

# Midazolam: aspectos farmacológicos e seu uso em diferentes níveis de sedação

## Midazolam: pharmacological aspects and their use at different sedation levels

Vinicius Tostes Frazão<sup>†</sup>, Ana Cláudia Zon Filippi<sup>‡</sup>

**Como citar esse artigo.** Frazão, V.T.; Zon Filippi, A.C. Midazolam: aspectos farmacológicos e seu uso em diferentes níveis de sedação. Revista de Saúde. 2020 Jan./Jun.; 11 (1): 36-41.

### Resumo

A sedação caracteriza-se por depressão do nível de consciência, que pode variar desde um estado de tranquilidade com consciência preservada até a inconsciência. Um agente sedativo ideal deve ter efeito imediato, sedação somente durante o procedimento, rápida recuperação da consciência, eficácia comprovada e mínimos efeitos colaterais. Neste contexto, o midazolam surge como uma importante droga na anestesiologia, com papel destacado na sedação pré, intra e pós-operatória, sendo utilizado tanto na sedação consciente quanto na profunda para a indução e manutenção da anestesia. A importância de uma sedação eficaz durante estes procedimentos justifica a realização deste estudo de revisão de literatura. O objetivo do estudo é analisar o mecanismo de ação, os aspectos farmacológicos e clínicos, doses, principais utilizações e comparação com outros sedativos, com o intuito assim, de agregar ainda mais conhecimento acerca desta temática. Conclui-se que o Midazolam é um benzodiazepínico com propriedades hipnóticas, sedativas e relaxantes, que possui rápida absorção, ação e eliminação. Apesar dos cuidados que devem ser abordados pelos médicos no que tange dose, idade, comorbidades, peso, interações medicamentosas, sedação desejada e vias de administração, o midazolam é considerado um medicamento eficaz, benéfico e seguro.

**Palavras-chave:** Benzodiazepínicos, sedação consciente, pré-anestésico, anestesia.

### Abstract

Sedation is characterized by decreased of consciousness ranging from tranquility with preserved consciousness until unconsciousness. An ideal sedative agent should have immediate effect, sedation only during the procedure, rapid recovery of consciousness, be effective and have minimal adverse effects. In this context, midazolam appears as an important drug in anesthesiology, with emphasis on preoperative, intraoperative and postoperative sedation. It is used in conscious sedation and deep sedation for induction and maintenance of anesthesia. The importance of effective sedation during these procedures justifies this literature review. The objective of the study is to analyze the mechanism of action, pharmacological and clinical aspects, drug doses, main utilities and comparison with other sedatives, in order to add more knowledge about this subject. In conclusion Midazolam is a benzodiazepine with hypnotic, sedative and relaxing properties. This medication has rapid absorption, action and elimination. Despite caution regarding drug dose, age, comorbidities, weight, drug interactions, type of sedation and administration routes, midazolam is considered an effective, beneficial, and safe drug.

**Keywords:** Benzodiazepines, Conscious sedation, Preanesthetic, Anesthesia

### Introdução

A sedação induzida por medicamentos caracteriza-se por ser um estado de diminuição do nível de consciência, que dependendo do tipo de medicação, das doses administradas e da resposta individual de cada paciente, pode variar desde um estado de leve tranquilidade até a inconsciência<sup>1</sup>.

Desta forma, existem diferentes níveis de sedação, e esses são classificados como: “analgesia” que corresponde ao alívio da dor e sem sedação intencional; “sedação mínima ou ansiólise” que permite um estado de tranquilidade e calma, resposta aos comandos verbais preservadas, funções cognitivas e de coordenação podem estar comprometidas; “sedação

moderada ou consciente” com depressão da consciência, sendo necessário comando verbal ou estímulo tátil para despertar; “sedação profunda” com depressão da consciência, despertar mais difícil, respondendo somente a estímulos dolorosos repetidos, podendo haver hipoventilação, sendo por vezes, necessário suporte de via aérea; e por último, a “anestesia geral” que causa depressão do nível de consciência, sem despertar mesmo com estímulo doloroso, o suporte ventilatório se impõe com a necessidade de ventilação em pressão positiva pelo risco de apneia<sup>1,2</sup>.

Ao escolher um agente sedativo, devem-se levar em consideração alguns itens importantes como o tipo de sedação desejada, farmacologia clínica de cada droga e o custo de aquisição do medicamento<sup>3</sup>.

Afiliação dos autores:

<sup>†</sup> Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>‡</sup> Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil

\* Email de correspondência: [viniciustostes13@gmail.com](mailto:viniciustostes13@gmail.com)

Recebido em: 12/11/19. Aceito em: 29/04/20.

Um agente sedativo para ser considerado ideal deve possuir as seguintes características: efeito imediato, sedação somente durante o procedimento, recuperação da consciência rapidamente, eficácia em uma dosagem que não altere ou modifique os sinais vitais, sem período residual de distúrbios mentais ou psicomotoras e mínima incidência de efeitos colaterais<sup>2,4</sup>.

Desde os anos 1980, os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais amplamente prescritas, constituindo importante ferramenta para o tratamento das distúrbios relacionadas à ansiedade e para a prática rotineira de sedação<sup>2,5</sup>.

Dentre os benzodiazepínicos, o Midazolam tem papel destacado na sedação pré, intra e pós-operatória, sendo utilizado tanto na sedação consciente quanto para a indução/manutenção da anestesia. Além disso, tem vários efeitos benéficos, sendo capaz de promover a ansiólise, hipnose, efeitos amnésicos favoráveis, é relaxante muscular, eleva o limiar dos efeitos convulsivantes de anestésicos locais e também foi testado como antiemético. Vale ressaltar ainda, que apresenta mínimos efeitos colaterais, sendo considerado um fármaco bastante seguro<sup>1,6,7,8</sup>.

É conhecido que a realização de intervenções diagnósticas e/ou terapêuticas desagradáveis possui maior chance de insucesso quando a dor e a ansiedade não são controladas efetivamente. O aumento da ansiedade pré-operatória significa maior uso do agente anestésico e uma hospitalização mais prolongada, pois a experiência da dor e da tensão leva a danos físicos e emocionais, que atrasam a recuperação e aumentam a mortalidade<sup>1,9</sup>.

Neste contexto, o midazolam surge como uma importante droga na anestesiologia, tornando evidente a necessidade de conhecer mais profundamente esta droga e os tipos de sedações realizadas por ela e justificando assim, a realização deste estudo de revisão de literatura. O presente estudo tem como objetivo analisar o mecanismo de ação, os aspectos farmacológicos e clínicos, doses, principais utilizações e comparação com outros sedativos, com o intuito assim, de agregar ainda mais conhecimento acerca desta temática.

## Material e Métodos

Sendo este, um artigo de revisão de literatura que aborda os aspectos farmacológicos e os tipos de sedações realizadas pelo midazolam, buscou fundamentar-se aqui, as evidências publicadas que sejam mais relevantes para a classe médica, permitindo assim, o uso seguro desta medicação.

Para a elaboração do presente artigo, foi realizada buscas nas principais bases científicas: Scielo, Pubmed e Lilacs. Foram utilizados, como expressão de busca, os termos: “midazolam”, “sedação consciente” e “pré-anestésico”.

Como critério de inclusão para a seleção dos artigos foi utilizado: [a] aqueles que abordavam a medicação midazolam como parte central da temática do artigo [b] artigos de língua portuguesa e inglesa e como critérios de exclusão: [a] artigos de língua estrangeira (espanhol, alemão, italiano) ou que [b] estivessem com data de publicação anterior há 15 anos.

Além dos artigos científicos pesquisados, também foi realizado uma busca em teses de monografias, livros, protocolos e diretrizes e informações disponibilizadas por fabricantes do medicamento.

A partir desta pesquisa, foram colhidos dados importantes para o desenvolvimento do presente estudo.

## Resultados

Ao pesquisar o termo “midazolam” nas bases científicas Scielo, Pubmed, Lilacs encontrou-se respectivamente 328, 14003, e 645 artigos científicos; a busca pelo termo “sedação consciente” gerou 36 artigos no Scielo, 3 no Pubmed e 255 no Lilacs; o termo “pré-anestésico” gerou nas mesmas bases respectivamente 197, 1 e 818 artigos (Tabela 1).

Desse total, baseando-se nos itens de inclusão e nos itens excludentes, foi selecionado um total de 13 artigos científicos.

Além desses dados, a pesquisa ainda se baseou

	Scielo	Pubmed	Lilacs
<b>Midazolam</b>	328	14003	645
<b>Sedação consciente</b>	36	3	255
<b>Pré-anestésico</b>	197	1	818

**Tabela 1:** Resultados encontrados nas bases de pesquisa científica utilizando os termos propostos.

em 1 livro “Bases da Anestesia Venosa”, 3 diretrizes sobre a “Prática clínica para o manejo da dor, agitação e delirium em pacientes adultos na Unidade de Terapia Intensiva”, “Prática para Avaliação Pré-Anestésica” e “Práticas para Sedação e Analgesia de Procedimentos Moderados” bula do medicamento de referência do midazolam, e duas teses de monografias sobre este assunto.

## Discussão

Os benzodiazepínicos constituem uma ferramenta útil no processo de sedação pré-anestésica e em procedimentos de curta duração em decorrência da sua ampla margem de segurança clínica, rápido início de ação e da baixaincidência de efeitos colaterais. Dentre todos benzodiazepínicos, o midazolam tem papel destacado para a obtenção desses efeitos<sup>10</sup>.

O midazolam, sintetizado em 1975 por Walser, foi inicialmente empregado apenas como hipnótico para indução do sono de ação curta. Porém, devido a sua ação de sedação e amnésia anterógrada, posteriormente passou a ser usado na sedação no período pré-anestésico; sedação consciente realizada antes e depois de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos curtos, como: broncoscopia, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, cateterismo cardíaco, entre outros; indução de anestesia geral; e sedação em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>4,5,8</sup>.

O seu mecanismo de ação decorre da sua interação com sítios específicos de ligação para os benzodiazepínicos em estruturas do sistema nervoso central (SNC), como o sistema límbico. Ao se ligarem aos receptores, facilitam a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), que é um neurotransmissor inibitório do SNC. Isto acaba gerando um efeito depressor da resposta simpática por induzir a abertura dos canais de cloreto da membrana dos neurônios. O influxo aumentado desse ânion para dentro das células resulta na diminuição da propagação de impulsos excitatórios, ocorrendo então, uma hiperpolarização neuronal, produzindo assim, os seus efeitos<sup>5,8</sup>. A porcentagem de ligação do fármaco com o receptor está correlacionada com o nível de sedação desejada, neste caso, a ansiólise ocorre quando 20% dos receptores estão ligados ao fármaco; amnésia e sedação quando 30% a 50% estão ocupados e hipnose quando 60% de ligação está presente<sup>11</sup>.

As vias de administração dessa medicação incluem a endovenosa, a intramuscular, a oral, a intranasal e a retal. Todas essas vias possuem vantagens e desvantagens específicas, sendo que grande parte dos profissionais que realizam sedação ainda prefere a via endovenosa ou a oral, apesar da variabilidade na absorção encontrada nesta última<sup>4,8</sup>.

Quando administrado por via oral, o midazolam

é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, atinge a concentração máxima após 30 minutos, com uma duração de efeito de 2 a 4 horas. Porém, apenas 30 a 50% do fármaco atinge a circulação sistêmica, em decorrência do efeito hepático de primeira passagem. A absorção de drogas por via oral é afetada por diversos fatores como: forma e características físico-químicas da droga, propriedades lipofílicas, pH do trato digestivo, plenitude do estômago e tempo de duração da droga. Desta forma, por ter absorção variável pode produzir níveis inesperados de sedação<sup>4,5,6,8,12,13</sup>.

Após administração retal, a concentração plasmática máxima do midazolam é alcançada em aproximadamente 30 minutos com biodisponibilidade de aproximadamente 50%, de forma similar a absorção oral<sup>13</sup>.

A via intranasal também é considerada uma via alternativa segura, o pico da concentração plasmática é atingido em 6 minutos e o máximo da concentração plasmática ocorre depois de 12 minutos, produzindo desta forma, uma absorção ainda mais rápida que a via oral<sup>4</sup>.

A absorção do midazolam pela via intramuscular é rápida e completa. Atinge concentrações plasmáticas máximas em 30 minutos, com biodisponibilidade superior a 90%<sup>13</sup>.

Em solução injetável, o midazolam deve ser usado em ambiente hospitalar. Possui em sua estrutura um anel imidazólico que contribui para seu rápido metabolismo e para a estabilidade em solução aquosa. A solução é tamponada em pH de 3,5 permitindo que este anel permaneça aberto e mantenha a hidrossolubilidade da solução. Após a injeção parenteral, o anel fecha-se e o midazolam torna-se altamente lipossolúvel, resultando em rápida absorção e início de seus efeitos centrais. O início da ação de midazolam ocorre de 1,5 minuto a 5 minutos, tendo seus efeitos máximos observados entre 20 minutos e 60 minutos, com um tempo de recuperação de 2 horas a 6 horas<sup>8,11,13</sup>.

Após administração, a distribuição tecidual do midazolam é muito rápida. Tem alta afinidade à albumina, 96% a 98% da dose liga-se à esta proteína. A presença de hipoalbuminemia acentuada pode ocasionar efeitos rápidos e profundos no SNC por ocasionar maior concentração de droga livre<sup>8,13</sup>.

A eliminação do midazolam também é acelerada, e ocorre através da degradação no fígado, independente da sua via de administração. O metabolismo é por biotransformação do midazolam e envolve vias oxidativas microssômicas hepáticas ou conjugação glucuronídica. É degradado em, pelo menos, quatro metabólitos, sendo que o principal metabólito, o  $\alpha$ -hidroximidazolam, é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam administrado por via oral<sup>4,8,13</sup>.

O clearance plasmático varia de 6 a 11 mL/kg/

min, em média de 300 a 500 mL/min. A meia vida de eliminação situa-se entre 1,5 e 2,5 horas, sendo excretado principalmente por via renal. 60 a 80% da dose é excretada na urina como glucoroconjugado  $\alpha$ -hidroximidazolam e somente uma pequena quantidade (menos de 0,03%) do composto é excretada de forma inalterada<sup>8,11,13</sup>.

Nos adultos, a dose empregada na manutenção do sono varia de 7,5-15 mg/dia por via oral. Na sedação consciente a dose total endovenosa é de 3,5-7,5 mg. É eficaz como medicação pré-anestésica quando administrado na dose de 0,07-0,1 mg/kg por via intramuscular ou endovenosa de 1-2 mg. Na indução anestésica em pacientes sem medicação prévia o midazolam é administrado por via endovenosa na dose de 0,2 a 0,35 mg/kg durante um período de 20 segundos a 30 segundos, titulando-se lentamente até conseguir o efeito desejado. Já a sedação realizada em UTI é mantida em 0,03-0,2 mg/kg/h via endovenosa. Deve-se lembrar de reduzir as doses em idosos, nefropatas, hepatopatas, pacientes críticos e em uso de neurodepressores<sup>5,11,12,13</sup>.

Nas crianças, a sedação consciente é realizada de 6 meses a 5 anos de idade em doses de 0,05-0,1 mg/kg endovenoso com dose total de até 6 mg, já em crianças de 6 a 12 anos de idade em doses de 0,025-0,05mg/kg com dose total até 10 mg; pela via retal em maiores de 6 meses de idade nas doses de 0,3-0,5 mg/kg; e pela via intramuscular de 0,05-0,15 mg/kg. Na pré-medicação anestésica pela via retal os maiores de 6 meses de idade nas doses de 0,3-0,5 mg/kg; pela via intramuscular nas doses de 0,08-0,2 mg/kg; pela via oral, quando possível, de 0,2-0,6 mg/kg e pela via intranasal na dose de 0,2 mg/kg. A indução anestésica não é indicada para crianças. A dose de manutenção para sedação realizada em UTI é de 0,06-0,12 mg/kg/h via intravenosa<sup>4,5,13</sup>.

A sua ação é praticamente limitada ao SNC, porém podem ocorrer efeitos adversos indesejados mesmo na dosagem corretamente empregada. No sistema cardiovascular pode gerar hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores, reduzindo a resistência vascular periférica e de forma mais rara, parada cardíaca. No sistema respiratório, pode ocasionar depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasma. A depressão respiratória é dose-dependente e é observada principalmente em pacientes idosos e com a administração concomitante de opioides. Por essa razão existem recomendações de uso com precaução em pacientes portadores de síndrome de apneia do sono, enfermidade broncopulmonar obstrutiva ou com insuficiência respiratória grave. Também há efeitos adversos associados ao seu uso, como alterações comportamentais no pós-operatório, comprometimento cognitivo, náuseas e vômitos, soluços, dor de cabeça e sonolência. Uma pequena porcentagem dos pacientes (principalmente crianças e idosos) pode ainda apresentar o chamado “efeito

paradoxal”, caracterizado por excitação, agressividade e irritabilidade. Além disso, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos. É importante também salientar que se a depressão do SNC for grave, deve ser considerado o uso de flumazenil, antagonista benzodiazepínico<sup>4,5,6,11,13,14</sup>.

Segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia, a avaliação dos riscos anestésicos deve levar em consideração alguns fatores, como: condições clínica e fisiológica do paciente, tratamento proposto, procedimentos cirúrgicos que serão realizados, outros procedimentos alternativos e as opções de técnicas anestésicas. Os benefícios podem incluir, além do aumento na segurança dos cuidados pré-operatórios, o uso otimizado de recursos, melhores resultados, melhor desfecho clínico e a satisfação do paciente<sup>15</sup>.

Ainda, avaliando as possibilidades de utilização da medicação, destaca-se o fato do Midazolam ser atualmente a droga mais utilizada como medicação pré-anestésica. Usada para facilitar a interação do cirurgião com o paciente no ato operatório e tornar o ambiente mais tranquilo e calmo para a realização do procedimento<sup>1,6</sup>.

Além disso, é igualmente importante para a sedação em pequenos procedimentos que associados ou não a analgésicos, induz um estado que permite ao paciente tolerar procedimentos desagradáveis e dolorosos. Assim, muitos procedimentos, como os endoscópicos, utilizam o midazolam para sedação moderada ou sedação consciente. Esta modalidade constitui num método efetivo de controle da ansiedade, por produzir depressão mínima do nível de consciência do paciente, despertando rapidamente através de estimulação física ou comando verbal e não afetando sua capacidade de respirar de forma automática e independente. O Midazolam é importante neste contexto graças à sua capacidade ansiolítica e amnésica desejada e por causar mínimas alterações ventilatórias e hemodinâmicas<sup>1,2,5,6</sup>.

A avaliação comparativa da sedação em pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos que utilizam midazolam ou propofol evidencia que este último pode apresentar tempo de recuperação mais rápido após procedimentos com sedação moderada, maior queda de saturação de oxigênio do sangue arterial e da pressão arterial sistólica, porém o midazolam pode apresentar mais desconforto durante o procedimento. Sendo as duas drogas consideradas seguras para o procedimento<sup>2</sup>. Estudos revelam que propofol combinado com midazolam em comparação ao propofol sozinho gera níveis mais profundos de sedação e mais episódios de sedação profunda para o grupo de associação<sup>16</sup>.

Quando se compara midazolam com diazepam na sedação pré-anestésica, suas principais vantagens são o menor período de ação, de absorção e de eliminação<sup>4</sup>. Ao comparar com o tiopental ele possui o tempo de indução

mais lento e o de recuperação mais prolongado<sup>11</sup>.

Essa medicação também é comumente prescrita em UTI para o conforto e sedação do paciente. No entanto, a título de curiosidade, esse tipo de medicação pode trazer consequências adversas para os pacientes críticos devendo ser avaliado seu uso através da escala de Ramsay, que tem se mostrado ser um método consagrado na avaliação da qualidade da sedação<sup>8,15</sup>.

No contexto da UTI, a dexmedetomidina e o midazolam são largamente utilizados para a sedação pós-operatória em pacientes submetidos à ventilação mecânica. O delirium pós-operatório é comumente observado nestes pacientes, podendo afetar até 80% deles, sendo conhecido como uma síndrome mental orgânica aguda com manifestações incrementais de disfunção cerebral. O desenvolvimento do delirium pode aumentar o risco de morbidade, mortalidade, complicações pós-operatórias e prolongar o tempo de internação. Neste caso, as estratégias de sedação que usam dexmedetomidina são preferidas em relação à sedação com midazolam tanto pela diminuição da incidência de delirium quanto por ocasionar menor duração da mecânica de ventilação (extubação mais rápida)<sup>3,14,18,19,20</sup>.

Por último, apesar dos cuidados que devem ser sempre tomados pelos profissionais de saúde no que tange a dose utilizada, a idade do paciente, comorbidades encontradas, peso, sedação desejada, comparação com outros sedativos e vias de administração, o midazolam é considerado um medicamento eficaz, benéfico e seguro<sup>7</sup>.

## Considerações Finais

Este trabalho demonstrou que o midazolam é um benzodiazepínico com propriedades hipnóticas e sedativas, com rápida absorção, ação e eliminação. É uma droga considerada segura e eficaz sendo indicada principalmente como medicação pré-anestésica, realização de procedimentos de curta duração, indução de anestesia e sedação em UTI. Por fim, o número de trabalhos nacionais sobre os tipos de sedações obtidas por essa medicação ainda são escassos o que justifica a realização dessa revisão de literatura. A limitação do estudo foi o número pequeno de referencial bibliográfico útil encontrado. Com base nisso, um número maior de dados possibilitaria uma abordagem maior com ampliação e introdução de novos temas, como a inclusão de dados sobre interações medicamentosas, associações com anestésicos, avaliar de forma mais efetiva tanto os efeitos desejados quanto os efeitos adversos, além de confirmar a dosagem ideal para cada via, o que tornaria a sua indicação ainda mais segura.

## Referências

1. Lima e Silva, S et al. Sedação para procedimentos em crianças e adolescentes: uma proposta a partir do sistema GRADE. *Rev Med Minas Gerais*, 2017; 27(3).
2. Ivano, FH et al. Estudo comparativo de eficácia e segurança entre propofol e midazolam durante sedação para colonoscopia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2010; 37(1):010-016.
3. Devlin, JW et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.*, 2018; 46(9):825-873.
4. Duque, C; Abreu e Lima, FCB. Midazolam – uma nova alternativa para sedação em odontopediatria. *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS*, 2005; 20(48).
5. Cogo, K et al. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 2006; 18(2):181-188.
6. Silva, TCG et al. Análise dos sinais vitais após administração de midazolam e cloridrato de ondansetrona em pacientes submetidos a cirurgia de catarata. *Jornal de Ciências Biomédicas e Saúde*, 2017; 2(3).
7. Lucatto FN, et al. Sedação medicamentosa com midazolam em pacientes portadores de necessidades especiais. *Arch Health Invest*, 2017; 6(2).
8. Nascimento, JC. Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana [monografia]. Universidade Estadual Paulista-UNESP, programa de pós-graduação em anesthesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu; Botucatu, 2007.
9. Ahmet CS, Fatih M. Premedication with midazolam prior to caesarean section has no neonatal adverse effects. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2014; 64(1):16-21.
10. Maia, JÁ; Correia, TM; Cunha-Correia, AS. Sedação Consciente com Midazolam em Odontopediatria: Relato de Caso. *Arch Health Invest.*, 2016; 5(3).
11. Carneiro, AF; Albuquerque, MAC; Nunes, RR (editores). *Bases da Anestesia Venosa*. Sociedade Brasileira de Anesthesiologia/SBA, Rio de Janeiro: 2016.
12. Santos, DP. Controle da ansiedade odontológica: estudo comparativo entre a sedação oral com midazolam e a sedação consciente com a mistura de óxido nitroso e oxigênio em pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores [ monografia]. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2012.
13. Dormonid® injetável e comprimidos (midazolam/maleato de midazolam) [Bula]. Rio de Janeiro: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2018.
14. Society of Critical Care Medicine . Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit, 1995 (revised 2013).
15. Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*, 2012; 116(3):522-538.
16. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology\*. *Anesthesiology*2018;128(3):437-479.
17. Namigar, T et al. Correlação entre a escala de sedação de Ramsay, escala de sedação-agitação de Richmond e escala de sedação-agitação de Riker durante sedação com midazolam-remifentanil. *Rev. Bras. Anesthesiol*, 2017; 67(4): 347- 354.
18. Peng, W et al. Delirium Risk of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients Treated with Postoperative Mechanical Ventilation: a Meta-analysis.

Open Med, 2017; 10(12):252-256.

19. Skrobik, Y et al. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med.*, 2013; 41(4):999-1008.

20. Aydogan, MS et al. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam. *Paediatr Anaesth.*, 2013; 23(5):446-52.