

EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS NO CONTROLE COMPORTAMENTAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Efficacy of phytomedicines in the behavioral control of patients undergoing third molar extraction: a systematic review

Felipe Porto Domingues¹ - ORCID ID 0009-0004-1442-328X

Jaqueline Costa Castardo de Paula¹ - ORCID ID 0000-0003-2726-7242

¹ Universidade Estadual de Londrina – Londrina – Paraná

fportod@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura quanto à eficácia do uso de fitoterápicos como sedação consciente na extração de terceiros molares. Materiais e Métodos: Para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases PubMed, Embase, Scopus, LILACS, Web of Science e Open Grey, compreendendo o período dos últimos 23 anos. Os descritores utilizados incluíram a combinação dos termos: "Extraction Tooth", "Phytotherapy" e "Conscious sedation", e seus derivados adaptados para cada banco de dados. Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram utilizados para a união dos termos de busca. Resultados: A partir de 101 artigos potencialmente elegíveis, 5 foram selecionados para análise na íntegra e incluídos nesta revisão sistemática. Os fitoterápicos encontrados foram *P. incarnata*, *E. mulungu* e *V. officinallis*, que tiveram seus efeitos comparados com benzodiazepínicos e/ou placebo, avaliados a partir da ansiedade, sedação e sinais vitais. Os estudos demonstraram que os fitoterápicos possuem efeitos sedativos leves, sem prejuízos à saúde de forma geral. Entretanto, carecem de informações significativas, como os mecanismos de ação dos diferentes princípios ativos. Conclusão: Considerando o uso consolidado dos benzodiazepínicos, os fitoterápicos apresentaram-se como medicação alternativa na sedação consciente para extração de terceiros molares, pois não haveria necessidade de outra classe como primeira escolha.

Palavras-chave: Sedação consciente. Extração dentária. Terceiro molar. Fitoterápicos.

ABSTRACT

Objective: To systematically review the literature regarding the efficacy of using herbal medicines as conscious sedation in third molar extraction. Materials and Methods: A bibliographic search was conducted in the PubMed, Embase, Scopus, LILACS, Web of Science, and Open Grey databases, covering the last 23 years. The descriptors used included the combination of the terms: "Extraction Tooth", "Phytotherapy", and "Conscious sedation", and their derivatives adapted for each database. The boolean operators "AND" and "OR" were used to combine the search terms. Results: From 101 potentially eligible articles, 5 were selected for full analysis and included in this systematic review. The herbal medicines found were *P. incarnata*, *E. mulungu*, and *V. officinallis*, which had their effects compared with benzodiazepines and/or placebo, evaluated based on anxiety, sedation, and vital signs. The studies demonstrated that herbal medicines have mild sedative effects, without overall health impairments. However, they lack significant information, such as the mechanisms of action of different active principles. Conclusion: Considering the consolidated use of benzodiazepines, herbal medicines were presented as an alternative medication in conscious sedation for third molar extraction, as there would be no need for another class as the first choice.

Key words: Conscious sedation. Tooth extraction. Third molar. Herbal medicine.

INTRODUÇÃO

A *House of Delegates*, órgão legislativo e governante da *American Dental Association (ADA)*, define sedação consciente como uma mínima depressão do nível de consciência do paciente, que não afeta sua habilidade de respirar de forma independente ou de responder de maneira apropriada à estimulação física e ao comando verbal, sendo produzida por métodos farmacológicos e/ou não farmacológicos³. Os fármacos utilizados devem apresentar uma ampla margem de segurança, com perda de consciência improvável², possibilitando sua administração em ambiente ambulatorial. Ressalta-se que, deprimir a consciência ao ponto do paciente responder apenas a partir de uma estimulação dolorosa, é um processo mais intenso do que o obtido com a sedação consciente³. Entre as indicações para sedação consciente em odontologia estão fobias e ansiedade; procedimentos longos e traumáticos; condições médicas agravadas pelo estresse tal como angina, asma e epilepsia; crianças com mais de um ano de idade; indivíduos com deficiência mental; e ineficácia da anestesia local². Pacientes idosos também podem ser submetidos a sedação consciente, desde que saudáveis e com doses ajustadas, visto que são mais sensíveis aos efeitos sedativos⁴.

A extração dos terceiros molares é um procedimento cirúrgico comum na Odontologia. Devido aos diversos fatores envolvidos, este procedimento pode ser relativamente fácil ou extremamente difícil, mesmo para cirurgiões-dentistas experientes¹. O principal fator determinante da remoção do terceiro molar é o acesso ao dente, visto que é determinado pelos dentes adjacentes ou outras estruturas¹, podendo prolongar a necessidade de manobras cirúrgicas e, conseqüentemente, a duração do procedimento. Por esta e outras razões, este procedimento está frequentemente associado à ansiedade, tornando a sedação consciente uma possibilidade para

amenizar o sofrimento psíquico do paciente e melhorar sua cooperação, além de proporcionar maior conforto durante o transoperatório². Nos procedimentos cirúrgicos odontológicos, os fármacos da classe dos benzodiazepínicos (BZDs) são os mais administrados para obtenção de sedação pela via oral, por apresentarem ampla margem de segurança³. Além das propriedades sedativas e ansiolíticas, são anticonvulsivantes, capazes de induzir o relaxamento muscular e promover amnésia anterógrada⁵. Os BZDs compartilham o mesmo mecanismo de ação, sendo diferentes quanto ao início e duração da ação ansiolítica⁸. Eles atuam potencializando a inibição do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA), que controla as reações psicossomáticas estimuladas pelo estresse. As moléculas dos BZDs ligam-se a subunidades específicas dos receptores inibitórios GABA-a que, quando ativados, aumentam a frequência com que os canais de cloro nas células nervosas se abrem, aumentando a entrada desse íon e provocando um estado hiperpolarizado da membrana celular. Desta maneira, ao inibir o neurônio, existe redução da propagação do impulso excitatório^{9,10}. Dentre os representantes, o diazepam e o midazolam são os BZDs mais utilizados para sedação. A dose tóxica do diazepam é 30 a 40 vezes maior que a dose terapêutica⁶. O midazolam, por sua vez, apresenta início de ação mais rápido, uma meia-vida plasmática mais curta e uma potência três a quatro vezes maior que a do diazepam⁷, o que contribui para sua preferência nos procedimentos de remoção de terceiros molares.

Como são amplamente estudados, as ressalvas ao uso dos BZDs também são conhecidas¹¹, sendo contraindicados nos casos de hipersensibilidade ao fármaco; para indivíduos sob efeito ou dependentes de drogas; com glaucoma; ou portadores de insuficiência respiratória¹². Além disso, há casos de pacientes que recusam o uso de psicofármacos convencionais, requisitando opções alternativas¹¹. Neste sentido, observa-se um aumento do interesse

populacional pelo uso de plantas medicinais em um contexto geral e também na sedação consciente¹³. A fitoterapia é definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA) como “a utilização de plantas medicinais para manutenção e obtenção da saúde” (ANVISA, 2022)¹⁴. Enquanto fitoterápico é o medicamento feito com a planta medicinal seca ou produtos obtidos dela, como extrato, óleo ou cera extraída da planta, e autorizado da mesma forma que qualquer outro medicamento, mediante a apresentação de estudos que comprovem sua eficácia e segurança tanto em animais quanto em humanos (ANVISA, 2022)¹⁴. São considerados medicamentos relativamente seguros, eficazes, baratos e com poucos efeitos adversos¹⁵. Embora não existam evidências apoiando o uso dos fitoterápicos como primeira linha em tratamentos para ansiedade, os dados disponíveis sugerem efeitos adversos pouco graves e bom potencial para uso clínico¹¹.

Diante deste interesse pelas propriedades dos fitoterápicos, foram realizados estudos avaliando o uso destes medicamentos para sedação consciente na extração de terceiros molares, entretanto, encontram-se dispersos na literatura. Dessa maneira, uma reunião e análise dos resultados publicados torna-se útil para a atualização de profissionais da área da saúde. Portanto, o objetivo deste artigo é apresentar uma revisão da literatura dos últimos 23 anos, de maneira sistemática, com o objetivo de reunir o conhecimento do uso dos fitoterápicos como sedação consciente na extração de terceiros molares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, o método proposto para esta revisão foi registrado no banco internacional de registro prospectivo de revisões sistemáticas (Internacional Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO¹⁶, do Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS),

sob o número (CRD): 42023426188. Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses¹⁷ que estabelecem como critérios para a definição da questão norteadora: população (Population), intervenção (Intervention), comparação (Comparison) e desfecho (Outcome) a serem estudados, compondo a estratégia designada pela abreviatura PICO. Assim, foi levantada a questão quanto à eficácia dos fitoterápicos no controle comportamental de pacientes adultos, submetidos à extração de terceiros molares, quando comparados com medicamentos consolidados para sedação consciente, ou placebo.

Foram incluídos estudos com pacientes adultos (acima de 18 anos) submetidos à exodontia de terceiro molar inferior incluso, sob anestesia local, em que foi realizada a comparação entre o efeito ansiolítico e/ou sedativo de pelo menos um medicamento fitoterápico, com um medicamento de referência para esta finalidade, ou com um controle (placebo). E apenas ensaios clínicos publicados entre janeiro de 2000 e maio de 2023, redigidos em língua inglesa ou portuguesa. Os critérios de exclusão, além do tipo de estudo, data de publicação e população, foram estudos não disponíveis na íntegra ou que não avaliaram o efeito ansiolítico e/ou sedativo de pelo menos um fitoterápico e que não possuíam um grupo controle ou com medicação consolidada para sedação consciente.

A pesquisa foi realizada em junho de 2023, nas bases de dados PubMed (incluindo MedLine), Embase, Scopus, LILACS e Web of Science, definidas como fontes de busca dos estudos primários. A busca na literatura cinzenta foi realizada através da plataforma Open Grey. Utilizou-se o recurso MeSH (Medical Subject

Headings)¹⁸ com os descritores "Surgery, Oral", "Extraction, Tooth", "Molar, Third", "Phytotherapy", "Herbal medicine", "Plants, Medicinal", "Conscious sedation" e "Dental Anxiety". Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram utilizados para a união

dos termos de busca (Quadro 1). A fase de remoção dos artigos duplicados foi realizada por um único avaliador, com auxílio da plataforma on line Rayyan Wed¹⁹.

Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados:

Base de Dados	Estratégia de Busca (Junho, 2023)
<p>PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ N = 78</p>	<p>((((Surgery, Oral[MeSH Terms]) OR (Extraction, Tooth[MeSH Terms])) OR (Molar, Third[MeSH Terms])) AND (((Phytotherapy[MeSH Terms]) OR (Herbal medicine[MeSH Terms])) OR (Plants, Medicinal[MeSH Terms]))) OR (((Phytotherapy[MeSH Terms]) OR (Herbal medicine[MeSH Terms])) OR (Plants, Medicinal[MeSH Terms])) AND ((Conscious sedation[MeSH Terms]) OR (Dental Anxiety[MeSH Terms])) AND (2000:2023[pdat])</p>
<p>Embase https://www.embase.com/ N = 9</p>	<p>('oral surgery':ab,ti OR 'tooth extraction':ab,ti OR 'third molar':ab,ti) AND (phytotherapy:ab,ti OR 'herbal medicine':ab,ti OR 'medicinal plants':ab,ti) AND [2000-2023]/py OR ((phytotherapy:ab,ti OR 'herbal medicine':ab,ti OR 'medicinal plants':ab,ti) AND ('conscious sedation':ab,ti OR 'dental anxiety':ab,ti) AND [2000-2023]/py)</p>
<p>Scopus https://www.scopus.com/ N = 3</p>	<p>(TITLE-ABS-KEY (oral AND surgery OR tooth AND extraction OR third AND molar) AND TITLE-ABS-KEY (phytotherapy OR herbal AND medicine OR medicinal AND plants)) AND PUBYEAR > 1999</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (conscious AND sedation OR dental AND anxiety) AND TITLE-ABS-KEY (phytotherapy OR herbal AND medicine OR medicinal AND plants)) AND PUBYEAR > 1999</p>
<p>LILACS https://bvsaalud.org/en/ N = 2</p>	<p>oral surgery OR tooth extraction OR third molar AND phytotherapy OR herbal medicine OR medicinal plants AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2000 TO 2023])</p>

	phytotherapy OR herbal medicine OR medicinal plants AND conscious sedation OR dental anxiety AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2000 TO 2023])
Web of Science <i>https://www.webofscience.com/</i> N = 9	ALL=(oral surgery OR tooth extraction OR third molar) AND ALL=(phytotherapy OR herbal medicine OR medicinal plants) AND ALL=(conscious sedation OR dental anxiety) AND DOP=(2000-01-01/2023-05-31)
OpenGrey <i>https://opengrey.eu/</i> N = 0	oral surgery OR extraction tooth OR third molar AND phytotherapy OR herbal medicine OR medicinal plants AND conscious sedation OR dental anxiety

Os estudos foram selecionados em duas etapas por dois pesquisadores, individual e independentemente, com o auxílio da plataforma on line Rayyan Wed19. Nesta plataforma, a primeira etapa consistiu na análise dos títulos e resumos quanto aos critérios de elegibilidade, sendo que o nome dos autores e das revistas estavam visíveis para os pesquisadores. Após esta 1ª análise, os estudos elencados foram submetidos à leitura exploratória. Os desfechos de controle comportamental analisados nos estudos foram: alteração dos sinais vitais, grau de ansiedade e sedação, amnésia anterógrada e efeitos adversos ou indesejáveis. Os sinais vitais: frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, saturação de oxigênio no sangue e frequência respiratória foram avaliados nos estudos selecionados, antes, durante e após a finalização dos procedimentos de exodontia. Para a interpretação do grau da ansiedade pré-cirúrgica, os ensaios clínicos utilizaram a Escala de Ansiedade de Corah²⁰, instrumento estabelecido para avaliar as manifestações da ansiedade odontológica desde a década de 1970, facilmente reproduzível e adaptável de acordo com a pesquisa de interesse. A versão original consiste em quatro questões em que o paciente escolhe uma

entre cinco alternativas, com pontuações crescentes de acordo com a magnitude de ansiedade que expressam. Ao final, de acordo com a somatória obtida das respostas, o paciente é classificado como pouco, levemente, moderadamente ou extremamente ansioso. Trabalhos que adaptaram a Escala de Corah também foram aceitos.

A análise da sedação, pelos artigos selecionados, foi realizada a partir da escala de Ramsay²¹, em que o operador avalia o paciente durante o procedimento cirúrgico através da observação visual e resposta a comandos. No final do procedimento, o operador informou ao pesquisador o nível de sedação: ansioso (Ramsay I), cooperativo (Ramsay II), sonolento (Ramsay III), dormindo e respondendo rapidamente ao estímulo glabellar (Ramsay IV), dormindo e respondendo lentamente ao estímulo glabellar (Ramsay V) ou dormindo sem nenhuma resposta (Ramsay VI). Ainda, os estudos avaliaram a amnésia anterógrada e os efeitos adversos a partir de questionários desenvolvidos pelos próprios pesquisadores, que consideraram a autoavaliação do paciente no retorno pós-operatório, objetivando a descrição das suas experiências durante as primeiras 24 horas pós-cirúrgicas.

O risco de viés foi verificado por meio do instrumento RoB 2.022 desenvolvido pela Cochrane Collaboration, classificando-os em viés de baixo, moderado ou alto (Figura 1).

Figura 1 – Avaliação de qualidade para revisões sistemáticas:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
CHRISTOFFOLI, M. T. et al	+	+	+	+	-	-
DA CUNHA, R. S. et al	+	+	+	+	-	-
FARAH, J. et al	+	+	+	+	-	-
DANTAS, L. et al	+	+	+	+	-	-
SILVEIRA-SOUTO, M. L. et al	+	+	+	+	-	-

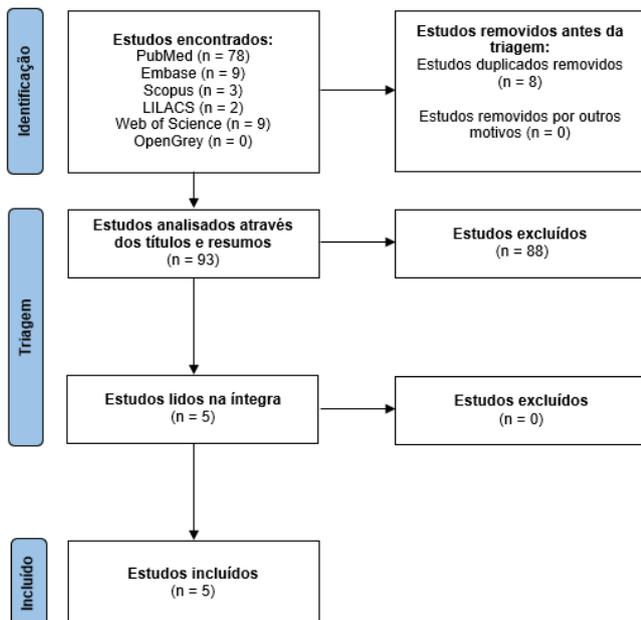
Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 + Some concerns
 - Low

RESULTADOS

A busca resultou em 101 artigos potencialmente elegíveis. Após a remoção dos estudos duplicados, um total de 93 foram analisados pelos pesquisadores através dos títulos e resumos, e 5 preencheram todos os critérios de inclusão para serem avaliados integralmente (Figura 2).

Figura 2 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para revisões sistemáticas:



Os cinco ensaios clínicos randomizados que compõem esta revisão totalizam 310 pacientes de ambos os sexos, todos maiores de 18 anos. Os principais dados de cada artigo, incluindo amostra, método, intervenção, desfecho, formas de avaliação e resultados podem ser observados na Tabela 1.

A avaliação do risco de viés revelou que todos os cinco estudos apresentam "algumas preocupações" em relação à seleção dos resultados, classificando-os no domínio 5. Esse cenário se deve à falta de informações sobre a existência de um protocolo de coleta de dados prévio à obtenção dos resultados, ou seja, antes que estes estivessem disponíveis.

DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática direcionada para estabelecer a efetividade dos fitoterápicos no controle comportamental de pacientes adultos submetidos à extração de terceiros molares. Para tal, fez-se a análise de estudos que compararam a ação de fitoterápicos com ansiolíticos ou placebo no controle das alterações dos sinais vitais e ansiedade provocados pelo procedimento, bem como o nível de sedação, amnésia anterógrada e de efeitos adversos observados com as medicações. Devido à alta heterogeneidade entre parâmetros e métodos empregados, optou-se pela análise narrativa.

Os cinco estudos que atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão são ensaios clínicos randomizados e duplo ou triplo-cego. Destes, quatro estudos são crossover, proporcionando um adequado comparativo entre o uso de um fitoterápico e de um ansiolítico ou placebo em um mesmo paciente. Três tipos de fitoterápicos diferentes foram estudados, a *Passiflora incarnata*, a *Erythrina mulungu* e a *Valeriana officinallis*. Mesmo que os mecanismos de ação destes fitoterápicos não estejam completamente elucidados, tanto a *P. incarnata* quanto a *V. officinallis*

apresentam componentes que se relacionam com o receptor GABA, gerando efeitos semelhantes aos observados com os BZDs. Desta maneira, parte de seus efeitos sedativos decorrem a partir da diminuição da atividade do sistema nervoso central^{23,24}. Já a *E. mulungu*, possui hipóteses pouco consolidadas sobre o mecanismo de sedação. Recentemente, em oposição ao que foi constatado com os outros fitoterápicos presentes neste estudo, testes neuroquímicos em animais apresentaram indicativos de que os principais alcalóides ansiolíticos da *E. mulungu* não possuíam ação preferencial nas vias inibitórias GABAérgicas^{25,26}.

Todos os pacientes passaram por avaliação médica previamente à extração dos terceiros molares inferiores com a sedação consciente. É essencial que o cirurgião dentista conheça o histórico médico do paciente antes de qualquer procedimento invasivo²⁷. Este histórico deve abranger uma revisão dos principais sistemas fisiológicos, sendo que uma atenção especial deve ser dada aos sistemas nervoso central, respiratório e cardiovascular, pois as ações dos agentes sedativos e as respostas fisiológicas ao estresse podem ter efeitos profundos nestes três sistemas específicos¹¹. Pacientes classificados pela *American Society of Anesthesiologists* como ASA I ou II não apresentam contraindicações para a sedação consciente, visto que há mínima possibilidade de complicações médicas significativas²⁸. Fornecer medicamentos sedativos para indivíduos com maiores níveis de comprometimento sistêmico, como ASA III, não é aconselhável sem a participação de equipe multiprofissional com profissionais da medicina².

A comparação entre o uso de fitoterápicos e de BZDs ou placebo no controle comportamental dos pacientes, foi feita através da monitorização do grau de ansiedade e sedação durante as extrações, bem como com questionários pré e pós-operatórios, além da monitorização de sinais vitais. Christoffoli

et al. (2021)²⁹ e Farah et al. (2019)³¹ avaliaram a sedação do paciente a partir da escala de Ramsay. Nestes, o grupo tratado com BZDs, representado pelo midazolam, apresentou um nível de sedação mais profundo em relação aos fitoterápicos. Mesmo utilizando fitoterápicos distintos nos estudos, nenhum paciente evoluiu para os níveis mais avançados de depressão do sistema nervoso central, em que o paciente responde apenas através do toque na glabella ou estímulo sonoro auditivo, identificados como Ramsay IV ou V. A maior parte dos pacientes (80²⁹ e 95%³¹, respectivamente, tabela 1) atingiu nível II de sedação, em que o paciente mostra-se cooperativo, orientado, tranquilo. Diferentemente, os níveis mais profundos foram observados quando as extrações foram acompanhadas do midazolam, alcançando 40% da amostra de Farah et al. (2019)³¹. Os resultados confirmaram o poder sedativo já consolidado dos BZDs, mesmo durante uma situação de alto estresse e em nível ambulatorial, enquanto demonstraram a ação ansiolítica leve da *P. incarnata*²⁹ e da *V. officinalis*³¹.

Através de questionários pós-operatórios, Christoffoli et al. (2021)²⁹, Farah et al.³¹ e Dantas et al.³² registraram os efeitos adversos para cada tratamento. O efeito prevalente tanto com os BZDs como com os fitoterápicos foi a sonolência, seguida por relaxamento muscular, tontura, lentidão, alteração cardiovascular e estomacal. Nos 3 estudos, todos os efeitos foram mais frequentes com os BZDs do que com os fitoterápicos. Provavelmente devido aos acentuados efeitos inibitórios no sistema nervoso central promovido pelos BZDs^{9,10} que, aparentemente, não acontecem em tal nível com os fitoterápicos.

A amnésia anterógrada, por sua vez, é um efeito comum aos BZDs, mesmo quando empregados em dose única⁵. Nos estudos de Christoffoli et al. (2021)²⁹, Farah et al.³¹ e Dantas et al.³², a amnésia se apresentou expressiva no grupo dos BZDs, variando entre 65% a 75% dos pacientes.

Por outro lado, a *P. incarnata* e a *V. officinalis* mostraram resultados inferiores, entre o a 40%. Profissionais divergem sobre a amnésia anterógrada, enquanto alguns observam como um efeito desejável, em que o paciente não se recorda totalmente do procedimento evitando traumas futuros, outros analisam como efeito indesejável, visto que o paciente pode não se lembrar das orientações e recomendações de cuidados pós-operatórios⁵. O público alvo também apresenta opiniões conflitantes, visto que alguns preferem não se lembrar de nenhum momento do procedimento, enquanto outros enxergam como desconfortável este esquecimento, o que foi evidenciado no estudo de Farah et al.³¹, onde a amnésia foi descrita pelos pacientes como perturbadora, levando à escolha do procedimento com *V. officinalis* no lugar do midazolam.

Aumentos da FC e da PA estão entre as alterações fisiológicas que acompanham o medo durante situações de tratamento dentário e indicam ativação profunda da divisão simpática do sistema nervoso². Portanto, parâmetros cardiovasculares estáveis são indicadores importantes de sedação consciente. Quando o item avaliado foi a FC, nos estudos de Christoffoli et al. (2021)²⁹, Farah et al.³¹ e Dantas et al.³², não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao seu controle. Para Farah et al.³¹ entretanto, houve melhor controle da FC pelo midazolam do que com a *V. officinalis* na primeira hora após a administração das medicações, até o momento da sutura. A PA, por sua vez, foi melhor controlada pelos BZDs em pelo menos um momento, nos estudos de Christoffoli et al. (2021)²⁹, Farah et al.³¹ e Dantas et al.³², principalmente no início e após os procedimentos cirúrgicos. Além disso, o midazolam mostrou-se importante no controle da PA sistólica quando mensurada entre a osteotomia e a odontosecção em Farah et al.³¹, momento em que os pacientes podem se sentir ansiosos, devido ao uso das brocas de corte e o ruído produzido pela alta rotação²⁸.

A influência da sedação consciente sobre parâmetros respiratórios foi verificada através da medida da SpO₂ e da FR. A SpO₂ permaneceu sem diferenças importantes entre os grupos nos estudos de Da Cunha et al.³⁰ e Farah et al.³¹. Para Christoffoli et al. (2021)²⁹, a redução da saturação observada com o midazolam durante a incisão, ostectomia, odontosecção e curetagem, pode ser explicada pela depressão respiratória que é um efeito adverso comum e dose-dependente dos BZDs. Considerando os valores de normalidade entre 99% e 95% para um paciente classificado como ASA I²⁹, o midazolam não ultrapassou os limites de normalidade. Ressalta-se aqui uma vantagem dos fitoterápicos em relação aos BZDs, não havendo registros de depressão respiratória com estes medicamentos nos estudos citados.

Em nenhum dos estudos foram observados efeitos adversos significativos, porém deve-se levar em consideração que o número de pacientes foi pequeno para que reações adversas fossem evidenciadas. Nota-se uma lacuna quanto às investigações sobre a segurança do uso de fitoterápicos para ansiedade nos últimos 23 anos que é explicada pelos diferentes autores devido a complexidade das formulações dos produtos naturais, que geralmente incluem um elevado número de substâncias que podem sofrer variações qualitativas e quantitativas^{11,34}. Aponta-se ainda, como limitações desta revisão, o viés gerado pela falta de informações sobre os protocolos de coleta de dados (Figura 1) e, principalmente, a escassez de estudos clínicos randomizados sobre o tema, sendo que apenas seis artigos foram identificados, sendo um eliminado por não contemplar os critérios pré-estabelecidos para a revisão.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos:

Artigo/Autores/Ano	Amostra / Método	Intervenção (pacientes)	Desfecho estudado	Forma de avaliação do desfecho	Resultados Significantes (p<0,05)
<p>Assessment of <i>Passiflora incarnata</i> L for conscious sedation of patients during the extraction of mandibular third molars: a randomized, split-mouth, double-blind, crossover study</p> <p>CHRISTOFFOLI, M. T. et. al. (2021)</p>	<p>20 pacientes / Ensaio clínico randomizado</p> <p>Duplo-cego</p> <p>Crossover</p>	<p>Grupo I (20 pacientes): <i>Passiflora incarnata</i> VO 600 mg</p> <p>Grupo II (20 pacientes): Midazolam VO 15 mg</p>	<p>Alteração dos sinais vitais</p> <p>Nível de sedação</p> <p>Ansiedade, Amnésia retrógrada e efeitos adversos</p>	<p>Saturação de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e frequência respiratória (FR)</p> <p>Escala de sedação de Ramsay</p> <p>Questionário de Corah e Questionário de autoavaliação pós-procedimento</p>	<p>SpO₂: Midazolam = ↓ durante incisão (98 ± 1,3 versus 99 ± 0,8) e odontossecação (98 ± 1,2 versus 99 ± 0,6). <i>Passiflora incarnata</i> = ↓ entre ostectomia e odontossecação (90 ± 0,2 versus 98 ± 1,3) (média ± SD).</p> <p>FC: <i>Passiflora incarnata</i> = ↓ durante antissepsia (72 ± 12 bpm versus 80 ± 17, (média ± SD).</p> <p>PA: Midazolam = ↓ PAD 30 minutos após sua administração (80 ± 7,9 versus 86 ± 7,6 mmHg, (média ± SD).</p> <p>FR: Sem diferenças significativas entre os grupos (P>0,05).</p> <p>Sedação (escala de Ramsay): Midazolam: 45% = Ramsay II, 40% =</p>

					<p>Ramsay III, 10% = Ramsay IV, 5% = Ramsay V. <i>Passiflora incarnata</i>, 5% = Ramsay I, 80% = Ramsay II, 15% = Ramsay III.</p> <p>Autoavaliação: Midazolam = amnésia anterógrada (P<0,001).</p>
<p>Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial</p> <p>DA CUNHA, R. S. et al. (2020)</p>	<p>200 pacientes / Ensaio clínico randomizado</p> <p>Triplo-cego</p>	<p>Grupo I (50 pacientes): <i>E. mulungu</i> VO 500 mg</p> <p>Grupo II (50 pacientes): <i>Passiflora incarnata</i> VO 500 mg</p> <p>Grupo III (50 pacientes): Midazolam VO 15 mg</p> <p>Grupo IV (50 pacientes): Placebo VO</p>	<p>Alteração dos sinais vitais</p> <p>Ansiedade e Efeitos adversos</p>	<p>Aferição de saturação de oxigênio, batimento cardíaco e pressão arterial</p> <p>Questionário de Corah Modificado e Avaliação do pesquisador e operador no dia do procedimento</p>	<p>SpO₂ e PA: Sem diferenças significativas entre os grupos (P>0,05).</p> <p>FC: ↑ em todos os grupos durante a anestesia, ↓ pouco tempo depois.</p> <p>Escala de Corah: Midazolam e <i>Passiflora incarnata</i> = ↓ ansiedade (P<0,0001).</p>
<p>Assessment of <i>Valeriana officinalis</i> l. (Valerian) for conscious sedation of patients during the extraction of impacted mandibular third molars: a randomized, split-mouth, double-blind, crossover study</p> <p>FARAH, G. J. et al. (2019)</p>	<p>20 pacientes / Ensaio clínico randomizado</p> <p>Duplo-cego</p> <p>Crossover</p>	<p>Grupo I (20 pacientes): <i>Valeriana officinalis</i> l. (Valeriana) VO 100 mg</p> <p>Grupo II (20 pacientes): Midazolam VO 15 mg</p>	<p>Alteração dos sinais vitais</p> <p>Nível de sedação</p> <p>Ansiedade, Amnésia retrógrada e Efeitos adversos</p>	<p>Aferição de saturação de oxigênio, batimento cardíaco, pressão arterial e frequência respiratória</p> <p>Escala de sedação de Ramsay</p>	<p>SpO₂: Sem diferenças significativas entre os grupos (entre 97,85% a 98,45%, P>0,05).</p> <p>FC: Midazolam = ↓ 60 minutos após a administração da medicação (72 ± 11,05 versus 76,20 ± 8,256 bpm,</p>

				<p>Questionário de Corah e Questionário de autoavaliação pós-procedimento</p> <p>P=0,327) até a sutura (77,20 ± 10,36 versus 79,90 ± 9,497 bpm, P=0,1121).</p> <p>PA: Midazolam = ↓ PAS após 60 minutos da administração (P=0,478) e entre a osteotomia e odontosecção (P=0,0021).</p> <p>Midazolam = ↓ PAD entre a osteotomia e odontosecção (P=0,0119).</p> <p>FR: Midazolam = ↓ entre a osteotomia e odontosecção (P=0,0007) e imediatamente após a cirurgia (P=0,0139).</p> <p>Sedação (escala de Ramsay): Midazolam, 25% = Ramsay II, 35% = Ramsay III, 40% = Ramsay IV ou V. <i>Valeriana officinalis L.</i>, 95% = Ramsay II, 5% = Ramsay III.</p> <p>Autoavaliação: Midazolam = amnésia anterógrada, sonolência, lentidão e alteração estomacal.</p>
--	--	--	--	--

<p>Effects of <i>passiflora incarnata</i> and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction</p> <p>DANTAS, L-P. et al. (2016)</p>	<p>40 pacientes / Ensaio clínico randomizado</p> <p>Duplo-cego</p> <p>Crossover</p>	<p>Grupo I (40 pacientes): <i>Passiflora incarnata</i> VO 260 mg</p> <p>Grupo II (40 pacientes): Midazolam VO 15 mg</p>	<p>Alteração dos sinais vitais</p> <p>Ansiedade, Amnésia retrógrada e Efeitos adversos</p>	<p>Aferição de saturação de oxigênio, batimento cardíaco e pressão arterial</p> <p>Questionário de Corah, Avaliação do pesquisador e operador no dia do procedimento e Questionário de autoavaliação pós-procedimento</p>	<p>SpO₂: Sem diferenças significativas entre os grupos (P=0,0633).</p> <p>FC: ↑ durante a extração, permaneceu elevado até a sutura em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas (P>0,05).</p> <p>PA: Midazolam = ↓ PAD (P=0,0132).</p> <p>Autoavaliação: Midazolam = amnésia anterógrada, sonolência, tontura, alteração estomacal e relaxamento muscular.</p>
<p>Effect of <i>Erythrina mulungu</i> on anxiety during extraction of third molars</p> <p>SILVEIRA-SOUTO, M-R. et al. (2013)</p>	<p>30 pacientes / Ensaio clínico randomizado</p> <p>Duplo-cego</p> <p>Crossover</p>	<p>Grupo I (30 pacientes): <i>E. mulungu</i> VO 500 mg</p> <p>Grupo II (30 pacientes): Placebo VO</p>	<p>Alteração dos sinais vitais</p> <p>Ansiedade</p>	<p>Aferição de saturação de oxigênio, batimento cardíaco e pressão arterial</p> <p>Questionário de Corah, Avaliação do pesquisador e operador no dia do procedimento e Questionário de autoavaliação pós-procedimento</p>	<p>SpO₂: Sem diferenças significativas entre os grupos (P=0,1259).</p> <p>FC: ↑ durante a incisão e permaneceu elevado até a sutura em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas (P>0,05).</p> <p>PA: ↑ PAD durante a exodontia em ambos os grupos</p>

					(P<0.05), porém sem diferenças estatísticas (P>0,05).
--	--	--	--	--	---

REFERÊNCIAS

CONCLUSÃO

Existe a dificuldade em se comparar os efeitos de fármacos com estrutura química definida, síntese padronizada e segurança estabelecida, como é o caso dos BZDs, com a complexa composição dos fitoterápicos. Enquanto a *P. incarnata* apresenta componentes como os alcaloides, flavonoides, compostos fenólicos e outros³⁴, a *V. officinallis* apresenta sesquiterpenos, valepotriatos, alcaloides e outros³⁵. Por sua vez, a *E. mulungu*, possui alcaloides e outras substâncias sem identificação até o momento^{25,26}. Assim, dados relevantes estão aqui apresentados, mostrando que há efeito sedativo leve, sem prejuízos à saúde de uma forma geral. Mas, os fitoterápicos ainda carecem de informações significativas, quando comparados com os BZDs, pois muitos pontos seguem controversos, como o porquê dos fitoterápicos apresentarem menos efeitos adversos, a ausência de amnésia anterógrada e os mecanismos de ação dos seus diferentes princípios ativos, o que evidencia a necessidade de mais estudos. Portanto, considerando o uso consolidado e seguro dos BZDs para a sedação consciente na extração de terceiros molares, não haveria a necessidade de outro medicamento de primeira escolha. Contudo, como alternativa ao tratamento convencional¹¹, os fitoterápicos podem ser explorados, seja por resistência do paciente ao uso ou contra-indicação estabelecida à classe dos BZDs, conforme anteriormente argumentado.

1. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
2. Jackson DL, Johnson BS. Conscious sedation for dentistry: risk management and patient selection. **Dental Clinics of North America**. 2002;46(4):767-80.
3. Kapur A, Kapur V. Conscious sedation in dentistry. **Annals of Maxillofacial Surgery**. 2018;8(2):320.
4. Fujisawa T, Suzuki S, Tanaka K, Kamekura N, Fukushima K, Kemmotsu O. Recovery of postural stability following conscious sedation with midazolam in the elderly. **Journal of Anesthesia**. 2002;16(3):198–202.
5. Baeder FM, Bacci JE, Silva DF, Silva PHL da. Conhecimento de pacientes sobre o uso de benzodiazepínicos no controle da ansiedade em Odontologia. **Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas**. 2016;70(3):333–7.
6. Cavalcante LB, Sanabe ME, Marega T, Gonçalves JR, Abreu-e-Lima FCB de. Sedação consciente: um recurso coadjuvante no atendimento odontológico de crianças não cooperativas. **Arquivos em Odontologia**. 2011;47(1):45-50.
7. Stoelting RK, HILLER SC. **Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice**. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Oreland L. The Benzodiazepines: A pharmacological overview. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. 1988;32:13–6.
9. Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JCF, Noto AR. Drogas psicotrópicas: O que

- são e como agem. **Revista IMESC.** 2001;3:9–35.
10. Nishida, SM. Mecanismos de comunicação entre os neurônios e dos neurônios com os órgãos efetadores. **IB, UNESP-Botucatu.** 2013 [acesso em 30 de jan 2024]; Disponível em: <https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Fisiologia/Neuro/04.sinaps e.pdf>.
 11. Kinrys G, Coleman E, Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. **Depression and Anxiety.** 2009;26(3):259–65.
 12. Aires CCG et al. Uma análise crítica sobre o uso dos diversos métodos de sedação consciente na odontologia: revisão atualizada da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde.** 2022;15(1):e9667.
 13. McIntyre E, Saliba AJ, Wiener KKK, Bishop FL. Predicting the intention to use herbal medicines for anxiety symptoms: a model of health behaviour. **Journal of Mental Health.** 2017;28(6):589–96.
 14. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais. 2022.
 15. Lopes CS, Moreira SA, Ramos MC, Nícoli NVV. Phytotherapeutic agentes on anxiety control in dentistry: a literature review. **Research, Society and Development.** 2021;10(16): e199101623528.
 16. **PROSPERO: International prospective register of systematic reviews** [homepage na internet]. PROSPERO [acesso em 05 dez 2023]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>.
 17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The **PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews.** *British Medical Journal.* 2021;29(71);372.
 18. **Medical Subject Headings – National Library of Medicine** [homepage na internet]. Medical Subject Headings [acesso em 12 dez 2023]. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.
 19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. **Rayyan – a Web and Mobile App for Systematic Reviews.** *Systematic Reviews* [acesso em 05 dez 2023]. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>.
 20. Corah NL. Development of a Dental Anxiety Scale. *Journal of Dental Research.* 1969;48(4):596–6.
 21. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. **BMJ.** 1974;2(5920):656–9.
 22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ.** 2019;366(1):l4898.
 23. Gomes JGF, Silva LWMA, Andrade WTB de, Gomes AKM de A, Magalhães CR de S, Mesquita RS de, et al. Ácido Valerênico e seu potencial ansiolítico por meio da interação com receptores do tipo GABAA: um estudo in silico. **Research, Society and Development.** 2021;10(13):e07101320677.
 24. Dias CGP, Gomes DJ, Dias LJC, Silva MN da, Silvino RB, Júnior PC de A, et al. Possibilidades de uso de passiflora incarnata em uma perspectiva fitoquímica e farmacológica. **Research, Society and Development.** 2023;12(9):e7112943008–e7112943008.
 25. Flausino, Jr. OA, Pereira AM, Bolzani V da S, Nunes-de-Souza RL. Effects of Erythrinian Alkaloids Isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in Mice Submitted to Animal Models of Anxiety. **Biological and Pharmaceutical Bulletin.** 2007;30(2):375–8.
 26. Santos Rosa D, Faggion SA, Gavin AS, Anderson de Souza M, Fachim HA, Ferreira dos Santos W, et al. Erysothrine, an alkaloid extracted from

- flowers of *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth: Evaluating its anticonvulsant and anxiolytic potential. *Epilepsy & Behavior*. 2012;23(3):205–12.
27. Cavalcante LB, Sanabe ME, Marega T, Gonçalves JR, Abreu-e-Lima FCB de. Sedação consciente: um recurso coadjuvante no atendimento odontológico de crianças não cooperativas. **Arquivos em Odontologia**. 2011;47(1):45–50.
 28. Batista TR de M, Vasconcelos LMR, Vasconcelos MG, Vasconcelos RG. Medo e ansiedade no tratamento odontológico: um panorama atual sobre aversão na odontologia. **Rev Salusvita**. 2018;449–69.
 29. Christoffoli MT, Bachesk AB, Farah GJ, Ferreira GZ. Assessment of *Passiflora incarnata* L for conscious sedation of patients during the extraction of mandibular third molars: a randomized, split-mouth, double-blind, crossover study. **Quintessence International**. 2021;52(10):868–78.
 30. da Cunha RS, Amorim KS, Gercina AC, de Oliveira ACA, dos Santos Menezes L, Groppo FC, et al. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. **Clinical Oral Investigations**. 2020;25(3):1579–86.
 31. Farah GJ, Ferreira GZ, Danieletto-Zanna CF, Luppi CR, Jacomacci WP. Assessment of *Valeriana officinalis* L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blind, Crossover Study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2019;77(9):1796.e1–8.
 32. Dantas L, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza L, Groppo F. Effects of *passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal**. 2016.
 33. Silveira-Souto ML, Sao-Mateus CR, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effect of *Erythrinamu lungu* on anxiety during extraction of third molars. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal**. 2014;e518–24.
 34. Fonseca LR da, Rodrigues R de A, Ramos A de S, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JR de A, et al. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. **The Scientific World Journal**. 2020:1–18.
 35. Soldatelli MV, Ruschel K, Isolan TMP. *Valeriana officinalis*: uma alternativa para o controle da ansiedade odontológica? **Stomatos**. 2010;16(30):89–97.