

Klara Badel

Sedação com midazolam intranasal e oral *versus* Sedação com óxido nitroso-oxigénio  
em odontopediatria

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019



Klara Badel

Sedação com midazolam intranasal e oral *versus* Sedação com óxido nitroso-oxigénio  
em odontopediatria

Universidade Fernando Pessoa

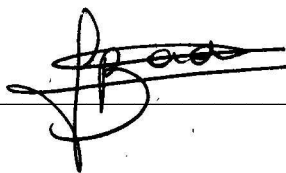
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Klara Badel

Sedação com midazolam intranasal e oral *versus* Sedação com óxido nitroso-oxigênio  
em odontopediatria

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária”

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. Badel', is positioned above a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

(Klara Badel)

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar a administração de midazolam intranasal ou oral com a inalação de óxido nitroso-oxigênio, quanto eficácia, segurança e aceitabilidade, em sedação odontopediátrica.

**Metodologia:** Procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos, recorrendo a diversos motores de busca e bases de dados utilizando como palavras-chave: *Pediatric dentistry; Midazolam sedation; Nitrous oxide sedation*. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 16 artigos para revisão.

**Tópico abordado:** A cooperação da criança é indispensável para que o tratamento dentário seja concluído com êxito. O médico dentista recorre a um conjunto de técnicas de controlo do comportamento infantil para promover essa colaboração. A sedação consciente pode ser útil em crianças com maior dificuldade em colaborar ou sujeitas a tratamentos mais complexos/demorados. Diversos fármacos podem ser administrados para induzir sedação consciente em odontopediatria, sendo o midazolam e o óxido-nitroso duas das substâncias mais mencionadas na literatura.

**Palavras Chave:** Odontopediatria, Midazolam, Oxido nitroso-oxigênio, Sedação, Controlo de comportamento.

## ABSTRACT

**Objective:** Compare the administration of intranasal or oral midazolam with the inhalation of nitrous oxide-oxygen, how effective, safe and acceptable, in pediatric dental sedation.

**Methodology:** A bibliographic search was conducted using the following keywords: *Pediatric dentistry; Midazolam sedation; Nitrous oxide sedation*. After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were obtained for review.

**Topic:** The cooperation of the child is indispensable for the successful completion of dental treatment. The dentist uses a range of child behaviour control techniques to promote such collaboration. Conscious sedation can be useful in children who find it more difficult to collaborate or who are subject to more complex/delayful treatments. Several drugs can be administered to induce conscious sedation in pediatric dentistry, midazolam and nitrous oxide being two of the substances most mentioned in the literature.

**Key Words:** Pediatric dentistry, Midazolam, Nitrous oxide-oxygen, Sedation, Behavioural control.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, e especialmente à minha mãe, Christine, por todo o afeto e devoção que demonstraram ao longo destes 5 anos de vida acadêmica, por nunca terem deixado de acreditar em mim e pelas palavras de motivação e coragem.

A meu amigo, Christophe Correia, por toda a ajuda e apoio que me deu.

À Dr<sup>a</sup> Manuela Crespo, pela disponibilidade prestada em ser minha orientadora, por todos os ensinamentos e conselhos transmitidos ao longo deste percurso, por todas as palavras de incentivo, pela paciência e pelo tempo dedicado para a realização deste trabalho.

## ÍNDICE GERAL

Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos .....	ix
I. INTRODUÇÃO .....	1
1. Metodologia .....	2
II. DESENVOLVIMENTO .....	2
1. Sedação em odontopediatria .....	3
i. Midazolam .....	6
ii. Midazolam oral e intranasal.....	7
iii. Óxido nitroso-oxigénio .....	9
III. DISCUSSÃO .....	12
1. Comparação entre Midazolam e Óxido nitroso-oxigénio .....	12
2. Limitações .....	15
IV. CONCLUSÃO .....	15
V. BIBLIOGRAFIA .....	16
VI. ANEXOS .....	20
Tabela 1 .....	21

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS**

AAPD - *American Academy of Pediatric Dentistry*

ASA - *American Society of Anesthesiologists*

BZD – Benzodiazepina

Mg - Miligrama

Kg - Kilograma

GABA - Ácido gama-aminobutirico

SNC – Sistema Nervoso Central

OMD - Ordem dos Médicos Dentistas

## I. INTRODUÇÃO

A maioria das crianças encara a consulta dentária de forma positiva, colaborando com naturalidade. Porém, existem crianças que devido à imaturidade do seu desenvolvimento psicossocial, cognitivo e emocional ou a alterações físicas, psíquicas ou comportamentais, não são capazes de colaborar durante os tratamentos, sendo necessário recorrer a sedação com óxido nitroso ou a técnicas avançadas de controlo de comportamento. Por outro lado, a urgência ou complexidade do tratamento pode também justificar o recurso a este tipo de técnicas, para a execução dos procedimentos dentários eficazmente e em segurança (Ramalho et al., 2017; Sharma et al., 2017; AAPD, 2015).

É, portanto, imprescindível conhecer e saber aplicar as técnicas de controlo de comportamento, determinando sempre de forma consciente, e em consonância com os responsáveis, qual a técnica mais indicada para cada caso e criança (AAPD, 2015).

Importa compreender que, a incapacidade de colaborar na consulta leva frequentemente à evicção/adiamento do tratamento e conseqüente agravamento dos problemas orais existentes, transformando o problema do controlo de comportamento num obstáculo cada vez mais difícil de transpor, com o aumento da complexidade e exigência dos tratamentos a executar, e com a maior consciencialização da criança do sofrimento inerente aos seus problemas orais (Ashley et al., 2018). Neste contexto, a bibliografia demonstra que, em geral, as crianças que têm dificuldades de colaboração, apresentam mais problemas de saúde oral, particularmente, cárie dentária (Staberg et al., 2018; Galeotti et al., 2016).

A prevalência de problemas de controlo de comportamento durante o tratamento dentário é muito variável de acordo com as características da população estudada e o tipo de instrumentos de avaliação utilizados. Xia et al. (2011) reportaram 27% de crianças (entre os 2 e 8 anos) com comportamento problemático na consulta, já o ensaio clínico de Salem et al. (2012), revelou que 48 % de crianças (entre 3 a 6 anos) apresentava este problema, necessitando de recurso a técnicas avançadas de controlo de comportamento durante o tratamento odontopediátrico. (Salem et al., 2012; Xia et al., 2011). De acordo com a *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD) (2015), os pais demonstram uma preferência por técnicas de controlo de comportamento infantil que recorrem a fármacos ansiolíticos e sedativos, relativamente à anestesia geral e à estabilização protetora, apontando estas últimas como as que menos lhes agradam (AAPD, 2015).

Neste sentido, é objetivo desta revisão bibliográfica comparar a administração de midazolam intranasal ou oral com a inalação de óxido nitroso-oxigênio, quanto eficácia, segurança e aceitabilidade, em sedação odontopediátrica.

**Palavras-chave:** Odontopediatria, Midazolam, Oxido nitroso-oxigênio, Sedação, Controlo de comportamento.

## 1. Metodologia

Entre Novembro de 2019 e Março de 2020 foi realizada uma pesquisa bibliográfica, através dos motores de busca *Pubmed*, *Google Académico* e nas bases de dados *B-on* e *Scielo*, utilizando as seguintes palavras-chave: *Pediatric dentistry*; *Midazolam sedation*; *Nitrous oxide sedation*, combinadas com o auxílio do operador de pesquisa Booleano *AND*. Da pesquisa inicial resultaram 614 artigos. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: publicações a partir do ano 2000; artigos em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa; publicações com texto integral disponível; publicações de tipo *guidelines*; artigos de revisão sistemática e narrativa; estudos clínicos controlados e estudos observacionais. Foram excluídos casos clínicos e artigos que, após a leitura do título, do *abstract* ou do texto integral não apresentavam conteúdo relevante para este trabalho. Assim, após a aplicação destes critérios, obteve-se um total de 16 artigos para revisão (Tabela 1). Para uma melhor compreensão do tema em estudo, foram também consultadas *guidelines* das áreas da anestesiologia e odontopediatria e artigos nucleares publicados em anos anteriores.

## II. DESENVOLVIMENTO

A administração de fármacos que promovam uma diminuição da ansiedade e algum grau de sedação, pode constituir uma arma útil, especialmente, em crianças muito ansiosas, com algum grau de défice cognitivo ou medicamente comprometidas, quando as técnicas comunicativas de modelação de comportamento se revelam insuficientes para conseguir os objetivos da eficácia e segurança dos procedimentos dentários (AAPD, 2015).

Um agente sedativo ideal deve ser eficaz numa dosagem que não altere significativamente os sinais vitais, permitir uma rápida recuperação, apresentar baixa prevalência de efeitos adversos, e, se possível, ser administrado por uma via atraumática (Alderson e Lerman, 1994). Em odontopediatria, a via oral é mais prática para o médico e melhor tolerada pelo paciente, do que as vias endovenosa e intramuscular. Porém, este modo de administração,

apresenta início de ação e recuperação lentos, e pode resultar numa profundidade de sedação difícil de controlar, pois o grau de absorção dos fármacos não pode ser rigorosamente titulado, o que faz aumentar o risco de ocorrência de complicações e efeitos adversos. As vias intranasal e inalatória são, geralmente, bem toleradas pelo paciente infantil e apresentam a vantagem dum início da ação muito rápido. Já na administração retal, há risco de interrupção da absorção do medicamento (por defecação) e uma pior aceitação pelos pacientes (Cavalcante et al., 2011).

### **1. Sedação em odontopediatria**

A sedação engloba um contínuo dinâmico de etapas sucessivas que progridem, desde a sedação leve até à anestesia geral. Caracteriza-se essencialmente, por uma redução do estado de consciência, e é diferente da analgesia porque não reduz nem elimina a percepção da dor (Ramalho et al., 2017; *American Dental Association*, 2016).

A *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (2002) estabeleceu quatro níveis de sedação, induzidos pela administração de fármacos:

- Sedação mínima (antigamente denominada ansiólise): caracteriza-se por um estado durante o qual os pacientes respondem normalmente a comandos verbais e à estimulação tátil. Embora a função cognitiva e a coordenação motora possam estar alteradas, as funções ventilatórias, cardiovasculares e o reflexo laríngeo de proteção não são afetados.
- Sedação moderada (ou sedação consciente): corresponde a um estado de diminuição da consciência, durante a qual o paciente responde de forma intencional aos comandos verbais, sem necessidade de estimulação adicional ou apenas com leves estímulos táteis. Nenhuma intervenção é necessária para manter uma via aérea patente, a ventilação espontânea mantém-se preservada e a função cardiovascular mantém-se normal.
- Sedação profunda: caracteriza-se por uma depressão da consciência da qual o paciente já não desperta facilmente através de estimulação verbal e tátil, respondendo, contudo, a estímulos repetidos ou dolorosos. Pode precisar de intervenção médica para manter a via aérea e a manutenção da função ventilatória de forma espontânea pode estar comprometida, porém, a função cardiovascular permanece, geralmente, inalterada.
- Anestesia geral, define-se como um estado de perda total de consciência, do qual o paciente não desperta, nem através de estímulos dolorosos. A capacidade de manter a função ventilatória de forma independente está, frequentemente, impossibilitada devido à depressão da ventilação espontânea e/ou da função neuromuscular provocada pelos

fármacos administrados, necessitando os pacientes, geralmente, de intervenção médica para manter a permeabilidade das vias aéreas e de ventilação com pressão positiva. A função cardiovascular pode também estar comprometida (ASA, 2002).

Como a sedação é um processo contínuo, nem sempre é possível prever como cada paciente irá reagir aos medicamentos administrados. As etapas não são claramente demarcadas e é relativamente fácil, particularmente nas crianças (pelas margens de segurança mais estreitas na dosagem, particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas), passar de um estado de sedação para outro. Portanto, se um profissional pretende induzir um determinado nível de sedação no doente, deverá, obrigatoriamente, reconhecer os sinais de alteração do nível de sedação, e estar habilitado a reverter pacientes cujo nível de sedação se torna mais profundo do que inicialmente previsto. Por conseguinte, para todos os níveis de sedação, o dentista deve possuir as competências técnico-científicas, o treino, os fármacos e os equipamentos necessários para identificar e controlar este tipo de situação, até à chegada do serviço de emergência médica, ou para que o paciente volte ao nível de sedação desejado, sem complicações (AAPD, 2018; *American Dental Association*, 2016; ASA, 2002).

É fundamental, que o paciente seja monitorizado ao longo de todo o processo de sedação, nos seguintes parâmetros: nível de consciência (resposta a comandos verbais), frequência cardíaca (avaliação do pulso ou monitorização com eletrocardiograma contínuo), frequência respiratória (observação dos movimentos respiratórios), tensão arterial (com esfigmomanómetro), saturação de oxigênio (com oxímetro de pulso ou saturímetro) e dióxido de carbono expirado (através de capnografia respiratória); até que cumpra os critérios de alta médica (função cardiovascular estável, reflexos protetores e permeabilidade da via aérea patentes e intactos, paciente acordado e capaz de falar, sentar-se, caminhar, etc.) (AAPD, 2018; *American Dental Association*, 2016; ASA, 2002). Segundo Gizzarelli e Farkouh (2016), a monitorização por eletrocardiografia e a capnografia são usadas tipicamente para sedação profunda e anestesia geral. A avaliação da saturação de oxigênio no sangue periférico, da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da tensão arterial é geralmente o suficiente para sedação consciente em odontopediatria (Gizzarelli e Farkouh, 2016). A presença de um anestesista será sempre uma mais valia, sendo mesmo imprescindível quando se pretende induzir uma sedação mais profunda que a sedação consciente (AAPD, 2018; *American Dental Association*, 2016; ASA, 2002).

Existe uma grande variedade de drogas no arsenal terapêutico capazes de induzir sedação (Midazolam, Diazepam, Propofol, Etomidato, Dexmedetomidina, Óxido Nitroso), que podem ser administrados por diversas vias e sob variadas formas. A escolha do(s) medicamento(s) a administrar durante o processo de sedação deve ter em conta: critérios relacionados com o procedimento a que o paciente será submetido (mais ou menos invasivo, que causa mais ou menos dor, duração do procedimento, etc.), com a profundidade de sedação que se pretende e com a condição basal e co-morbilidades do doente. Recomenda-se, pois, uma avaliação prévia da saúde da criança através da recolha de informações clínicas (idade; peso; história médica e familiar relevantes) e de um exame físico sumário, realizado, geralmente, pelo médico assistente, ou por um especialista (pacientes ASA III e IV). Neste deve ser conferida particular atenção a sinais de risco aumentado de obstrução da via aérea, como amígdalas e adenoides hipertróficas, obesidade ou apneia do sono (Coté et al., 2019; Ramalho et al., 2017).

No âmbito das técnicas de controlo do comportamento infantil, o nível de sedação que o odontopediatra, mais frequentemente, pretende induzir será uma sedação leve a moderada (Coté et al., 2019; Gizzarelli e Farkouh, 2016). Os fármacos mais utilizados para promover estes níveis de sedação, são as benzodiazepinas (BZD) (particularmente, midazolam oral e intranasal) (Jain et al., 2020; Fantacci et al., 2018). O óxido nitroso, apesar de ser um gás anestésico, e não propriamente uma substância do grupo terapêutico dos sedativos, ocupa lugar especial entre as drogas usadas para sedação odontopediátrica, pois há décadas que é utilizado, com sucesso, para promover analgesia e sedação leve a moderada em crianças. Pode ainda ser usado com o objetivo de potenciar o efeito dos sedativos, se administrado concomitantemente (Coté et al., 2019; AAPD, 2018).

No que respeita à documentação, de acordo com as diretrizes para sedação leve a moderada, é imprescindível: consentimento informado prévio devidamente assinado pelos responsáveis; processo completo (anamnese, história familiar, história clínica), instruções por escrito para o responsável relativas à sedação (objetivos, efeitos adversos, precauções dietéticas antes e após a sedação, mudanças de comportamento esperadas durante e após, necessidade de vigilância comportamental e limitações à atividade); cópia das prescrições com as instruções para a administração medicamentosa (Coté et al., 2019). A sedação apresenta efeitos adversos que dependem, fundamentalmente, do modo de administração, da dosagem e dos fármacos utilizados. A gestão destas reações adversas

pode exigir equipamentos e recursos específicos e a intervenção de profissionais especializados (AAPD, 2015; Ramalho et al., 2017).

### **i. Midazolam**

As BZD pertencem à classe farmacológica dos ansiolíticos de ação central e são apontadas, por vários autores, como os fármacos de eleição para o controlo da ansiedade e do comportamento na consulta odontopediátrica, apresentando eficácia e segurança comprovadas e grande experiência de utilização clínica (Jain et al., 2020; *Australasian Academy of Paediatric Dentistry*, 2016; Cavalcante et al., 2011). Elas atuam potenciando a ação inibitória do neurotransmissor Ácido Gama Aminobutírico (GABA) ao agirem sobre recetores específicos nas sinapses neuronais. A passagem da informação da periferia para o cérebro é filtrada pelo sistema GABA. Este neurotransmissor inibitório é libertado por terminações nervosas sensoriais como resultado da passagem dos estímulos nervosos. Então, liga-se a recetores da membrana celular do neurônio pós-sináptico estabilizando-a e aumentando o limiar de excitabilidade, resultando numa diminuição do número de estímulos sensoriais que o cérebro recebe (Jain et al., 2020; Cavalcante et al., 2011). Todos os medicamentos do grupo dos benzodiazepínicos têm mecanismo de ação semelhante, encontrando-se as principais diferenças no tempo de início e na duração da ação (Jain et al., 2020; Cavalcante et al., 2011).

O midazolam é a BZD de primeira escolha para sedação em crianças submetidas a procedimentos curtos, pois apresenta um rápido início de ação (cerca de 20 minutos após administração oral), uma potência três a quatro vezes superior ao diazepam (fármaco protótipo do grupo) e uma semi-vida plasmática mais curta, resultando numa duração da ação menos prolongada (Jain et al., 2020; *Australasian Academy of Paediatric Dentistry*, 2016; Özen et al., 2012; Cavalcante et al., 2011).

Como qualquer BZD, o midazolam tem ação sedativa-hipnótica, ansiolítica, miorelaxante, anticonvulsivante e proporciona amnésia anterógrada de duração curta. Devido às suas propriedades lipofílicas, pode atravessar a barreira hematoencefálica rapidamente, permitindo um início de ação rápido (Jain et al., 2020; *Australasian Academy of Paediatric Dentistry*, 2016; Özen et al., 2012).

Segundo a literatura, em crianças, o midazolam contempla, essencialmente, 2 indicações: sedação consciente e ansiólise pré- indução de anestesia geral. (Jain et al., 2020). E está contraindicado em doentes com: hipersensibilidade a BZD, doença pulmonar aguda ou crônica, insuficiência pulmonar e/ou cardíaca e *miastenia gravis*. Como qualquer droga,

apresenta desvantagens e efeitos adversos. Um dos maiores inconvenientes da sedação com midazolam, é o efeito paradoxal (excitação, desinibição, alucinações, agitação, desorientação, ou medos inconsistentes). Esta reação ocorre em 10 a 15% dos pacientes infantis, sendo mais comum em crianças até aos 5 anos. Os principais efeitos adversos correspondem a alterações da função hemodinâmica e depressão respiratória. Nos casos mais severos, a depressão respiratória pode conduzir a lesões neurológicas permanentes ou até à morte, sendo o risco de ocorrerem maior em crianças com menos de 5 anos, com doenças associadas ou quando se promove a sedação coadministrando fármacos com efeito sinérgico (Jain et al., 2020; Gentz et al., 2017).

É, portanto, imprescindível, que os profissionais que trabalham com sedação, possuam as competências necessárias para gerir uma situação de depressão respiratória e tenham à sua disposição todo o equipamento necessário para administrar ventilação com pressão positiva (Jain et al., 2020; Coté et al., 2019). Contudo, depressão respiratória fatal ou colapso cardiovascular são raros, a menos que sejam administradas altas dosagens ou outros agentes depressores do SNC (Cavalcante et al., 2011).

Importa ainda referir que os efeitos das BZD podem ser revertidos através da administração intramuscular ou endovenosa de flumazenil (antagonista das BZD). As recomendações da AAPD indicam a administração de 0,01-0,02 mg/kg de flumazenil (máximo: 0,2 mg), em caso de depressão respiratória severa devida a overdose por BZD; esta dose pode ser reforçada em intervalos de 1 minuto (sem exceder a dose cumulativa de 0,05 mg/kg ou 1 mg) (AAPD, 2019).

Alguns medicamentos (eritromicina, claritromicina, fluconazol e alguns antivirais) podem interagir com o midazolam, alterando o efeito desejado ou implicando risco aumentado de complicações associadas à sedação com midazolam (Jain et al., 2020; Ghajari et al., 2016).

## **ii. Midazolam oral e intranasal**

O midazolam pode ser administrado por via oral, intranasal, intramuscular, endovenosa, etc. Muitos estudos compararam os resultados da administração por via oral e intranasal, na sedação consciente em odontopediatria, por serem as mais cómodas para o paciente infantil. A via oral é descrita como prática, económica, eficaz, segura, com menor risco de reações alérgicas e bem tolerada por pais e crianças (não requer injeções, como a intramuscular, ou um acesso vascular, como a endovenosa). O midazolam oral revela-se particularmente útil em crianças, com fobia de agulhas e que não toleram os tratamentos

dentários, bem como para pacientes com alterações cognitivas ou neurodesenvolvimentais (Jain et al., 2020; Salman et al., 2018; Gentz et al., 2017). Todavia, a administração por via oral desta BZD apresenta alguns problemas, como o de não existir formulação oral líquida para crianças. A prática atual consiste em administrar oralmente uma mistura de solução endovenosa de midazolam e sumo, cola ou citrato de sódio a 10%, para dissimular o sabor amargo do fármaco, ainda assim a ingestão da dose apropriada fica dependente da tolerância e colaboração da criança (pode ser cuspidada ou o sabor induzir o vômito) (Jain et al., 2020; Salman et al., 2018; Al-Zahrani et al., 2009). Outras desvantagens da administração oral são a imprevisibilidade da absorção gastrointestinal do midazolam, a demora para atingir o pico de ação e a duração prolongada do efeito do fármaco. Assim, numa sedação com midazolam oral este deverá ser administrado 10 a 20 minutos antes do início do tratamento dentário. Atingindo-se, um nível de sedação estável 30 minutos após a ingestão. Além disso, o midazolam, sofre metabolização por enzimas do citocromo P-450 presentes no tecido intestinal, o que pode diminuir a sua biodisponibilidade até 50% (Herman e Santos, 2019; Sánchez-Carpintero et al., 2014). Por conseguinte, poderá ser necessária uma dose oral elevada, 0,3-0,5 mg/kg, até um máximo de 12 mg, para alcançar o nível de sedação desejado (Jain et al., 2020; Herman e Santos, 2019). Um estudo de Wilson et al. (2002), avaliou a eficácia da sedação com 0,5 mg/kg de midazolam via oral em pacientes dos 10 aos 16 anos, concluindo tratar-se de uma dosagem eficaz, segura e bem aceite pelos doentes (Wilson et al., 2002). Uma alternativa ao midazolam oral, que tem vindo a ganhar popularidade nos últimos anos para sedação pediátrica, é a sua administração por via intranasal (Gentz et al., 2017; Peerbhay e Elsheikhomer, 2016). Esta via é prática, segura, não invasiva e apresenta algumas vantagens em relação à via oral. Como a mucosa nasal é altamente vascularizada a absorção do fármaco é muito rápida. Os níveis plasmáticos atingem o pico 10 minutos após a administração de doses semelhantes às indicadas por via oral (0,5 mg/kg) e os primeiros efeitos sedativos observam-se ao fim de 5 minutos (Jain et al., 2020; Fantacci et al., 2018; Gentz et al., 2017; AlSarheed, 2016). Além do mais, absorção diretamente através da mucosa nasal e não do trato gastrointestinal (evitando o efeito de primeira passagem pelo fígado), permite uma biodisponibilidade semelhante à conseguida na administração por via endovenosa (Jain et al., 2020; Fantacci et al., 2018; Gentz et al., 2017; AlSarheed, 2016; Sánchez-Carpintero et al., 2014).

Peerbhay e Elsheikhomer (2016), no seu ensaio clínico, relataram sedação segura e eficaz tanto com doses de 0,3 como de 0,5 mg/kg de midazolam intranasal. A duração da ação foi curta (40-60 minutos) e a recuperação após administração rápida (16,5-18,8 minutos) (Peerbhay e Elsheikhomer, 2016).

Está descrito que o midazolam pode ser administrado sob a forma de gotas, spray nasal ou com um atomizador para mucosa nasal (Jain et al., 2020; Gentz et al, 2017; AlSarheed, 2016; Peerbhay e Elsheikhomer, 2016). Contudo, formulações específicas para administração intranasal como o spray intranasal NAYZILAM® (aprovado nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* em 2019), são ainda raras ou inexistentes em muitos países (Faught, 2019). Em Portugal, existem unicamente formulações para administração endovenosa e oral (Infarmed, 2014), porém, segundo Ramalho et al. (2017), Wermeling (2009) e Gudmundsdottir et al. (2001), é prática comum utilizar a formulação endovenosa para administração intranasal, nomeadamente, através do atomizador (Ramalho et al., 2017; Wermeling, 2009; Gudmundsdottir et al., 2001).

Jain et al. (2020), Fantacci et al. (2018) e Sánchez-Carpintero et al. (2014), concluíram que a via intranasal pode ser uma opção melhor para a sedação em crianças, por oferecer maior rapidez no início de ação e na recuperação, facilidade de administração e menor risco de efeitos adversos, do que a via oral. No entanto, salientam que é necessário fornecer volume substancial da solução de midazolam para absorção da dose adequada, uma vez que, parte da solução pode ser engolida. Além disso, a administração pode provocar tosse ou espirros e, conseqüentemente, expulsão da droga. O uso de midazolam intranasal está ainda associado a irritação nasal, ardor, desconforto ou dor na nasofaringe. O atomizador veio minimizar estes problemas pois permite dispersar a solução sob a forma de partículas muito pequenas numa ampla área de superfície da cavidade nasal, melhorando a absorção e reduzindo a irritação/ardor nasofaríngeos, a tosse e os espirros (Jain et al., 2020; Fantacci et al., 2018; Sánchez-Carpintero et al., 2014).

É também de salientar que absorção do medicamento pode ser afetada pela presença de secreções que atuam como barreira, ou por situações em que a perfusão da mucosa nasal está alterada, como: neoplasias, malformações, pólipos, rinite, sinusite ou rinoplastias. Nestas situações esta via pode estar contraindicada (Jain et al., 2020; Fantacci et al., 2018; Sánchez-Carpintero et al., 2014; Wermeling, 2009).

### **iii. Óxido Nitroso-oxigênio**

A primeira aplicação clínica do óxido nitroso ocorreu em 1844, Horace Wells administrava este gás, com o objetivo de controlar a dor durante as extrações dentárias. Desde essa data a sua utilização em medicina dentária evoluiu, hoje em dia procura-se tirar partido das suas propriedades sedativas, ansiolíticas, analgésicas e amnésicas, por forma a controlar o medo e a ansiedade dos pacientes durante os procedimentos odontológicos (Chi, 2018). Estas características, aliadas à administração prática, indolor e segura por via inalatória; e aos limitados efeitos adversos e riscos associados, conferem-lhe particular utilidade na sedação pediátrica. Neste contexto, Mozafar et al. (2018), referem que é uma técnica utilizada por 85% dos odontopediatras (Mozafar et al., 2018). A inalação é uma técnica de administração de um agente gasoso ou volátil que é introduzido nos pulmões, e cujos efeito primário se deve à sua absorção através da interface gás/sangue (Huang e Johnson, 2016; *American Dental Association*, 2016).

O óxido nitroso após inalado é rapidamente absorvido dos alvéolos para o sangue e, através deste, atinge o SNC, onde exerce a sua ação através de vários mecanismos. A sua ação analgésica, ainda não está totalmente elucidada, porém, parece ser iniciada pela liberação neuronal de peptídeos opióides endógenos, e subsequente ativação de recetores opióides, recetores GABA A e vias noradrenérgicas, que modulam o processo nociceptivo na espinal medula. Por outro lado, a sua ação ansiolítica envolve a ativação do recetor GABA A, através do mesmo local de ligação das BZD (AAPD, 2018; Huang e Johnson, 2016).

Este gás é fornecido numa mistura com oxigênio através de máscara nasal, não devendo a percentagem máxima de óxido nitroso na mistura exceder os 50% (isto para ansiólise ou sedação consciente). Para alcançar o efeito desejado, o dentista deve pedir ao paciente para respirar pelo nariz, possibilitando, desta forma, a absorção adequada do fármaco ao nível dos alvéolos. No final do tratamento, deverá ser fornecido 100% de oxigênio (3 a 5 minutos) ou deixar o paciente respirar o ar ambiente, embora, neste caso, a recuperação possa ser mais lenta (AAPD, 2018; Huang e Johnson, 2016; Galeotti et al., 2016).

O equipamento dispensador de óxido nitroso tem de ser periodicamente verificado e calibrado, de acordo com os regulamentos da Direção Geral de Saúde de cada país, por técnicos de manutenção especializados; e, antes de cada utilização, deverá ainda ser cuidadosamente inspecionado, de forma a comprovar a integridade e estado de conservação de todos os componentes. Antes, após e durante todo o procedimento, o nível de consciência do paciente deve ser monitorizado visualmente e através de estímulos

verbais. Também, a saturação de oxigênio, a frequência respiratória e cardíaca e a tensão arterial, deverão ser avaliadas. O paciente deve recuperar em pleno a reatividade pré-tratamento antes da alta (AAPD, 2018; *American Dental Association*, 2016).

Vários autores destacam a elevada eficácia e segurança do óxido nitroso salientando a ausência de óbitos ou de casos graves de morbidade, associados à sedação com este gás, quando usado nas concentrações recomendadas e por profissionais experientes. Acredita-se que isto se deve ao facto de promover depressão do sistema nervoso central (SNC) e euforia, sem condicionar alterações significativas no sistema respiratório, nem no sistema cardiovascular. Além disso, promove um compromisso mínimo de quaisquer reflexos, preservando-se os reflexos protetores como a tosse (AAPD, 2018; Chi, 2018; Huang e Johnson, 2016; Galeotti et al., 2016).

Importa referir que a sedação com óxido nitroso está contraindicada em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, infeções ativas do trato respiratório superior, distúrbios do ouvido médio (ou intervenção cirúrgica recente a essa região), perturbações emocionais graves, primeiro trimestre de gravidez, deficiência de Vitamina B12 ou da metilenotetrahidrofolato redutase e pacientes em tratamento com sulfato de bleomicina (AAPD, 2018). Lourenço-Mathrau e Roberts (2010), acrescentam que a sedação por inalação não está indicada em crianças que não respirem corretamente pelo nariz, quer devido a uma patologia das vias aéreas, quer por, simplesmente, não apresentarem colaboração mínima na utilização da máscara nasal (Lourenço-Mathrau e Roberts, 2010). Os efeitos adversos agudos e crónicos relacionados com o óxido nitroso são raros. Os mais comuns são náuseas, vômitos, cefaleias, formigueiros e euforia (AAPD, 2018; Huang e Johnson, 2016; Galeotti et al., 2016). O jejum não é obrigatório para os doentes submetidos a analgesia ou ansiólise por óxido nitroso. No entanto, para minimizar alguns destes efeitos adversos, pode recomendar-se uma refeição ligeira nas duas horas que antecedem a sedação (AAPD, 2018; Chi, 2018; *American Dental Association*, 2016). De acordo com a revisão bibliográfica de Chi (2018), nalguns casos raros de sedação profunda, ocorreram efeitos adversos graves, nomeadamente, laringospasmo e inativação irreversível da vitamina B12, que pode levar a incapacidades permanentes ou até revelar-se fatal (Chi, 2018).

Estudos como o de Wilson et al. (2002), demonstraram que o óxido nitroso pode ser tóxico para o pessoal clínico. A exposição crónica ao óxido nitroso pode causar problemas hematológicos, reprodutivos e neurológicos (Wilson et al., 2002). A AAPD (2018)

evidencia ainda preocupações ambientais relacionadas com o óxido nitroso utilizado para fins médicos, particularmente, a contribuição para o efeito estufa (AAPD, 2018).

Segundo a *American Dental Association* (2016), o óxido nitroso deve ser administrado por profissionais com competências bem sedimentadas nesta área, ou sob sua supervisão direta, de acordo com a legislação de cada país (*American Dental Association*, 2016). Em Portugal, a Ordem dos Médicos Dentistas (OMD), considera a prática da sedação consciente com óxido nitroso uma componente importante do saber que o médico dentista deve deter, contribuindo para a qualidade da realização de certos tratamentos dentários. Em 2009, na reunião plenária do *Council of European Dentists*, foi aprovada a resolução sobre a utilização da sedação com óxido nitroso em medicina dentária. Nesta consta que, deverá ser praticada por profissionais com formação específica na área, sem descurar a importância de cobrir o risco da atividade através de um seguro apropriado (OMD, 2010).

### III. DISCUSSÃO

#### 1. Comparação entre Midazolam e Óxido nitroso-oxigénio

Vários autores referem que não existe nenhuma droga ou técnica de sedação mais eficaz que outra em odontopediatria e que a sua seleção tem de ser pensada caso a caso. As características do paciente e dos tratamentos a desenvolver, aliadas às competências do profissional, é que ditarão, necessariamente, essa escolha (Jain et al. 2020; AAPD, 2015; Cavalcante et al., 2011; Wilson et al., 2006).

A literatura aponta o midazolam e o óxido nitroso como os fármacos mais utilizados para sedação em odontopediatria (Ashley et al., 2018; Sivaramakrishnan e Sridharan, 2017; Cavalcante et al., 2011; Wilson et al., 2006). Diversos estudos compararam a sua: eficácia, segurança, rapidez na obtenção do nível de sedação desejado e aceitação pelas crianças e responsáveis.

Ficou bem patente no trabalho de Wilson et al. (2002) que o óxido nitroso-oxigénio é a técnica de sedação de eleição em odontopediatria no Reino Unido, destacando-se o comprovado historial de segurança, também reconhecido pela AAPD (2018) e confirmado noutros estudos, como os de Chi (2018) e de Huang e Johnson (2016) (AAPD, 2018; Chi, 2018; Huang e Johnson, 2016; Wilson et al., 2002).

Contudo, alguns artigos mencionam preocupação relativamente aos potenciais efeitos adversos associados exposição crónica do pessoal clínico ao óxido nitroso (AAPD, 2018; *National Institute for Occupational Safety and Health*, 2007; Wilson et al., 2002). E

outros alertam para o facto da sedação com óxido nitroso requerer, necessariamente, algum grau de colaboração do paciente, revelando-se ineficaz em crianças que não consentem a correta utilização da máscara nasal (Sivaramakrishnan e Sridharan, 2017; Galeotti et al., 2016; Lourenço-Mathrau e Roberts, 2010). Assim, na perspetiva de contornar estes problemas, Wilson et al. (2002) e Lourenço-Mathrau e Roberts (2010) apontam o midazolam como a alternativa mais favorável para sedação consciente em odontopediatria (Lourenço-Mathrau e Roberts, 2010; Wilson et al., 2002).

No estudo de Wilson et al. (2002), ambos os fármacos conduziram a uma diminuição global dos níveis de ansiedade na população pediátrica e revelaram eficácia semelhante no controlo do comportamento, com destaque para os benefícios do efeito amnésico do midazolam (Wilson et al., 2002). Outro ensaio clínico de Wilson et al. (2006), que também compara a eficácia e aceitabilidade do midazolam oral (0,3mg/kg) e do óxido nitroso-oxigénio a 30%, conclui que o midazolam oral foi bem aceite por 59% das crianças (entre 5 e 10 anos), e preferido em 36% dos casos. O nível máximo de sedação para o midazolam foi atingido ao fim de 15,9 minutos, em comparação 6,8 minutos (tempo médio) para o óxido nitroso-oxigénio. Quanto à segurança dos fármacos, os autores concluíram também que o midazolam é tão seguro e eficaz como o óxido nitroso-oxigénio, tendo os parâmetros fisiológicos permanecido dentro de limites clínicos aceitáveis, em ambos os tipos de sedação (Wilson et al., 2006). Da mesma forma, no estudo de Lourenço-Mathrau e Roberts (2010), a sedação com midazolam oral (0,5mg/kg) foi bem tolerada pelas crianças e bem aceite pelos pais, demonstrando, a maioria das crianças, comportamento geral "muito bom" a "excelente" durante o tratamento (Lourenço-Mathrau e Roberts, 2010).

Uma revisão bibliográfica recente de Jain et al. (2020) reafirma a segurança e eficácia do mesmo fármaco para sedação consciente em odontopediatria (Jain et al., 2020). Salvaguardando, no entanto, que as reações paradoxais observadas em pacientes pediátricos, assim como o sabor desagradável (quando administrado oralmente) podem obstaculizar à sua utilização nalgumas crianças (Jain et al., 2020).

A via intranasal de administração deste fármaco apresenta eficácia sobreponível à oral e comporta algumas vantagens. Os estudos demonstraram um início de ação mais rápido (5-10 min), um tempo de recuperação após a administração mais curto, e uma menor prevalência de eventos adversos, em comparação com o midazolam oral (para doses semelhantes) (Jain et al., 2020; Gentz et al., 2017; Peerbhay e Elsheikhomer, 2016;

AlSarheed, 2016). Rakaf et al. (*cit. in* Fantacci et al., 2018), após a realização dum estudo clínico randomizado controlado, relatam uma taxa de sucesso da sedação com midazolam intranasal de 91 a 100% (Rakaf et al. *cit. in* Fantacci et al., 2018).

Outros estudos analisaram a combinação dos dois fármacos: midazolam e óxido nitroso. No estudo de Sivaramakrishnan e Sridharan (2017), os autores concluem que associar as duas substâncias permite maximizar os efeitos pretendidos e minimizar as limitações de ambos os fármacos. Mais especificamente, possibilita uma redução da dose de midazolam a administrar, uma diminuição do tempo de recuperação do doente, um aumento da segurança da sedação e uma melhoria na aceitação da máscara nasal utilizada para fornecer a mistura de óxido nitroso-oxigénio. No entanto, a amostra diminuta avaliada neste ensaio clínico representa uma limitação importante e compromete a fiabilidade destas conclusões (Sivaramakrishnan e Sridharan, 2017). Esta ideia de combinar midazolam e óxido nitroso foi também tratada no ensaio clínico conduzido por Mozafar et al. (2018). Estes autores concordam com os anteriores afirmando que a técnica de inalação de óxido nitroso-oxigénio é frequentemente utilizada em combinação com sedativos orais (especialmente midazolam) para ultrapassar limitações destas drogas. Argumentam também, que a sedação combinada pode melhorar a eficácia e segurança do procedimento pela obtenção de benefícios adicionais atribuídos à combinação dos agentes farmacológicos, ou seja, permite atingir um índice terapêutico máximo, com maior perfil de segurança e melhor aceitabilidade do paciente. Sustentando, portanto, um regime sedativo combinado, ao invés da utilização individual de fármacos para sedação odontopediátrica (Mozafar et al., 2018).

Pelo contrário Al-Zahrani et al. (2009), no seu ensaio clínico concluíram não existir diferença estatisticamente significativa no comportamento global de crianças submetidas a tratamento dentário, sob sedação com midazolam oral isoladamente ou em combinação com o óxido nitroso-oxigénio. No entanto, foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas quanto à sonolência, movimentos e choro dos pacientes, durante 2 fases: administração do anestésico e execução do procedimento dentário (índices de sonolência mais elevados, movimentos indesejados menos frequentes e níveis de choro mais baixos quando sedados com a combinação midazolam e óxido nitroso-oxigénio) (Al-Zahrani et al., 2009).

Hartling et al. (2016), alertam para o facto do midazolam poder estar associado a uma maior prevalência de efeitos adversos quando combinado com outros agentes (como o

óxido nitroso), nomeadamente, dessaturação, apneia, laringospasmo, bradicardia e/ou hipotensão (Hartling et al., 2016).

A revisão sistemática de Ashley et al. (2018) conclui que não há evidência científica que confirme a maior eficácia da sedação através de associação de fármacos, e reforça a necessidade de ensaios futuros para avaliar os regimes combinados, em comparação com a administração de midazolam ou óxido nitroso-oxigénio em regime simples. Os autores argumentam, ainda, que após revisão de 50 estudos, onde era avaliada a eficácia de diferentes sedativos utilizados isoladamente ou em combinação com inalação de óxido nitroso-oxigénio, apenas foi encontrada evidência científica moderada em relação à eficácia do midazolam oral no controlo de comportamento infantil (Ashley et al., 2018).

## **2. Limitações**

Apontam-se as seguintes limitações a este trabalho de revisão:

- ensaios clínicos existentes apresentam amostragem reduzida, monitorização limitada dos participantes, são heterogéneos e com alto risco ou risco ambíguo de viés;
- faltam estudos recentes sobre a utilização combinada de midazolam oral e óxido nitroso-oxigénio.

Assim, são necessários mais ensaios clínicos prospetivos, randomizados e controlados, com amostras amplas, sobre a utilização de midazolam e de óxido nitroso-oxigénio, isoladamente ou em combinação, para sedação odontopediátrica, com vista a fornecer aos profissionais de saúde melhor evidência científica de qualidade elevada sobre este tema.

## **IV. CONCLUSÃO**

A sedação consciente é uma das várias técnicas de controlo comportamental utilizadas em odontopediatria. Ambos os fármacos analisados se revelaram seguros e eficazes em sedação odontopediátrica, desde que se cumpram as dosagens indicadas, seja realizada a avaliação física prévia e a monitorização adequada da criança, durante todo o procedimento e na fase de recuperação. Contudo, são lhes apontadas algumas limitações quando utilizados individualmente, nomeadamente a aceitação por parte das crianças. Assim, alguns autores indicam a associação de midazolam oral e óxido nitroso-oxigénio como forma de otimizar a sedação, maximizando a eficácia e perfil de segurança dos fármacos, contudo são necessários mais ensaios clínicos randomizados controlados, com amostras amplas, que confirmem um nível de evidência mais elevado a esta teoria.

## V. BIBLIOGRAFIA

Alderson, P.J. e Lerman, J. (1994). Oral premedication for pediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 41 (3); pp. 221-226.

AlSarheed, M.A. (2016). Intranasal sedatives in pediatric dentistry. *Saudi Medical Journal*, 37 (9); pp. 948-956.

Al-Zahrani, A.M., Wyne, A. H., e Sheta, S. A. (2009). Comparison of oral midazolam with a combination of oral midazolam and nitrous oxide-oxygen inhalation in the effectiveness of dental sedation for young children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 27 (1); pp. 9-16.

American Academy of Pediatric Dentistry (2015). Behaviour Guidance for the pediatric dental patient. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, pp. 266-279.

American Academy of Pediatric Dentistry (2018). Use of Nitrous Oxide for Pediatric Dental Patients. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, pp. 293-298.

American Academy of Pediatric Dentistry (2019). Management of Medical Emergencies. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, pp. 551-552.

American Dental Association (2016). Guidelines for the Use of Sedation and General Anesthesia by Dentists. *Adopted by the ADA House of Delegates*, pp. 1-15.

American Society of Anesthesiologists (2002). Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 96; pp.1004-1017.

Ashley, P.F., Chaudhary, M., e Lourenço-Matharu, L. (2018). Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12; pp. 1-124.

Australasian Academy of Paediatric Dentistry (2016). Oral sedation with midazolam. [Em linha]. Disponível em <<https://www.aapd.org.au/post/Oral-Sedation-with-Midazolam#.XtKpA0BFzD4>> [Consultado em 17/06/2016].

Cavalcante, L.B. et al. (2011). Sedação consciente: um recurso coadjuvante no atendimento odontológico de crianças não cooperativas. *Arquivos em Odontologia, Belo Horizonte*, 47 (1); pp. 45-50.

Chi, S.I., (2018). Complications caused by nitrous oxide in dental sedation. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 18 (2); pp. 71-78.

Coté, C.J. et al. (2019). Guidelines for Monitoring and Management of Pediatrics Patients Before, During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics Dentistry*, 41 (4); pp.26-52.

Fantacci, G. et al. (2018). Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22 (1); pp. 217-222.

Faught, E. (2019). The Winner by a Nose: Intranasal Midazolam. *Epilepsy Currents*, 19 (5); pp. 310-312.

Galeotti, A. et al. (2016). Inhalation Conscious Sedation with Nitrous Oxide and Oxygen as Alternative to General Anesthesia in Precooperative, Fearful, and Disabled Pediatric Dental Patients: A large Survey on 688 working sessions. *BioMed Research International*, 2016; pp. 1-6.

Ghajari, M.F. et al. (2016). Conscious Sedation Efficacy of 0.3 and 0.5 mg/kg Oral Midazolam for Three to Six-Year-Old Uncooperative Children Undergoing Dental Treatment: A Clinical Trial. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences*, 13 (2); pp. 101-107.

Gentz, R. et al. (2017). Safety and Efficacy of 3 Pediatric Midazolam Moderate Sedation Regimens. *Anesthesia Progress*, 64 (2); pp. 66-72.

Gizzarelli, G., e Farkouh, D. (2016). Oral Sedation in Pediatric Dentistry: The Growing Wave of Chemical Restraint. [Em linha]. Disponível em <<https://www.oralhealthgroup.com/features/1003918978/>>. [Consultado em 06/01/2018].

Gudmundsdottir, H. et al. (2001). Intranasal administration of midazolam in a cyclodextrin based formulation: bioavailability and clinical evaluation in humans. *Pharmazie*, 56 (12); pp. 963-966.

Hartling, L. et al. (2016). What Works and What's Safe in Pediatric Emergency Procedural Sedation: An Overview of Reviews. *Academic Emergency Medicine*, 23 (5); pp. 519-530.

Herman, T.F., e Santos, C. (2019). First Pass Effect. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>>. [Consultado em 14/11/2020].

Huang, C., e Johnson, N. (2016). Nitrous Oxide, From the Operating Room to the Emergency Department. *Current emergency and hospital medicine reports*, 4; pp. 11-18.

Infarmed (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador. [Em linha]. Disponível em <[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31624&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31624&tipo_doc=fi)>. [Consultado em 18/06/2014].

Sedação com midazolam intranasal e oral *versus* Sedação com óxido nitroso-oxigénio em odontopediatria

Jain, S.A. et al. (2020). Midazolam Use in Pediatric Dentistry: A Review. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 20 (1); pp. 1-8.

Lourenço-Mathrau, L., e Roberts, G.J. (2010). Oral Sedation for dental treatment in young children in a hospital setting. *British Dental Journal*, 209 (7); pp.1-5

Mozafar, S. et al. (2018). Comparison of nitrous oxide/midazolam and nitrous oxide/promethazine for pediatric dental sedation: A randomized, cross-over, clinical trial. *Dental Research Journal (Isfahan)*, 15 (6); pp. 411-419.

National Institute for Occupational Safety and Health. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Waste Anesthetic Gases: Occupational Hazards in Hospitals. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-151/pdfs/2007-151.pdf>>. [Consultado em 20/03/2020].

Ordem dos médicos dentistas (2010). Sedação Consciente mediante a utilização de protóxido de azoto. [Em linha]. Disponível em <<https://www.omb.pt/content/uploads/2017/12/sedacaoconsciente.pdf>>. [Consultado em 12/02/2010].

Özen, B. et al. (2012). Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. *Australian Dental Journal*, 57 (2); pp. 144–150.

Peerbhay, F., e Elsheikhomer, A.M. (2016). Intranasal Midazolam Sedation in a Pediatric Emergency Dental Clinic. *Anesthesia Progress*, 63 (3); pp. 122-130.

Ramalho, C.E. et al. (2017). Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. *The Journal of Pediatrics*, Rio Janeiro, 93 (1); pp. 2-18.

Sánchez-Carpintero, R. et al. (2014). Use of Benzodiazepines in Prolonged Seizures and Status Epilepticus in the Community. *Anales de Pediatría*, 81 (6); pp. 400.e1-400.e6.

Salman, S. et al. (2018). A Novel, Palatable Paediatric Oral Formulation of Midazolam: Pharmacokinetics, Tolerability, Efficacy and Safety. *Anaesthesia*, 73 (12); pp. 1469-1477.

Sharma, A. et al. (2017). Factors predicting Behaviour Management Problems during Initial Dental Examination in Children Aged 2 to 8 Years. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10 (1); pp. 5-9.

Sivaramakrishnan, G. e Sridharan, K. (2017). Nitrous Oxide and Midazolam Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia Progress*, 64 (2); pp. 59-65.

Staberg, M. et al. (2018). Oral Health and oral health risk behaviour in children with or without externalising behaviour problems. *European Archives Paediatric Dentistry*, 19 (3); pp. 177-186.

Wermeling, D.P. (2009). Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 6 (2); pp. 352-358.

Wilson, K.E., Welbury, R.R., e Girdler, N.M. (2002). A randomised, controlled, crossover trial of oral midazolam and nitrous oxide for paediatric dental sedation. *Anaesthesia*, 57 (9); pp. 860–867.

Wilson, K.E., Girdler, N.M, e Welbury, R.R. (2006). A comparison of oral midazolam and nitrous oxide sedation for dental extractions in children. *Anaesthesia*, 61 (12); pp. 1138-1144.

Xia, B., Wang, C.L., e Ge, L.H. (2011). Factors associated with dental behaviour management problems in children aged 2-8 years in Beijing, China. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 21; pp. 200-209.

## **VI. ANEXOS**

Tabela 1: Pesquisa bibliografica realizada

<b>Palavras-chave</b>	<b>Nº de artigos encontrados na pesquisa inicial</b>	<b>Nº de artigos após aplicação dos critérios de inclusão</b>	<b>Nº de artigos após aplicação dos critérios de exclusão</b>
<i>(Pediatric Dentistry)</i> <i>AND</i> <i>(Midazolam sedation)</i>	173	51	9
<i>(Pediatric Dentistry)</i> <i>AND</i> <i>(Nitrous oxide sedation)</i>	193	24	2
<i>(Midazolam sedation)</i> <i>AND</i> <i>(Nitrous oxide sedation)</i>	248	44	5
			Total : 16 artigos

