



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOJI SADO FILHO

**EFICÁCIA DA SEDAÇÃO INTRANASAL COM MIDAZOLAM E
CETAMINA NO CONTROLE COMPORTAMENTAL DE
CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO
ODONTOLÓGICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Goiânia
2017**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS
TESES E
DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

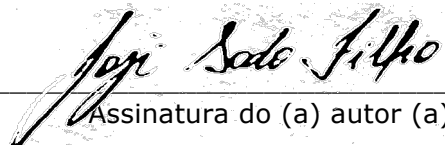
Nome completo do autor: Joji Sado Filho

Título do trabalho: "EFICÁCIA DA SEDAÇÃO INTRANASAL COM MIDAZOLAM E CETAMINA NO CONTROLE COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO ODONTOLÓGICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO"

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 27 / 03 / 2017

JOJI SADO FILHO

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

**EFICÁCIA DA SEDAÇÃO INTRANASAL COM MIDAZOLAM E
CETAMINA NO CONTROLE COMPORTAMENTAL DE
CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO
ODONTOLÓGICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Co-orientadora: Profa. Dra. Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa

Goiânia

2017

**Ficha catalográfica elaborada pela biblioteca central da Universidade
Federal de Goiás
UFG**

Sado Filho, Joji

EFICÁCIA DA SEDAÇÃO INTRANASAL COM MIDAZOLAM E
CETAMINA NO CONTROLE COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS
SUBMETIDAS A TRATAMENTO ODONTOLÓGICO: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO [manuscrito] / Joji Sado Filho. - 2017.

CXXI, 121 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa; co
orientador Dr. Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Goiânia, 2017.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, fotografias, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Sedação consciente. 2. Administração intranasal. 3.
Comportamento infantil. 4. Assistência odontológica. I. Costa, Paulo
Sérgio Sucasas da , orient. II. Título.

CDU 612.887

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: JOJI SADO FILHO

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Co-Orientadora: Profa. Dra. Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

2. Profa. Dra. Patrícia Corrêa de Faria

3. Profa. Dra. Geovanna de Castro Morais Machado

OU

4. Profa. Dra. Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa

Data: 13/03/2017

***A DEUS, aos meus amados pais e às minhas queridas irmãs.
Minha família, minha inspiração!***

AGRADECIMENTOS

À Deus levanto as bandeiras do reconhecimento e gratidão. Ele que é segurança na partida, conforto na trajetória e fidelidade na chegada.

Meu agradecimento aos meus guerreiros pais, fontes de ensinamentos dos valores mais genuínos. Às minhas irmãs, fiéis companheiras de um sonho, amigas de toda uma vida.

Às minhas avós, Belti e Tokiko, por tudo que me ensinaram com suas vidas e suas mortes. Saudades eternas.

Ao meu orientador Professor Paulo Sucasas, que faz de seus conhecimentos o nosso aprendizado. Profissional de um conteúdo rico e grandioso manifestado em atitudes simples e humanas. Meu conselheiro e inspiração de vida.

À Professora Luciane Sucasas pela seriedade e ética, pelas competências científica e social. Sua energia e otimismo nos fazem mais fortes e unidos. Obrigado por ser exemplo de luta e perseverança. Lutemos todos juntos!

À minha grande amiga Karolline pela sua essencial e iluminada contribuição. Sua paciência e habilidades didáticas foram fundamentais. Solicitude e solidariedade a definem. Minha sincera admiração e agradecimento.

À Mônica, pelo apoio e disponibilidade de sempre. Continue acreditando...

À minha namorada Fran, pelo incentivo e amor diários. Paz essencial.

À Myrian pela parceria harmoniosa. Disciplina e responsabilidade orientais.

Às donas Graça e Lúcia, misto de experiência e juventude, resultando em satisfação de viver e disposição para servir.

Às estimadas professoras Anelise, Geovanna e Patrícia pelo companheirismo e solidariedade. Mentes que produzem, vozes que acalentam, mãos que curam e consolam.

À Daniele, Hugo Sérgio e Thiago Anderson pela referência e prosperidade.

Àqueles que mais que amigos, foram também estímulo e companhia. Juntos compartilhamos de um sonho comum: Anna Alice, Analya, Heloísa, Kárita, Paulo, Larissa, Amabda, Vitória, Vinícius, Sara, Daniella.

Aos colegas, professores e funcionários da Faculdade de Odontologia e do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal

de Goiás.

Aos queridos pacientes, pais e responsáveis, meu mais profundo respeito e gratidão. Obrigado por acreditar em nós!

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	JUSTIFICATIVA.....	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
2.1.1	CENÁRIO DA ODONTOPEDIATRIA.....	21
2.1.2	SEDAÇÃO X ANESTESIA GERAL	23
2.1.3	REGIMES SEDATIVOS.....	25
3	OBJETIVO	35
4	MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	36
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
4.3	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	38
4.4	PARTICIPANTES.....	38
4.4.1	Elegibilidade.....	38
4.4.2	Tamanho amostral	39
4.4.3	Estudo piloto	40
4.5	PROCEDIMENTOS CLÍNICOS PARA COLETA DE DADOS	40
4.5.1	Randomização.....	40
4.5.2	Mascaramento.....	41
4.5.3	Primeira consulta.....	41
4.5.4	Consultas de intervenção	41
4.5.4.1	Consulta de intervenção sem sedação.....	41
4.5.4.2	Consulta de intervenção com sedação.....	42
4.6	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO.....	45
4.7	ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	46
5	RESULTADOS.....	49
6	DISCUSSÃO.....	55
7	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICES.....	68
	ANEXO.....	113

QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Quadro 1	Ensaio clínico que avaliaram a taxa de sucesso relacionada à sedação de crianças e adolescentes nos últimos 10 anos	30
Quadro 2	Grupos de Intervenção	37
Quadro 3	Processos clínicos da pesquisa voltados às variáveis de interesse	45
Quadro 4	Escala <i>Ohio State University Behavioral Rating Scale</i> (OSUBRS)	46
Tabela 1	Características dos participantes segundo os grupos de intervenção	50
Tabela 2	Comportamento das crianças durante consulta sob sedação, segundo diferentes formas de avaliação	52
Tabela 3	Taxas de sucesso segundo avaliação do dentista pela escala de <i>Frankl</i>	53
Figura 1	Diagrama esquemático do ensaio clínico randomizado	37
Figura 2	Sequência de administração dos medicamentos	43
Figura 3	Administração intranasal de droga sedativa	43
Figura 4	Atomizador (<i>LMA MAD Nasal</i> , San Diego, California, US) acoplado à seringa	44
Figura 5	Diagrama de fluxo das fases de progresso do ensaio clínico	49
Figura 6	Porcentagem dos escores de comportamento durante exame clínico, segundo OSUBRS: 1- quieto; 2- choro sem movimentos; 3- movimentos	51

sem choro; 4- combativo, pontuada no *software*
The Observer XT (Noldus, The Netherlands)

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A	Protocolo do Ensaio Clínico submetido ao periódico <i>Trials</i>	68
Apêndice B	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	104
Apêndice C	Ficha de Triagem	107
Apêndice D	Ficha de Exames médico e odontológico	108
Apêndice E	Ficha de Avaliação da consulta sem sedação	110
Apêndice F	Ficha de Avaliação da consulta com sedação	111
Apêndice G	Ficha de Recomendações pós-operatória	112
Anexo A	Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás	113

SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPD	<i>American Academy of Pediatric Dentistry</i> (Academia Americana de Odontopediatria)
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedade Americana de Anestesiologia)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CEP-UFG	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Goiás
CNS/MS	Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
FO-UFG	Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i> (Gama Aminobutírico)
MKI	Grupo de intervenção que recebeu a associação de Midazolam e Cetamina, por via intranasal (<i>Intervention group composed of children undergoing sedation with association of Midazolam and ketamine per intranasal</i>)
MKO	Grupo de intervenção que recebeu a associação de Midazolam e Cetamina, por via oral (<i>Intervention group composed of children undergoing sedation with association of Midazolam and ketamine per oral</i>)
MO	Grupo de intervenção que recebeu Midazolam, por via oral (<i>Intervention group composed of children undergoing sedation with Midazolam per oral</i>)
NCT	<i>Number Clinical Trial</i>
NESO	Núcleo de Estudos em Sedação Odontológica
NNT	Número Necessário para Tratar
NMDA	Receptores N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSUBRS	<i>Ohio State University Behavioral Rating Scale</i>

PAHPE	Programa de Atenção Humanizada a Pessoas com Necessidades Especiais
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Durante o atendimento odontológico de crianças, podem ser utilizadas técnicas básicas ou avançadas de controle do comportamento. As técnicas avançadas, não farmacológicas (estabilização protetora) ou farmacológicas (sedação e anestesia geral), são indicadas quando não há sucesso com as técnicas básicas. Em relação às técnicas avançadas, a sedação tem sido cada vez mais difundida na odontopediatria, embora as evidências ainda sejam fracas sobre qual regime sedativo proporciona o maior conforto e menor risco. Diante dessa necessidade de se identificar o melhor regime sedativo, o objetivo deste ensaio clínico randomizado, mascarado, controlado e de delineamento paralelo foi avaliar a eficácia da sedação intranasal com Midazolam e Cetamina no controle comportamental de crianças pré-escolares submetidas a atendimento odontológico. Oitenta e quatro pré-escolares, com idade entre 1,5 e 6 anos, com cárie dentária e comportamento não colaborador em atendimentos odontológicos anteriores, foram randomizados em três grupos: (1) Midazolam e Cetamina por via intranasal (MKI); (2) Midazolam e Cetamina por via oral (MKO); (3) Midazolam por via oral. Em todos os grupos, o sedativo foi administrado por um médico pediatra ou anestesiológico, e as crianças receberam tratamento restaurador sob anestesia local e isolamento absoluto. O tratamento odontológico foi realizado por odontopediatras que, ao final, classificaram o comportamento infantil por meio da escala de *Frankl*. As sessões de atendimento foram filmadas e, posteriormente, os vídeos foram analisados por pesquisadores treinados e calibrados a fim de se avaliar o comportamento usando a escala *Ohio State University Behavioral Rating Scale* (OSUBRS). A necessidade de suspender o atendimento e de utilizar estabilização protetora foi registrada. Os dados obtidos foram organizados e analisados no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS). A análise estatística envolveu a descrição dos dados e testes bivariados, considerando-se um nível de significância de 5%. Considerando-se como parâmetro para sucesso da sedação o comportamento “positivo” ou “definitivamente positivo” verificado com a escala de *Frankl*, foram observadas as seguintes taxas: MKI – 50,0%; MKO – 64,3%

e MO – 28,6%. As taxas de sucesso diferiram significativamente entre MKO em comparação com MKI e MO ($P = 0,03$). Ao se comparar os grupos em relação ao comportamento avaliado pela escala OSUBRS, não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência de comportamentos “quieto” ($P=0,22$), “movimento sem choro” ($P=0,69$) e “combativo” ($P=0,30$). Os grupos não diferiram ao se avaliar o número de casos em que houve comportamento “quieto” em pelo menos 51,7% (mediana) da duração da sessão ($P=0,27$) e número de casos em que a criança ficou “combativa” em, pelo menos, 24,5% (mediana) da duração da sessão ($P=0,65$). A necessidade de suspender o atendimento ($P=0,69$) e de utilizar estabilização protetora ($P=0,14$) não diferiu significativamente entre os três grupos. Os resultados da avaliação do comportamento por meio da escala de *Frankl* e da OSUBRS foram fortemente correlacionados ($\rho = -0,84$, $P \leq 0,01$). A partir destes resultados conclui-se que o protocolo sedativo MKO apresentou maior taxa de sucesso no controle comportamental, quando comparado aos outros grupos (MKI e MO). A combinação de Midazolam e Cetamina, independentemente da via de administração, foi mais eficaz para o controle do comportamento que o Midazolam administrado isoladamente. Sendo assim, o uso da associação Midazolam e Cetamina, tanto por via oral, quanto intranasal, é uma alternativa eficaz para o controle do comportamento de pré-escolares não colaboradores.

PALAVRAS-CHAVE: sedação consciente, administração intranasal, comportamento infantil, assistência odontológica

ABSTRACT

During dental treatment of children, basic or advanced behavior guidance techniques can be used. Advanced techniques, non-pharmacological (protective stabilization) or pharmacological (sedation and general anesthesia), are indicated when there is no success with the basic techniques. Regarding advanced techniques, sedation has been increasingly widespread in pediatric dentistry, although the evidence is still weak about which sedative regime provides the greatest comfort and the lowest risk. In view of this need to identify the best sedative regimen, the objective of this randomized, masked, controlled, parallel-design trial was to evaluate the effectiveness of intranasal sedation with Midazolam and Ketamine in behavioral control of preschool children undergoing dental treatment. Eighty-four preschoolers, aged between 1.5 and 6 years old, with dental caries and non-cooperative behavior in previous dental treatment, were randomized into three groups: (1) Midazolam and Ketamine intranasally (MKI); (2) Midazolam and oral ketamine (MKO); (3) Oral midazolam. In all groups, the sedative was administered by a pediatrician or anesthesiologist, and the children received restorative treatment under local anesthesia and rubber dam isolation. Dental treatment was performed by pediatric dentists who, in the end, classified child behavior through the Frankl scale. The training sessions were videotaped, and the videos were then analyzed by trained and calibrated researchers to assess behavior using the Ohio State University Behavioral Rating Scale (OSUBRS) scale. The need to discontinue care and to use protective stabilization was recorded. The data obtained were organized and analyzed in the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS). The statistical analysis involved the description of the data and bivariate tests, considering a level of significance of 5%. Considering as a parameter for sedation success the "positive" or "definitely positive" behavior verified with the Frankl scale, the following rates were observed: MKI - 50.0%; MKO - 64.3% and MO - 28.6%. Success rates differed significantly between MKO compared to MKI and MO ($P = 0.03$). When comparing the groups in relation to the behavior evaluated by the OSUBRS scale, no statistically significant difference was observed in the frequency of "quiet" ($P = 0.22$), "movement without crying" ($P = 0.69$) and "combative" ($P = 0.30$). The

groups did not differ in assessing the number of cases in which there was a "quiet" behavior in at least 51.7% (median) of the session duration ($P = 0.27$) and in the number of cases in which the child was "combative" "In at least 24.5% (median) of the session duration ($P = 0.65$). The need to suspend treatment ($P = 0.69$) and use protective stabilization ($P = 0.14$) did not differ significantly among the three groups. The results of behavior evaluation using the Frankl and OSUBRS scale were strongly correlated ($\rho = -0.84$, $P < 0.01$). From these results, it was concluded that the sedative protocol MKO presented a higher success rate in behavioral control when compared to the other groups (MKI and MO). The combination of Midazolam and Ketamine, regardless of route of administration, was more effective in controlling behavior than Midazolam given alone. Therefore, the use of the combination of Midazolam and Ketamine, both orally and intranasally, is an effective alternative for controlling the behavior of non-collaborating preschoolers.

KEY WORDS: Conscious sedation; administration, intranasal; child behavior; dental care for children

1 INTRODUÇÃO

A maioria das crianças pode ser conduzida com técnicas básicas de controle comportamental, como comunicação, controle de voz e reforço positivo. Algumas crianças, porém, carecem de técnicas mais avançadas, dentre as quais tem-se as não farmacológicas, como estabilização protetora, e as farmacológicas, como sedação e anestesia geral (AAPD, 2015-2016).

A sedação moderada ou consciente é um dos recursos farmacológicos usados na odontopediatria para manejo do comportamento das crianças não colaboradoras (AAPD, 2015-2016; SHANMUGAAVEL et al., 2016). A sedação pode ser definida como uma depressão do nível de consciência, induzida por drogas, visando atenuar ou abolir um estado preexistente de ansiedade (CAGNOLATI, 2006). Essa depressão do nível de consciência pode atingir diferentes níveis, desde um efeito mínimo, em que o paciente permanece responsivo a estímulos verbais e táteis, até um nível profundo, quando há resposta apenas a estímulos repetidos e dolorosos (AAPD, 2015-2016; ASA, 2015). A sedação é uma técnica segura que proporciona bem-estar ao paciente, minimizando o desconforto físico e dor (AAPD, 2015-2016).

Diferentes técnicas sedativas, envolvendo drogas e vias de administração, têm sido investigadas na odontopediatria, buscando-se aquela mais segura e eficaz (LEITCH; MACPHERSON, 2007). O sedativo considerado ideal seria aquele que apresenta rápido início de ação, período curto de recuperação, e que proporcione uma sedação previsível e segura (COMMITTEE ON DRUGS, 1997). Além disso, a administração das drogas sedativas pode ser realizada por diferentes vias como oral, intranasal, inalatória, intramuscular, subcutânea e intravenosa (MISTRY; NAHATA, 2005). Apesar das vias oral (REVES et al., 1985; SANTOS, 2006) e intravenosa (SUNBUL, 2014) serem muito utilizadas, apresentam algumas limitações. A via oral apresenta menor biodisponibilidade da droga, devido ao metabolismo de primeira passagem. Adicionalmente, apresenta uma absorção mais lenta, levando um maior tempo para se atingir a concentração plasmática máxima (REVES et al., 1985; SANTOS, 2006). A via venosa, por

sua vez, é mais complexa, e por necessitar de agulha, apresenta maior risco de acidente pérfurocortante, além de provocar um intenso estímulo algico, o que pode representar um trauma psicológico para a criança e afetar o seu comportamento (SUNBUL, 2014).

Nesse contexto, a via intranasal parece uma opção eficaz no controle comportamental (ALSARHEED, 2016). A mucosa nasal proporciona uma superfície de absorção ampla e direta para a corrente sanguínea e líquido cefalorraquidiano, o que evita o metabolismo de primeira passagem, disponibilizando assim mais drogas e em tempo mais rápido, quando comparado com outras vias (ALSARHEED, 2016).

Há uma variedade de drogas disponíveis para a sedação moderada na odontopediatria (GAZAL et al., 2016). O Midazolam é a droga mais comumente utilizada neste cenário e outras drogas como a Cetamina também têm demonstrado eficácia no controle comportamental (CORCUERA-FLORES et al., 2016). A associação Midazolam/Cetamina demonstrou melhores resultados quanto analgesia e amnésia, além de reduzir a ocorrência de delírios e ilusões associados à Cetamina (BEEBE et al., 1992).

Na busca pelo protocolo sedativo que apresente os melhores resultados no controle comportamental, evidencia-se o interesse em avaliar a eficácia da sedação com Midazolam e Cetamina por novas vias de administração, como a via intranasal, em crianças com comportamento não colaborador em tratamento odontológico. A literatura ainda carece de resultados que fundamentem a eficácia, no controle do comportamento, deste regime sedativo administrado pela via intranasal.

1.1 JUSTIFICATIVA

Protocolos sedativos baseados em evidências merecem destaque no cenário das pesquisas em saúde. O desenvolvimento de estudos clínicos comparativos é fundamental na busca de regimes sedativos eficazes. A literatura científica ainda carece de publicações de ensaios clínicos de qualidade, que avaliem a eficácia da associação Midazolam/Cetamina por via intranasal no tratamento odontológico, o que fundamenta a relevância desta investigação. Justifica-se assim a busca de evidências com rigor científico

acerca da sedação em odontopediatria. Os resultados deste estudo poderão ser utilizados como orientação e referência de protocolos de condutas em serviços de cuidados à criança.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diante dos objetos de estudo desta dissertação, “Eficácia da sedação intranasal no controle comportamental de crianças submetidas a tratamento odontológico”, a fundamentação teórica aborda os seguintes tópicos de relevância: 1- Cenário da Odontopediatria – realidade das crianças que são submetidas a tratamento odontológico; medo, ansiedade e problemas de comportamento durante o tratamento odontológico; técnicas de controle comportamental; 2- Sedação x Anestesia Geral – definição; comparação; 3- Regimes sedativos – drogas e vias de administração.

2.1 CENÁRIO DA ODONTOPEDIATRIA

A cárie dentária representa, em termos de saúde pública, o principal desafio da saúde bucal. Apesar de uma redução em sua prevalência nos últimos anos, em grande parte dos países, ainda apresenta proporções preocupantes (LAGERWEIJ; VAN LOVEREN, 2015).

A doença acomete todos os estratos da população, em especial as crianças. No Brasil, cerca de 53,4% das crianças com 5 anos de idade apresentaram cárie na dentição decídua, de acordo com levantamento nacional realizado em 2010. Aos 5 anos de idade, uma criança brasileira possuiu, em média, 2,43 dentes com experiência de cárie (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) e uma grande porcentagem destas lesões não é tratada (ARDENGI et al., 2013).

A cárie, quando não adequadamente abordada, pode progredir para quadros de dor, infecção local e até sepse, com impacto direto na qualidade de vida do paciente (LOURENÇO-MATHARU et al., 2012). Para se realizar a extração ou restauração do dente acometido, muitas crianças acabam não colaborando e resistindo à abordagem terapêutica necessária (LOURENÇO-MATHARU et al., 2012).

Fatores psicológicos, como o medo e a ansiedade, podem estar associados à resistência ao tratamento odontológico (KLINGBERG; BROBERG, 2007; KLINBERG, 2008). O medo envolve uma resposta emocional normal a um estímulo ameaçador específico, enquanto a

ansiedade representa um estado de apreensão de que algo terrível está prestes a ocorrer, associando-se a uma sensação de perda do controle. Ambos influenciam o comportamento da criança, podendo levar ao adiamento ou impossibilidade do tratamento (KLINGBERG; BROBERG, 2007). A prevalência desses fatores psicológicos frente ao tratamento odontológico diminui com o avançar da idade (KLINGBERG; BROBERG, 2007; KLINBERG, 2008).

Aspectos como idade, maturidade, experiências prévias e história familiar influenciam na habilidade da criança em lidar com o tratamento odontológico (KLINBERG, 2008). Crianças entre 3 e 7 anos de idade são as que apresentam maiores níveis de ansiedade e não cooperação (YANG et al., 2011). Além disso, a ansiedade associa-se também a uma duração prolongada do procedimento, internações prévias e problemas de comportamento anteriores (DAVIDSON et al., 2006). Ressalta-se ainda que a ansiedade das mães apresenta relação com o medo e o estresse de suas crianças no tratamento odontológico (KARIBE et al., 2014).

O estresse envolvido no atendimento odontológico pode trazer mudanças comportamentais na criança, como ansiedade generalizada, choros noturnos, enurese e birras. Essas mudanças podem ser transitórias ou persistirem por até um ano (TAN; MEAKIN, 2010).

O medo e ansiedade relacionados à assistência odontopediátrica podem levar a uma restrição na busca por serviços odontológicos, que, por sua vez, reflete no aumento da prevalência e agravamento de doenças bucais. Essa cadeia representa o chamado “ciclo vicioso dinâmico”, cujos elos necessitam ser rompidos (CREGO et al., 2014),

A fim de aliviar a ansiedade, estimular uma atitude positiva e realizar um atendimento odontológico seguro e de qualidade, técnicas de controle do comportamento são utilizadas na abordagem da criança (AAPD, 2015-2016). A escolha da técnica de abordagem ideal depende de fatores como tipo de procedimento odontológico, estágio de desenvolvimento da criança, recursos físicos e financeiros disponíveis, e escolha dos pais ou responsáveis pela criança (AAPD, 2015-2016).

A maioria das crianças pode ser conduzida com as técnicas básicas de controle comportamental, como comunicação, controle de voz,

reforço positivo, distração e falar-mostrar-fazer (AAPD, 2015-2016). Algumas crianças, porém, necessitam de técnicas avançadas para o gerenciamento comportamental. Na odontopediatria, as mais comumente utilizadas são: não farmacológica (estabilização protetora) ou farmacológicas (sedação ou anestesia geral) (AAPD, 2015-2016).

A sedação moderada, técnica avançada farmacológica, é um dos recursos que contribui para o manejo do medo e ansiedade desses pacientes não colaboradores (SHANMUGAAVEL et al., 2016), possibilitando um atendimento odontológico seguro e de qualidade. Além disso, evita a necessidade de uma infraestrutura mais complexa e maiores custos exigidos pela anestesia geral (COSTA; SOUZA, 2007; LEITCH; MACPHERSON, 2007).

Entre as técnicas farmacológicas, a sedação visa proporcionar segurança e bem-estar ao paciente, minimizar o desconforto físico e a dor, controlar a ansiedade, minimizar o trauma psicológico e retornar o paciente a um estado seguro para alta da supervisão médica. A sedação está indicada para crianças com medo e ansiedade, para as quais as técnicas básicas de controle do comportamento não foram bem-sucedidas e para pacientes que não colaboram por imaturidade psicológica ou emocional. Anestesia geral, por outro lado, é a técnica indicada para crianças extremamente não cooperativas e ansiosas, que necessitem de uma abordagem odontológica mais extensa (AAPD, 2015-2016).

2.2 SEDAÇÃO X ANESTESIA GERAL

A sedação envolve uma depressão do nível de consciência, induzida por drogas, que visa atenuar ou abolir um estado preexistente de ansiedade, proporcionando assim conforto físico e psicológico para o paciente (CAGNOLATI, 2006).

Essa técnica farmacológica pode ser classificada em três diferentes níveis: mínima, moderada e profunda. A sedação mínima ou ansiólise é definida por uma função cognitiva e coordenação motora prejudicadas, com resposta normal a comandos verbais e funções ventilatória e cardiovascular preservadas (ASA, 2015).

Por sua vez, na sedação moderada ou consciente há uma

depressão mínima do nível de consciência, em que o paciente é capaz de responder a comandos verbais ou estímulos táteis. Neste nível de sedação não são necessárias intervenções para manter a patência da via aérea e uma ventilação espontânea adequada. A função cardiovascular, geralmente, é preservada (AAPD, 2015-2016; ASA, 2015).

A sedação profunda é definida como uma depressão mais intensa do nível de consciência, em que o paciente não é facilmente despertado, porém responde a estímulos repetidos ou dolorosos. Pode ser necessária assistência ventilatória para manter a via aérea pérvia. A função cardiovascular é usualmente preservada (AAPD, 2015-2016; ASA, 2015).

A anestesia geral envolve uma perda da consciência induzida por drogas, em que o paciente não responde, mesmo a estímulos dolorosos. Em procedimentos realizados sob anestesia geral, necessita-se de assistência para manutenção da via aérea pérvia, podendo ser necessária também uma ventilação com pressão positiva. Nessa técnica, a função cardiovascular pode estar prejudicada (ASA, 2015).

A sedação ou anestesia geral são opções para manejo do comportamento e suporte para o tratamento odontológico (ASHLEY et al., 2009). Sabe-se que a anestesia geral exige uma infraestrutura mais complexa, com equipamentos específicos, além de maiores custos para o serviço de saúde e para o paciente. Sendo assim, técnicas de sedação mostram-se como opções relevantes à anestesia geral (COSTA; SOUZA, 2007; LEITCH; MACPHERSON, 2007).

Uma revisão retrospectiva dos registros hospitalares de pacientes submetidos a tratamento odontológico sob anestesia geral, de janeiro de 2006 a novembro de 2015, no *Taipei Veterans General Hospital*, em Taiwan, avaliou um total de 791 casos. Observou-se um aumento progressivo no número de pacientes tratados sob anestesia geral ao longo do período, o que poderia ser explicado por uma maior aceitação dos pais ou responsáveis. O estudo mostrou que o grupo 3 - 6 anos de idade representava a maior proporção de pacientes, e que as crianças com medo odontológico extremo e com múltiplas cáries constituíam o grupo mais comumente tratado sob anestesia geral. Nesta revisão não ocorreram complicações pós-operatórias maiores (CHEN et al., 2017). Em outro estudo, também no *Taipei Veterans*

General Hospital, que investigou complicações pós-operatórias associadas ao tratamento odontológico sob anestesia geral, observou-se que as complicações mais comuns foram: edema de lábios (69,2%), seguido por náuseas (59,6%) e ulceração oral (59,6%) (CHEN; SHIH, 2013).

2.3 REGIMES SEDATIVOS

Variadas técnicas sedativas, em relação às drogas e vias de administração, têm sido investigadas na literatura mundial, sempre em busca da técnica mais segura e eficaz (LEITCH; MACPHERSON, 2007).

Diante de uma variedade de drogas disponíveis para a sedação moderada em odontopediatria (GAZAL et al., 2016), o Midazolam é a droga mais comumente utilizada (CORCUERA-FLORES et al., 2016). Outras drogas, porém, como a Cetamina, também têm demonstrado eficácia no controle comportamental (CORCUERA-FLORES et al., 2016).

O Midazolam pertence a classe dos benzodiazepínicos, sendo caracterizado por um rápido início de ação, rápida recuperação, com efeitos de ansiólise, hipnose, relaxamento muscular e amnésia anterógrada (REVES et al., 1985; SANTOS, 2006; SHANMUGAAVEL et al., 2016).

Trata-se de uma droga hidrossolúvel que, em pH fisiológico, tem a estrutura do seu anel fechada, tornando-se lipossolúvel. Essa lipossolubilidade permite que atravesse a barreira hematoencefálica rapidamente, apresentando rápido início de ação (O'REGAN et al., 1996).

O mecanismo de ação do Midazolam ocorre através da interação com o sistema neurotransmissor inibitório do ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A ligação do benzodiazepínico a sítios específicos do receptor GABA aumenta a condutância transmembrana ao cloreto. O aumento no influxo de cloreto promove a hiperpolarização da membrana neuronal pós-sináptica, inibindo a condução do estímulo nervoso, o que explica o efeito sedativo desta droga (REVES et al., 1985; SANTOS, 2006).

O Midazolam administrado por via oral tem cerca de 40 a 50% da droga inalterada atingindo a circulação sistêmica, já que existe o chamado metabolismo de primeira passagem na mucosa intestinal e no fígado. Sua concentração plasmática máxima é alcançada em 30 a 80 minutos (SANTOS,

2006). Após a administração, a droga é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 e seu principal metabólito, 1-hidroxiMidazolam, é excretado por via renal. O Midazolam pode produzir depressão respiratória e alterações hemodinâmicas, sendo esses efeitos dose dependentes (REVES et al., 1985; SANTOS, 2006).

O Midazolam administrado por via intranasal, por outro lado, apresenta algumas vantagens em relação à administração via oral, como rápida absorção para a circulação sistêmica, pela rica vascularização da mucosa nasal. Além disso, tem alta biodisponibilidade, já que evita o metabolismo de primeira passagem (TAN; MEAKIN, 2010). A dose de 0,2mg/kg de Midazolam via intranasal requer menos cooperação do paciente e proporciona uma rápida resposta, embora a sensação de queimor seja desagradável (TAN; MEAKIN, 2010).

Em relação à Cetamina, trata-se de um agente anestésico da classe das fenilciclidinas, apresentando ação analgésica, sedativa e amnésica. A Cetamina tem um baixo peso molecular e elevada lipossolubilidade, atravessando a barreira sangue-cérebro rapidamente e, usualmente não causa depressão nos sistemas cardiovascular e respiratório (GIOVANNITTI, 1995; LIN; DURIEUX, 2005).

Essa droga produz ainda um estado de sedação dissociativa, caracterizada por uma desconexão dos sistemas talamocortical e límbico, dissociando o sistema nervoso central de estímulos externos. Devido a esse mecanismo pode ser observado o chamado estado cataléptico de “isolamento sensorial” (GREEN et al., 2011).

A Cetamina interage com múltiplas áreas de ligação, incluindo os receptores para glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA, receptores nicotínicos e muscarínicos, colinérgicos e opióides (HIROTA; LAMBERT, 2011). Sua ação predominante é a inibição da ativação do receptor NMDA (antagonismo do NMDA glutaminérgico excitatório), que leva à inibição da atividade excitatória no sistema límbico e córtex. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (REVES et al., 2010). Sua ação antinociceptiva ocorre através da inibição do receptor NMDA e ativação da via descendente inibitória da dor, além de interagir com receptores opióides (HIROTA; LAMBERT, 2011).

A Cetamina é metabolizada por enzimas hepáticas, tendo seus metabólitos excretados na urina. Sua biodisponibilidade por via oral é de 20 a 30%, levando cerca de 20 minutos para se atingir o efeito máximo de sedação (DOMINO, 2010; HOSSEINI JAHROMI et al., 2012; LIN; DURIEUX, 2005; OLIVEIRA, ELIAS, 2006; REVES et al., 2010). Por outro lado, a administração pela via parenteral apresenta uma biodisponibilidade em torno de 93% (BAHETWAR et al., 2011).

Esse sedativo foi comercializado por muitos anos como uma mistura racêmica dos dois isômeros, S(+) e R(-), até que foi demonstrado que o isômero S(+) apresenta cerca de 3 vezes mais afinidade pelo receptor NMDA, maior potência analgésica, menor tempo de recuperação e menos efeitos adversos. (GIOVANNITTI, 1995; LIN; DURIEUX, 2005; ROELOFSE, 2010).

A utilização dessas drogas sedativas, Midazolam e Cetamina, encontra-se sujeita à ocorrência dos chamados eventos adversos, que podem estar presentes em qualquer nível de sedação. São definidos como uma resposta inesperada e indesejável à medicação e à intervenção médica utilizadas para facilitar o processo de sedação e analgesia, que ameace, cause desconforto ou dano ao paciente (MASON et al., 2012).

Um estudo multicêntrico que avaliou prospectivamente a ocorrência de eventos adversos durante 30.037 sessões de sedação/anestesia pediátricas para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, fora do ambiente de centro cirúrgico, encontrou que a incidência de eventos adversos foi de 339,6/10.000 (3,4%) sessões de sedação/anestesia. Os principais agentes sedativos foram Midazolam, Cetamina e Propofol. A maior parte da amostra estudada apresentava idade inferior a 8 anos (76,5%). O evento adverso mais comum foi a dessaturação de oxigênio para níveis abaixo de 90% (156,5/10.000), seguido por vômitos durante o procedimento (47,2/10.000) (CRAVERO et al., 2006).

Outro estudo, com 510 crianças do Hospital Universitário do Reino Unido submetidas à sedação com Midazolam 0,5mg/kg via oral, observou eventos adversos em 23% das crianças (n=116). Os principais eventos adversos foram soluço (n=18), choro/agitação durante a recuperação (n=74) e diplopia (n=18) (LOURENÇO-MATHARU; ROBERTS, 2010).

Em relação a Cetamina, nos países desenvolvidos, a taxa de complicações sérias como apneia, laringoespasma, reações emergenciais, aspiração ou morte é inferior a 0,2% (GREEN et al., 1996). Apesar de ser uma droga considerada segura, os efeitos adversos existem, sendo que dentre os mais comuns estão o aumento da salivação, movimentos despropositais e agitação (HOLLISTER; BURN, 1974).

A associação Midazolam e Cetamina tem sido utilizada em diferentes procedimentos pediátricos para ansiólise e analgesia. Esta combinação proporciona melhores resultados quanto à analgesia e amnésia, menos hipotensão e possibilita uma dosagem menor dos medicamentos, o que diminui o risco de depressão respiratória (BAHETWAR et al., 2011; BEEBE et al., 1992). Além disso, observa-se uma redução na ocorrência de delírios e ilusões associados à Cetamina (BEEBE et al., 1992).

Diante da necessidade de otimizar a técnica sedativa, cresce o interesse da comunidade científica por opções de vias de administração de drogas. Evidencia-se assim, a via intranasal, com absorção transmucosa (ALSARHEED, 2016).

A mucosa nasal oferece uma superfície de absorção direta, o que evita o metabolismo hepático de primeira passagem, disponibilizando assim mais drogas e em tempo mais rápido, quando comparado com outras vias (ALSARHEED, 2016). Além disso, a via de administração intranasal envolve uma técnica simples, sem necessidade de agulha, sem risco de acidente com perfurocortante e sem dor (SUNBUL, 2014).

Para facilitar a administração intranasal, pode-se utilizar um atomizador (*LMA MAD Nasal*, San Diego, California, US), que é um dispositivo que se acopla à seringa e distribui o líquido para a cavidade nasal em partículas de 30µm, revestindo a mucosa. Com este dispositivo, a droga é pulverizada em partículas que são muito pequenas para serem aspiradas e não tão grandes o suficiente para serem deglutidas. A via de administração de sedativos intranasal com atomizador é efetiva em proporcionar ansiólise para crianças submetidas a pequenos procedimentos (LANE; SCHUNK, 2008).

Um ensaio clínico randomizado comparando as vias de administração bucal e intranasal de Midazolam, com uso do atomizador,

mostrou que esta última apresenta maior aceitação pelas crianças, início mais rápido de ação e menos choro. A via intranasal apresentou menor resistência pelas crianças, que não tinham que colaborar com a abertura da boca durante a administração (SUNBUL, 2014).

A fim de verificar ensaios clínicos, publicados nos últimos 10 anos, referentes à taxa de sucesso e ocorrência de eventos adversos da sedação intranasal para tratamento odontológico de crianças, foi realizada uma busca no *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed), em dezembro de 2016. A estratégia de busca utilizada foi: (((child[mh] OR child* OR pediatric OR paediatric) AND (sedation conscious OR moderate sedation OR conscious sedation[mh] OR sedative* OR procedural sedation) AND (“administration, intranasal”[mh] OR intranasal OR nasal) AND (dental care[mh] OR dent*))) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 10 years.

Existem diferentes regimes sedativos que podem ser utilizados em odontopediatria, diferindo-se quanto às drogas, dosagens e vias de administração. Nessa busca sistemática realizada, foram encontrados 11 artigos publicados envolvendo ensaios clínicos referentes à sedação intranasal para tratamento odontológico de crianças (Quadro 1). Observa-se que a taxa de sucesso varia de acordo com fatores como regime sedativo, idade da criança e procedimento realizado. Apenas um estudo (FALLAHINEJAD GHAJARI et al., 2015) comparou a eficácia da associação Midazolam e Cetamina pelas diferentes vias, oral e intranasal, não sendo observada superioridade da via intranasal. A ocorrência de eventos adversos associados à sedação moderada foi baixa nos ensaios clínicos avaliados, sendo o vômito o mais comum e estando mais associado à sedação por via oral (BAHETWAR et al., 2011; JOHNSON et al., 2010; OZEN et al., 2012)

Quadro 1 – Ensaios clínicos que avaliaram taxas de sucesso e eventos adversos da sedação intranasal em crianças nos últimos 10 anos (continua)

Autor, ano e país	Amostra	Regime sedativo	Tratamento odontológico	Medidas do desfecho	Resultados
Malhotra et al., 2016; Índia	36 crianças (3-9 anos)	A: midazolam (0,5 mg/kg) e cetamina (5 mg/kg) VO B: dexmedetomidina (1 µg/kg) IN C: soro fisiológico IN	Exodontia, pulpectomia e restauração	Parâmetros fisiológicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio); Comportamento, nível de sedação e comportamento ao acordar, segundo escala MOAAS; Facilidade de completar tratamento, segundo escala Houpt	Parâmetros fisiológicos: grupo C apresentou maior pressão arterial sistólica durante procedimento ($P=0,018$). Sucesso com base no comportamento: A: 83.3%; B: 61.6%; C: 0% ($P=0,00$). Nível de sedação: A mais profundo que B. Facilidade de completar tratamento: A muito boa; B: razoável; C: pobre ($P=0,040$).
Shanmugaavel et al., 2016; Índia	20 crianças (3-7 anos)	A: midazolam (0,2mg/kg) IN B: midazolam (0,2mg/kg) SL	Exodontia, pulpectomia, pulpotomia e restauração	Ansiedade e comportamento baseados na escala de ansiedade clínica de Venham e nível de cortisol salivar.	Redução da ansiedade entre baseline 20 minutos após administração do sedativo nos dois grupos (A: $P=0.004$ B: $P=0.003$). Sem diferença significativa entre grupos. Sem diferença no nível de cortisol salivar antes e depois do tratamento em dois grupos (A: $P=0,07$; B: $P=0,38$).

Quadro 1 – Ensaio clínicos que avaliaram taxas de sucesso e eventos adversos da sedação intranasal em crianças nos últimos 10 anos (continuação)

Musani e Chandan, 2015; Índia	30 crianças (4-10 anos)	A: midazolam (0,2 mg/kg) VO e N ₂ O/O ₂ B: midazolam (0,1 mg/kg) IN e N ₂ O/O ₂	Exodontia, pulpectomia, pulpotomia e restauração profunda	Aceitabilidade do medicamento Tempo até início da sedação Eficácia: nível de cooperação durante aceitação da máscara, nível de sedação (score de sedação de Ellis) e comportamento (escala de Houpt) Eventos adversos (escala de segurança). Acordar após tratamento e retirada da máscara.	Aceitabilidade: 100% nos dois grupos; Início da ação: A: média 20,1 (mín-máx: 17-25); B: 12,1 (mín-máx 8-18) (<i>P</i> <0,001). Eficácia: sem diferença entre os grupo para todos os parâmetros Eventos adversos: nenhum nos dois grupos. Alerta: maior no grupo B que no A (<i>P</i> <0,05).
Fallahinejad Ghajari et al., 2015; Irã	23 crianças (3-6 anos)	A: midazolam (0,5 mg/kg) e cetamina (10mg/kg) IN B: midazolam (0,5mg/kg) e cetamina (10 mg/kg) VO	Pulpotomia e restauração	Comportamento, segundo escala de Houpt Sinais fisiológicos (frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial e frequência respiratória) Eventos adversos	Sucesso maior no grupo A que no B (<i>P</i> <0,05) Melhor controle do comportamento no grupo A que no grupo B durante anestesia e 15 min após início do tratamento. Sem diferença após 30 min Tempo de recuperação maior no grupo A (<i>P</i> <0,001). Eventos adversos mais comuns: náusea, vômito, tontura e redução de atividade nas primeiras 24 horas, em ambos os grupos. Sinais fisiológicos: sem diferença entre grupos.

Quadro 1 – Ensaios clínicos que avaliaram taxas de sucesso e eventos adversos da sedação intranasal em crianças nos últimos 10 anos (continuação)

Surendar et al., 2014; Índia	84 crianças (4-14 anos)	A: dexmedetomidina (1,0 µg /kg) IN B: dexmedetomidina (1,5 µg/kg) IN C: midazolam (0,2 mg/kg) IN D: cetamina (5,0 mg/kg) IN	Exodontia	Tempo de início da sedação Sinais fisiológicos (pulso, pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e frequência respiratória) Profundidade da sedação e comportamento, com base no <i>AAPD sedation record</i> Dor (FLACC) Eventos adversos Tempo de recuperação Sucesso geral	Início da sedação e tempo de recuperação: mais rápido nos grupos C e D, comparados com A e B ($P \leq 0,001$) Sucesso: A: 81,0%; B: 85,7%; C: 61,9%; D: 66,7% ($P > 0,05$) Sinais fisiológicos: menor pressão sistólica e pulso nos grupos A e B comparados com C e D ($P < 0,05$). Analgesia: maior nos grupos A, B e C comparado com D. Comportamento, nível de sedação e eventos adversos: sem diferença estatística entre grupos
Sunbul et al., 2014; Arábia Saudita	25 crianças (36-72 meses)	A: midazolam (0,3 mg/kg) IN B: midazolam (0,3 mg/kg) MB	Restauração	Tempo de início de sedação e de recuperação Comportamento (escala de Houpt) Aceitabilidade da droga	Aceitabilidade: maior para o grupo A ($P = 0,008$) Início da ação: mais rápido para o grupo A ($P < 0,01$). Comportamento: grupo B apresentou mais choro que grupo A ($P < 0,03$). Sem diferença para movimento, sono e comportamento geral.

Quadro 1 – Ensaios clínicos que avaliaram taxas de sucesso e eventos adversos da sedação intranasal em crianças nos últimos 10 anos (continuação)

Chopra et al, 2013; Índia	30 crianças (2-8 anos)	A: midazolam (0,25 mg/kg) MB spray B: midazolam (0,25 mg/kg) IN	Procedimentos com anestesia local (restauração, exodontia e terapia pulpar)	Aceitabilidade da administração Comportamento e conclusão do tratamento com sucesso (escala de Houpt)	Aceitabilidade: maior para o grupo A que para o grupo B (83,3% vs 16,7% $P=0,017$). Comportamento e sucesso: sem diferença entre grupos ($P=0,086$)
Ozen et al., 2012; Turquia	240 crianças (4-6 anos)	A: midazolam (1-0,2 mg/kg) IN e N ₂ O/O ₂ 50% B: midazolam (0,75 mg/kg) VO e N ₂ O/O ₂ 50% C: midazolam (0,5 mg/kg) VO e N ₂ O/O ₂ 50% D: N ₂ O/O ₂ 50%	Tratamento de dentes com lesão cáriosa profunda.	Sucesso do tratamento Eventos adversos	Sucesso: maior no grupo A (87%), seguido por B (79%), C (72%) e D (50%) ($P<0,05$ para A-C e D-A, B,C) Eventos adversos transoperatórios: queda na saturação (n=3, grupos A, C), vômito (n=4, grupos B e C), sangramento nasal (n=1, grupo A) Tempo de recuperação: menor no grupo A . Eventos adversos pós-operatórios: vômito (n=7, grupos B e C), tosse (n=1, grupo A), irritabilidade, choro, sonolência e náusea.
Pandey et al, 2011; Índia	34 crianças (2-6 anos)	cetamina IN 6,0 mg/kg Grupo A: atomizador Grupo B: conta-gotas	Procedimentos sob anestesia local (infiltração ou bloqueio)	Sucesso da sedação, comportamento durante administração do sedativo (OSUBRS), início de ação, profundidade de sedação, comportamento durante tratamento, sinais vitais, tempo de recuperação e eventos adversos	Sucesso: maior no grupo A (95% vs 84%, $P=0,427$), sem diferença significativa Aceitabilidade: maior no grupo A ($P<0,001$) Início de ação e tempo de recuperação menor no grupo A Eventos adversos: vômito (n=4 no grupo B e n=2 no grupo A).

Quadro 1 – Ensaios clínicos que avaliaram taxas de sucesso e eventos adversos da sedação intranasal em crianças nos últimos 10 anos (continuação)

Bahetwar et al. 2011; Índia	45 crianças (2-6 anos)	A: midazolam (0,3 mg/kg) IN B: cetamina (6,0 mg/kg) IN C: midazolam (0,2 mg/kg) e cetamina (4,0 mg/kg) IN	Procedimentos sob anestesia local (infiltração ou bloqueio)	Sucesso da sedação, aceitabilidade da droga, comportamento durante tratamento, início de ação, profundidade de sedação, sinais vitais, tempo de recuperação e eventos adversos	Início da sedação: mais rápida em B ($P<0,01$ para B-A). Tempo de recuperação: maior para C, seguido por B e A ($P<0,001$ para B e C-A, $P<0,05$ para C-B). Taxas de sucesso: A: 69%, B: 89%, C: 84% ($P<0,01$ para A-B). Eventos adversos: vômito (n=3 no grupo B, n=1 no grupo A).
Johnson et al., 2010; Estados Unidos	31 crianças (42-74 meses)	A: midazolam (0,5 mg/kg) VO B: midazolam (0,3 mg/kg) IN	Tratamento com anestesia local/isolamento absoluto	Comportamento (escala Houpt) Parâmetros fisiológicos Eventos adversos	Parâmetros fisiológicos: sem diferença exceto para saturação de oxigênio, a qual foi baixa aos 20 min no grupo A ($P=0,03$). Comportamento: menos choro no grupo A aos 5 min e pior comportamento geral no início do tratamento e aos 5 min ($P=0,04$ e $0,03$, respectivamente). Eventos adversos: queda na saturação (n=5, grupos A e B) e vômito (n=1, grupo A).

VO: via oral; MOAAS: *Modified observer assessment of alertness and sedation*; IN: intranasal; SL: sublingual; AAPD: *American Academy of Pediatric Dentistry*; FLACC: *Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale*; MB: mucosa bucal; OSUBRS: *Ohio State Behavioral Rating Scale*

3 OBJETIVO

O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar a eficácia da sedação intranasal com Midazolam e Cetamina no controle comportamental de crianças de 1,5 a 6 anos submetidas a tratamento odontológico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi redigido na forma de um artigo científico, o qual foi submetido para publicação no periódico "Trials", em 12 de outubro de 2016 (Apêndice A).

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa seguiu os preceitos da Resolução CNS/MS 466/2012 e foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás (CEP/UFG), (Número referência: CAAE 36411214.1.0000.5083). Este estudo está registrado na base de dados de ensaios clínicos *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov, NCT02447289).

Todos os pais ou responsáveis foram esclarecidos sobre a pesquisa e, concordando com a participação da criança, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes do início da pesquisa (Apêndice B).

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, mascarado e controlado, de delineamento paralelo. Na figura 1 pode ser observado o esquema do delineamento deste estudo (BONITA et al., 2008), e a distribuição (randomização) dos participantes em três grupos conforme o regime sedativo (Quadro 2).

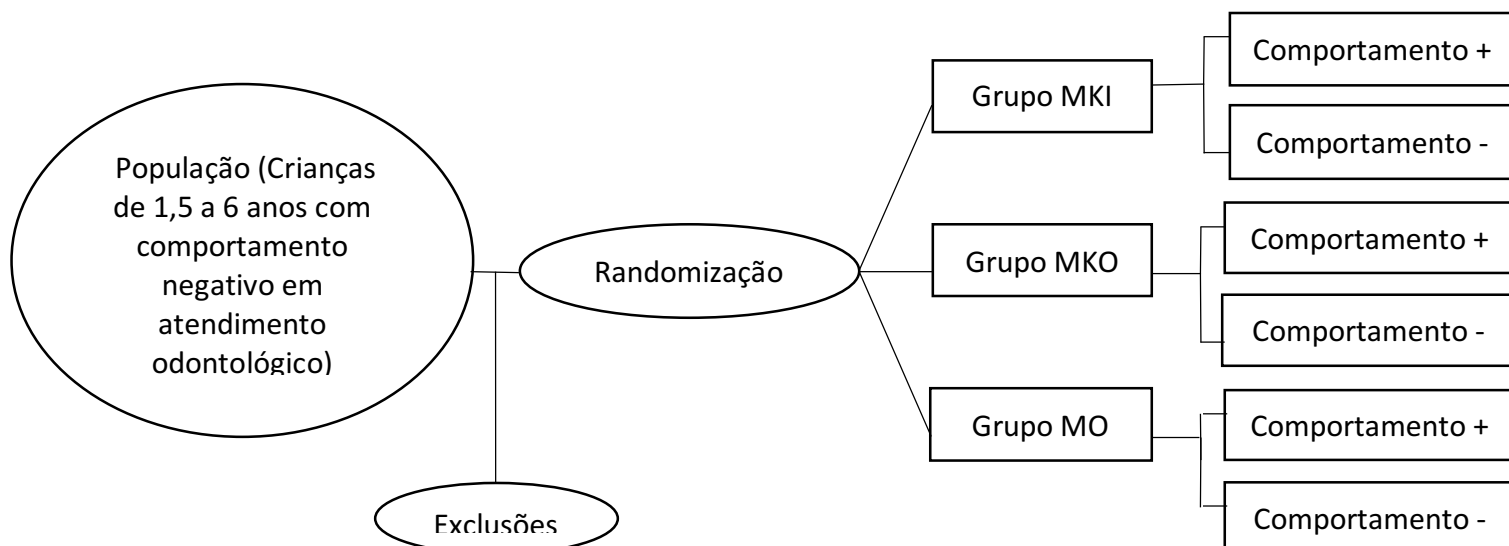


Figura 1: Diagrama esquemático do ensaio clínico randomizado (adaptado de BONITA et al., 2008)

Quadro 2: Grupos de Intervenção do Ensaio Clínico

Grupo	Descrição	Via Intranasal	Via Oral
A (MKI)	Experimental	CETAMINA ¹ (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) + MIDAZOLAM ² (0,2 mg/kg, máx. 5 mg)	PLACEBO ⁴
B (MKO)	Comparação da via de administração	PLACEBO ³	CETAMINA ¹ (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) + MIDAZOLAM ² (0,5 mg/kg, máx. 20 mg)
C (MO)	Controle positivo da sedação	PLACEBO ³	MIDAZOLAM (1,0 mg/kg, máximo 20 mg)

¹Isômero S do cloridrato de Cetamina, que é mais potente e causa menos eventos adversos, apresentado em ampola contendo solução injetável na dose de 50 mg/mL; formulação aprovada pela ANVISA para sedação e anestesia, uso pediátrico e adulto. ²Solução injetável de Midazolam em concentração de 15 mg/3 mL; formulação aprovada pela ANVISA para sedação e anestesia, uso pediátrico e adulto. ³Soro fisiológico 0,9%. ⁴Solução manipulada com características semelhantes ao Midazolam oral.

4.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Esta pesquisa foi desenvolvida na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (FO/UFG), na estrutura do projeto de extensão “Núcleo de Estudos em Sedação Odontológica” (NESO). O NESO possui a infraestrutura exigida para realização de tratamento odontológico sob sedação, que inclui: equipamento odontológico completo; monitores de frequência cardíaca, saturação de oxigênio (oxímetro de pulso) e de pressão arterial; sedativos e respectivas drogas antagonistas; material para administração de medicamentos por via oral, endovenosa e intranasal; material para intubação oro-traqueal; cilindro de oxigênio; ventilador mecânico; carrinho de emergência e desfibrilador.

Além disso, o NESO reúne uma equipe multidisciplinar treinada e capacitada para atuar em sedação odontológica. A equipe é formada por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais e odontopediatras, médico pediatra, anestesiológico, psicóloga e cirurgião bucomaxilofacial.

4.4 PARTICIPANTES

4.4.1 Elegibilidade

População do estudo: crianças de 1,5 a 6 anos de idade com cárie dentária e história de não cooperação com atendimento odontológico.

Crítérios de inclusão:

- Crianças com estado físico categorizado como ASA (*American Society of Anesthesiologist* - classificação do estado físico do paciente) 1 (saudáveis) ou 2 (doença sistêmica leve e controlada – asma persistente, por exemplo) (ASA, 2015);
- Crianças com Mallampati 1 ou 2 e/ou hipertrofia de tonsilas ocupando menos de 50% da orofaringe (pequeno risco de obstrução de vias aéreas) (MALLAMPATI et al., 1985);
- Ausência de história médica de alterações neurológicas ou cognitivas;
- Nascimento a termo;
- Crianças que não fazem uso de medicamentos que possam

comprometer as funções cognitivas;

- Crianças com pelo menos dois dentes com cárie sem envolvimento pulpar, necessitando de restauração dentária sob anestesia local e isolamento absoluto.

Critérios de exclusão:

- Crianças com comportamento positivo ou definitivamente positivo (FRANKL et al., 1962) em uma sessão de tratamento odontológico sem sedação realizada pela equipe, previamente à randomização.

Amostragem: foi adotada amostragem não probabilística, a partir da amostra de conveniência de crianças encaminhadas de serviços públicos de Goiânia-GO e região para o NESO.

4.4.2 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado usando-se como parâmetro o resultado obtido em estudo anteriormente realizado com crianças com menos de 36 meses de idade, sedadas com Midazolam associado ou não à Cetamina (MOREIRA et al., 2013). De acordo com esta investigação, verificaram-se os seguintes escores para comportamento avaliado por meio da escala *Ohio State University Behavioral Rating Scale* (OSUBRS): Midazolam/Cetamina (média 8,6; desvio padrão 4,1), Midazolam (14,0; 3,8), ambos administrados por via oral, e nenhum sedativo (12,5; 5,2). Foram adotados ainda, poder do teste de 80% e nível de significância de 5%. Com base nestes parâmetros, seriam necessários, no mínimo 23 participantes em cada grupo. Considerando uma possível perda de 20%, estimou-se a amostra em 28 crianças por grupo.

O tamanho amostral foi confirmado em análise interina realizada por um pesquisador mascarado, em abril de 2016. Incluíram-se os 30 primeiros casos para confirmar o tamanho da amostra de acordo com as particularidades do estudo. A porcentagem de taxa de sucesso, em relação ao controle comportamental, observada nos três grupos foi de 20,0%, 30,0% e 60,0%. Nesta análise, foi considerada como taxa de sucesso o fato de a

criança apresentar comportamento quieto em pelo menos 60% do tempo de duração da sessão. O valor “60%” baseou-se na ideia de que mais da metade do tempo da sessão a criança ficou quieta, o que seria um resultado satisfatório pensando na faixa etária estudada. Considerando os extremos (20,0% e 60,0%), um total de 84 crianças (28 por grupo) seriam necessárias para respeitar os critérios de nível de significância de 5% e poder de 80%, calculado pelo *Fleiss* com o método de correção de continuidade no *Open Epi version 3*.

4.4.3 Estudo piloto

Um estudo piloto foi realizado, em dezembro de 2014, a fim de verificar a aplicabilidade da metodologia já planejada, considerando as fases de recrutamento, randomização, alocação, documentação e o procedimento de sedação. Foram recrutados 9 pacientes, sendo que 3 receberam tratamento dentário com sedação. Estes participantes não foram incluídos no grupo da amostra final. A metodologia mostrou-se aplicável, sem necessidade de modificações.

4.5 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS PARA COLETA DE DADOS

4.5.1 Randomização

Os participantes foram aleatoriamente divididos em 3 grupos, após serem encaminhados para a consulta com sedação: grupo A recebeu Midazolam e Cetamina via intranasal; grupo B recebeu Midazolam e Cetamina via oral e grupo C recebeu Midazolam oral. A sequência de randomização foi determinada usando uma calculadora online (www.randomization.com), considerando-se blocos com 15 participantes cada. O código obtido na randomização para cada participante foi mantido em envelope pardo selado. Os envelopes foram sequencialmente numerados e abertos à medida que cada participante fosse incluído no estudo.

4.5.2 Mascaramento

O ensaio clínico randomizado foi triplo-cego. Dessa forma, o participante/acompanhante, equipe e estatístico não tinham conhecimento sobre qual o regime sedativo a criança estava submetida. Apenas o médico pediatra e o anestesiológico sabiam o grupo de alocação de cada paciente para que pudessem preparar as drogas e adotar condutas imediatas em caso de evento adverso.

4.5.3 Primeira consulta

Na primeira consulta, as crianças foram avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade. Caso contemplassem os critérios de inclusão (Apêndice C), os pais eram esclarecidos sobre o estudo e convidados a assinar o TCLE. Em seguida, foram realizados os exames médico e odontológico da criança.

O exame médico incluiu avaliação das condições sistêmicas da criança, história prévia de procedimento anestésico, alergia e uso de medicamentos, avaliação da via aérea e sinais vitais, sendo registrado em formulário próprio (Apêndice D). No exame odontológico, foram coletadas informações sobre a história odontológica da criança, além de ser realizados o exame físico intrabucal e a profilaxia odontológica por um cirurgião-dentista especialista em odontopediatria, de forma padronizada. Um auxiliar anotava em prontuário específico (Apêndice D) o diagnóstico, com base no Índice de dentes cariados, extraídos, obturados (ceo-d), e a necessidade de tratamento odontológico. As crianças com comportamento positivo ou definitivamente positivo, segundo escala de *Frankl*, durante o exame odontológico foram encaminhadas para a consulta sem sedação, a fim de confirmar sua elegibilidade. As demais, foram encaminhadas diretamente para a consulta com sedação.

4.5.4 Consultas de intervenção

4.5.4.1 Consulta de intervenção sem sedação

Nesta fase, apenas técnicas de controle comportamental não-farmacológicas foram utilizadas. Um cirurgião-dentista especialista em

odontopediatria realizou restauração direta em um dente com cárie sem envolvimento pulpar, sob anestesia local e isolamento absoluto. Ao final dessa consulta, o odontopediatra classificou o comportamento da criança segundo a escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962): (1) Definitivamente negativo – Recusa de tratamento; chora com força, com medo, ou qualquer outra evidência de extremo negativismo; (2) Negativo – Reluta em aceitar o tratamento; não coopera; alguma atitude negativa mas não pronunciada; (3) Positivo – Aceita o tratamento; vontade de colaborar com o dentista com certa cautela; segue as instruções do dentista; (4) Definitivamente positivo – Relaciona-se bem com o dentista; interessado nos procedimentos odontológicos; diverte-se com a situação. Todos os dados coletados durante o atendimento foram documentados em formulário específico (Apêndice E).

A criança que apresentou comportamento negativo ou definitivamente negativo, conforme a escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962), seguiu para o próximo passo da pesquisa, sendo agendada para a consulta de intervenção sob sedação. Nesse caso, o acompanhante da criança recebeu as orientações pré-operatórias, que incluíam a pausa alimentar. A criança que apresentou comportamento positivo ou definitivamente positivo, seguiu com o tratamento odontológico, sem abordagem farmacológica, realizado por equipes que fazem parte do NESO, sendo, portanto, excluída do estudo.

4.5.4.2 Consulta de intervenção com sedação

O protocolo de sedação desta pesquisa obedeceu às diretrizes da *Academy of Pediatrics and American Academy of Pediatric Dentistry (2015-2016)*.

No dia agendado para consulta com sedação, a criança passou por uma avaliação pré-anestésica, para confirmar seu estado de saúde e a pausa alimentar. Em seguida, o médico pediatra ou o anestesologista administrou o regime sedativo de acordo com o grupo de alocação. A fim de preservar o mascaramento do grupo de intervenção, os medicamentos foram administrados obedecendo em todos os casos, a sequência abaixo (Figura 2):

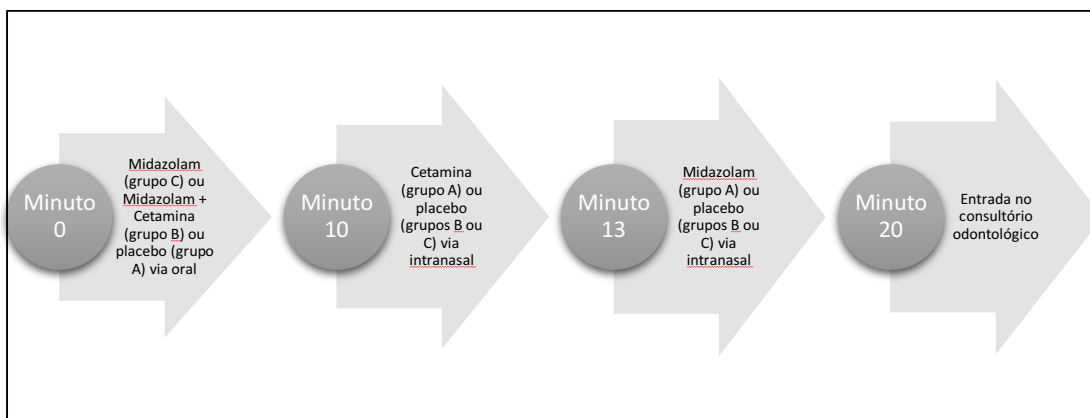


Figura 2. Sequência de administração dos medicamentos



Figura 3: Administração intranasal de droga sedativa. Fonte: Arquivo pessoal

As drogas ou placebo intranasais foram administradas através do atomizador (*LMA MAD Nasal*, San Diego, California, US) acoplado à seringa (Figuras 3 e 4), em dois momentos distintos (minutos “10” e “13”). Durante a administração, a criança foi monitorizada, observando-se sua frequência cardíaca e saturação de oxigênio.



Figura 4: Atomizador (*LMA MAD Nasal*, San Diego, California, US) acoplado à seringa. Fonte: Arquivo pessoal

Concluída a administração dos sedativos (figura 2), a criança e o responsável foram conduzidos à cadeira odontológica para realização do procedimento restaurador. O acompanhante permaneceu durante todo o atendimento sentado com a criança na cadeira odontológica, apoiando suas pernas. Realizou-se assim o procedimento restaurador sob isolamento absoluto, sendo que todo o atendimento foi filmado para posterior avaliação do comportamento segundo a escala OSUBRS. O uso do abridor de boca e estabilização protetora ativa (contenção da criança pelo acompanhante) variou de acordo com a necessidade. A criança foi continuamente monitorizada quanto à frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio. Todos os dados coletados durante o atendimento foram documentados em formulário específico (Apêndice F). Após o atendimento, o dentista avaliou o comportamento da criança de acordo com a escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962). O procedimento odontológico foi abortado em caso de comportamento da criança que impossibilitasse a continuação do atendimento, segundo avaliação do odontopediatra.

Ao término do procedimento odontológico, a criança foi encaminhada para a sala de recuperação pós-anestésica, acompanhada de seu responsável. Neste ambiente, a criança continuou sob monitorização contínua dos sinais vitais e vigilância da equipe médica. O paciente recebeu

alta assim que contemplou os critérios de alta (AAPD, 2015-2016), após avaliação médica. Neste momento, a acompanhante foi orientada sobre as recomendações pós-operatórias (Apêndice G). A seguir, tem-se uma síntese das ações desenvolvidas em cada um destes processos (Quadro 3).

Quadro 3. Processos clínicos da pesquisa

Recepção/Antessala	Avaliação pré-anestésica
Sala de administração de medicamentos	Administração do medicamento - monitorização contínua
Consultório Odontológico	<p>Posicionamento da criança/acompanhante na cadeira odontológica</p> <p>Registro do comportamento da criança durante todo tratamento</p> <p>Procedimento odontológico com anestesia local e isolamento absoluto</p> <p>Monitorização contínua; estabilização protetora (abridor de boca e contenção ativa) se necessário</p>
Sala de recuperação pós-anestésica	<p>Monitorização contínua do paciente</p> <p>Alta ambulatorial</p>

4.6 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO

No laboratório de pesquisa qualitativa da Faculdade de Odontologia, foi realizada a análise dos vídeos dos atendimentos odontológicos. O comportamento foi avaliado de acordo com a escala OSUBRS (LOCHARY *et al.*, 1993), pontuada no *software The Observer XT* (Noldus, The Netherlands). O *software* calcula a porcentagem para cada escore da escala OSUBRS (LOCHARY *et al.*, 1993) em uma determinada sessão de atendimento odontológico.

A OSUBRS abrange quatro comportamentos mutuamente exclusivos, sendo que menores escores representam melhores comportamentos (Quadro 4).

Quadro 4 – *Ohio State University Behavior Rating Scale (OSUBRS)* (LOCHARY *et al.*, 1993)

Escore	Comportamento
1	Quieto, sem movimento
2	Choro, mas sem movimento
3	Movimento sem choro
4	Movimento e choro (Combativo)

Quatro examinadores mascarados foram treinados e calibrados para avaliar os vídeos e registrar os escores OSUBRS no *Observer XT*. O treinamento foi realizado com 7 vídeos de crianças diferentes, as quais exibiam os quatro tipos de escores OSUBRS. Após o treinamento, a calibração foi realizada usando 5 vídeos. A concordância interexaminadores, de acordo com o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), foi excelente para OSUBRS 1, 2 e 4 (OSUBRS 1 = 0,974, OSUBRS 2 = 0,901, OSUBRS 4 = 0,948), e satisfatória para OSUBRS 3 (CCI= 0,797). Para a concordância intraexaminador, os próprios vídeos da pesquisa foram utilizados por cada avaliador. Onze vídeos foram reavaliados pelo mesmo examinador, com intervalo de cerca de duas semanas, e a concordância intraexaminador foi excelente (CCI \geq 0,994 para todos os examinadores).

4.7 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados e analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, versão 22.0*

SPSS Inc. Chicago, IL, EUA), tendo como variáveis independentes, sexo, idade e regimes sedativos. Na análise do comportamento da criança durante o tratamento odontológico (variável dependente), que traduz a eficácia dos regimes sedativos, considerou-se:

- Sucesso da sedação
 - Comportamento avaliado pelo dentista como “positivo” ou “definitivamente positivo” pela escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962)
- Comportamento geral da criança segundo dentista pela escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962)
- Necessidade de suspender o tratamento devido ao comportamento extremamente negativo da criança
- Necessidade de uso de estabilização protetora
- Frequência de comportamentos “quieto”, “movimento sem choro”, “choro sem movimento” e “combativo” pela escala OSUBRS, sendo que para essa análise foi utilizada a mediana da frequência de cada um dos escores
- Número de casos em que o comportamento foi combativo em pelo menos 24,5% da duração da sessão, sendo considerada a mediana do comportamento combativo
- Número de casos em que o comportamento foi quieto em pelo menos 51,7% da duração da sessão, sendo considerada a mediana do comportamento quieto

As crianças cujo procedimento foi abortado, por impossibilidade de continuar o atendimento segundo avaliação do odontopediatra, tiveram também seus dados analisados.

A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados numéricos que apresentaram distribuição normal ($P > 0,05$), como o índice ceo-d, foram expressos como média e desvio-padrão e analisados por meio de análise de variância; os que apresentaram distribuição não-normal ($P < 0,05$), como comportamento geral da criança segundo dentista pela escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962),

frequência de comportamentos “quieto”, “movimento sem choro”, “choro sem movimento” e “combativo” pela escala OSUBRS, foram expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados por teste *Kruskal-Wallis* seguido por teste *U de Mann-Whitney*.

O teste qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado para comparar os regimes sedativos em relação a história odontológica de “dor de dente atual”, “anestesia local em tratamento anterior”, “comportamento não colaborativo em tratamento anterior”, a necessidade de suspender o tratamento, necessidade de uso de estabilização protetora, número de casos em que ficou combativo em pelo menos 24,5% da duração da sessão, número de casos em que ficou quieto em pelo menos 51,7% da duração da sessão, e sucesso da sedação.

Para se avaliar a correlação entre o comportamento das crianças segundo a análise dos vídeos pela escala OSUBRS (LOCHARY *et al.*, 1993), e o comportamento das mesmas crianças avaliado pelo dentista pela escala de *Frankl* (FRANKL *et al.*, 1962) utilizou-se o teste de correlação de Spearman. A fim de se avaliar a significância clínica, calculou-se a magnitude de efeito, de acordo com *Cohen*, sendo considerada pequeno quando $0,1 < d \leq 0,4$, intermediário quando $0,4 < d \leq 0,7$ e alto quando $d > 0,7$ (COHEN, 1988), e de acordo com *Cramer's*, sendo considerada pequeno quando $V=0,1$, médio quando $V=0,3$ e grande quando $V=0,5$. Foi realizado o cálculo do Número Necessário para Tratar (NNT) para o grupo MKI em comparação ao grupo MO e também para o grupo MKO em comparação ao MO.

Adotou-se como nível de significância para os testes estatísticos aplicados um valor de 5% ($P < 0,05$).

5 RESULTADOS

As fases de recrutamento, alocação e consultas ocorreram de maio de 2015 a outubro de 2016. De um total de 160 crianças triadas, 84 foram incluídas e randomizadas nos grupos MKI (Midazolam e Cetamina via intranasal), MKO (Midazolam e Cetamina via oral) e MO (Midazolam via oral) (Figura 5). A maioria dos participantes era do sexo masculino (51,2%, n=43) e a idade variou de 19 a 76 meses (média: 42,0; desvio-padrão: 13,4).

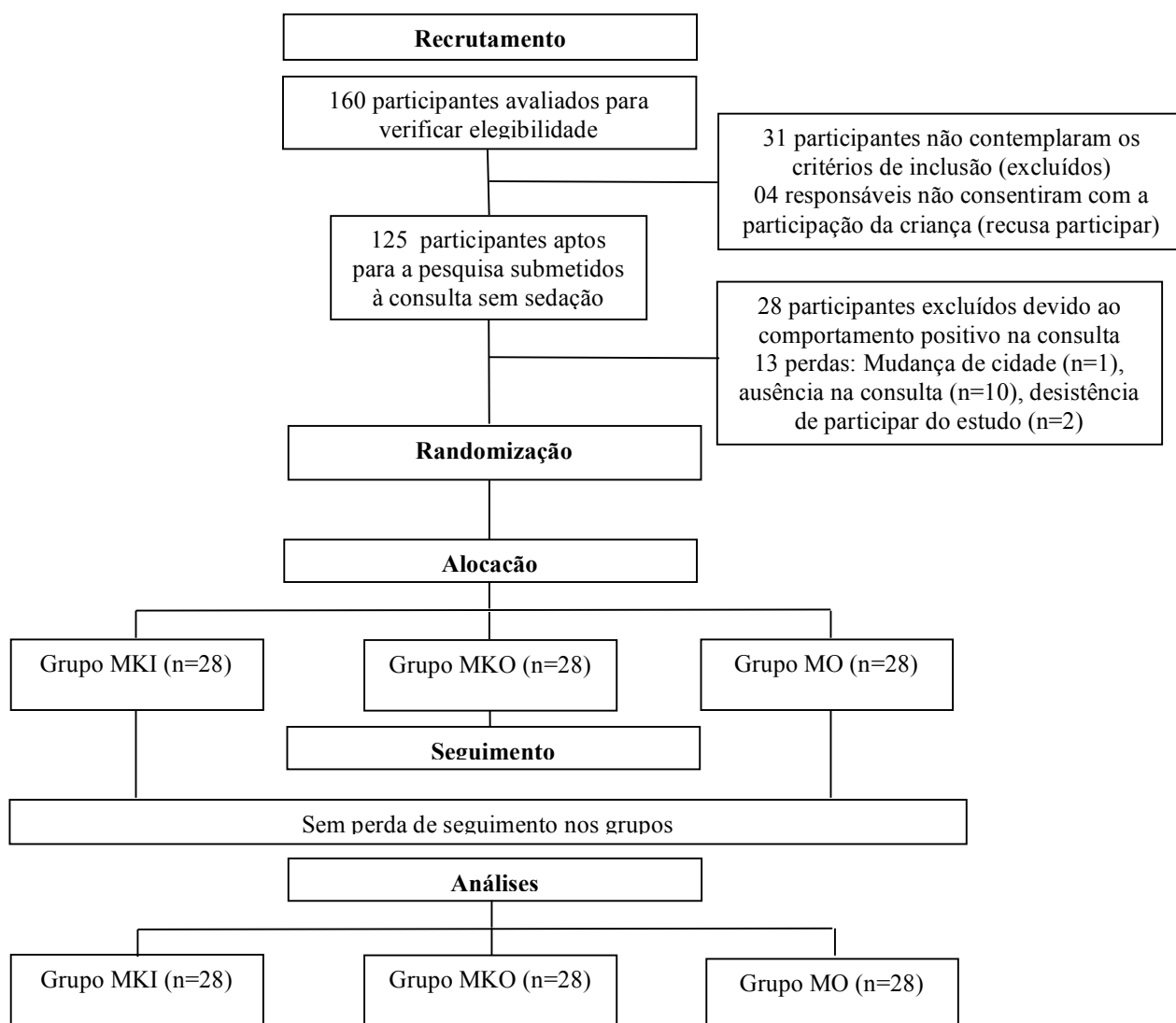


Figura 5 - Diagrama de fluxo das fases de progresso do ensaio clínico

Os grupos de intervenção não diferiram entre si quanto às características das crianças (sexo $P=0,95$; idade $P=0,75$) e história odontológica (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos participantes segundo os grupos de intervenção

Variáveis	n (%), média (desvio padrão) ou mediana (percentis 25-75)			P
	Midazolam oral	Midazolam/Cetamina oral	Midazolam/Cetamina intranasal	
Sexo				0,95*
Feminino	14 (50,0%)	13 (46,4%)	14 (50,0%)	
Masculino	14 (50,0%)	15 (53,6%)	14 (50,0%)	
Idade, meses	35,0 (31,0-46,8)	36,5 (32,3-48,0)	42,0 (32,3-51,0)	0,75§
História odontológica				
Dor de dente atual	19 (67,9%)	14 (50,0%)	20 (71,4%)	0,21*
Anestesia local em tratamento anterior	12 (42,9%)	6 (21,4%)	12 (42,9%)	0,14*
Comportamento não colaborativo em tratamento anterior	25 (89,3%)	21 (75,0%)	24 (85,7%)	0,54*
Índice de dentes cariados, extraídos, obturados (ceod)	7,5 (2,8)	8,9 (4,6)	9,1 (4,1)	0,27†

*Qui-quadrado de *Pearson* §Teste *Kruskal-Wallis* † Análise de variância

A duração do tratamento odontológico sob sedação não diferiu entre os grupos de intervenção ($P=0,12$, teste *Kruskal-Wallis*): Midazolam oral – mediana 24,0 minutos (percentil 25: 20,5 – percentil 75: 29,0); Midazolam/Cetamina oral – 27,7 (23,0-35,0); Midazolam/Cetamina intranasal – 24,0 (21,0-28,8).

As porcentagens de comportamento de acordo com a escala OSUBRS são demonstradas na figura abaixo (Figura 6). O maior valor de mediana foi observado no comportamento “quieto” (mediana=51,7%) enquanto que o menor valor de mediana corresponde ao comportamento “choro sem movimentos” (mediana=1,5%).

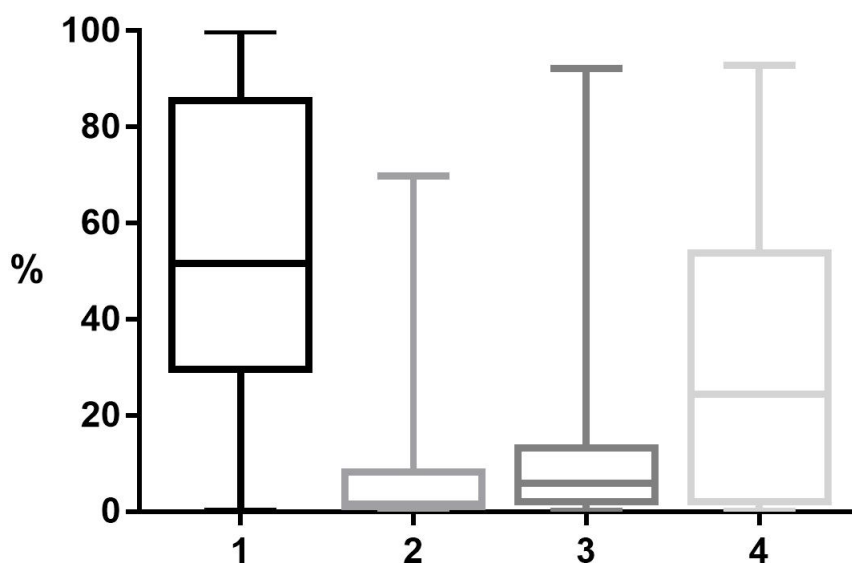


Figura 6 - Porcentagem dos escores de comportamento durante atendimento com sedação, segundo a *Ohio State University Behavioral Rating Scale* (OSUBRS): 1- quieto; 2- choro sem movimentos; 3- movimentos sem choro; 4- combativo, pontuada no *software The Observer XT* (Noldus, The Netherlands)

O comportamento das crianças durante o atendimento odontológico sob sedação foi semelhante quando considerados os três grupos de intervenção e as diferentes formas de mensuração do comportamento, a saber (Tabela 2): necessidade de suspender o tratamento devido ao comportamento extremamente negativo da criança ($P= 0,69$), necessidade de uso de estabilização protetora ($P= 0,14$), número de casos em que ficou quieto em pelo menos 51,7% da duração da sessão ($P= 0,27$), número de casos em que ficou combativo em pelo menos 24,5% da duração da sessão ($P= 0,65$) e frequência de comportamentos “quieto” ($P= 0,22$), “movimento sem choro” ($P= 0,69$) e “combativo” ($P= 0,30$), na escala OSUBRS.

Quando avaliado o comportamento da criança sedada segundo a percepção do odontopediatra, as crianças do grupo MKO apresentaram melhores escores do que MO. O grupo MKI não diferiu dos outros dois (Tabela

2). A associação Midazolam/Cetamina oral possibilitou menor porcentagem de “choro sem movimento resistente” (Tabela 2).

Houve uma maior ocorrência de comportamento combativo no grupo MO, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa quando comparado aos outros dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Comportamento das crianças durante consulta sob sedação, segundo diferentes formas de avaliação

Variáveis	n (%) ou mediana (percentis 25-75)			P
	Midazolam oral	Midazolam/Cetamina oral	Midazolam/Cetamina intranasal	
Comportamento geral da criança segundo dentista, escala de Frankl*	2,0 (1,0-3,0) ^a	3,0 (2,0-4,0) ^b	2,5 (1,3-3,0) ^{a,b}	0,02 [§]
Procedimento foi suspenso	4 (14,3%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	0,69 [†]
Necessitou de estabilização protetora	23 (82,1%)	18 (64,3%)	23 (82,1%)	0,14 [†]
Ficou combativo em pelo menos 24,5% da duração da sessão	16 (57,1%)	13 (46,4%)	13 (46,4%)	0,65 [†]
Ficou quieto em pelo menos 51,7% da duração da sessão	11 (39,3%)	17 (60,7%)	14 (50%)	0,27 [†]
Porcentagem de escores na escala OSUBRS				
Quieto	42,0 (30,8-78,1)	55,6 (30,9-96,2)	55,9 (12,3-82,6)	0,22 [§]
Choro sem movimento resistente	3,2 (0,5-10,3) ^a	0,4 (0-1,3) ^b	4,3 (0,6-12,0) ^a	0,003 [§]
Movimento sem choro	6,0 (1,5-14,4)	3,4 (1,0-10,6)	6,6 (0,8-14,4)	0,69 [§]

Combativo	35,3 (6,9-56,7)	13,0 (0-52,2)	9,0 (1,9-58,7)	0,30 [§]
-----------	-----------------	---------------	----------------	-------------------

* Escala de *Frankl*: 1=definitivamente negativo, 2=negativo, 3=positivo, 4=definitivamente positivo

[§]Teste *Kruskal-Wallis* seguido por *Mann-Whitney* quando $P < 0,05$; letras diferentes junto às medianas representam diferenças estatisticamente significantes

[†]Qui-quadrado de *Pearson*

O comportamento avaliado pelo dentista, conforme escala de *Frankl*, mostrou alta correlação negativa com porcentagens de comportamento OSUBRS 4 (combativo) ($\rho = -0,84$, $P < 0,001$). Considerando como sucesso da sedação os casos “positivo” ou “definitivamente positivo” da escala de *Frankl*, verificou-se que o grupo MKO apresentou maior taxa de sucesso (Tabela 3).

Tabela 3 – Taxas de sucesso segundo avaliação do dentista pela escala de *Frankl*

	n (%) - Grupo de Intervenção (sedativo)			Total	P	V
	Midazolam oral	Midazolam/Cetamina Oral	Midazolam/Cetamina intranasal			
Comportamento segundo o dentista (<i>Frankl</i>)						
Insucesso (<i>Frankl</i> 1 ou 2)	20 (71,4%) ^a	10 (35,7%) ^b	14 (50,0%) ^{a,b}	44 (52,4%)	0,03*	0,41 [†]
Sucesso (<i>Frankl</i> 3 ou 4)	8 (28,6%) ^a	18 (64,3%) ^b	14 (50,0%) ^{a,b}	40 (47,6%)		
Total	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	84 (100%)		

Cada letra sobrescrita denota um subconjunto de categorias de Grupo de intervenção (sedativo) cujas proporções de coluna não diferem significativamente entre si no nível 0,05

*Qui-quadrado de *Pearson*

[†]Teste *Cramer's V* (Magnitude de Efeito)

A partir do cálculo do NNT para o grupo MKI em comparação ao grupo MO, tem-se que em caso de tratamento, a probabilidade de sucesso aumenta em 21,4%, sendo que 4,667 pessoas são necessárias para se obter pelo menos um resultado favorável comparado ao grupo controle (NNT=4,667;

Tamanho de efeito = 0,511). Para o cálculo do NNT para o grupo MKO em comparação ao grupo MO, tem-se que em caso de tratamento, a probabilidade de sucesso aumenta em 35,7%, sendo que 2,8 pessoas são necessárias para se obter pelo menos um resultado favorável comparado ao grupo controle (NNT=2,8; Tamanho de efeito = 0,998).

6 DISCUSSÃO

Baseado nos resultados desta investigação, a via de administração oral de Midazolam e Cetamina apresentou melhores taxas de sucesso em comparação à via intranasal. A associação Midazolam e Cetamina por via oral apresentou maior número de casos avaliados como “positivo” ou “definitivamente positivo” pelo dentista, além de menor porcentagem de “choro sem movimento resistente” em comparação com os outros dois grupos. Em relação às demais formas de mensuração do comportamento, não houve diferenças entre os grupos MKO e MKI.

As evidências sugerem que a administração intranasal comparada à via oral apresenta maior biodisponibilidade e absorção mais rápida da droga (ALSARHEED, 2016). Um ensaio clínico com 23 crianças não cooperativas, com idade variando de 3 a 6 anos, comparou o efeito da sedação com Midazolam (0,5mg/kg) e Cetamina (10mg/kg) pelas diferentes vias de administração, oral e intranasal. Os resultados mostraram que embora tenham sido observadas diferenças em momentos específicos do atendimento (injeção do anestésico local e 15 minutos após a administração, a favor da via intranasal ($p < 0,05$)), não foi observada superioridade da via intranasal comparada à via oral (FALLAHINEJAD GHAJARI et al., 2015). Há que se destacar que neste estudo foi utilizada uma amostra menor, não houve cálculo amostral e a análise do comportamento foi realizada com base na escala de *Houpt* por examinador não treinado, considerando apenas alguns momentos. Estes aspectos podem justificar as diferenças encontradas em relação aos resultados do nosso estudo. Outro estudo que comparou a eficácia da combinação Midazolam oral (0,2mg/kg) e óxido nitroso com Midazolam intranasal (0,1mg/kg) e óxido nitroso, em 30 crianças de 4 a 10 anos de idade, também não encontrou diferença quanto à eficácia destas distintas vias (MUSANI et al., 2015).

Ao comparar os grupos MKO e MO, conforme já esperado, o grupo MKO apresentou melhores resultados que o grupo MO em relação ao número de casos avaliados como “positivo” ou “definitivamente positivo” pelo dentista, ao comportamento geral da criança segundo o dentista pela escala de *Frankl*

e a porcentagem de choro sem movimento. De maneira interessante, esse achados foram confirmados no cálculo do NNT para o grupo MKO em comparação ao grupo MO, ou seja, seriam necessárias 2,8 pessoas para se obter pelo menos um resultado favorável. Estes resultados, com maior taxa de sucesso no grupo MKO comparado ao grupo MO, confirmam os encontrados em estudo anterior, no qual se comparou a eficácia da combinação Midazolam (0,5mg/kg) e Cetamina (3mg/kg) com Midazolam (1mg/kg) apenas, ambos por via oral. Participaram deste estudo 41 crianças, com menos de 36 meses de idade, sendo utilizada a escala de OSUBRS para avaliação do comportamento (MOREIRA et al., 2013). Independente da via de administração, foram observados melhores resultados quanto à analgesia e à amnésia, quando usou-se a combinação Midazolam e Cetamina em comparação ao uso isolado do Midazolam (BAHETWAR et al., 2011; BEEBE et al., 1992;).

Sabe-se que a administração pela via intranasal evita o metabolismo de primeira passagem, disponibilizando mais drogas e em tempo mais rápido quando comparado a outras vias (ALSARHEED, 2016). E sabe-se ainda que a Cetamina provoca reações psicológicas indesejáveis como sonhos delirantes, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e alucinações, que podem estar associados com excitação e confusão (REICH; SILVAY, 1989). A soma destas particularidades da via intranasal e da cetamina incita a hipótese de que os piores desfechos do grupo MKI comparado ao grupo MKO poderiam estar relacionados com uma maior e mais rápida concentração da cetamina no sítio efetor quando administrada pela via intranasal, o que provocaria aumento na ocorrência destas reações psicológicas. Sugere-se assim que estudos futuros avaliem estes parâmetros adicionais que podem trazer informações complementares.

O comportamento da criança durante o atendimento odontológico representa um dos indicadores para se avaliar o sucesso da sedação. Existem, porém, variações na metodologia desta avaliação. A avaliação do comportamento da criança é frequentemente realizada através de escalas observacionais (MOURA et al., 2016), sendo que as mais utilizadas em ensaios clínicos são: Escala Comportamental de *Houpt* (HOUPPT et al., 1985) e *Ohio State University Behavioral Rating Scale* (OSUBRS) (LOCHARY et al.,

1993). A escala OSUBRS apresenta melhor correlação de escores, especificamente quando comparada com as categorias de *Houpt* para choro e movimento. A escala de *Houpt* comportamento geral apresenta boa indicação para a rotina clínica. Para pesquisas, a escala OSUBRS traz dados mais precisos da dinâmica de comportamento durante as sessões (MOURA et al., 2016). Existem ainda as chamadas escalas globais, como por exemplo a escala comportamental de Frankl (FRANKL et al., 1962), que possui medidas discretas, sendo que a observação ocorre em um período determinado e o comportamento predominante é registrado ao término do período de observação. Diante da alta correlação negativa observada entre o comportamento avaliado pelo dentista segundo escala de *Frankl* (FRANKL et al., 1962) e a porcentagem de escore OSUBRS 1 (comportamento “quieto”) pela análise dos vídeos, estabeleceu-se como sucesso os casos “definitivamente positivo” ou “positivo” de acordo com a escala de *Frankl*.

A delimitação da idade é fator importante quando se avalia o comportamento da criança, já que a inclusão de diferentes idades pode influenciar nos resultados do estudo (MOREIRA et al., 2013). O comportamento negativo no dentista, manifestado como recusa, choro e movimentos agitados é mais observado nas crianças pré-escolares, principalmente por não terem desenvolvido a maturidade suficiente para responderem bem às técnicas básicas de controle do comportamento (PINKHAM, 2000). Por isso a realização do estudo com crianças nessa faixa etária de 1,5 a 6 anos de idade.

Sabe-se que os tempos de início de ação e recuperação são menores quando utilizada a via intranasal comparada a via oral (MUSANI, 2015), porém estes aspectos não foram avaliados neste estudo, pois a padronização do tempo de administração das drogas não permitiria esta avaliação.

Diante da complexidade da operacionalização para se avaliar o comportamento da criança sedada, preocupou-se em garantir a confiabilidade desta avaliação (LOURENÇO-MATHARU et al., 2012). Foi realizado o treinamento necessário até que houvesse uma concordância inter-examinadores de 85%. Essa avaliação do comportamento foi realizada de forma contínua, utilizando-se a escala OSUBRS. Assegurou-se a

aleatorização e o mascaramento de todos os participantes da pesquisa para o grupo de intervenção, com exceção do médico pediatra e anestesiológico, para atuar em eventuais intercorrências. O mascaramento relaciona-se diretamente com a validade interna do estudo. (MOREIRA et al., 2013). O cálculo amostral foi realizado previamente, sendo confirmado em análise interina realizada por um pesquisador mascarado. O tamanho amostral foi amplo e significativo, superior às amostras de dez dos onze ensaios clínicos encontrados na busca sistemática da literatura dos últimos 10 anos. Há que se destacar ainda que, além da significância estatística, houve preocupação com a significância prática, ou clínica, sendo realizado o cálculo da magnitude de efeito e do NNT.

Este estudo contribui para o conhecimento científico no cuidado à saúde da criança, proporcionando alto nível de evidência para terapia/prevenção (MEDEIROS; STEIN, 2002). Adicionalmente, os resultados contribuem para a prática clínica, na medida em que poderão ser utilizados como orientação e referência de protocolos de condutas em serviços de saúde, público ou privado.

A via oral evidencia-se, portanto, como mais eficaz para a sedação em odontopediatria, quando comparada à via intranasal. A associação Midazolam e Cetamina proporciona maior eficácia que o uso isolado do Midazolam. As vias de administração, oral e intranasal, são opções que podem ser utilizadas na sedação de pré-escolares não colaborativos.

7 CONCLUSÃO

Com base neste ensaio clínico observou-se que:

- A via de administração oral apresentou maior eficácia quando comparada à via intranasal para controle do comportamento
- A combinação Midazolam e Cetamina apresentou maior eficácia que o uso isolado do Midazolam para controle do comportamento
- As vias de administração, oral e intranasal, podem ser utilizadas na sedação de pré-escolares não colaborativos
- Novas drogas devem ser pesquisadas com o mesmo rigor científico, na busca do sedativo ideal em crianças, particularmente em odontopediatria.

REFERÊNCIAS

ALSARHEED, M.A. Intranasal sedatives in pediatric dentistry. **Saudi Med J.**, v. 37, n. 9, p. 948-956, 2016.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (AAPD). Guideline on Behavior Guidance for the Pediatric Dental Patient, **Pediatr Dent.**, v. 37, n. 6, p. 180-193, 2015/2016.

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, 2015. American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation definition of general anesthesia and levels of sedation/ analgesia. Disponível em: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> Acesso em: 05/01/2017.

ARDENGHI, T.M.; PIOVESAN, C.; ANTUNES, C.L. Inequalities in untreated dental caries prevalence in preschool children in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 3, p. 129-137, 2013.

ASHLEY, P.F.; WILLIAMS, C.E.; MOLES, D.R. et al. Sedation versus general anaesthesia for provision of dental treatment in under 18 year olds. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 21, n. 1, 2009.

BAHETWAR, S.K.; PANDEY, R.K.; SAKSENA, A.K. et al. A comparative evaluation of intranasal Midazolam, ketamine and their combination for sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a triple blind randomized crossover trial. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 35, n. 4, p. 415-20, 2011.

BARENDS, C.R.M.; ABSALOM, A.; VAN MINNEN, B. et al. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, 2017.

BEEBE, D.S.; BELANI, K.G.; CHANG, P. et al. Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine, or their combination in young children. **Anesth. Analg.**, v. 75, p. 880-884, 1992.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiología básica**. 2.ed. Washington: Organização Mundial da Saúde, 2008. 50p.

BRASIL. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica (DAB). Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/CNSB/sbbrasil/arquivos/projeto_sb2010_relatorio_final.pdf Acesso em: 04/01/2017

BRASIL. Ministério da Saúde, Projeto SB Brasil 2003: Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2009/10/04_0347_M.pdf Acesso em: 04/01/2017

CAGNOLATI, C.A. Técnicas de Sedação. In: CANGIANI LM, POSSO IP, POTÉRIO GMB, NOGUEIRA CS. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. 1049-1057p.

CHEN, C.Y.; SHIH, W.Y. Complications following comprehensive dental treatment under general anesthesia in Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. **Tai J Pediatr Dent.**, v. 13, p. 23-8, 2013.

CHEN, Y.P.; HSIEH, C.Y.; HSU, W.T. et al. A 10-year trend of dental treatments under general anesthesia of children in Taipei Veterans General Hospital. **J Chin Med Assoc.**, 2017.

CHOPRA, R.; MITTAL, M.; BANSAL, K. et al. Buccal Midazolam spray as an alternative to intranasal route for conscious sedation in pediatric dentistry. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 38, n. 2, p. 171-3, 2013.

COHEN, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.

COMMITTEE ON DRUGS. Alternative Routes of Drug Administration—Advantages and Disadvantages (Subject Review). **Pediatrics**, v. 100, n. 1, p. 143-152, 1997.

CORCUERA-FLORES, J.R.; SILVESTRE-RABGIL, J.; CUTANDO-SORIANO, A. et al. Current methods of sedation in dental patients – a systematic review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 21, n. 5, p. 579-586, 2016.

COSTA, L.R.; COSTA, P.S.; BRASILEIRO, S.V. et al. Post-discharge adverse events following pediatric sedation with high doses of oral medication. **J Pediatr.**, v. 160, n. 5. p. 807-813, 2012.

COSTA, L.R.R.S.; SOUZA, A.C. Diretrizes para sedação em consultório odontológico: uma revisão dos *guidelines*. In: COSTA, L.R.R.S.; COSTA, P.S.S.; LIMA, A.R.A. *et al.* **Sedação em Odontologia: desmitificando sua prática**. São Paulo: Artes medicas, 2007. 13-25p.

CRAVERO, J.P.; BLIKE, G.T.; BEACH, M. et al. Incidence and Nature of Adverse Events During Pediatric Sedation/Anesthesia for Procedures Outside the Operating Room: Report From the Pediatric Sedation Research Consortium. **Pediatrics**, v. 118, p. 1087-1096, 2006.

CREGO, A.; CARRILLO-DIAZ, M.; ARMFIELD, J.M. et al. From public mental health to community oral health: The impact of dental anxiety and fear on dental status. **Front Public Health.**, v. 2, p.16, 2014.

DA COSTA, L. R.; DA COSTA, P. S.; LIMA, A. R. A randomized double-blinded trial of chloral hydrate with or without hydroxyzine versus placebo for pediatric dental sedation. **Braz Dent J.**, v. 18, n. 4, p. 334-40, 2001.

DAVIDSON, A.J.; SHRIVASTAVA, P.P.; JAMSEN, K. et al. Risk factors for anxiety at induction of anesthesia in children: a prospective cohort study. **Paediatr Anaesth.**, v. 16, n. 9, p. 919-27, 2006.

DE CARVALHO, R.W.; FALCAO, P.G.; CAMPOS, G.J. et al. Anxiety regarding dental treatment: Prevalence and predictors among brazilians. **Cien Saude Colet.**, v. 17, p. 1915-22, 2012.

DOMINO, E.F. Taming the Ketamine Tiger. **Anesthesiology**, v. 113, p. 678-684, 2012.

FALLAHINEJAD GHAJARI, M.; ANSARI, G.; SOLEYMANI, A.A. et al. Comparison of Oral and Intranasal Midazolam/Ketamine Sedation in 3-6-year-old Uncooperative Dental Patients. **J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.**, v. 9, n. 2, p. 61-5, 2015.

GAZAL, G.; FAREED, W.M.; ZAFAR, M.S. et al. Pain and anxiety management for pediatric dental procedures using various combinations of sedative drugs: A review. **Saudi Pharm J.**, v. 24, n. 4, p. 379-385, 2016.

GIOVANNITTI, J.A. Dental anesthesia and pediatric dentistry. **Anesth Prog.**, v. 42, n. 3-4, p. 95-99, 1995.

GOMES, H. S.; CORRÊA-FARIA, P.; SILVA, T. A. et al. Oral Midazolam reduces stress during local anaesthesia in children: a randomised and controlled clinical trial. **Braz Oral Res.**, v. 29, n. 1, p. 1-9, 2015.

GREEN, S.M.; CLEM, K.J.; ROTHROCK, S.G. Ketamine safety profile in the developing world: survey of practitioners. **Acad Emerg Med.**, v. 3, p.598-604, 1996.

GREEN, S.M.; ROBACK, M.G.; KENNEDY, R.M. et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. **Ann Emerg Med.**, v. 57, p. 449-461, 2011.

HOLLISTER, G.R.; BURN, J.M. Side effects of ketamine in pediatric anesthesia. **Anesth Analg.**, v. 53, p. 264-267, 1974.

HOSSEINI JAHROMI, S.A.; HOSSEINI VALAMI, S.M.; ADELI, N. et al. Comparison of the effects of intranasal Midazolam versus different doses of intranasal ketamine on reducing preoperative pediatric anxiety: a prospective randomized clinical trial. **J Anesth.**, v. 26, p. 878, 2012.

HOUPT, M.I.; WEISS, N.J.; KOENIGSBERG, S.R. et al. Comparison of chloral hydrate with and without promethazine in the sedation of young children. **Pediatr Dent.**, v. 7, n. 1, p. 41-46, 1985

HULIN, J.; BAKER, S.R.; MARSHMAN, Z. et al. Development of a decision aid

for children faced with the decision to undergo dental treatment with sedation or general anaesthesia. **Int J Paediatr Dent.**, 2016.

JOHNSON, E.; BRISKIE, D.; MAJEWSKI, R. et al. The physiologic and behavioral effects of oral and intranasal Midazolam in pediatric dental patients. **Pediatr Dent.**, v. 32, n. 3, p. 229-38, 2010.

KARIBE, H.; AOYAGI-NAKA, K.; KODA, A. Maternal anxiety and child fear during dental procedures: a preliminary study. **J Dent Child (Chic).**, v. 81, n. 2, p. 72-7, 2014.

KLINBERG, G. Dental anxiety and behaviour management problems in paediatric dentistry-a review of background factors and diagnostics. **Eur Arch Paediatr Dent.**, v. 9, n. 1, p. 11-5, 2008.

KLINGBERG, G.; BROBERG, A.G. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. **Int J Paediatr Dent.**, v. 17, p. 6, p.391-406, 2007.

LAGERWEIJ, M.D.; VAN LOVEREN, C. Declining Caries Trends: Are We Satisfied? **Current Oral Health Reports.**, v. 2, p. 4, p. 212-217, 2015.

LANE, R.D.; SCHUNK, J.E. Atomized intranasal Midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. **Pediatr Emerg Care.**, v. 24, p. 300-303, 2008.

LEITCH, J.; MACPHERSON, A. Current state of sedation/analgesia care in dentistry. **Curr Opin Anaesthesiol.**, v. 20, n. 4, p. 384-387, 2007.

LIMA, A.R.; DA COSTA, L.R.; DA COSTA, P.S. Randomized, controlled, crossover trial of oral Midazolam and hydroxyzine for pediatric dental sedation. **Pesqui Odontol Bras.**, v. 17, n. 3, p. 206-11, 2003.

LIN, C.; DURIEUX, M.E. Ketamine and kids: an update. **Pediatric Anesthesia.**, v. 15, p. 91-97, 2005.

LOCHARY, M.E.; WILSON, S.; GRIFFEN, A.L. et al. Temperament as a

predictor of behavior for conscious sedation in dentistry. **Pediatr Dent.**, Chicago, v. 15, n. 5, p. 348-352, 1993.

LOURENÇO-MATHARU, L.; ASHLEY, P.F.; FURNESS, S. Sedation of children undergoing dental treatment. **The Cochrane Library.**, 2012.

MALHOTRA, P.U.; THAKUR, S.; SINGHAL, P. et al. Comparative evaluation of dexmedetomidine and Midazolam-ketamine combination as sedative agents in pediatric dentistry: A double-blinded randomized controlled trial. **Contemp Clin Dent.**, v. 7, p. 186-92, 2016.

MALLAMPATI, S.R.; GATT, S.P.; GUGINO, L.D. et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation. **Can Anaesth Soc J.**, v. 32, p. 429-434, 1985.

MASON, K.P.; GREEN, S.M.; PIACEVOLI, Q. INTERNATIONAL SEDATION TASK FORCE. Adverse event reporting tool to standardize the reporting and tracking of adverse events during procedural sedation: a consensus document from the World SIVA International Sedation Task Force. **Br J Anaesth.**, v. 108, n. 1, p. 13–20, 2012.

MEDEIROS, L.R.; STEIN, A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. **Revista AMRIGS**, v. 46, n. 1,2, p. 43-6, 2002.

MISTRY, R.B.; NAHATA, M.C. Ketamine for conscious sedation in pediatric emergency care Pharmacother. **J. Human Pharmacol. Drug Ther.**, v. 25, p. 1104–1111, 2005.

MITTAL, N.; GOYAL, A.; JAIN, K. et al. Pediatric dental sedation research: where do we stand today? **J Clin Pediatr Dent.**, v. 39, n. 3, p. 284-91, 2015.

MOREIRA, T. A.; COSTA, P. S.; COSTA, L. R. et al. Combined oral Midazolam-ketamine better than Midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. **Int J Paediatr Dent.**, v. 23, n. 3, p. 207-15, May 2013.

MOURA, L.S.; COSTA, P.S.; COSTA, L.R. How Do Observational Scales Correlate the Ratings of Children's Behavior during Pediatric Procedural Sedation? **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

MUSANI, I.E.; CHANDAN, N.V. **Eur Arch Paediatr Dent.**, v. 16, p. 417, 2015.

O'REGAN, M.E.; BROWN, J.K.; CLARKE, M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? **Dev Med Child Neurol.**, v. 38, n. 11, p. 1037-45, 1996.

OLIVEIRA, C.R.D.; ELIAS, L. Hipnóticos Não-barbitúricos. In: CANGIANI, L.M.; POSSO, I.P.; POTÉRIO, G.M.B. et al. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. 291-305p.

ÖZEN, B.; MALAMED, S.F.; CETINER, S. et al. Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. **Aust Dent J.**, v. 57, n. 2, p. 144-50, 2012.

PANDEY, R.K.; BAHETWAR, S.K.; SAKSENA, A.K. et al. A comparative evaluation of drops versus atomized administration of intranasal ketamine for the procedural sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a prospective crossover trial. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 36, n. 1, p. 79-84, 2011.

PINKHAM, J. R. Behavior management of children in dental office. **Dent Clin N Am.**, v. 44, p. 471-484, 2000.

REICH, D.L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Can J Anaesth.**, v. 36, n. 2, p. 186-97, 1989.

REVES, J.G.; FRAGEN, R.J.; VINIK, H.R.M. et al. Midazolam: pharmacology and uses. **Anesthesiology**, v. 62, p. 310-24, 1985.

REVES, J.G.; GLASS, P.S.A.; LUBARSKY, D.A. et al. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. **Miller's anesthesia**. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. 742-747p.

ROELOFSE, J.A. The evolution of ketamine applications in children. **Paediatr Anaesth.**, v. 20, n. 3, p. 240-5, 2010.

SANTOS, E.T.M. Benzodiazepínicos. In: CANGIANI, L.M.; POSSO, I.P.; POTÉRIO, G.M.B. et al. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6^a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. 275-284p.

SHANMUGAAVEL, A.K.; ASOKAN, S.; JOHN, J.B. et al. Comparison of behavior and dental anxiety during intranasal and sublingual Midazolam sedation - a randomized controlled trial. **J Clin Pediatr Dent.**, v.40, n. 1, p. 81-7, 2016.

SHANMUGAAVEL, A.K.; ASOKAN, S.; JOHN, J.B. et al. Comparison of Drug Acceptance and Anxiety Between Intranasal and Sublingual Midazolam Sedation. **Pediatr Dent.**, v.38, n. 2, p. 106-111, 2016.

SUNBUL, N.; DELVI, M.B.; ZAHRANI, T.A. et al. Buccal versus intranasal Midazolam sedation for pediatric dental patients. **Pediatr Dent.**, v. 36, n. 7, p. 483-8, 2014.

SURENDAR, M.N.; PANDEY, R.K.; SAKSENA, A.K. et al. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, Midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 38, n. 3, p. 255-61, 2014.

TAN, L.; MEAKIN, G.H. Anaesthesia for the uncooperative child. **Oxf J Med BJA Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.**, v. 10, n. 2, p. 48–52, 2010.

YANG, C.; ZOU, H.; ZOU, J. Analysis on dental uncooperative behaviors of the first-visit children in clinic. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 29, p. 501-4, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Data de submissão no periódico Trials: 12 de outubro de 2016.

Intranasal sedation using ketamine and midazolam for pediatric dental treatment (NASO): study protocol for a randomized controlled trial

Heloisa Sousa Gomes¹, Analya Rodrigues Miranda², Karolline Alves Viana³, Aline Carvalho Batista⁴, Paulo Sucasas Costa⁵, Anelise Daher⁶, Geovanna de Castro Morais Machado⁷, Joji Sado-Filho⁸, Liliani Aires Candido Vieira⁹, Patrícia Corrêa-Faria¹⁰, Marie Therese Hosey¹¹, Luciane Rezende Costa^{12*}

¹ DDS, MS, Dentistry Graduate Program, Faculdade de Odontologia (FO), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; hsousagomes@yahoo.com.br

² DDS, Dentistry Graduate Program, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; mirandaanalya@gmail.com

³ DDS, MS, Dentistry Graduate Program, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; karollineav@gmail.com

⁴ DDS, MS, PhD, Associate Professor, Department of Stomatology (Oral Pathology), FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; ali.caba@uol.com.br

⁵ MD, MS, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina (FM), UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-020; paulosucasas@ufg.br

⁶ DDS, MS, PhD, Dentistry Graduate Program, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; anelisedaher@gmail.com

⁷ DDS, MS, Dentistry Graduate Program, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; geovannacm@yahoo.com.br

⁸ MD, Health Sciences Graduate Program, FM/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-020; joji.sado@hotmail.com

⁹ DDS, MS, PhD, Adjunct Professor, Department of Oral Health, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; lilianivieira@gmail.com

¹⁰ DDS, MS, PhD, Dentistry Graduate Program, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; patriciafaria.faria09@gmail.com

¹¹ BDS, FDS RCPS, MSc DDS, Professor, Pediatric Dentistry, Division of Population and Patient Health, King's College London Dental Institute, Bessemer Road, London, SE5 9RS, UK; m.t.hosey@kcl.ac.uk

¹² DDS, MS, PhD, Professor, Department of Oral Health, FO/UFG, Goiânia, GO, Brazil, 74605-220; lsucasas@ufg.br

*** Corresponding author:**

Prof. Luciane Rezende Costa, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás, Primeira Avenida, Setor Universitário, CEP: 74605-220, Goiânia, Goiás, Brazil.

E-mail: lsucasas@ufg.br

Telephone/Fax: +55 (62) 3209-6325

Abstract

Background: Uncooperative children may need to receive dental treatment under sedation, which is indicated when non-pharmacological behavior guidance is not successful. There are randomized controlled trials (RCT) comparing different sedative protocols for dental procedures; however, the evidence for this topic is still weak. The primary aim of this study is to investigate the efficacy of intranasal ketamine plus midazolam for the dental treatment of children.

Methods: We have designed a three-armed, parallel RCT to assess intranasal sedation using ketamine/midazolam in terms of the following measures: efficacy, safety and cost-effectiveness. Two- to six-year-old healthy children, referred for dental treatment in a dental sedation center in Brazil due to uncooperative behavior and requiring restorative dental procedures, will be recruited. Each child will be randomly assigned to one of the three groups: A – Intranasal administration of ketamine (4.0 mg/kg, maximum 100 mg) and midazolam (0.2 mg/kg, maximum 5 mg); B – Oral administration of ketamine (4.0 mg/kg, maximum 100 mg) and midazolam (0.5 mg/kg, maximum 20 mg); and C – Oral administration of midazolam (1.0 mg/kg, maximum 20 mg). The primary outcome is the child's behavior assessed through an observational scale using digital videos of the restorative dental treatment under sedation. The secondary outcomes are as follows: acceptance of sedative administration; memory of intraoperative events; the child's stress; adverse events; the child's pain during the procedure; the parent's, dentists' and child's perceptions of sedation; and economic analysis. Measures will be taken at baseline and drug administration and during and after the dental procedure. The necessary sample size was estimated to be 84 children after a blinded interim analysis of the first 30 cases.

Discussion: This study will provide data that can substantially add to science and pediatric dentistry as it examines the effect of sedative regimes from different perspectives (outcomes).

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02447289 (Registered May 11, 2015), named “Midazolam and Ketamine Effect Administered Through the Nose for Sedation of Children for Dental Treatment (NASO)”.

Keywords: Dental care for children. Conscious sedation. Child behavior. Midazolam. Ketamine. Administration, intranasal. Pain assessment. Amnesia. Stress, physiological. Patient satisfaction.

Background

Preschool children may present dental behavior management problems (DBMP) and therefore refuse routine dental treatment due to several factors such as dental fear [1] and temperament [2]. Consequently, that group of patients is more likely to be referred for a dental sedation appointment [3-5] or general anesthesia [6].

Conscious sedation is a form of advanced behavior guidance technique, which is indicated for uncooperative or fearful/anxious children due to a lack of psychological, emotional or mental maturity or a physical or medical disability [7]. This pharmacological approach aims to enhance the patient’s physical comfort and safety and to control anxiety and behavior, as well as to allow for the completion of the procedure [7]. Several randomized controlled trials (RCTs) have been published demonstrating the efficacy of conscious sedation in pediatric dentistry, but evidence on this topic is still weak and points to the efficacy of midazolam [8].

Our research group has conducted investigations aiming to find the most beneficial sedative protocol for young children undergoing dental treatment. In one of these

studies, children under 36 months displayed more cooperative behavior after administration of oral midazolam (0.5 mg/kg) plus ketamine (3.0 mg/kg) compared to either oral midazolam (1.0 mg/kg) or no sedative agent (placebo) [9]. Therefore, we concluded that, for young children, it might be advisable to combine ketamine with midazolam to provide better results in pediatric dental sedation.

The research concerning intranasal procedural sedation has been highlighted due to its faster onset of action and recovery time and less discomfort and cost compared to other routes of sedative administration [10]. In line with the aforementioned efficacy of oral ketamine/midazolam [9], we did a search in PubMed and found only one study in pediatric dentistry that used intranasal ketamine plus midazolam [11]. Based on a crossover design with 45 children aged 2-6 years, that study [11] revealed high success rates for intranasal sedation as follows: ketamine (6.0 mg/kg) - 89%; midazolam and ketamine (0.2 mg/kg and 4.0 mg/kg) - 84%; and midazolam (0.3 mg/kg) - 69%. In the medical pediatrics field, the combination of ketamine and midazolam to perform gastric aspirates has been successful [12]. However, there is a lack of RCTs that investigate the intranasal route to deliver ketamine-midazolam in procedural sedation.

Pediatric dental sedation outcomes have primarily been assessed through children's behavior during the procedure, but the assessment of other "core variables", including baseline anxiety, completion of treatment and patient satisfaction or preference, is advisable [8]. However, there are other assessments that can be beneficial for the evaluation of sedation success if performed using a systematic method. Given the lack of evidence on which sedative regimen is more effective for pediatric dental patients and the requirement for more well designed studies [8], the development of an RCT on pediatric dental sedation comprising multiple

assessments is timely. For the purpose of this study, multiple assessments are defined as specified in Table 1.

Table 1 should appear here

Thus, the overall aim of this paper is to present the methodology of an RCT to investigate the efficacy of intranasal ketamine plus midazolam compared to the same drugs administered orally and to a control sedative (oral midazolam only). The specific aims are to investigate the following outcomes: the children's behavior during the dental sedation procedure (primary outcome); the acceptance of the sedative administration; the pain and memory of intraoperative events; the children's, parents', and dentists' perceptions of sedation and stress; the occurrence of adverse events during and after sedatives administration; and the economic analysis of the three sedative regimes.

The primary hypothesis is that the combination of ketamine and midazolam, administered intranasally, is more efficacious when compared to the same combination or midazolam only administered orally as measured by the behavior of uncooperative children.

Methods/Design

Ethical considerations

Ethical approval was granted by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Goiás (UFG), Brazil (protocol #857.066, November 12, 2014). This study is registered in the Clinical Trials database (www.clinicaltrials.gov, NCT02447289), and informed consent will be sought from the parents of the children. The process of

obtaining informed consent shall consist of the reading aloud of consent by a research participant sitting next to at least one of the child's parents; after reading the consent form, the researcher will encourage the parent to ask remaining questions; when the parent feels able to make a decision (in the same or in another session), s/he will be asked about the decision to participate. As there are data that will be collected from parents and dentists, they will also be invited to participate, and if in agreement, they will sign a specific consent form. Participants can withdraw from the study at any time, and withdrawal from the study will not affect their dental care in the dental school. The children who participate in the study that present more dental treatment needs or those whose parents refuse to participate in the study will also be treated in the dental school. All collected data (questionnaire answers, scales, digital videos, saliva, etc.) involving children, parents and dentists will be kept confidential by the team, which will adopt password-encrypted access to databases and the use of code instead of the participant's name.

Study design and setting

This study is a three-armed triple-blind RCT with parallel design performed at the UFG dental school in the dental sedation center *Núcleo de Estudos em Sedação Odontológica* (NESO) (translation: Study Center in Dental Sedation). NESO is the only public outpatient dental sedation center available in central Brazil and is comprised of a multidisciplinary team that provides dental sedation for referred people, mostly children. NESO follows sedative routines recommended by international guidelines [18]. Each member of the research team is trained to perform a different role in childcare under sedation, and the team consists of pediatric

dentists, a pediatrician, an anesthesiologist, a psychologist, general dentists, and graduate and undergraduate students.

The development of this study is shown in a flow diagram (Figures 1 and 2) and will be carried out according to a timeline (Figure 3). This flow is detailed in the subsequent subheadings and is in agreement with the “Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials” (SPIRIT) Statement (Additional File 1) [19]. Members of the research team were trained for each step of the study.

A pilot study was performed in December 2014 to rehearse the recruitment, randomization, allocation, documentation, and sedation procedures, according to the already planned methods. In this phase, nine patients were recruited, and three received dental treatment with sedation; however, they will not be included in the group of participants of the final sample.

Participants and recruitment

Healthy pre-school children, referred for dental treatment under sedation at NESO due to uncooperative behavior requiring dental restorative procedures, will be assessed for the eligibility criteria in a recruitment appointment.

The inclusion criteria for the children are as follows: aged 2-6 years old with a physical status categorized as ASA I (healthy) or II (mild systemic disease) [20] and little risk of airway obstruction [20] (Mallampati I and II and tonsil hypertrophy occupying less than 50% of the oropharynx) [21], no medical history of neurological or cognitive alterations, absence of facial deformities, were born at term, do not use medications that may impair cognitive functions, and have at least two decayed teeth without pulp involvement, requiring dental restoration under local anesthesia and rubber dam.

The exclusion criterion is related to the child's favorable behavior in a dental restorative session without sedation conducted by the pediatric dentist assisted by other members of the research team. Therefore, if a child shows positive behavior (acceptance of treatment, willing to collaborate with the dentist and follow up on the dentist's recommendations) [22] or definitely positive behavior (interacts with the dentist, interested in the dental procedure and has a fun time) [22] in that session, s/he will be excluded from the study. This criterion was proposed to avoid inclusion of cooperative children in the sedation session, thereby introducing bias in the final results.

Randomization and blinding

One blinded researcher (LRC) will carry out the randomization using the online calculator (www.randomization.com) that will determine the intervention group for each participant, using blocks of 15 cases. An allocation concealment strategy is achieved with a specific code enclosed in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes to conceal the sequence until the intervention is assigned; numbers N1...N84 are written in the envelopes in advance, and the envelopes are opened sequentially, only after the participant's name is written on the appropriate envelope. All participants, as well as the researchers who analyze the measures throughout the data collection, will be blinded to the intervention group. Only the pediatrician (PSC) and the anesthesiologist (JSF) will be aware of the group allocation to be able to take urgent care in case of adverse events. The statistician will also be blinded during the analysis, and only after data collection is completed and the initial analyses are performed, the randomization code will be broken to input the group allocation.

Interventions

Children who are included in the study will be randomly assigned to one of the three comparison groups (Table 2). The administration of sedatives follows a strict sequence and time interval (Figure 4), and no supplemental nitrous oxide/oxygen will be used.

Table 2 should appear here

The sedative administration will be as follows:

1. The anesthesiologist will confirm the child's health status and fasting time; if there is any problem, the procedure will be re-scheduled and postponed for at least one week;
2. The child and a parent will be positioned in a dental chair in the sedative delivery room;
3. The administration of the sedative agent will be filmed with one action camera mounted on the anesthesiologist's head while an observer records the heart rate and oxygen saturation during administration;
4. The anesthesiologist will first administer the syrups (midazolam/ketamine, midazolam or placebo) per the oral route (Figure 4); if the child does not spontaneously accept the syrups, a mouth prop and active physical restraint by the parent will be used;
5. The anesthesiologist will administer the sedatives or placebo per the intranasal route (Figure 4), starting with ketamine dispensed in an insulin syringe and an atomizer (LMA MAD Nasal, Teleflex, United States) with a maximum dose of 0.5 mL per nares and followed by midazolam;

6. The child will be allocated to the intervention group (A, B or C) according to the previous randomization (Table 2).

Because the participants and research team other than the anesthesiologist and pediatrician are blinded to the intervention, the oral and intranasal placebos will be prepared as magistral formulations with the same characteristics as those of the active drug.

Medical and dental examination

The medical examination will be performed to confirm the health history and obtain vital signs at baseline. For the standard dental examination, a dentist will perform a dental prophylaxis procedure and intraoral examination, while another dentist or dental student records the dental needs in a specific form according to the recommendations from the World Health Organization [23]. During this procedure, non-pharmacological behavior management methods will be used as necessary. If the child is cooperative (positive or definitely positive behavior according to Frankl scale [22]), s/he will be scheduled for one dental session treatment without sedation; otherwise, s/he will go directly to a dental session treatment under sedation.

Dental session treatment with or without sedation

During the dental examination, the child may present positive or negative behavior. If positive, the child will be scheduled for a restorative dental treatment session without sedation to confirm the need for sedation. If the behavior is not positive, the child will be scheduled directly for pediatric dental sedation. Both restorative

treatment sessions will be as similar as possible and are detailed ahead. A pediatric dentist will perform one tooth restoration under local anesthesia and rubber dam. Non-pharmacological behavior management methods will be used as necessary. The procedures for data collection will be carried out according to the following steps:

Saliva sample collection

Saliva samples will be collected from the child, pediatric dentist, and parent at the following times:

1. Just upon arrival at the dental school;
2. *For the sedation session only, 25 minutes after the administration of the last sedative from the child only;*
3. Twenty-five minutes after local anesthesia;
4. Twenty-five minutes after the end of the procedure.

The collection time is 25 minutes after the stressful stimulus because of the time required for the cortisol level to reach its peak in the saliva [24].

The collection of saliva samples will be conducted using Salivette tubes (*Sarstedt Inc., Nümbrecht, Alemanha*) with gloved hands. A cotton roll will be placed in the child's mouth for a period of 1 to 2 minutes, until it is soaked with saliva.

Then, the cotton will be returned to the tube and centrifuged. The saliva sample will then be kept frozen until the analysis procedure.

Memory assessment

1. Before starting the dental procedure, two pictures will be shown to the child through a tablet with an interval of 4 minutes. The child must verbally identify the image. If s/he does not identify the image or cannot name the item displayed, the researcher will speak the name and ask the child to repeat it (Phase 1 – Encoding phase);
2. *For the sedation session only, the two different figures will be shown one and five minutes after the administration of the last sedative (minute 13);*
3. Immediately before the dental prophylaxis procedure, the dentist will show an animal toy for the child and ask s/he to verbally identify it ("There is a bug here in your tooth. Do you know what it looks like? This here. What is this?").
4. Immediately before discharge, the dentist will ask the child to speak the names of all of the items in Phase 1 (recall task) and identify the pictures presented in the encoding phase among 4 figures - 2 target and 2 distractors pictures (recognition task). Similarly, the child will be asked which animal toy was shown before the dental prophylaxis procedure (Phase 2 - recognition and recall tasks).

The times of the presentation of the pictures in this three-stages procedure (encoding, retention interval and test phase) [15] were chosen based on another study in pediatric dentistry [25].

Dental restorative procedure

1. One parent will sit in the dental chair with the child's legs supported on his/her lap;
2. The dental team will consist of the pediatric dentist and a dental assistant; *in the sedation session, there will be a third person that is trained to monitor the child, called the "observer"*;
3. Video recording: an action camera will be positioned at the head of the operator to record the child's face and body up until the anesthetic procedure, and another camera mounted on a tripod will record the whole scenario during the entire dental appointment;
4. The pediatric dentist will perform the dental prophylaxis procedure at low speed in a front tooth without caries. This procedure is proposed as a baseline, not painful dental stimulus, for the comparison of the occurrence and intensity of pain during dental treatment;
5. The dentist will execute the anesthetic procedure (topic and infiltrative);
6. The dentist will perform the dental restorative procedure with composite or glass ionomer cement in one molar tooth after preparing the tooth with a high speed handpiece, removing the caries using excavators and under rubber dam isolation;
7. At the end of the session, the dentist and the dental assistant will assess the child's behavior according to the Frankl scale [22].

The pediatric dentists are trained in the application of the Frankl scale [22], which classifies the child's behavior as follows: (1) Definitely negative - refusal of treatment; intense crying, fear, or any other evidence of extreme negativism; (2) Negative - reluctance to accept treatment; lack of cooperation; any negative attitude

not pronounced; (3) Positive – acceptance of treatment; willingness to cooperate with the dentist despite some caution; followed instructions from the dentist; (4)

Definitely positive - good behavior toward the dentist; interested in dental procedures; had fun with the situation.

The unsedated child will be scheduled for the next phase of research (treatment under sedation) if s/he presents negative or definitely negative behavior according to the Frankl scale [22]. In this case, the child's parent will receive pre-operative guidelines, which include fasting instructions. On the other hand, if the unsedated child displays positive or definitely positive behavior, s/he will be referred for dental care using non-pharmacological approaches in the dental school.

Dental treatment will be aborted if the child presents definitely negative behavior anytime during a given session. Additionally, if any adverse event happens, the dental treatment session will be interrupted or aborted, depending on the seriousness of the episode [16].

After the conclusion of the dental restoration in the sedated child, the observer will take the child and his/her parent to the post-anesthetic recovery room, where the parent and dentist will independently answer questions about their perception of the sedation success, the child's pain during the procedure, and their own stress during the procedure by answering three questions through a VAS of 10 cm long: 1. How do you assess the child sedation? 2. How much stress did you feel during treatment? 3. How much pain do you think the child felt during treatment?

The child/parent will be discharged after fulfilling the recommended criteria [18].

Postoperative assessments

Twenty-four hours after the dental restoration under sedation, a member of the research team will call the child's parent to obtain information on adverse events and memory. Mothers are asked to answer the following questions: 1. Do you think your son/daughter remember the performed interventions? Why? 2. Did your son/daughter say something regarding the performed interventions? If yes, what? These answers will help to identify the sedative's ability to cause amnesia.

Intra- and post-operative adverse events will be registered as recommended by the World SIVA International Sedation Task Force as minimal, minor and sentinel risks [16]. The event report tool also allows for the registration of the interventions performed to treat the adverse events, the outcome of the adverse events and, finally, the assignment of an overall severity for the sedation encounter.

One week after the dental restoration under sedation, children older than 3 years will be asked about their perceptions of the dental sedation, by means of a semi-structured interview. The researchers will conduct this interview through an illustrated history called "Peppa goes to the dentist". In each history scenario, the child will be asked questions related to his/her perceptions of previous dental visits such as, "Did you go to the dentist? How do you feel waiting for the dentist? How do you feel when you sit in a dental chair? Did you drink any syrup in the dentist? How do you feel after drinking this syrup? Did the dentist touch your mouth?". The interviews are video recorded. After the interviews, they are transcribed verbatim and analyzed by content analysis using the software NVivo (QSR International Pty Ltd, Australia).

Saliva analysis

After collecting the saliva samples, the tubes will be centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes at the Immunohistochemistry and Analysis of Saliva Laboratory. Laboratory analysis to measure cortisol in saliva samples will be performed using an Enzyme Immunoassay Kit (Kit Salimetrics, LLC, USA) for salivary cortisol, following the information that came with the same kit. A photometer reader (Perlong; DNM - 9602 Microplate Reader, CA, USA) at an absorbance of 450 nm will be used for analysis of the cortisol values obtained. Cortisol level is determined in accordance with standard curves prepared according to the manufacturer (Kit Salimetrics, LLC, USA), with a detection limit of 3000 µg/dL a 0.012 µg/dL.

Analyses of the video records

At the Qualitative Research Laboratory, observers (dental undergraduate students) blinded to the intervention will be trained and calibrated to assess children's behavior in the video files, according to the OSUBRS [13] score, using the software The Observer XT (Noldus, The Netherlands), and the FLACC [14].

OSUBRS scores are 1 for quiet behavior, 2 for crying without movement, 3 for movement without crying and 4 for struggling. Observers will continuously assign OSUBRS scores while watching the videos of the dental treatment during the length of the procedure. The software calculates the percentage for each score in a given session.

Pain during administration of sedation and local anesthesia will be assessed in videos by the FLACC, which has five categories (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) that are scored from 0 to 2 and result in a total score of 10 [14]. Children will be

observed for the whole period of each phase of the administration of sedatives as well as during the administration of the dental local anesthetic (local puncture for infiltrative anesthesia, injection of anesthetic, and after removal of the carpule syringe), and a score for each category will be assigned. In addition, for comparison with potentially not painful procedures, videos will be assessed for two other specific periods: the start of the dental treatment and during the prophylaxis procedure in a sound deciduous tooth.

One trained and calibrated observer will analyze each video. The same observer will review one in five videos again after two weeks to evaluate the intra-observer agreement.

Economic Analysis

The purpose of this analysis is to conduct a cost-effectiveness analysis comparing the sedation regimes for children during dental procedures, from the perspective of the Brazil's public health system. The primary outcome will be the child's behavior and adverse events during and after sedative administration. The pre-operative procedures are inherent to all regimes, and their costs will not be evaluated. The direct medical costs will be taken into consideration. A decision tree will be developed using MS Excel (Microsoft, US) to estimate the costs and benefits associated with the techniques. An incremental cost-effectiveness ratio (ICER) will be carried out to classify the different strategies [17, 26].

Outcome measures

The experimental, comparison and control groups will be compared regarding one primary and several secondary outcomes. The main outcome is the success of the sedation assessed according to the OSUBRS scale (dichotomous variable, yes or no). The dental sedation session is considered successful if the child's behavior remains quiet (OSUBRS score 1) for over 60% of the session length of time since the restorative treatment has been completed.

The secondary outcomes are as follows:

1. Sedative administration acceptance: This outcome will be assessed according to the child's behavior and pain. An OSUBRS score of 1 (quiet) for over 60% of the administration duration represents a good acceptance (dichotomous variable, yes or no). The presence or absence of pain and the pain intensity are determined with the FLACC.
2. Memory of intraoperative events: Amnesia is desirable and means that children do not recall the figures/events after sedative administration (dichotomous variable, yes or no), on the same day, 24 hours or one week later.
3. Salivary cortisol levels: Children's, parents' and dentists' stress will be evaluated by salivary cortisol levels, which are determined by the enzyme-linked immunosorbent assay test as described elsewhere [27] (continuous variable).
4. Adverse events: Intra- and post-operative adverse events will be assessed through the World SIVA Tool and categorized as minor, sentinel and major [16] but analyzed as yes/no for the purpose of this study.

5. Pain during treatment: The presence or absence of pain and its intensity will be assessed through the FLACC [14].
6. Caregivers' and dentists' perceptions of sedation: The perceptions in the sedative groups will be compared according to the answers in the VAS (continuous variable).
7. Child's perception of dental sedation: This will be assessed through content analysis of the transcripts of a semi-structured qualitative interview.
8. Cost analysis: The cost of each sedation protocol according to the methodology used will be analyzed and compared across groups.

Statistical analyses

Sample size planning

The estimated sample size was calculated based on the primary outcome (child behavior during sedation). In the study by Moreira et al. (2013) [9], we found behavior scores (measured using the OSUBRS scale) associated with the oral administration of midazolam/ketamine (mean 8.6; standard deviation 4.1) and midazolam (14.0; 3.8) and no sedative agent (12.5; 5.2). Based on these values, 23 cases per group would be required to obtain a power of 80% at the 5% level.

A blinded researcher ran the interim analysis in April 2016, including the first 30 cases, to confirm the sample size according to the particularities of this study. The percentages of successful sedation observed in the three groups were 20.0%, 30.0% and 60.0%. Considering the two extremes (20.0% and 60.0%), a total of 84 children, or 28 children per group, are needed to fit the criteria for a two-sided significance

level of 5% and power of 80%, as calculated by the Fleiss with continuity correction method in the OpenEpi version 3.

The data needed to analyze the main outcome “successful sedation” is collected soon after the randomization of the participant, which avoids the problems of loss to follow-up. Similarly, the secondary variables “sedative administration acceptance”, “memory of intraoperative events on the same day”, “salivary cortisol levels”, “intraoperative adverse events”, “pain during treatment”, “caregivers’ and dentists’ perceptions of sedation” and “cost-analysis” are collected in the same visit. If the caregiver decides to withdraw consent in this same visit and so incomplete data are obtained for the abovementioned variables, the loss will be documented and the participant replaced to reach the final sample of 84.

The collection of data allowing the analysis of the secondary outcomes “memory of intraoperative events 24 hours or one week later”, “post-operative adverse events” and “child’s perception of dental sedation” need the compliance of the child and caregiver during the follow-up assessments. The participants will be encouraged to continue in the trial through the attentive attitudes of the committed research team (e.g. phone calls and messages), reimbursement of their research expenses (travel, food etc.) and by emphasizing their awareness of the importance of the investigation. Nevertheless, if they do not complete all secondary measurements, they will not be replaced and their outcomes will be used in an intention-to treat analyses.

Data analyses

The intervention will be concealed until after the statistical analysis has been concluded. Descriptive statistics will be provided, overall and by study group.

Additionally, bivariate analyses will be performed using statistical software IBM

SPSS 24.0 (IBM Corporation, NY, USA) and Prism software (GraphPad Prism 6; GraphPad Software, CA, USA), with a significance level of 5%. Each outcome, primary or secondary, will be considered a dependent variable for distinct statistical bivariate analyses that will be performed separately, as detailed below and in Table 3. The independent variables will be: age, sex, dental history, child caries index, length of visit with sedation and use of protective stabilization during dental sedation, among others.

The chi-square test will verify the success of sedation (primary outcome) comparing the three groups. For the analysis of secondary outcomes, statistical analysis of the variables that need follow-up assessments will be carried out according to the intention-to-treat principle, as explained before. For the continuous variables, the Kolmogorov-Smirnov test will be used to analyze the normality data, and then we will run the ANOVA or Kruskal Wallis tests.

Table 3 should appear here

Discussion

The conception of this protocol was based on the following two main goals: to determine a suitable sedative regime for young children undergoing dental treatment and to minimize the biases that have been identified in this type of study, such as lack of a baseline measurement of child's anxiety and the use of supplemental nitrous oxide [8]. Additionally, we attempted to control for the type of dental procedure to be performed and limit the children's age range, among other variables. In addition, we will scrutinize the sedation success according to multiple variables and not only the children's behavior, occurrence of adverse events or completion of the dental treatment. These major points deserve further discussion henceforward.

The goal of the dental sedation for children 1-6 years old is often to complete the treatment [8], but our interest is to accomplish the procedure in the most comfortable way [28]. This explains why we have chosen several outcomes to assess the success of the dental sedation. We had to select one primary outcome that follows the majority of the RCTs on this topic, namely, child behavior. However, we had to propose a new way to assess successful child behavior in an attempt to translate the results of this protocol to a better practice and understanding of the conscious sedation outcomes. Therefore, we chose a valid measure, OSUBRS, in which values are obtained using specific software that allows for the calculation of the percentage of time that a child had a determined behavior. Therefore, we considered that completion of the restorative dental treatment (one tooth) with the child remaining quiet for more than 60% of the duration of the session would represent a satisfactory outcome because they are young, in the pre-operational stage [29], and might not be able to cooperate for the whole session even if sedated. There are studies [8] that determine that sedation is successful if it is possible to complete the treatment, regardless of the children's physical restraint, crying and struggling.

We also included the occurrence of pain during the drug administration and the dental sedation because the ability to effectively control pain is a crucial aspect of pediatric dentistry. Additionally, we cannot consider a sedative regime successful if it is related to worrisome adverse events, which should be systematically assessed [16].

In addition, if we consider that conscious sedation may not be successful in pediatric dentistry, we need to know if children will remember if they cry/move/struggle during the dental sedation to prevent the induction of trauma. Our research team has

developed a systematic review regarding the memory effects of sedative drugs in children [30]; scientific evidence regarding this issue is necessary.

We have already found in a crossover trial (oral midazolam versus placebo, n=18) that a child's physiological stress response during a sedation appointment, as assessed by salivary cortisol, is not associated with the child's behavior [27]. Thus, in this RCT, we have planned to verify the cortisol levels in a different study design – parallel, larger sample size, midazolam-ketamine combination, and oral versus intranasal route. In a crossover design, it is alleged that the second treatment phase depends on the success of the first treatment period [8].

Another point to be assessed in a potentially successful sedation is the perspective of the people involved – child, parent and dentist. “Outcome variables need to be more patient centered” [8]. Therefore, we are investigating the perceptions of the child on the dental sedation session one week later as well as the views from the parent that stayed with the child during the procedure and the pediatric dentist who conducted the procedure (quantitative approach). In a qualitative approach, we have already identified that mothers from children sedated for dental treatment self-report stress related to the procedure but are satisfied with this pharmacological method of behavior management [31]. Nevertheless, we have not found an RCT on pediatric dental sedation that examines the children's view of the procedure.

The other secondary outcome that will allow for a comparison between groups is the sedation costs. Sedation costs are very important to be analyzed, especially considering public health policies, and have not received enough attention in pediatric dentistry. In the pediatric ophthalmology field, for example, a cost-effectiveness analysis of clinic-based chloral hydrate sedation versus general anesthesia demonstrated significant savings with sedation but with slightly fewer procedures completed [32]. A systematic

review updated in 2015 [33] found no eligible study to compare the morbidity and cost of general anesthesia and sedation for dental treatment in children younger than 18 years.

To participate in this study, children have to present a negative/definitely negative behavior [22] during the dental examination or in a preliminary session in which restorative treatment is performed without sedation. The rationale for this is to avoid including children with positive behavior that were referred for dental treatment under sedation by a dentist that was not able to guide the children's behavior properly. However, as included children have negative behavior and early childhood caries and many of them require numerous dental procedures, general anesthesia, not sedation, may be the best indication for them. Therefore, one limitation of the present RCT protocol is that we are, in some ways, pushing the limits of sedation indication, although we have restricted the age group.

The experimental group will receive a combination of ketamine and midazolam intranasally administered. In fact, intranasal administration using ketamine combined with midazolam has demonstrated a high success rate for child behavior management during dental treatment [11]. However, that study had a crossover design, and the use of an atomizer is not reported, which may interfere with the effect of the sedatives. Additionally, the proposal to first administer ketamine to potentially provide analgesia and minimize the pain associated with intranasal midazolam is innovative, as the analgesic effect of intranasal ketamine begins as early as three minutes after administration [34]. We chose oral administration of midazolam alone for the control group because it has been shown to improve children's behavior compared to placebo, according to five heterogeneous studies included in a systematic review, which is the best evidence for a pediatric dental sedation drug, although weak [8].

Blinding is another crucial point for assessing sedation outcomes [8], and we were able to mask the patient/parent, the dental team and the observers to the intervention groups. To achieve that, we have to provide placebos for the sedative route of administration (intranasal and oral) so that all children receive some substance through the nose and mouth. Furthermore, we planned the same sequence of administration for all groups. Additionally, we will videotape the administration of the drugs and the entire dental procedure so that trained and calibrated observers who are not in the dental sedation office can assess the primary outcome. As far as we know, this rigorous masking has not been consistently provided in other RCTs on pediatric dental sedation [8, 35-37]. The video recording of the sedative administration and dental procedures is also original. We propose an action camera adapted for the operator's head to allow for a close view of the facial expressions of the children, and then, a valid pain assessment through the FLACC [14, 38, 39], which is validated for use with Brazilian children [14].

All in all, this study protocol has strengths that will allow for better analysis of pediatric dental sedation, with a potential impact on health practice and public and private service. Because there is no new medication for sedation in the pipeline, efforts to define a best possible route of administration and combination of drugs is a real need. In addition, the amount of stimuli in the pediatric dental setting makes it a special challenge. This study emphasizes a new and promising protocol in pediatric dentistry combining a feasible route (intranasal) and synergistic drugs.

Trial status

This RCT began in June 2015 and the process of recruitment is still ongoing.

List of abbreviations

ASA: American Society of Anesthesiologists; FO: Faculdade de Odontologia; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Assessment Tool; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; NASO: the short form to denominate this investigation (derived from “intranasal”); NESO: Núcleo de Estudos em Sedação Odontológica; OSUBRS: Ohio State University Behavioral Rating Scale; RCT: Randomized controlled trial(s); SPIRIT: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; UFG: Universidade Federal de Goiás; VAS: Visual Analogue Scale.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Ethical approval was granted by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Goiás (UFG), Brazil (protocol #857.066, November 12, 2014), and informed consent will be sought from the parents of the children.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets generated by the current study protocol will be available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

Three Brazilian funding agencies have provided scholarships for professors and graduate students to do research, including the one reported herein: the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil), the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and the State of Goiás Research Foundation (FAPEG, Brazil). Moreover, this specific project received two grants from the CNPq: the first, for the acquisition of material and temporarily hiring of a research assistant for the development of the study (449950/2014-0); the second, a research individual scholarship to LRC (305315/2015-3). These funding agencies did not interfere in any stage of the preparation of this protocol and this manuscript.

Authors' contributions

HSG contributed to the overall conceptualization of the study and study design with focus on the stress outcome, and drafted this manuscript; ARM helped with the pain assessment design and drafted this manuscript; KAV contributed to the design of this study focusing on the memory outcome, and critically revised this manuscript; ACB contributed to the conceptualization of the study and study design and revised the manuscript during its preparation; PSC responsible for the study conceptualization and design, and critically revised the manuscript; AD helped with the study conception, the pain assessment design and statistical plan, and critically revised the manuscript; GCMM helped with the overall conceptualization of the study, focusing on the participants' and dentists' perspective outcome, and critically revised the manuscript; JSF helped with the study design mainly the intervention groups and the behavior assessment outcome, and critically revised the manuscript; LACV helped with the study design for the economic analysis and critically revised the manuscript; PCF helped with the overall conceptualization of the study and critically revised the manuscript; MTH provided a substantial contribution to the study design and critically edited and revised the final draft of this manuscript; LRC conceived the study, established the statistical planning, markedly revised the manuscript and coordinates the research team. All authors read and approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments

We thank Anna Alice Anabuki, Kárita Cristina Silva, Mônica Maia Moterante, Nayara Rúbia de Araújo, Vinícius Braudes Martins Rodrigues and Vitória Oliveira Magalhães for helping with the study development.

Authors' information

HSG, ARM, AD, GCMM, LACV, MTH and LRC are certified pediatric dentists and deeply know the child behaviour management topic. PSC is pediatrician with knowledge on outpatient sedation. JSF is anesthesiologist. HSG and ACB have expertise on salivary cortisol analysis. KAV have done a systematic review on memory related to sedation in health procedures. HSG, ACB, PSC, MTH and LRC have conducted RCTs before. AD, PCF and LRC have skills on statistical analyses. PSC, MTH and LRC are members of the International Committee for the Advancement of Procedural Sedation (ICAPS - <http://proceduralsedation.org>).

References

1. Arnrup K, Broberg AG, Berggren U, Bodin L. Temperamental reactivity and negative emotionality in uncooperative children referred to specialized paediatric dentistry compared to children in ordinary dental care. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(6):419-29.
2. Klaassen MA, Veerkamp JS, Hoogstraten J. Dental fear, communication, and behavioural management problems in children referred for dental problems. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(6):469-77.

3. Taskinen H, Kankaala T, Rajavaara P, Pesonen P, Laitala ML, Anttonen V. Self-reported causes for referral to dental treatment under general anaesthesia (DGA): a cross-sectional survey. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2014;15(2):105-12.
4. Elledge R, Alexopoulos E, Hosey MT. Short communication: dental anxiety levels and outcomes of care: a preliminary report on experiences of a sedation assessment clinic. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2007;8(4):211-4.
5. Boyle CA, Newton T, Milgrom P. Who is referred for sedation for dentistry and why? *Br Dent J*. 2009;206(6):E12; discussion 322-3.
6. Olley RC, Hosey MT, Renton T, Gallagher J. Why are children still having preventable extractions under general anaesthetic? A service evaluation of the views of parents of a high caries risk group of children. *Br Dent J*. 2011; 2010(8): 1-8.
7. American Academy on Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee-Behavior Management Subcommittee. Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient. *Pediatr Dent*. 2015-2016;37(6):180-93.
http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/g_behavguide.pdf.
8. Lourenco-Matharu L, Ashley PF, Furness S. Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD003877.
9. Moreira TA, Costa PS, Costa LR, Jesus-Franca CM, Antunes DE, Gomes HS, et al. Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(3):207-15.
10. Wolfe TR, Braude DA. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics*. 2010;126(3):532-7.

11. Bahetwar SK, Pandey RK, Saksena AK, Chandra G. A comparative evaluation of intranasal midazolam, ketamine and their combination for sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a triple blind randomized crossover trial. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;35(4):415-20.
12. Buosenso D, Barone G, Valentini P, Pierri F, Riccardi R, Chiaretti A. Utility of intranasal ketamine and midazolam to perform gastric aspirates in children: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *BMC Pediatr.* 2014;5(14):67.
13. Lochary ME, Wilson S, Griffen AL, Coury DL. Temperament as a predictor of behavior for conscious sedation in dentistry. *Pediatric Dent.* 1993;15(5):348-52.
14. Silva FC, Thuler LC. Cross-cultural adaptation and translation of two pain assessment tools in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84(4):344-349.
15. Ghoneim MM. Drugs and human memory (part 1): Clinical, theoretical, and methodologic issues. *Anesthesiology.* 2004;100(4):987-1002.
16. Mason KP, Green SM, Piacevoli Q, Internacional Sedation Task Force. Adverse event reporting tool to standardize the reporting and tracking of adverse events during procedural sedation: a consensus document from the World SIVA Internacional Sedation Task Force. *Br J Anaesth.* 2012;108(1):13-20.
17. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
18. American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatr Dent.* 2015-2016-

- 16;37(6):211-27. Available in:
http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/g_sedation.pdf. Accessed on:
May 25, 2016.
19. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013; 158:200-207.
20. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. Available in: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed on: May 25, 2016.
21. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraska B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32(4): 429-34.
22. Frankl S, Shiere F, Fogels H. Should the parent remain with the child in the dental operator. *J Dent Child.* 1962;29:150-163.
23. WHO. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 5 ed. Geneva: World Health Organization; 2013.
24. Ali N, Pruessner JC. The salivary alpha amylase over cortisol ratio as a marker to assess dysregulations of the stress systems. *Physiol Behav.* 2012;106(1):65-72.
25. Singh C, Pandey RK, Saksena AK, Chandra G. A comparative evaluation of analgo-sedative effects of oral dexmedetomidine and ketamine: A triple-blind, randomized study. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(12):1252-9.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão

- do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
27. Gomes HS, Correa-Faria P, Silva TA, Paiva SM, Costa PS, Batista AC, et al. Oral midazolam reduces cortisol levels during local anaesthesia in children: a randomised controlled trial. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1-9.
28. Leroy PL, Costa LR, Emmanouil D, van Beukering A, Franck LS. Beyond the drugs: nonpharmacologic strategies to optimize procedural care in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29 Suppl 1:S1-S13.
29. Feigal RJ. Guiding and managing the child dental patient: a fresh look at old pedagogy. *J Dent Educ.* 2001;65:1369-77.
30. Viana KA, Daher A, Maia LC, Costa PS, Martins CC, Paiva SM, et al. Memory effects of sedative drugs in children and adolescents-protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2016;5(1):34.
31. Lima ARA, Medeiros M, Costa LR. Mothers' perception about pediatric dental sedation as an alternative to dental general anesthesia. *RGO, Rev. Gauch. Odontol.* 2015;63(2):153-60.
32. Burnett HF, Lambley R, West SK, Ungar WJ, Mireskandari K. Cost-effectiveness analysis of clinic-based choral hydrate sedation versus general anaesthesia for paediatric ophthalmological procedures. *Br J Ophthalmol* 2015;99(11):1565-70.
33. Ashley PF, Williams CE, Moles DR, Parry J. Sedation versus general anaesthesia for provision of dental treatment to patients younger 18 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD006334.

34. Johansson J, Sjoberg J, Nordgren M, Sandstrom E, Sjoberg F, Zettterstrom H. Prehospital analgesia using nasal administration of S-ketamine--a case series. *Scand J Trauma resusc Emerg Med.* 2013;14(21):38.
35. Shanmugaavel AK, Asokan S, Baby JJ, Priya G, Gnana Devi J. Comparison of behavior and dental anxiety during intranasal and sublingual midazolam sedation - a randomized controlled trial. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(1):81-7.
36. Sunbul N, Delvi MB, Zahrani TA, Salama F. Buccal versus intranasal midazolam sedation for pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 2014;36(7):483-8.
37. Tyagi P, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam in the dental treatment of children. *J Clin Pediatr Dent.* 2013;37(3):301-5
38. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997; 23(3):293-297.
39. Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Babl FE. Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? *Pain.* 2015; 156(11):2132-2151.

Table legends

Table 1 Definitions of the multiple outcomes included in this study protocol

Table 2 Interventions according to groups

Table 3 Outcome variables and statistical tests

Figure legends

Figure 1 Flow diagram of the NASO study protocol

Figure 2 A closer view of the children's participation flow in the NASO study protocol

Figure 3 Schedule of the enrollment, interventions and assessments

Figure 4 Sequence of sedative administration

Additional file

Additional file 1: SPIRIT 2013 checklist for the NASO study protocol

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho(a) é convidado(a) a participar da pesquisa “**Eficácia, segurança e custo-efetividade da sedação intranasal com Cetamina e Midazolam em odontopediatria: ensaio clínico randomizado**”, realizada no Núcleo de Estudo em Sedação Odontológica (NESO) da Faculdade de Odontologia da UFG. Meu nome é _____, e faço parte da equipe de pesquisa. Após ler este termo com atenção, ser esclarecida(o) sobre suas informações, ter retirado todas as suas dúvidas, e caso aceite que seu(a) filho(a) faça parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias, sendo que uma será para você e a outra para os pesquisadores. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você pode me procurar pelo telefone _____ ou a Profa. Luciane Costa pelo telefone 8101-0438 (inclusive com ligações a cobrar). Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFG pelo telefone (62) 3521-1215.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Pesquisadora Responsável: Profa. Dra. Luciane R. R. S. Costa (odontopediatra).

Demais pesquisadores: Paulo Sérgio Sucasas da Costa (médico pediatra), Aline Carvalho Batista (cirurgiã-dentista), Anelise Daher Vaz Castro (odontopediatra), Mara Rúbia de Camargo Alves Orsini (psicóloga), Liliani Aires Cândido Vieira (odontopediatra), Geovanna de Castro Morais Machado (odontopediatra), Heloísa Sousa Gomes (cirurgiã-dentista), Daniella Miranda (psicóloga), Larissa da Silva Moura (odontopediatra), Karolline Alves Viana (cirurgiã-dentista), Joji Sado Filho (médico residente em Anestesiologia), Mônica Maia Moterane (Aluna do curso de graduação em Odontologia), Nayara Rúbia de Araújo (Aluna do curso de graduação em Medicina), Jordana Guedes de Amorim Mendonça ((Aluna do curso de graduação em Odontologia).

Crianças de até 6 anos de idade podem não deixar tratar os dentes por terem medo ou ansiedade e por não entender que o tratamento é preciso. O objetivo deste trabalho é tentar descobrir um bom remédio para acalmar essas crianças.

Caso você aceite participar da pesquisa, uma dentista de criança irá limpar e examinar os dentes do seu(a) filho(a) e um médico vai ver como está a saúde dele(a). Em outro dia, um dente com cárie será tratado com anestesia, sem usar remédio para acalmar. A dentista vai acalmar a criança de outras maneiras, conversando, cantando e distraíndo seu filho(a). Se ele(a) deixar tratar os dentes, o resto do tratamento será feito sem precisar tomar remédio. Se ele (a) não deixar tratar, será marcado(a) para tratar outro dente com cárie, depois de tomar um remédio para acalmar. Os remédios serão dados pela boca ou pelo nariz, sendo que o médico é quem vai decidir sobre isso. Todos os remédios já foram testados antes e são seguros quando usados corretamente. Durante o tratamento, seu(sua) filho(a) será filmado(a) para que possamos depois, com calma, avaliar como ele(a) se comportou. As imagens dele(a) só serão usadas para apresentação em aulas ou congressos se você concordar.

Para ver se seu filho(a) sentiu dor durante o atendimento vamos observar o rosto dele(a). Será feito um teste antes do tratamento em que ele(a) terá que por a mão em água gelada e depois em água morna, para vermos como ficará o rosto dele(a). Algumas vezes, será recolhida a saliva de seu(a) filho(a) para ver se ele(a) está estressado(a). Algumas figuras e brinquedos vão ser mostrados para seu(a) filho(a) antes do tratamento, para ver se depois ele(a) se lembra quais eram. Vamos te telefonar no dia seguinte para saber se seu(a) filho(a) falou alguma coisa sobre o tratamento ou se ele(a) teve problemas depois que foi para casa. A conversa por telefone será gravada. Uma semana depois, vamos pedir que seu(a) filho(a) faça um desenho para contar o que ele achou do tratamento.

O batimento do coração e a respiração do seu (sua) filho(a) serão observados a todo momento. Problemas depois de tomar o remédio para acalmar quase não acontecem, mas pode ser que seu filho(a) fique enjoado ou vomite, ou fique agitado ou delirando. Ele(a) pode ter dificuldade de respirar, tossir, ter alergia ao remédio ou dormir demais. Pode ainda ter queda de pressão, parada cardíaca, alteração na batida do coração, ou ficar muito sedado e não responder quando falamos com ele. Os médicos estarão preparados para atender seu(sua) filho(a), caso aconteça um desses problemas, porém eles são muito raros. Pode ser que algumas horas depois do atendimento, em casa, seu(sua) filho(a) também fique agitado, tenha náusea, vômitos, tonturas, mal-estar, dificuldade de respirar ou muito sono. Se alguma coisa acontecer, você poderá ligar para os telefones acima, para te falarmos o que fazer para seu(sua) filho(a) melhorar.

Você não receberá dinheiro para despesas com transporte ou alimentação, a não ser que você realmente precise. Se você não quiser que seu(a) filho(a) faça o

tratamento, nada acontecerá a vocês. Se você achar que alguma coisa ruim aconteceu ao seu(a) filho(a) por causa da pesquisa, você poderá pedir uma indenização. Sempre que precisar, poderá tirar suas dúvidas com a pesquisadora.

Os resultados desta pesquisa poderão ajudar, no futuro, outras crianças que também tenham medo de tratar de dentes e que vão precisar tomar remédio para ficarem calmas.

Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa
Pesquisadora responsável

CONSENTIMENTO DO USO DE IMAGENS DA CRIANÇA

Você autoriza a equipe da pesquisa a divulgar as imagens do seu(sua) filho(a), reproduzidas por meio de filmagem durante o tratamento odontológico, na forma de apresentações em aulas ou congressos científicos?

() sim Ass. do resp.: _____ () não Ass. do resp.: _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA CRIANÇA

Eu, _____, RG/CPF _____, responsável por _____, autorizo a participação de meu(minha) filho(a) no estudo **Eficácia, segurança e custo-efetividade da sedação intranasal com Cetamina e Midazolam em odontopediatria: ensaio clínico randomizado**. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelos pesquisadores sobre a pesquisa, sobre o que vai ser feito, os possíveis benefícios e riscos e sobre o ressarcimento decorrente da participação do meu(minha) filho(a). Foi-me garantido que posso desistir a qualquer momento sem que o tratamento do meu(minha) filho(a) seja interrompido.

Assinatura _____ do _____ Responsável:
_____ Goiânia, ____ / ____ / ____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do responsável do(a) participante.

Testemunhas:

APÊNDICE C



PROJETO
NASO

Triagem
número

T__

Data: ___/___/___

Primeiro nome da criança:

Primeiro nome do(a) acompanhante:

Relação com a criança: () Mãe () Pai () Outro.....

Checklist sobre condições da criança:

- Tem entre 2 e 6 anos
- Nasceu a termo (37-42 semanas)
- É saudável (ASA I) ou tem problema crônico controlado (ASA II)
- Tem Mallampati <2
- Tem hipertrofia de tonsilas ocupando <50% da orofaringe
- Não tem alterações neurológicas ou cognitivas
- Não tem alteração facial que impossibilite a avaliação de *facies* de dor
- Não usa medicamentos que possam comprometer as funções cognitivas
- Tem pelo menos dois dentes com cárie sem envolvimento pulpar, necessitando restauração dentária sob anestesia local e isolamento absoluto.
 - o *Em caso de dúvida, realizar radiografia*

Resultado da triagem:

- Apto** para a pesquisa (todos itens acima marcados) – encaminhar para TCLE
- Não apto** para a pesquisa – encaminhado para.....

Assinatura de quem realizou a triagem: _____

APÊNDICE D



PROJETO
NASO

Primeira consulta
Data: ___/___/___

Participante

Dados pessoais

Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/___ Sexo: F M
 Responsável: _____
 Endereço(s): _____
 Telefone(s): _____
 E-mail: _____

História odontológica

Queixa principal: _____

História da doença atual (presença de dor, outros sinais e sintomas, tempo de evolução etc.): _____

Dor (FPS-R): 0 2 4 6 8 10 Descrever: _____

Atendimento odontológico anterior? Não Sim. Se sim, onde: Serviço Público Serviço Privado

Que tipo de procedimento recebeu? _____

Já recebeu anestesia local odontológica? Não Sim – houve reação alérgica ou outro evento? Não Sim. Explicar: _____

Comportamento em atendimento odontológico anterior: _____

História médica

História de procedimento anestésico: Não Sim. Se sim, explicar: _____

Tem algum problema de saúde? Não Sim. Qual? _____

Está em tratamento médico? Não Sim. Por quê? _____

Está tomando medicamentos? Não Sim. Quais? Há quanto tempo? _____

*Acompanhante está fazendo uso de corticoide? Não Sim

Assinatura do responsável e data: _____

Exame Médico

Peso: _____ kg (Percentil: _____) Altura: _____ cm (Percentil: _____) IMC: _____ (Percentil: _____) ASA: I II

Condição sistêmica: _____

Avaliação de vias aéreas: Mallampati: _____ Hipertrofia de tonsilas: _____

Sinais vitais: FC: _____ bpm SpO₂: _____ % FR: _____ irpm PA: _____ mmHG (Percentil: _____)

Necessita de exame complementar? Não Sim. Qual? _____

Assinatura do médico que realizou o exame: _____

Exame Odontológico**ODONTOGRAMA**

	16	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	26
Coroa												

	46	85	84	83	82	81	71	72	73	74	75	36
Coroa												

Qual o dente e face escolhido para a consulta de intervenção sem sedação? _____

Qual o dente e face escolhido para a consulta de intervenção sob sedação? _____

Comportamento durante o exame odontológico (escala de Frankl): _____

Precisou de estabilização protetora: Não Sim

Qual?	Em qual momento?
<input type="checkbox"/> Abridor de boca	
<input type="checkbox"/> Manual (ativa)	
<input type="checkbox"/> Pacote (passiva)	

Assinatura do dentista que realizou o exame:

Assinatura do anotador:

Escala do padrão comportamental de Frankl (FRANKL et al., 1962)

Escore	Comportamento	Definição
1	Definitivamente negativo	Recusa de tratamento; chora com força, com medo ou qualquer outra evidência de extremo negativismo
2	Negativo	Reluta em aceitar o tratamento; não coopera; alguma atitude negativa mas não pronunciada
3	Positivo	Aceita o tratamento; vontade de colaborar com o dentista com certa cautela; segue as instruções do dentista
4	Definitivamente positivo	Relaciona-se bem com o dentista; interessado nos procedimentos odontológicos; diverte-se com a situação.

Códigos para condição da coroa de dentes deciduos

Código (coroa)	Condição/estado	Código (coroa)	Condição/estado
A	Hígido	G	Apresenta selante
B	Cariado	H	Apoio de ponte ou coroa
C	Restaurado, mas com cárie	K	Não erupcionado (Raiz não exposta)
D	Restaurado e sem cárie	T	Trauma (fratura)
E	Perdido devido à cárie	L	Dente excluído
F	Perdido por outras razões		

Códigos para condição da coroa de dentes PERMANENTES

Código (coroa)	Código (raiz)	Condição/estado	Código (coroa)	Código (raiz)	Condição/estado
0	0	Hígido	6	-	Apresenta selante
1	1	Cariado	7	7	Apoio de ponte ou coroa
2	2	Restaurado, mas com cárie	8	8	Não erupcionado (Raiz não exposta)
3	3	Restaurado e sem cárie	T	-	Trauma (fratura)
4	-	Perdido devido à cárie	9	9	Dente excluído
5	-	Perdido por outras razões			

(-) Não se aplica

APÊNDICE E



PROJETO
NASO

Intervenção SEM sedação

Data: ___/___/___

Participante

Recepção

Comportamento da criança (momento da entrada no consultório – escala de Frankl): _____

Nome do acompanhante: _____ Relação com o paciente: _____

Horário de início do tratamento: _____

Monitoramento intraoperatório

Horário	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
SpO ₂ (%)											
FC (bpm)											
Procedimento	Início do procedimento	Realização de profilaxia em dente anterior	Anestésico tópico	Punção anestésica	Injeção da solução anestésica	Após remoção da agulha	Uso de alta rotação	Uso da cureta	Inserção do material restaurador	Remoção do isolamento absoluto	Acabamento
Dor (0-10)											

Anestésico local - lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 Dose (tubetes e mg): _____

Tratamento odontológico executado: Dente: _____ Tipo de restauração (superfície): _____ Material restaurador: _____

Necessitou de contenção ativa ou passiva? Não Sim (nesse caso, abortar o tratamento e fazer, se necessário, restauração provisória)

Horário de término do tratamento: _____

Evolução

Comportamento geral segundo escala de Frankl (perguntar separadamente para dentista e auxiliar): Dentista: _____ Auxiliar: _____

Paciente contempla o critério de exclusão? (comportamento positivo ou definitivamente positivo – Frankl): Não Sim

Encaminhar a criança para: Consulta de intervenção com sedação Clínica infantil ou outro serviço de saúde

Assinaturas:

Operador:

Auxiliar:

Observador:

Escala do padrão comportamental de Frankl (FRANKL et al., 1962)

Escore	Comportamento	Definição
1	Definitivamente negativo	Recusa de tratamento; chora com força, com medo ou qualquer outra evidência de extremo negativismo
2	Negativo	Reluta em aceitar o tratamento; não coopera; alguma atitude negativa mas não pronunciada
3	Positivo	Aceita o tratamento; vontade de colaborar com o dentista com certa cautela; segue as instruções do dentista
4	Definitivamente positivo	Relaciona-se bem com o dentista; interessado nos procedimentos odontológicos; diverte-se com a situação.

APÊNDICE F



PROJETO
NASO

Intervenção COM sedação

Data: ___/___/___

Participante

N___

Recepção

Comportamento da criança (momento da entrada no consultório – escala de Frankl): _____

Nome do acompanhante: _____ Relação com o paciente: _____

Reavaliação médica

Atualização dos dados do exame clínico (condição sistêmica, vias aéreas, medicamentos): _____

Pausa alimentar: Horário da última ingesta (líquidos claros): _____ Horário da última ingesta (sólidos) _____

Peso: _____ Kg FC: _____ bpm SpO2: _____% FR: _____ irpm

Monitoramento intraoperatório (Monitorizar durante todo o tempo, mas anotar apenas nesses momentos específicos e, em caso de intercorrências, descrever abaixo)

Horário	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
SpO ₂ (%)											
FC (bpm)											
Procedimento	Administração medicamento VO	Administração 1º medicamento IN	Administração 2º medicamento IN	Início do procedimento	Realização de profilaxia em dente anterior	Anestésico tópico	Punção anestésica	Injeção da solução anestésica	Após remoção da agulha	Uso de alta rotação	Uso da cureta
Dor (0-10)											

Horário	:	:	:	
SpO ₂ (%)				
FC (bpm)				
Procedimento	Inserção do material restaurador	Remoção do isolamento absoluto	Acabamento	Intercorrências
Dor (0-10)				

Anestésico local - lidocaina a 2% com epinefrina 1:100.000 Dose (tubetes e mg): _____

Tratamento odontológico executado: Dente: _____ Tipo de restauração (superfície): _____ Material restaurador: _____

Necessitou de contenção ativa ou passiva? Não Sim (nesse caso, abortar o tratamento e fazer, se necessário, restauração provisória)

	<input type="checkbox"/> Abridor de boca	<input type="checkbox"/> Manual (ativa)	<input type="checkbox"/> Pacote (passiva)
Momento			

Comportamento geral segundo escala de Frankl (perguntar separadamente para dentista e auxiliar): Dentista: _____ Auxiliar: _____

Horário de término do tratamento odontológico: _____ Horário de alta: _____

Assinaturas:

Operador:

Auxiliar:

Observador:

Médico:

APÊNDICE G

AGENDAMENTO

DIA	HORÁRIO	OBS.

O QUE ESPERAR DA SEDAÇÃO

O paciente sedado não estará necessariamente, dormindo. A criança pode chorar e movimentar o corpo durante o atendimento.

O paciente não se lembrará do tratamento. **Em caso de criança, é importante que os pais elogiem seu comportamento após os atendimentos, ainda que ela tenha chorado ou se movimentado.** Isso favorecerá sua conduta para as próximas consultas.

RECOMENDAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

Se o paciente estiver tomando qualquer medicamento, mesmo que seja natural ou homeopático, o médico deve ser avisado.

Quaisquer alterações na saúde do paciente, como nariz escorrendo, febre, tosse, dor de garganta ou ouvido, deverão ser informadas, pois podem impedir a realização do procedimento.

O paciente não deve se alimentar com refeições pesadas na noite anterior à sedação. Evitar alimentos gordurosos e frituras na véspera.

Para evitar um maior risco de “reações” no momento da **sedação por via oral** ou **intranasal**, o paciente deve obedecer rigorosamente à pausa alimentar, que significa o seguinte:

- **ÁGUA:** beber até 2 horas antes do horário marcado para sedação.
- **LEITE MATERNO:** até 4 horas antes.
- **LEITE, SUCOS, CAFÉ E OUTRAS REFEIÇÕES:** até 8 horas antes.

Se for receber **apenas sedação inalatória com óxido nítrico/oxigênio**, fazer um lanche leve antes do procedimento.

RECOMENDAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Os sedativos podem, algumas vezes, causar confusão, sonolência ou tontura.

O paciente somente deve comer se estiver completamente acordado e não tiver náusea. **REFEIÇÕES LEVES.**

Nas 24 horas após o tratamento sob sedação o paciente deve evitar atividades que necessitem coordenação motora (dirigir, esportes etc). Em caso de criança, isso inclui brincar de bicicleta, skate, ou qualquer outra brincadeira que exija coordenação, pois ela poderá se machucar. Piscina, neste período, somente com o acompanhamento de um adulto.

Não deixe a criança sem supervisão no assento do carro/ônibus. Se ela dormir no veículo, observe-a continuamente para assegurar que ela não está tendo dificuldade de respirar.

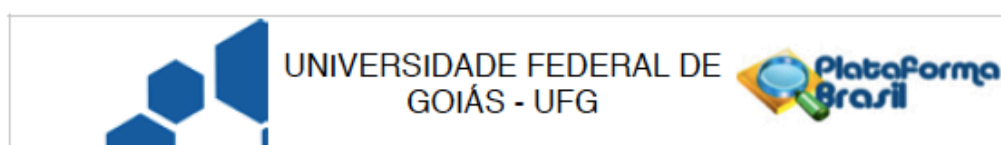
Observe o sono da criança em casa, após a sedação. Se ela não estiver acordando ou sua respiração não parecer normal, telefone imediatamente ou procure serviço de emergência.

Supervisione toda brincadeira e banho nas 8 horas seguintes à sedação.

Quaisquer outras dúvidas, entre em contato conosco.

ANEXO

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia, segurança e custo-efetividade da sedação intranasal com cetamina e midazolam em odontopediatria: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36411214.1.0000.5083

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

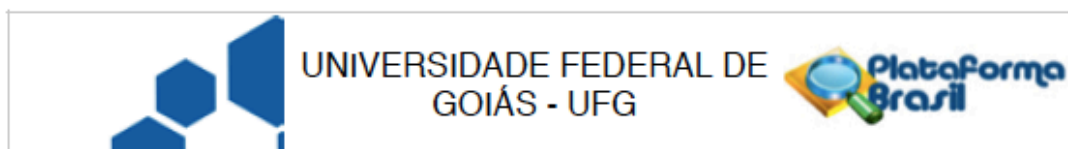
Número do Parecer: 857.066

Data da Relatoria: 02/11/2014

Apresentação do Projeto:

Será realizado ensaio clínico randomizado, mascarado e controlado, de delineamento paralelo, no qual pretende-se avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da sedação intranasal com cetamina/midazolam em crianças saudáveis de 2 a 6 anos de idade. As crianças serão selecionadas dentre aquelas com cárie dentária que não permitirem atendimento em duas consultas, e necessitam de pelo menos duas restaurações sob anestesia local e isolamento absoluto. Calcula-se preliminarmente uma amostra de 84 crianças distribuídas igualmente em três grupos: A) cetamina (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) + midazolam (0,2 mg/kg, máximo 5 mg) por via intranasal; B) cetamina (4,0 mg/kg, máximo 100 mg) + midazolam (0,5 mg/kg, máximo 20 mg) por via oral; C) midazolam (1,0 mg/kg, máximo 20 mg) por via oral. A hipótese é que associação cetamina/midazolam, administrada por via intranasal, constitui-se em regime sedativo eficaz, seguro e custo-efetivo para uso em odontopediatria no serviço público. O desfecho primário é o comportamento da criança avaliado minuto a minuto, segundo escala de Houpt, nos arquivos dos filmes das sessões de sedação. Os desfechos secundários são: aceitação da administração do sedativo, memória do procedimento e nível de cortisol salivar, dentro de cada grupo de intervenção. Adicionalmente, serão avaliados: ocorrência de dor e associação de alterações nas expressões faciais com estímulos potencialmente dolorosos em crianças sedadas

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 857.086

durante o atendimento odontológico; percepção dos acompanhantes (n=84) e do dentista (n=6) sobre a sedação, por meio de auto-relato e estresse medido pelo cortisol salivar; percepção da criança acerca do tratamento odontológico sob sedação, por meio de teste projetivo; eventos adversos ocorridos durante e após a administração dos sedativos; custo-efetividade dos diferentes protocolos sedativos. População do estudo: crianças de 2 a 6 anos de idade com cárie dentária, atendidos no NESO com história de não cooperação com atendimento odontológico. Critérios de inclusão: crianças cujo estado físico seja categorizado como ASA 1 (saudáveis) ou 2 (doença sistêmica leve e controlada – asma persistente, por exemplo); crianças com pequeno risco de obstrução de vias aéreas (Malampati menor que 2 e/ou hipertrofia de tonsilas ocupando menos de 50% da orofaringe); ausência de história médica de alterações neurológicas ou cognitivas; ausência de alteração facial que impossibilite a avaliação de facies de dor; nascimento a termo; crianças que não fazem uso de medicamentos que possam comprometer as funções cognitivas; crianças com pelo menos dois dentes com cárie sem envolvimento pulpar, necessitando restauração dentária sob anestesia local e isolamento absoluto.

Critérios de exclusão: comportamento positivo ou definitivamente positivo (Frankl et al., 1962) em uma sessão de tratamento odontológico realizada pela equipe, pós-treinamento e calibração; deformidade facial

Objetivo da Pesquisa:

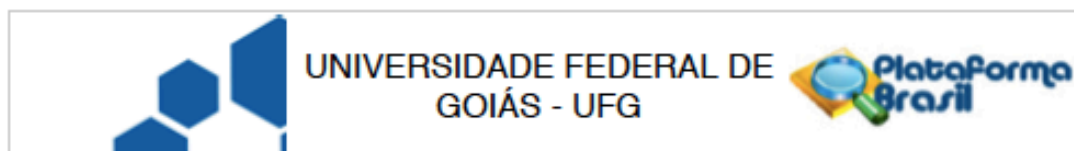
OBJETIVO GERAL: Investigar regimes sedativos com cetamina e midazolam para o tratamento odontológico de crianças pré-escolares

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Comparar a eficácia da administração intranasal de cetamina/midazolam à administração oral de cetamina/midazolam e de midazolam em crianças de 2 a 6 anos de idade, por meio dos seguintes indicadores:

- Aceitação da administração do sedativo
- Comportamento das crianças durante o procedimento odontológico
- Memória do procedimento
- Nível de cortisol salivar

Avaliar a ocorrência de dor e a associação de alterações nas expressões faciais com estímulos potencialmente dolorosos em crianças sedadas durante o atendimento odontológico; buscar a percepção dos acompanhantes e do dentista sobre a sedação, por meio de auto-relato e estresse medido pelo cortisol salivar; analisar a percepção da criança acerca do tratamento odontológico sob sedação; detectar os eventos adversos ocorridos durante e após a administração dos sedativos; realizar análise de custo-efetividade dos diferentes regimes sedativos; buscar a

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
 Bairro: Campus Samambaia CEP: 74.001-970
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 857.066

associação entre todas as variáveis e desfechos estudados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Os riscos e desconfortos esperados aos participantes da pesquisa (criança) são os inerentes ao tratamento odontológico sob sedação. Os eventos adversos relacionados à sedação no NESO são pouco frequentes e de pequena gravidade. Poderão ocorrer eventos adversos durante o procedimento ou nas primeiras 4 horas após a administração dos sedativos. Esses eventos adversos podem ser de risco mínimo, risco baixo ou risco alto/sentinela. Caso ocorram, serão adotados os procedimentos constantes no consenso da International Sedation Task Force (ISTF) of the World Society of Intravenous Anaesthesia. O primeiro atendimento será realizado no próprio NESO e, se necessário, um membro da equipe acompanhará o paciente até o pronto-socorro do Hospital das Clínicas da UFG, conforme parceria firmada. Embora sejam raros eventos adversos em domicílio, os responsáveis serão orientados verbalmente e por escrito sobre as recomendações pós-operatórias, enfatizando a necessidade de entrarem em contato com a equipe em caso de dúvidas. Se necessário, a equipe irá à residência do paciente para avaliá-lo ou, em casos mais graves, acionará o Serviço de Emergência (192) e acompanhará todo o atendimento do paciente. Os riscos para acompanhante e dentista, que terão sua saliva coletada e responderão a duas perguntas em questionário, serão de quebra de privacidade na coleta das informações ou confidencialidade na divulgação dos resultados, mas a equipe de pesquisa tomará as precauções para evitar que isso aconteça: codificar com senha o acesso aos bancos de dados, colocar o código e não o nome do participante na coluna de identificação dos casos no banco de dados.

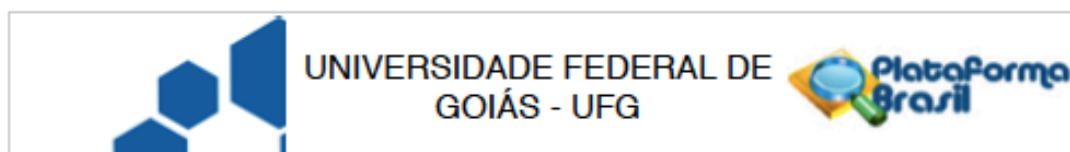
BENEFÍCIOS: Os resultados desta pesquisa trarão benefícios indiretos, pois têm o potencial de beneficiar outras crianças que se assemelhem às condições desta amostra na medida em que um regime sedativo eficiente for identificado. Os resultados deste estudo serão publicados, sejam eles favoráveis ou não, e contribuirão com o conhecimento científico atualmente disponível

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Durante o atendimento odontológico, a criança será filmada. Os arquivos das filmagens serão vistos apenas pela equipe de pesquisa. Qualquer imagem da criança somente será divulgada em apresentações ou relatórios científicos caso autorizado pelo responsável legal, em campo próprio do TCLE.

Os pesquisadores solicitam dispensa do Termo de Assentimento para as crianças: "Para a presente pesquisa, solicita-se a dispensa do termo de assentimento livre e esclarecido, conforme justificativa apresentada no Apêndice C, porque esta população de estudo é constituída por crianças que são encaminhadas ao serviço por serem resistentes ao tratamento odontológico, não

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 857.066

aceitando a realização deste. A intervenção (sedação) será utilizada justamente para minimizar o sofrimento da criança. Dessa forma, é pouco provável que essas crianças concordem com a realização do tratamento odontológico, seja ou não para a pesquisa". Não está especificada a destinação dos questionários e materiais coletados após a finalização do estudo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados:

Informações básicas do projeto

Anexos e apêndices - instrumentos de coleta de dados da pesquisa

Projeto de pesquisa

Termos de Consentimentos Livre e Esclarecidos

Folha de rosto CONEP

Termo de Compromisso dos Pesquisadores

Recomendações:

Inserir cabeçalho da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações no projeto que o impeçam de ser aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

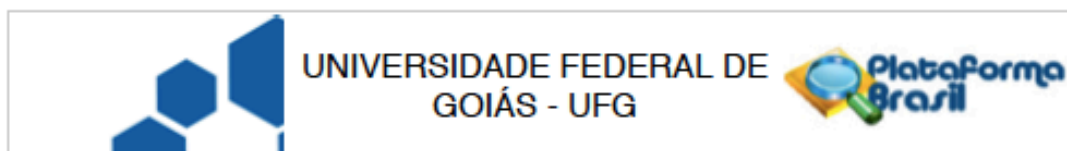
Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar relatórios parciais e finais

GOIANIA, 04 de Novembro de 2014

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 857.066

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com