacientes quer dos observadores do desfecho (médico dentista e observador externo). O número de participantes incluídos na avaliação final não foram indicados, tendo-se classificado este viés de atribuição como sendo de alto risco.

Todos os desfechos descritos na metodologia do estudo foram reportados.

Na tabela 3 estão apresentados os resultados da avaliação qualitativa dos métodos do estudo incluído.

Tabela 2. Características do estudo incluído

Ano de publicação:	1996
Autor:	Reeves S, Wiedenfeld K, Wroblewski J, Hardin C, Pinosky M.
Local do estudo:	EUA
Desenho do estudo:	Estudo clínico duplo-cego, randomizado e paralelo
Participantes:	<p>Tamanho da amostra: 40 crianças</p> <p>Idade: 27 a 73 meses de idade.</p> <p>Pêso: Grupo 1: 13,5 a 27Kg; grupo 2: 10 a 22Kg.</p> <p>Sexo: : Grupo 1: 9F e 11M; grupo 2: 10F e 10M.</p> <p>Terapêutica proposta: extrações, pulpotomias, restaurações em compósito/amálgama e coroa metálica.</p>
Intervenção:	<p>Grupos de intervenção e controlo (tipo de agente sedativo e dose em cada grupo): Grupo 1 (n=20): Hidrato de cloral 50mg/kg não excedendo 1mg e combinado com hidroxizina 25mg; grupo 2 (n=20): midazolam 0,5mg/kg associado a um elixir de acetaminofeno 10mg/kg. Pacientes sujeitos à restrição física com <i>papoose board</i>.</p>
Desfechos:	<p>A resposta comportamental foi avaliada através de um sistema modificado descrito por Houpt e colegas (1985) e USAP (Houpt, 1993). Os pacientes foram avaliados de acordo com o sono, movimento, choro e tratamento no geral (na fase de conclusão do procedimento).</p> <p>Efeitos adversos: não ocorreram efeitos adversos.</p>

Siglas: F=feminino; M=masculino.

Tabela 3. Avaliação da qualidade do estudo incluído

Características avaliadas	Risco de viés e argumento do autor:	Tipo de viés
Geração de randomização:	Risco de viés não definido- não descreve o método de randomização.	selecção
Ocultação de alocação/randomização:	Risco de viés não definido- não indicado.	selecção
Cegamento dos pacientes ao grupo/intervenção:	Baixo risco de viés- estudo descrito como duplo-cego.	desempenho
Cegamento dos observadores do grupos em estudo:	Baixo risco de viés- estudo duplo-cego. A medicação foi administrada aos pacientes por um odontopediatra não envolvido no estudo.	desempenho
Avaliação cega dos desfechos/ ocultação aos avaliadores do desfecho:	Baixo risco de viés- estudo duplo-cego. Pacientes foram avaliados por um operador primário e um observador.	detecção
Dados de desfechos incompletos:	Alto risco de viés- número de pacientes avaliados no final do estudo não relatados.	atrição

5. Discussão

Existem numerosas técnicas e fármacos usadas para a sedação consciente em crianças numa consulta de odontopediatria, sendo difícil seleccionar o método mais apropriado. Assim, nesta RS pretendeu-se encontrar uma resposta, baseada nas melhores evidências disponíveis, que apoiasse esta decisão clínica.

Neste trabalho apenas um estudo respeitou todos os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, Reeves e colaboradores (1996), e foi como tal eleito para esta RS.

O índice Kappa (Gwet, 2008) estabelecido para verificar a concordância entre os revisores foi de Kappa=1.

A principal razão para a eliminação dos restantes onze estudos previamente citados após a sua leitura integral deve-se aos critérios de inclusão e exclusão definidos que restringiram fortemente a selecção e inclusão dos mesmos, nomeadamente o desenho de estudo tipo *crossover* e a avaliação comportamental do paciente mediante uma escala ou índice num período prévio e pós-tratamento.

Os estudos com desenhos *crossover* consistem em estudos que avaliam duas ou mais intervenções num mesmo participante (Souza, 2009), isto é, os grupos de estudo recebem diferentes intervenções de forma sequencial. O comportamento e a ansiedade ou o medo das crianças é altamente influenciada pela experiência prévia de procedimentos dentários (Shapira et al., 1996; AAPD, 2011), originando um viés significativo nos resultados dos estudos sendo esta a razão para este critério de exclusão. Para determinar a necessidade da sedação consciente numa criança e o efeito comportamental do agente sedativo utilizado é essencial que o paciente seja avaliado numa fase prévia, durante e/ou após ao procedimento. Tal avaliação, com recurso a escalas ou métodos definidos, permitem comparar os níveis de sedação e comportamento em várias fases da consulta e estabelecer assim, a eficácia e o efeito do fármaco na criança durante o procedimento. A aplicação deste critério de inclusão foi responsável pela exclusão de nove estudos seleccionados.

Interessantemente, verificou-se em alguns destes estudos que os tratamentos foram completados em pacientes tratados com placebo, apesar da indicação de sedação consciente, surgindo a questão: como foi feita a avaliação prévia destas crianças descritas como não colaborantes?

Na avaliação da qualidade do estudo incluído, realizado por Reeves e os seus colegas (1996), observou-se que o método de randomização dos 40 participantes e a ocultação da alocação não foram descritos, não tendo sido possível classificar o risco destes vieses de selecção. Como tal, não é possível eliminar a possibilidade de existirem diferenças relevantes entre os grupos. Contudo, a comparação entre as características demográficas dos grupos não revelam diferenças aparentemente significativas.

O estudo foi descrito como duplo-cego tendo-se assumido a existência de ocultação dos pacientes e observadores do desfecho. É fundamental que o médico dentista seja cego aos grupos em estudo para evitar que este interaja de forma diferente com o paciente devido às expectativas em relação aos efeitos do fármaco.

A concordância inter-examinadores, médico dentista e observador externo, foi de 82,5% no total das observações (Método de Tau de Kendall) excepto na avaliação do sono e do movimento durante a pré-sedação.

A ausência de descrição do número total, e eventuais diferenças entre os dois grupos avaliados no desfecho, originaram um risco elevado de viés de atribuição. Por outro lado, os autores relataram que o tratamento foi interrompido apenas num participante do grupo do hidrato de cloral/hidroxizina e que 60% das crianças neste grupo, comparados com 55% do grupo de midazolam/acetaminofeno, obtiveram classificação “boa” ou “melhor” na avaliação geral dos procedimentos.

Não se observaram diferenças significativas na avaliação do comportamento entre os dois grupos; apenas verificou-se que as crianças no grupo do hidrato de cloral/hidroxizina apresentavam níveis de sono significativamente mais profundos. Todos os desfechos descritos na metodologia do estudo foram reportados.

Para conhecer a aplicabilidade dos resultados do estudo final incluído para a prática clínica, isto é para a população pediátrica em questão, é necessário, para além da validade da metodologia do estudo previamente descrito, avaliar a magnitude e precisão

do efeito dos agentes sedativos estudados e conhecer a aplicabilidade destes resultados no dia-a-dia de um médico dentista generalista.

A ausência do cálculo do poder estatístico deste estudo clínico randomizado impossibilitou a eventual detecção de diferenças significativas entre os grupos de intervenção e consequentemente efeitos nos desfechos que possam ser clinicamente importantes.

Apenas uma RS foi identificada como sendo relevante para este trabalho (Matharu e Ashley, 2008), no entanto devido aos seus objectivos e critérios de inclusão mais generalistas, não permitia estabelecer comparação com este trabalho.

Dos restantes onze estudos seleccionados para a leitura integral verificou-se que três estudos comparavam o midazolam com o placebo (Gallardo et al., 1994; Wan et al., 2006; Mortazavi et al., 2009) e outras três publicações, o midazolam combinado ou não com outro agente sedativo (Singh et al., 2002; Koirola et al., 2006; Torres-Pérez et al., 2007). O número elevado de estudos que avaliam o midazolam em odontopediatria justifica-se pelas suas características como agente sedativo: a elevada margem de segurança, o rápido início de acção e curto tempo de recuperação (indicados para procedimentos curtos) em acréscimo, aos efeitos amnésicos reportados (Chowdhury e Vargas, 2005; Mortazavi et al., 2009).

Tendo em consideração os vieses anteriormente descritos e as limitações presentes no estudo final incluído, as evidências para a prática clínica são limitadas. No entanto, a decisão quanto ao método e ao agente a usar deve basear-se também noutros factores tais como o conhecimento e experiência do médico dentista com os variados fármacos (aspectos farmacológicos, riscos e benefícios associados) e a capacidade de intervir em caso de efeitos adversos (Haas, 1999; AAPD, 2011; Weiner, 2011). Em acréscimo, o clínico deve também fazer a sua escolha conhecendo o nível de desenvolvimento psico-cognitivo e comportamental da criança, que é dependente da idade, o seu estado geral de saúde e a complexidade do tratamento. (Silegy et al., 2003; AAPD, 2011).

6. Conclusão

Os resultados deste trabalho não permitiram responder à pergunta inicialmente proposta, não existindo evidências suficientes para a prática clínica que possam apoiar a decisão do médico dentista quanto ao agente sedativo mais apropriado.

7. Referências bibliográficas

1. Alderson PJ, Lerman J. Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1994; 41(3): 221-226.
2. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Definitions, Oral Health Policies, and Clinical Guidelines*. 2011-2012; 33(special issue): 185-201.
3. American Society of Anesthesiologists (ASA). Continuum of depth of sedation: Definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. *Standards, Guidelines, Statements and Other Documents*. Aprovado em 1999 e adotado em 2009.
4. Avalos-Arenas V, Moyao-Garcia D, Nava-Ocampo AA, Zayas-Carranza, RE, Fragoso-Rios R. Is chloral hydrate/ hydroxyzine a good option for paediatric dental outpatient sedation?. *Current Medical Research and Opinion*. 1998; 14(4): 219–226.
5. Buck M. The Use of Chloral Hydrate in Infants and Children. *Pediatric Pharmacotherapy*. 2005; 11(9).
6. Bui T, Redden R, Murphy S. A comparison study between ketamine and ketamine-promethazine combination for oral sedation in pediatric dental patients. *Anesthesia Progress*. 2002 Inv; 49(1): 14–18.
7. Chan YH. Randomised controlled trials (RCTs) - essentials. *Singapore medical journal*. 2003 Fev; 44(2): 60-63.
8. Chowdhury J, Vargas KG. Comparison of chloral hydrate, meperidine and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *American Academy of Pediatric Dentistry Journal*. 2005 Mai-Jun; 27: 191-197.
9. Cogo K, Bergamaschi CC, Yatsuda R, Volpato MC, Andrade ED. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2006 Mai-Ago; 18(2): 181-188.
10. Connors K, Terndrup TE. Nasal vs oral midazolam for sedation. *Annals of Emergency Medicine*. 1994; 24(6): 1074–1079.

11. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine*. 1997 Março; 126(5): 376-380.
12. de Santos P, Chabas E, Valero R, Nalda M. Comparison of intramuscular and intranasal premedication with midazolam in children, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1991; 38(1), pp.12-15.
13. Donaldson M, Gizzarelli G, Chanpong B. Oral Sedation: A Primer on Anxiolysis for the Adult Patient. *Anesthesia Progress*. 2007 Aut; 54(3):118–129.
14. Duque C, Abreu-e-Lima F. Midazolam, uma nova alternativa para sedação em odontopediatria. *Revista Odonto Ciência – Disponibilizado pela Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*. 2005 Abr-Jun; 20(48).
15. Faytrouny M, Okte Z, Kucukyavuz Z. Comparison of two different dosages of hydroxyzine for sedation in the paediatric dental patient, *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2007 Set; 17(5): 378-382.
16. Folayan M, Faponle A, Lamikanra A. Seminars on controversial issues. A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children, *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2002, Ago; 12 (5): 347-354.
17. Gallardo F, Cornejo G, Borie R. Oral midazolam as premedication for the apprehensive child before dental treatment. *Journal of Clinical Paediatric Dentistry*. 1994;18(2):123–127.
18. Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. Systematic reviews in health care. *A practical guide*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
19. Gwet KL. Intrarater Reliability. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. 2008; 1–13. Disponibilizado pela livraria em linha John Wiley & Sons, Inc..
20. Haas DA. Oral and inhalation conscious sedation. *Dental clinics of North America*. 1999; 43 (2): 341–359.
21. Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, Magathan JG, Grad HA, Copp PE, Charendoff MD. A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesthesia Progress*. 1996; 43(1):1–8.
22. Hallonsten A, Jensen B, Raadal M, Veerkamp J, Hosey MT, Poulsen S. European Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines on the Use of Conscious Sedation in Pediatric Dentistry, *Guidelines on Sedation in Pediatric Dentistry*. 2012, Fev.

23. Henderson B.2nd, Triplett R, Gage T. Anxiolytic therapy. Oral and intravenous sedation. *Dental Clinics of North America*. 1994; 38: 603-617.
24. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. Em: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011.
25. Houpt MI. American Academy of Pediatric Dentistry - Project USAP 2000 - *Use of sedative agents by pediatric dentists: a 15-year follow-up survey*. 2002; 24: 289-294.
26. Houpt MI. American Academy of Pediatric Dentistry - Project USAP - Part III: Practice by heavy users of sedation in pediatric dentistry. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1993 Mai-Jun; 60(3): 183-185.
27. Kain Z, Hofstadter M, Mayes L, Krivutza M, Alexander G, Wang S, Reznick J. Midazolam: effects of amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology. American Society of Anesthesiologists*. 2000; 93: 676-684.
28. Kain Z, Mayes L, Caramico L, Wang S, Hofstadter M. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology. American Society of Anesthesiologists*. 1999; 90:758-765.
29. Kantovitz KR, Puppin-Rontani RM, Gavião MB. Sedative effect of oral diazepam and chloral hydrate in the dental treatment of children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2007 Abr-Jun; 25(2): 69-75.
30. Koirala B, Pandey RK, Saksen AK, Kumar R, Sharma S. A comparative evaluation of newer sedatives in conscious sedation. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2006; 30(4): 273-276.
31. Krafft TC, Kramer N, Kunzelmann KH, Hickel R. Experience with midazolam as sedative in the dental treatment of uncooperative children. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1993; 60(4-5): 295-299.
32. Krauss B, Green S. Procedural sedation and analgesia in children. *The Lancet*. 2006 Mar; 367(9512): 766-780.
33. Kupietzky A, Houpt MI. Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatric Dentistry*. 1993 Jul-Ago; 15(4): 237-241.
34. Lima AR, da Costa LR, da Costa PS. A randomized, controlled, crossover trial of oral midazolam and hydroxyzine for pediatric dental sedation. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. 2003 Dez; 17(3): 206-211.

35. Loeffler PM. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1992 Set; 50(9): 989-997.
36. Lopes A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000; 46(3): 285-288
37. Malamed S. Sedation - A Guide to Patient Management. 5th ed. Mosby, Missouri: Elsevier; 2009; Capítulo 7 - Oral Sedation; p. 95-118 ;Capítulo 35 – The Pediatric Patient; p. 495-513.
38. Marques J, Marques D, Silveira J, Mata A. Revisões sistemáticas: O que são e para que servem. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2008; 49(3).
39. Marshall WR, Weaver BD, McCutcheon P. A study of the effectiveness of oral midazolam as a dental pre-operative sedative and hypnotic. *Special Care in Dentistry*. 1999; 19(6): 259–266.
40. Matharu L, Ashley PF. Sedation of anxious children undergoing dental treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 4.
41. McCann ME, Kain Z. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesthesia and Analgesia*. 2001 Jul; 93(1): 98-105.
42. Moore PA. Therapeutic assessment of cloral hidrate premedication for pediatric dentistry. *Anesthesia Progress*. 1984 Out; 31(5):191-196.
43. Mortazavi M, Pourhashemi SJ, Khosravi MB, Ashtari S, Ghaderi F. Assessment of a low dose of IV midazolam used orally for conscious sedation in pediatric dentistry. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 17(2):79–82.
44. Napoli KL, Ingall CG, Martin GR. Safety and efficacy of chloral hydrate sedation in children undergoing echocardiography. *The Journal of Pediatrics*. 1996 Ago; 129(2):287-291.
45. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. Em: Schüttler J, Schwilden H, editores. *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology*. 182(3): 335-360. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
46. Onyett SR. The benzodiazepine withdrawal syndrome and its management. *The British Journal of General Practice*. 1989 Abr; 39(321):160–163.

47. Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral hydrate: the good and the bad. *Pediatric Emergency Care*. 1999; 15: 432-5.
48. Reeves ST, Wiedenfeld KR, Wroblewski J, Hardin CL, Pinosky ML. A randomized double-blind trial of chloral hydrate/hydrazine versus midazolam/acetaminophen in the sedation of pediatric dental outpatients. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1996; 63: 95-100.
49. Resumo de características do medicamento Dormicum. Infarmed. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2801&tipo_doc=fi a Fevereiro de 2012.
50. Roelofse JA, Joubert JJ, Swart LC, Stander I, Roelofse PG. An evaluation of the effect of oral ketamine and standard oral premedication in the sedation of paediatric dental patients. *Journal of the Dental Association of South Africa*. 1996; 51(4):197–201.
51. Roelofse JA, Louw LR, Roelofse PG. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine-methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesthesia Progress*. 1998; 45(1):3-11.
52. Sams DR, Cook EW, Jackson JG, Roebuck BL. Behavioral assessments of two drug combinations for oral sedation. *Pediatric Dentistry*. 1993; 15(3):186–90.
53. Shannon M, Albers G, Burkhart K, Liebelt E, Kelley M, McCubbin MM, Hoffman J, Massarella J. Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation, The Flumazenil Pediatric Study Group. *The Journal of Pediatrics*. 1997 Oct; 131(4): 582-586.
54. Shapira J, Holan G, Botzer E, Kupietzky A, Tal E, Fuks AB. The effectiveness of midazolam and hydroxyzine as sedative agents for young pediatric dental patients. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1996 Nov-Dez; 63(6): 421-425.
55. Silegy T, Jacks S. Pediatric Oral Conscious Sedation. *Journal of the California Dental Association*. 2003 Mai; 31(5): 413-418.
56. Singh N, Pandey RK, Saksena AK, Jaiswal JN. A Comparative Evaluation of Oral Midazolam With Other Sedatives As Premedication in Pediatric Dentistry. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2002; 26(2): 161–164.
57. Souza R. O que é um estudo clínico randomizado? - What is a randomized clinical trial?. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009; 42(1): 3-8.

58. Sullivan DC, Wilson CF, Webb MD. A comparison of two oral ketamine-diazepam regimens for the sedation of anxious pediatric dental patients. *Pediatric Dentistry*. 2001 Mai-Jun 23(3): 223-31.
59. Torres-Pérez J, Tapia-García I, Rosales-Berber MA, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Comparison of three conscious sedation regimens for pediatric dental patients. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2007 Prim 31(3): 183-186.
60. United States Food and Drug Administration, 2009. Information for Healthcare Professionals – Promethazine. EUA: U.S. Department of Health and Human Services. Disponível em:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm126465.htm> [acedido a Março de 2012].
61. Weiner A, editor. *The Fearful Dental Patient: A Guide to Understanding and Managing*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. 2011. Capítulo 5 - The pharmacological basis of pain and anxiety control, p. 127-135; Capítulo 8 - Understanding and managing the fearful and anxious child, p. 197-213.
62. Wan K, Jing Q, Zhao JZ. Evaluation of oral midazolam as conscious sedation for pediatric patients in oral restoration. *Chinese Medical Sciences Journal* 2006;21(3): 163-166.
63. Wright GZ, Chiasson R. The use of sedation drugs by Canadian pediatric dentists. *Pediatric Dentistry*. 1987; 9: 308.
64. Wright GZ, Stanley PE, Garner DE. Minor sedation for apprehensive young children. *Managing children's behavior in the dental office*. Mosby, Missouri: St. Louis. 1983; Capítulo 19.