

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Rafael Nogueira Teixeira

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

## Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Rafael Nogueira Teixeira

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Rafael Nogueira Teixeira

Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
mestre em Medicina Dentária.

---

(Rafael Teixeira)

*“Ser autêntico significa ser fiel a si próprio. É um fenómeno muitíssimo perigoso; são raras as pessoas que o fazem. Mas sempre que as pessoas o fazem, elas conseguem. Elas conseguem uma beleza tal, uma graça tal, um contentamento tal que não pode ser imaginado.”*

Osho

## **Resumo**

O conhecimento das propriedades estruturais, mecanismos de acção e complicações associadas ao uso de anestésicos locais, é importante para a prática anestésica, esta nunca pode estar dissociada dos anestésicos locais.

As diversas controvérsias quanto ao uso de anestesia local com vasoconstritor como substância padrão, são por vezes um problema.

O aparecimento de novas substâncias implica uma constante actualização por parte dos profissionais de forma assegurar o melhor e o mais seguro do procedimento realizado.

A utilização de vasoconstritor é importante, pois este apresenta melhorias da substância anestésica chegando até a poder reduzir os seus piores efeitos.

Esta revisão bibliográfica foi realizada com o propósito de analisar quais as vantagens e as desvantagens da associação de vasoconstritor e qual será actualmente o anestésico mais seguro e eficiente.

A articaína é um dos anestésicos mais recentes, deste modo os estudos comparativos entre anestésicos, com ou sem vasoconstritor, são contínuos e apresentam sempre como objectivo comparar a sua segurança.

Assim a administração de vasoconstritor em pacientes comprometidos, como por exemplo, pacientes com patologia cardiovascular já podem ser considerados aptos à administração de anestésico local com esta associação, para a prevenção e tratamento da dor.

Diversos autores, afirmam que o risco no procedimento não está propriamente presente na substância anestésica, mas sim na experiência, cuidado e técnica do profissional no momento da sua aplicação.

## **Abstract**

The comprehension of the structural properties, mechanisms of action and complications associated with the use of local anesthetics is extremely important for anesthetic practice and can never be dissociated of local anesthetics.

There are several controversies regarding the use of vasoconstrictor substances associated with local anesthesia as a standard procedure and that sometimes constitutes a problem.

The emergence of new substances involves a constant update for the professionals and with that insures that the best and safest procedure is performed.

The use of vasoconstrictor substances is extremely important for the improvement of the anesthetic actuation and perhaps reducing its worst effects.

This literature review was performed in order to analyze the advantages and disadvantages of the two combined substances (vasoconstrictor and local anesthetic) and to examine what is currently the safest and most efficient anesthetic.

Articaine is one of the latest anesthetics and for that there are more and continuous studies being performed to compare it with other anesthetics and the influence of the use, or not, of vasoconstrictor substances, always verifying their safety.

Therefore the use of vasoconstrictor substances in compromised patients, such as patients with cardiovascular disease, are now considered suitable for administration conjugated with local anesthetics for prevention and treatment of pain.

Several authors state that the risk of this procedure is not really associated with the substance itself but the experience of the professional administrating it or technical and professional care at the time of the administration.

## **Dedicatória**

Utilizo este trabalho de conclusão de uma formação fundamental na minha vida, para agradecer aos meus pais pelo esforço, dedicação, amor e valores transmitidos que sempre estiveram dispostos a nos oferecer.

Obrigado.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer à Ritinha por toda ajuda que me ofereceu e por toda a força que sempre me transmitiu.

Sem a companhia dela teria sido uma tarefa muito complicada. Assim, aprendi e foi ajudado pela melhor pessoa.

Agradeço também ao Dr. José de Macedo, pela orientação deste trabalho.

Beijo.

## Índice

Resumo.....	VI
Abstract.....	VII
Dedicatória.....	VIII
Agradecimentos.....	IX
Índice.....	X
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tabelas.....	XII
Siglas e Abreviaturas.....	XIV
Introdução.....	15
Desenvolvimento	
I. Materiais e Métodos.....	16
II. História da Anestesia Local.....	17
III. Neurofisiologia.....	19
1. Sistema Nervoso.....	19
2. Neurónio.....	21
IV. Transmissão do Impulso Nervoso.....	22
1. Electroquímica.....	24
V. Mecanismos de Acção.....	26
VI. Estrutura Molecular dos Anestésicos Locais.....	29
VII. Tipos de Anestésicos locais.....	31
1. Articáína.....	32

2. Lidocaína.....	33
3. Mepivacaína.....	34
VIII. Toxicidade dos anestésicos locais.....	35
1. Alergias.....	35
2. Cardiotoxicidade.....	36
3. Neurológicos.....	36
4. Hematotoxicidade.....	37
5. Acção mista.....	37
6. Falha da anestesia local.....	38
7. Parestesia.....	38
8. Hematoma.....	38
9. Perda de visão.....	39
IX. Vasoconstritor.....	40
1. Anestésico local com vasoconstritor vs sem vasoconstritor.....	42
2. Vasoconstritor e patologia cardíaca.....	43
3. Vasoconstritor e transplante.....	44
4. Vasoconstritor e gravidez.....	45
5. Vasoconstritor e diabetes.....	45
6. Vasoconstritor e anticoagulados.....	46
7. Vasoconstritor e pacientes com deficiências físicas e mentais.....	47
8. Vasoconstritor em patologia hepática e renal.....	49
9. Vasoconstritor e patologia respiratória.....	49
X. Anestésicos local ideal.....	50
XI. Conclusão.....	53
Bibliografia.....	56

## Índice de Figuras

Fig. 1: Organização das meninges.....	20
Fig. 2: Fotomicrografia do corpo celular , terminações dendríticas e axónio.....	21
Fig. 3: Neurónio.....	22
Fig. 4 e 5: Transmissão do impulso na membrana e sinapse entre dois neurónios.....	23
Fig. 6: Teoria da expansão da membrana.....	27
Fig. 7: A- Anestésico local típico; B- Tipo éster; C- Tipo amida.....	29
Fig. 8: Anestésicos locais Éster e Amida.....	31
Fig. 9: Características dos dois grupos de pacientes.....	46

## Índice de tabelas

Tab. 1: Doses máximas dos anestésicos para crianças e adultos.....	31
Tab. 2: Tipos de vasoconstritor.....	41
Tab. 3: Sistema de Classificação ASA.....	48
Tab. 4: Tabela comparativa entre Articaina vs Lidocaína.....	51

## **Siglas e Abreviaturas**

Ca<sup>++</sup> - Elemento químico Cálcio

K<sup>+</sup> - Elemento químico potássio

Ka – Constante de acidez

Na<sup>+</sup> - Elemento químico Sódio

pH - Grandeza que indica a acidez, neutralidade ou alcalinidade de uma solução aquosa

pKa – Grandeza para saber a força de um ácido através do valor de Ka

SNC - Sistema nervoso central

SNE - Sistema nervoso entérico

SNP - Sistema nervoso periférico

SNS - Sistema nervoso somático

## **Introdução**

A utilização de anestesia local para o controle e prevenção da dor, é uma prática indispensável na Medicina Dentária. A pergunta que se coloca quando estamos perante uma situação de trabalho com necessidade de bloqueio da sensação dolorosa, é qual a substância anestésica a usar e se deve ser associada a vasoconstritor. Esta questão causa uma enorme inquietação quando nos deparamos com a divergência de opinião dos profissionais Medicina Dentária, sobre qual o anestésico usar em situações mais delicadas, se este apresenta total segurança e eficácia.

O presente trabalho têm como objectivo referenciar autores que estudaram o problema e quais foram os resultados apresentados, para que fique claro qual a utilidade do vasoconstritor e qual a razão para que seja incompreensível a utilização de anestesia sem vasoconstritor na actualidade, salvo raras excepções.

A pesquisa realizada cumpriu determinados requisitos, como a tentativa de enquadrar esta revisão em limites temporais recentes, o que não foi possível a quando da elaboração do enquadramento histórico.

Segundo os descritos ao longo da pesquisa e da realização do trabalho, a conclusão retirada foi que a utilização de anestesia local com vasoconstritor parecer ser a opção mais correcta, tendo em conta que a sua utilidade supera em muito as suas desvantagens, sendo estas extremamente reduzidas.

Apesar de ainda haver por parte de alguns autores a creditação do contrário, a utilização de uma substância anestésica como a articaína associada a adrenalina, é a melhor opção, preenchendo os requisitos para que seja eleita a anestesia padrão na prática de Medicina Dentária, uma vez que a utilização de vasoconstritor é indispensável, mostrando segurança em grupos de pacientes especiais, tais como, doentes com patologia cardíaca em que a sua utilização é segundo múltiplos autores segura e até aconselhável.

## **Desenvolvimento**

### **I. Materiais e Métodos**

Para a elaboração desta monografia foi necessária uma pesquisa em bases de dados como PubMed, Scielo, Scholar Google, Elsevier e B-on. Nestas bases de dados foram introduzidos filtros para limitar os resultados da pesquisa restringindo os resultados a documentos escritos na língua Portuguesa, Espanhola e Inglesa, estudos realizados em humanos e foram utilizadas como palavras-chave “anestesia Local”, “toxicidade”, “vasoconstritores”, “contra-indicações”, “adrenalina”, “anesthesia”, “local anesthesia”, “vasoconstrictor”, “toxicity of anesthetics”, “toxicity of vasoconstrictor”, “mechanisms of action of anesthetics”, “articaine, lidocaine, mepivacaine”. Inicialmente o filtro de restrição cronológica estava activado seleccionando apenas artigos de 2005 a 2014. Porém, por falta de material que referisse a evolução histórica da definição foi retirado esse filtro.

Foram também utilizados livros científicos presentes na biblioteca da Universidade Fernando Pessoa, biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e em forma de eBook, como também diversas revistas relacionadas com o trabalho. Para ilustrações explicativas de definições necessárias para melhor compreensão do tema em questão foram utilizadas páginas de livros e Web informativas e não necessariamente de cariz exclusivamente científico. Esta pesquisa foi compreendida entre 2 de Maio de 2014 e 20 de Maio de 2014

## II. História da Anestesia Local

O controlo da dor constitui uma preocupação ancestral do ser humano, o que não torna estranho ver este problema referido nas crónicas de culturas mais primitivas, apesar de muitos testemunhos estarem assentes no uso de orações, exorcismos e outras práticas “mágico-religiosas”, tal como, a utilização de diversos compostos naturais, tendo muitos deles propriedades narcóticas, que de forma empírica foi dando lugar a uma ciência farmacológica (Aytes, 2000).

Em 1842, o Dr. Crawford foi o primeiro médico a administrar éter volatilizado por inalação, esta descoberta proporcionou a realização de procedimentos cirúrgicos com analgesia imediata. O uso desta técnica não foi publicada então, quatro anos depois é o dentista Dr. William Morton, que fica com os louros pela administração de vapor de éter para remoção de um tumor na mandíbula.

A descoberta da anestesia representou um contributo crucial para a medicina. O Dr. Snow foi considerado o primeiro anestesiológico por ter usado clorofórmio para anestésias obstétricas, ganhando aceitação em Inglaterra depois de ter em 1853 administrado esta droga à rainha Victoria.

Anteriormente, já tinha sido reconhecido o potencial do óxido nítrico pelo dentista americano Dr. Horace Wells. Apesar desta descoberta prévia, este anestésico só ficou popular entre a comunidade médica mais tarde, quando este foi associado com oxigénio (Stoelting, Miller, 2004).

Sigmund Freud foi pioneiro na realização de estudos experimentais pormenorizados sobre os efeitos fisiopatológicos da cocaína, que já tinha sido anteriormente obtida por Neumann em 1860 e isolada posteriormente por outros, com o intuito de conseguir admitir o seu efeito anestésico e uso na medicina.

Sigmund Freud começou por pesquisar toda a literatura sobre a cocaína para conseguir estudar as suas propriedades. Acabou por descobrir, que esta causava sensação de aumento de volume e perda de sensibilidade dos lábios, da língua e alguns efeitos

sistémicos, que já eram experimentados por índios na América do Sul, séculos antes. Ao longo do intenso estudo desta substância escreveu um artigo de revisão “*Über Coca*”, onde descreveu de forma detalhada todas as características da droga.

A cocaína parecia ser bastante inofensiva e promissora apresentando uma excelente característica: um forte antídoto contra a morfina. Freud em 1887, escreveu (*cit. in* Almiro dos Reis 2009), “ A cocaína tem o seu maior futuro na abstinência da morfina e talvez também do álcool” e “ A cocaína não é formadora de hábito, pode ser abandonada à vontade, e após utilização prolongada pode provocar aversão ao invés de ânsia”. Este génio cientista acaba por tentar controlar a dor insuportável de um amigo com a administração de altas doses da droga, fazendo com que este se tornasse um dos primeiros cocainómanos.

Ao contrário do que poderia ser esperado por Freud, este viu a sua publicação a servir para a introdução da anestesia local, na qual não participa directamente, apesar de ter estado no limiar desta descoberta.

Em 1884, Karl Köller observou as vantagens da cocaína como anestésico oftalmológico tópico, revolucionando e impulsionando a investigação deste fármaco (Almiro dos Reis, 2009).

Em pouco tempo a cocaína mostrou problemas de neurotoxicidade, toxicidade sistémica e dependência, havendo a necessidade de um sucessor, a procaína.

Esta apesar de apresentar menor toxicidade, manifestou desvantagens na duração de acção e potencial alergénico ocasional. Na continuação da evolução destes fármacos, a tetracaína apresentava melhorias na duração de acção, persistindo os problemas de toxicidade. Entre a década de 30 e 60, surgiu a nova era destes fármacos com o aparecimento dos anestésicos do grupo amida, que apresentam maior estabilidade química e menor potencial alérgico que os do grupo éster, acrescentando também um aumento no potencial e duração de acção dos anestésicos locais (Mulroy, 2004).

### **III. Neurofisiologia**

Os organismos vivos são extremamente complexos e organizados.

Tendo em conta, o tamanho total do corpo humano, levanta-se a questão de como podem as células comunicar e coordenar-se entre si. Para que este processo de transmissão de informação seja realizado, os seres multicelulares necessitam de meios para transportar os sinais por todas as células. Uma das características mais importantes nos seres vivos é a presença de um sistema elaborado de transferência de informação na forma de sinal eléctrico ou químico, que se define como impulso nervoso.

A presença de um eficiente sistema circulatório permite o movimento dos materiais como nutrientes e substratos energéticos necessários ao longo de todo o organismo, em ciclos de um minuto. Enquanto, que o envio de informação é efectuado através de sinais que viajam a uma velocidade exorbitante de 120 m/s (409 Km/h), esta transmissão é da responsabilidade do sistema nervoso que através de difusão simples em curtas distâncias consegue enviar informação, de célula em célula para as zonas mais remotas do corpo (Silverthorn, 2003).

#### **1. Sistema Nervoso**

A transmissão de um sinal só é conseguida estando presente um estímulo e um receptor, seguido de outro, com a capacidade de o descodificar.

O sistema nervoso é dividido em dois: sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é por sua vez constituído pelo encéfalo e espinal medula. O encéfalo é encarregado de iniciar, controlar e regular todas as funções sensitivomotoras e cognitivas, sendo este formado por sete estruturas principais: cérebro, diencéfalo (tálamo e hipotálamo), cerebelo, mesencéfalo, protuberância e bolbo raquidiano. A espinal medula é uma estrutura parecida a um cabo eléctrico que transmite a informação que obtém do meio ambiente a qualquer parte motora do organismo.

O SNP é constituído por nervos sensitivos e motores que estão ligados à espinal medula e ao tronco cerebral. Estes nervos são ligados aos órgãos, músculos, articulações, vasos sanguíneos e superfície cutânea. O sistema nervoso periférico é formado por dois sistemas principais . O sistema nervoso somático (SNS) e sistema nervoso autónomo (vegetativo).

Anatomicamente, o SNS é dividido em dois componentes: sistema nervoso simpático e parassimpático. No trato gastrointestinal, estes dois comunicam com o sistema nervoso entérico (SNE), que pode ser considerado uma terceira divisão do SNS (Ganong, 2007).

O sistema nervoso central, apresenta como material de protecção, o líquido cefalorraquidiano e três membranas de tecido conjuntivo, as meninges. Estas apresentam classificação por estratos da seguinte forma: do exterior para o interior, dura-máter, aracnóide-máter e pia-máter. O líquido cefalorraquidiano, apresenta também a função de amortecimento mecânico, em torno do SNC, de protecção do encéfalo e da espinal medula, nos movimentos corporais violentos (Bhatnagar, et al. 1997).

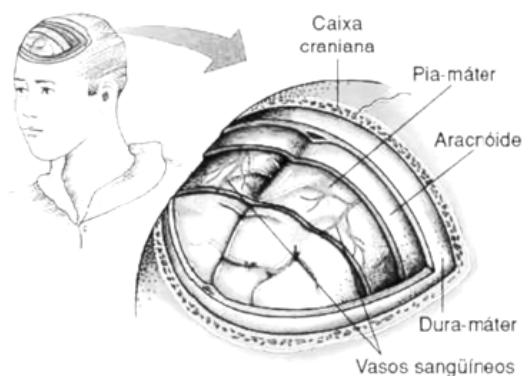


Fig.1: Organização das meninges ( Adaptado de Portal São Francisco)

Assim, estas barreiras delimitam espaços compreendidos entre a componente esquelética do crânio e da coluna vertebral externamente e o encéfalo e a espinal medula internamente (Carneiro, 2004).

## 2. Neurónio

O movimento do fluxo de informação está a cargo do sistema nervoso, este é constituído por uma unidade estrutural básica, o neurónio. Existem dois tipos de neurónios, os sensitivos ou aferentes e os motores ou eferentes, estes diferem em estrutura e função. As células nervosas eferentes são constituídas por três partes principais, corpo celular, que apresenta como função primária: o suporte metabólico para todo o neurónio e não interfere com a transmissão da mensagem; zona dendrítica, onde é recebido o sinal, constituída por várias terminações nervosas que se situam na zona mais distal do neurónio sensitivo, estas terminações respondem ao estímulo produzido transmitindo um impulso ao longo do axónio que se apresenta semelhante a um longo cilindro, uma fibra nervosa de citoplasma neural, o axoplasma, envolvida por uma membrana nervosa ou axolema, que pode ou não ser isolada por uma camada de mielina, que é responsável pelo aumento da velocidade da condução nervosa.

Enquanto que os neurónios aferentes transmitem o sinal desde as zonas periféricas até ao sistema nervoso, os neurónios motores ou eferentes são constituídos por uma forma estruturalmente diferente, apresentando o corpo celular entre o axónio e a zona dendrítica. Assim, a função exercida pelo corpo celular torna-se diferente, pois interage com a transmissão de impulso e também proporciona suporte metabólico. Este tipo de neurónios faz a transmissão da informação do sistema nervoso para a periferia (Malamed, 2005).

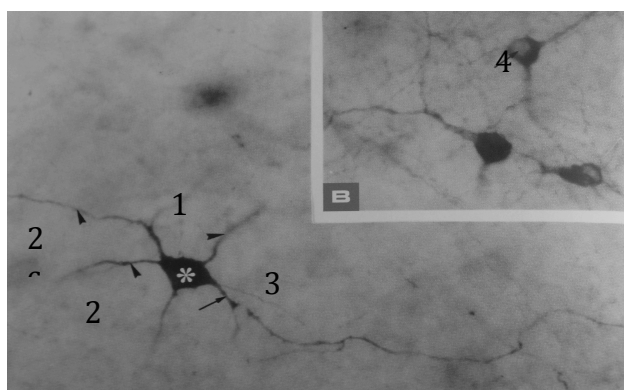


Fig. 2: Fotomicrografia evidenciando um corpo celular (1), terminações dendríticas (2) e axónio (3). Corpo celular, destacando o núcleo (4); (Carneiro, 2004).

#### IV. Transmissão do Impulso

Os neurónios são células semelhantes a todas as outras existentes, apresentando como excepção, o axónio. Este pode apresentar a uma considerável distância do corpo celular.

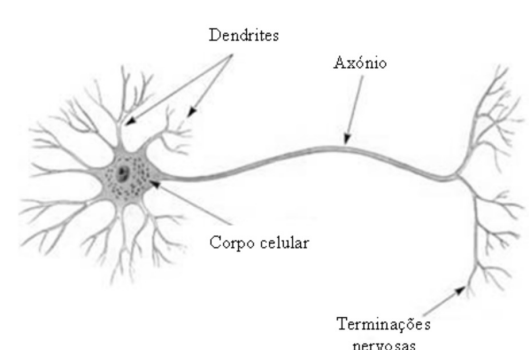


Fig.3: Neurónio. ( Adaptado de Drogas de Abuso no sapo).

A membrana nervosa é descrita como uma estrutura que envolve o axónio, sendo constituída por duas camadas de lípidos que são orientados com as extremidades hidrófilas para o exterior e com as extremidades hidrófobas para o interior da membrana. Também presentes, estão as proteínas de transporte, que apresentam uma função importante na regulação da passagem de alguns iões ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ).

A membrana situa-se entre o líquido extracelular e o axoplasma, separando assim as concentrações iónicas altamente irregulares no interior do axónio, em repouso apresenta resistência eléctrica acima dos valores apresentados pelos líquidos intracelulares e extracelulares, restringindo a passagem de iões no sentido decrescente dos seus gradientes de concentração.

Quando submetida a um impulso nervoso, a condutividade eléctrica da membrana aumenta permitindo a passagem de iões de sódio e potássio. É este movimento que proporciona a fonte de energia para a condução dos sinais ao longo do nervo (Malamed, 2005).

A utilização de um microeléctrodo intracelular para registar o potencial eléctrico através da membrana nervosa, permitiu verificar que a célula é capaz de gerar voltagem constante, que é designada como potencial de repouso.

A mudança transitória do potencial de repouso, que acontece quando há passagem de corrente, normalmente gerada pela acção de neurotransmissores provenientes de outros neurónios e libertados na zona sináptica, ou de um estímulo externo originário de neurónios sensoriais, é designado por potencial de acção.

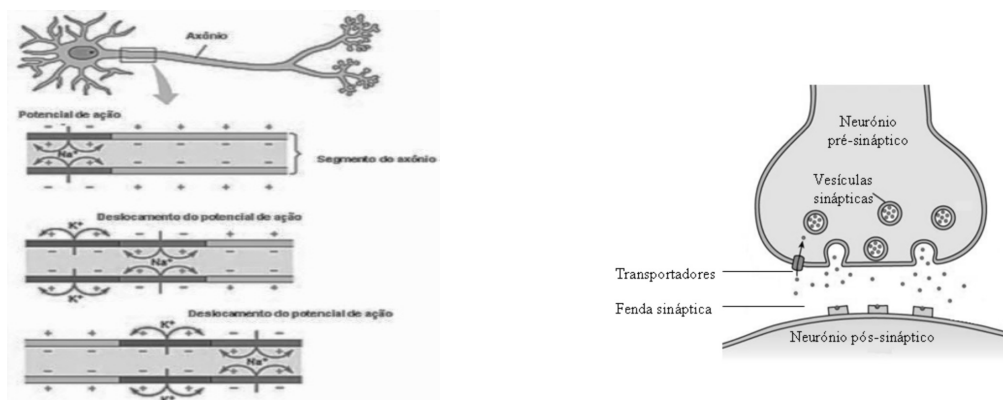


Fig. 4 e 5: Transmissão do impulso na membrana e sinapse entre dois neurónios ( Adaptado de Sobiologia) (Adaptado drogas de abuso sapo).

Quando existe esta mudança de potencial, em que há aumento das cargas positivas e diminuição do potencial de repouso, ocorre despolarização da membrana. O potencial de acção anula o potencial de repouso, tornando a membrana temporariamente positiva.

Acontece assim, a propagação ao longo dos axónios, uma constante alteração no potencial da membrana que pode ser compreendida com a permeabilidade seletiva das células nervosas a diferentes iões e com a distribuição normal destes, ao longo da membrana celular. É importante ressaltar que correntes eléctricas maiores não provocam potenciais de acção maiores, devido ao facto de a amplitude do potencial ser independente da magnitude do estímulo (Purves, et al. 2005).

## 1. Electroquímica

A concentração de electrólitos no axoplasma dos líquidos extracelulares e a permeabilidade da membrana nervosa aos iões sódio e potássio, são factores importantes para abordar factos como a diferença significativa das concentrações iónicas, dentro e fora do espaço celular.

Quando a membrana nervosa se encontra num estado de repouso, existe mínima permeabilidade aos iões de sódio que se movimentam para o interior da célula, zona de menor concentração, por difusão passiva e consoante o gradiente electrostático.

A entrada de iões com cargas positivas, estando a membrana nervosa com cargas negativas é controlada pelo gradiente electrostático, de outra forma, a membrana seria totalmente permeável.

O  $K^+$  apesar de poder difundir-se através da membrana continua no interior do exoplasma e efectua o movimento por difusão passiva, devido às restrições dos iões com carga positiva, por atracção electrostática. Já o  $Cl^-$  continua fora da célula, em vez de se movimentar segundo o gradiente de concentração, o gradiente electrostático força a migração para o citoplasma neural, resultando na ausência difusão de cloreto. ( Bennet, 1974)

A excitação da membrana vai aumentar a permeabilidade a iões de sódio, como referido anteriormente, devido a um aumento transitório do diâmetro dos canais transmembranares. A exacerbada quantidade de iões sódio no interior da célula causa despolarização até ao limiar de descarga.

Num nervo normal o limiar de descargas é constante. A exposição a um anestésico local eleva o seu início de descarga. Elevar a fronteira de descarga significa que mais sódio necessita de atravessar a membrana para diminuir o potencial transmembranar negativo até um nível em que ocorra despolarização.

O potencial de acção é encerrado quando ocorre repolarização da membrana, alcançada pela diminuição da permeabilidade ao sódio. Imediatamente depois do início de um estímulo, o nervo é incapaz de responder ao potencial de acção, por algum tempo, independente da sua força. É assim denominado por período refratário, seguido de um período refratário relativo durante o qual um novo impulso pode ser iniciado, sendo que há necessidade de um estímulo mais forte que o normal (Malamed, 2005).

## **V. Mecanismo de Acção dos Anestésicos locais**

Foram descritas várias teorias que explicam que os anestésicos locais exercem a sua função sobre a membrana.

Teoria da acetilcolina (Treitel, 1965), teoria do deslocamento de cálcio (Goldman, D. 1966) e a teoria das cargas de superfície (Wei, 1969), para explicarem o mecanismo de acção dos anestésicos locais

Actualmente, estas teorias não são validas, pois é admitido que o potencial de repouso da membrana nervosa não é alterado pelo anestésico e que estes actuam dentro dos canais e não na superfície da membrana (Malamed, 2005).

Apesar da grande diversidade de opiniões, as duas teorias mais aceites são: expansão da membrana e a do receptor específico, sendo esta última a mais creditada.

O anestésico local vai penetrar na região hidrofóbica da membrana, produzindo uma alteração na estrutura da membrana, impedindo o aumento da permeabilidade aos iões sódio. Tal situação, vai resultar numa diminuição do tamanho dos canais de sódio, o que leva à inibição da condutância do sódio e da excitação neural. A teoria da expansão da membrana, é sustentada com a explicação da actividade anestésica da benzocaína, que apesar de não existir na forma cationica exhibe analgesia tópica potente. Assim, foi demonstrado que as membranas nervosas na presença de uma droga anestésica expandem-se e tornam-se mais fluidas, não apresentando total fiabilidade devido ao facto de não demonstrar inteiramente o bloqueio da condução nervosa pela dilatação da membrana nervosa.

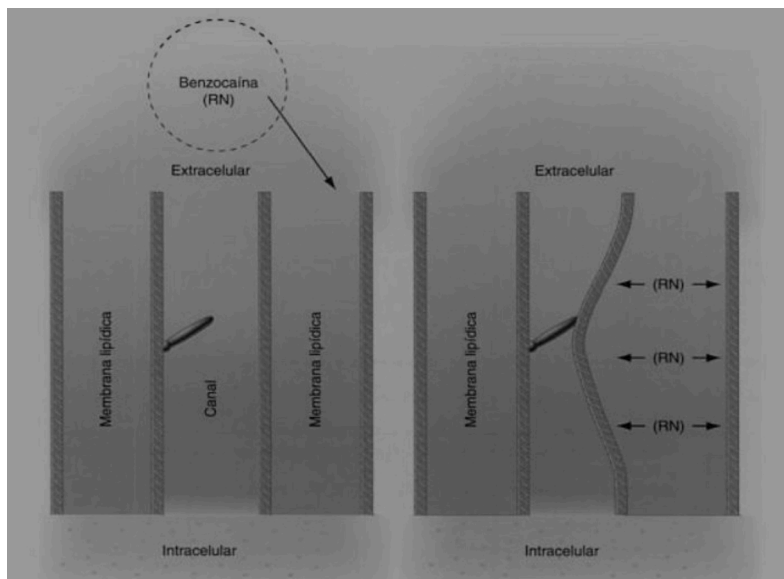


Fig. 6: Teoria da expansão da membrana (Malamed, 2005).

A teoria do receptor específico afirma que os anestésicos locais actuam por ligação directa ao receptor no canal de sódio, não provocando assim alterações nas propriedades gerais da membrana. Desta forma, vai haver uma diminuição ou eliminação da permeabilidade ao sódio e a condução nervosa é interrompida (Araujo, et al., 2008).

Os anestésicos locais produzem bloqueio nervoso identificado como bloqueio nervoso não-despolarizante pois o mecanismo que usam não impede a propagação do impulso, este continua a chegar aos segmentos nervosos mas é parado por não ser capaz de libertar energia necessária para continuar a propagação quando alcança os terminais nervosos.

Para que seja iniciado o potencial de acção é necessário que os iões de sódio entrem no axoplasma, a acção primária do anestésico é diminuir a permeabilidade dos canais de  $\text{Na}^+$ , diminuído assim a taxa de elevação do potencial de acção e velocidade de condução.

Quanto aos iões potássio, estes sofrem uma redução na condutância, embora esse efeito seja muito menor do que o observado no sódio, vai contribuir para uma redução na fase de repolarização resultando conseqüentemente no prolongamento da duração do potencial de acção ( Delucia, et al. 2004).

Os iões cálcio podem exercer uma ajuda na regulação do movimento dos iões sódio na membrana, pois ocorrerá a libertação do  $Ca^{2+}$  ligados ao receptor dos canais iónicos, podendo apresentar-se como factor primário no aumento da permeabilidade da membrana ao sódio

Assim, a existência contínua de um estado polarizado da membrana responsável pelo potencial de acção deixa de se desenvolver. Como o potencial eléctrico continua inalterado, as correntes locais não se desenvolvem e o mecanismo de propagação é bloqueado (Malamed, 2005).

Apesar dos anestésicos locais serem usados principalmente para produzir bloqueio nervoso local estes podem ser capazes de suprimir a descarga espontânea em neurónios sensitivos que se acredita serem responsáveis pela dor neuropática (Rang, et al., 2007).

## VI. Estrutura molecular dos anestésicos locais

O desenvolvimento de anestésicos locais seguros e eficazes tem sido um avanço de extrema importância na Medicina Dentária. Actualmente, os anestésicos são seguros e na sua maioria cumprem as características ideais. Segundo Paul Moore em 2010, as melhores características que um anestésico local deve apresentar são: não ser irritante, apresentar baixo potencial alérgico, rápido início, duração adequada de acção e deve ser completamente reversível na sua acção.

A molécula de anestésico local apresenta três componentes essenciais: um anel aromático lipofílico; um intermediário que varia em natureza éster ou amida, classificando assim os dois tipos de anestésicos locais e por último, um terminal amina. Cada um destes contribui para propriedades distintas da molécula (Becker, et al. 2006).

O anel aromático confere grande melhoria na solubilidade lipídica da molécula e como essa solubilidade facilita ao anestésico a acção de entrada na membrana, quanto mais solubilidade lipídica o anel aromático apresentar melhor.

A potência também se relaciona com a capacidade do anestésico penetrar no ambiente hidrofóbico porque permite que seja administrada uma dose maior com entrada eficaz no neurónio (Becker, et al. 2012).

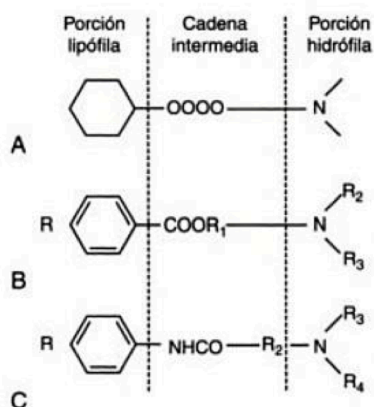


Fig. 7: A- Anestésico local típico; B- Anestésico local tipo éster; C- Anestésico local tipo amida (Malamed, 2005).

Os anestésicos podem ser classificados como ésteres ou amidas dependendo da constituição do seu intermediário que, ao ser alterado, modifica uma das propriedades básicas da solução anestésica, a biotransformação (Carvalho, et al. 2010). Os anestésicos ligados a ésteres são rapidamente hidrolisados, enquanto que os ligados a amidas são comparativamente mais resistentes.

O grupo amida é formado por um ácido conjugado e por uma base conjugada, sendo o  $pK_a$ , que é o pH em que as concentrações de uma base e do seu ácido conjugados são iguais.

Os anestésicos locais são bases fracas, pouco solúveis em água e instáveis na exposição ao ar. Os seus valores de  $pK_a$  variam de 7,5 a 10, o que significa que neste intervalo os valores do pH apresentam as mesmas concentrações da base e do seu ácido conjugado. O facto de os anestésicos apresentarem um pH tão elevado, faz com que tenham que se ligar ácidos para formar sais, sendo que assim, apresentam mais solubilidade em água e se tornam comparativamente mais estáveis. (Setnikar, 1990)

O pH local onde a solução anestésica é infiltrada afecta a sua acção sabendo que num local mas acidificado ( diminuição do pH) irá haver uma acção do anestésico reduzida. O facto da enorme dificuldade em administrar soluções anestésicas em áreas com inflamação ou infectadas, é devido a este fenómeno, pois um tecido são apresenta um pH de 7,4, enquanto que o pH de uma área inflamada apresenta um pH entre 5 e 6.

Aumentar o pH de um anestésico local, vai fazer com que este apresente um início de acção mais rápido, aumentando a sua eficácia e infiltração mais cómoda.

O meio extracelular apresenta uma constante variação do potencial de hidrogénio, enquanto que no meio intracelular essa alteração não ocorre. Assim, a função exercida pelo anestésico local no bloqueio do impulso nervoso é altamente alterada pelas oscilações no pH extracelular (Malamed, 2005).

## VII. Tipos de anestésicos locais

Os anestésicos locais sofrem modificação na classificação quando é alterada da sua estrutura a cadeia intermediária, podem apresentar-se como amidas ou ésteres. O grupo amida é o mais utilizado clinicamente (Shipton, 2012).

O uso de anestésicos locais do tipo éster está actualmente reduzido a aplicação tópica. As razões que levaram a cair em desuso foram: introdução de outros anestésicos com melhores prestações, e reacções de hipersensibilidade, mais frequentes quando comparados com os de tipo amida e início de acção mais demorado (Aytes, 2000).

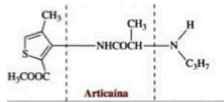
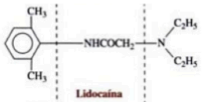
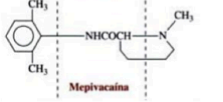
<b>Ésteres</b>	Cocaína	<b>Amidas</b>	Lidocaína
	Procaína		Bupivacaína
	Tetracaína		Mepivacaína
	Benzocaína		Articaína

Fig.8 : Anestésicos locais Éster e Amida (Marvão, 2010).

Na prática actual da Medicina Dentária em Portugal, o uso da anestesia local ficou confinada à utilização de três tipos anestésicos diferentes, sendo que a dois deles é acrescentado um vasoconstritor com o intuito de melhorar o seu rendimento.

Segundo o prontuário Terapêutico do infarmed 2013, estas são as doses máximas que podem ser administradas em adultos e crianças:

Tab.1 : Doses máximas dos anestésicos para crianças e adultos.

Anestésico	Articaína	Lidocaína	Mepivacaína
Configuração química			
Concentrações	4 % com adrenalina 1:100.000/1:200.000	Aplicação tópica: 2 a 4 % // De 0,25% a 2 % com adrenalina 1:100.000/ 1:200.000	3%, sem adrenalina
Dose Máxima: Adultos	7 mg / Kg	7 mg / Kg ou 500 mg/dose	400 mg por administração numa determinada localização nao excedo os 1000 mg/ 24 horas
Dose Máxima: Crianças	5 mg / Kg	4 a 5 mg/ Kg ou 100 a 150 mg / dose	5 a 6 mg/ Kg < 3 anos, usar concentrações menores que 3%
Segundo dados recolhidos do Infarmed, 2013			

## 1. Articaína

O uso da Articaína teve início em 1977, desde então esta tem sido estudada exaustivamente (Snoeck, 2012). É um anestésico que contém um anel tiofeno substituindo o clássico anel de benzeno, aumentando assim a sua solubilidade em lípidos. Ao contrário de outros anestésicos locais, a articaína contém um grupo éster adicional, que faz com que seja rapidamente metabolizada pelas esterase. Como resultado, a sua meia-vida é de aproximadamente 20 minutos, que comparativamente com outros anestésicos se pode classificar como meia-vida curta. Assim, pode ser rapidamente eliminada da circulação sistémica através dos rins, minimizando efeitos adversos. Quanto à sua apresentação e comercialização, um anestubo de articaína contém 4% de cloridrato de articaína associado a adrenalina a 1:60.000, 1:100.000 ou 1:200.000 (Mojumdar, 2010).

Santos e colaboradores em 2007, (cit. in Allegretti, 2012) descreveram que a concentração de adrenalina 1:100.000 ou 1:200.000, na articaína 4% não prejudica a sua eficácia clínica: latência, analgesia pós-operatória e qualidade da anestesia. Moore e colaboradores em 2007, indicaram que a concentração de 1:100.000, possibilita melhor a visualização e controle do sangramento durante o procedimento. No entanto, Maniglia-Ferreira e colaboradores em 2009, afirmaram que o mais importante que a substância anestésica é a aplicação correcta da técnica anestésica.

Apresenta também como vantagens, baixa solubilidade e metabolismo rápido.

A Articaína parece ser o anestésico local de primeira escolha em tecidos com inflamação purulenta, para adultos, crianças (com mais de 4 anos de idade), idosos, mulheres grávidas, mulheres em período de amamentação, e pacientes que sofrem de doenças hepáticas, segundo Nizharadz e colaboradores em 2011 (cit. in Shipton, E. 2012).

## 2. Lidocaína

A lidocaína é talvez o anestésico local mais utilizado atualmente, quando comparado com todos os outros na Medicina Dentária. Foi introduzido por volta de 1948.

Apresenta na sua estrutura dois grupos metila [CH<sub>3</sub>-] no anel aromático, que aumentam a sua hidrofobicidade e reduzem a sua velocidade de hidrólise.

A lidocaína também apresenta um valor baixo de pKa, resultando numa rápida difusão do anestésicos através da membrana e um rápido bloqueio.

A duração de acção deste fármaco, baseia-se em dois factores: hidrofobicidade moderada e ligação amida, esta impede a degradação do fármaco pelas esterases e a hidrofobicidade permite ao fármaco permanecer no local onde é administrado. Excelente eficácia e baixo potencial alérgico, facilitam também a fixação da lidocaína aos canais de sódio aumentando a sua potência.

Para a degradação deste anestésico deverá ocorrer metabolização hepática pelo citocromo P450 (Gordh, 2010).

A lidocaína é considerada um anestésico de potência e duração pequena quando não associada a um vasoconstritor. Para uso na Medicina Dentária, habitualmente, apresenta-se na forma de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, existindo outras formas sem vasoconstritor ou associada a adrenalina a 1:50.000 (Yagiela et al., 1998); (Bigby et al., 2007).

Maniglia e os seus colaboradores em 2009 (cit. in Allegretti 2012) descreveram que a lidocaína com adrenalina ou noradrenalina possuía uma melhor combinação.

### **3. Mepivacaína**

Utilizada na Medicina Dentária e classificada como um anestésico de duração intermediária, foi preparada por Ekenstam em 1957 e introduzida no mercado em 1960.

Apresenta potência e toxicidade duas vezes maior que a lidocaína, tendo o seu início da acção por volta de 1.5 a 2 minutos. Uma de suas vantagens é que esta substância consegue ter um tempo maior de anestesia do que os outros anestésicos sem o uso do vasoconstritor.

É frequentemente relatada por apresentar uma duração mais curta sobre os tecidos moles, tornando-se potencialmente útil em odontopediatria em que apresentam frequentemente lesões de mordedura ou lacerações nos lábios após procedimentos dentários. No entanto, uma investigação sugere que, embora duração de permanência em meios pulparem com mepivacaína sejam mais curtas do que com a lidocaína a 2% com epinefrina, a duração da anestesia dos tecidos moles para mepivacaína e lidocaína com epinefrina são quase idênticas (Costa, 2005).

## **VIII. Toxicidade dos anestésicos locais**

A taxa de absorção apresenta como função, regular o nível sanguíneo de anestésico local a partir do local de infiltração para a circulação sistémica, da sua remoção e eliminação através de vias metabólicas e excretoras. Quando os níveis tóxicos de anestésico são ultrapassados, podem existir sinais e sintomas tóxicos que se vão reflectir principalmente sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema cardiovascular (Singh, 2012).

Segundo a literatura, a acção mais prejudicial causada pelos anestésicos locais é a sua toxicidade, sendo as mais frequentes: Alergias, Cardiotoxicidade, Neurotoxicidade, Hematotoxicidade e Mistas ( Byrne, 2013).

### **1. Alergias**

Reacções anafiláticas relacionadas com o uso de anestésicos locais ocorrem com pouca frequência. O facto de haver uma reacção alérgica a um anestésico do grupo éster faz com que seja contra-indicada a utilização de qualquer fármaco deste grupo, enquanto que nos do grupo amida não há ocorrência de reacções alérgicas cruzadas.

A adição de substâncias como excipientes farmacêuticos, que não apresentam função farmacológica, para que os anestésicos tenham estabilidade e assim seja possível a sua comercialização, podem causar reacções de hipersensibilidade tipo I (Moore, et al. 2010).

Outro agente potencialmente alergénico é o látex, que faz parte da extremidade do tubo do anestésico. Deste modo, mínimas quantidades podem penetrar durante o procedimento sendo suficiente para desencadear uma reacção anafilática (Steven, et al. 2010).

A necessidade de protecção contra a oxidação do vasoconstritor, faz com que seja adicionado às substâncias anestésicas bissulfito de sódio. Este excipiente é

extremamente usado na indústria vinícola como aditivo no vinho para impedir a oxidação e preservar o sabor.

Este composto é apresentado como causa frequente de reações anafiláticas, em asmáticos glicocorticoíde-dependentes, que apresentam hipersensibilidade ao bissulfito de sódio.

Alternativa a pacientes alérgicos a este composto, é a utilização de anestésicos locais sem vasoconstritor (Malamed, 2013).

Alergias a vasoconstritores podem ser relatadas pelos pacientes apesar dos sinais apresentados como palpitações, arritmias e taquicardia, estarem relacionadas com o aumento dos níveis de ansiedade no período pré-procedimento anestésico e não com uso de vasoconstritores (Steven, et al. 2010).

## **2. Cardiotoxicidade**

A toxicidade dos anestésicos sobre o sistema cardiovascular é atribuída ao rápido aumento das concentrações plasmáticas ou de excessivas doses da substância, causadas pela sua administração com uma técnica insatisfatória.

O bloqueio dos canais miocárdicos de sódio dependentes de voltagem, são o principal mecanismo prejudicado pela toxicidade. Como forma de segurança devem ser respeitadas as doses máximas de anestésicos.

## **3. Neurológicos**

Os anestésicos locais devido às suas características, atravessam com extrema facilidade a barreira hematoencefálica criando acção depressora no sistema nervoso. Em concentrações mais baixas, não-tóxicas, não ocorrem efeitos clinicamente significantes no SNC, mas em doses tóxicas ou em sobredosagem a manifestação clínica primária é a convulsão tônico-clônica generalizada.

Reacções induzidas pela ansiedade apresentam-se como uma das reacções mais comuns associada ao uso de anestésicos locais. Sendo a manifestação mais frequente a alteração do estado de consciência. Os sintomas que aparecem com mais frequência são náuseas, vômitos, hiperventilação e alterações na frequência cardíaca ou pressão sanguínea (Singh, 2012).

#### **4. Hematotoxicidade**

Na meta-hemoglobinemia aguda, ocorre bloqueio do transporte de oxigénio pelos eritrócitos, necessitando de diagnóstico precoce e tratamento rápido, sendo esta uma complicação rara atribuída aos anestésicos locais. Este efeito adverso é associado frequentemente ao uso da prilocaína, mas também pode ocorrer com articaína e com aplicação tópica da benzocaína. O tratamento consiste em administrar solução de azul de metileno a 1% (Numa dose máxima de 1-1,5 mg/ Kg) (Neto, et al. 2014).

#### **5. Acções Mistas**

Os anestésicos apresentam vários locais de acção e apresentam uma enorme complexidade farmacológica. Apesar de bloquearem a transmissão nociceptiva, também podem efectuar bloqueio neuromuscular. Esta acção normalmente, não apresenta significado clínico .

Interações farmacológicas também podem ocorrer com depressores do sistema nervoso central (p. ex. Opióide, ansiolíticos e barbitúricos), fazendo aumentar a potência do anestésico sobre o SNC. O uso de anestésicos locais e de fármacos que usem a mesma via metabólica também pode causar reacções adversas.

A utilização de barbitúricos, que são fármacos que induzem a produção de enzimas microsomais hepáticas, podem alterar a velocidade com que o anestésico é metabolizado, fazendo com que apresente metabolização mais rápida (Malamed, 2005).

A realização de procedimentos invasivos, só é possível devido à anestesia local, logo é de extrema importância que os profissionais se sintam confiantes e apresentem a

experiência necessária quando à injeção da solução, conhecerem a técnica anestésica e adequar a dose administrada com o peso corporal para diminuir os efeitos adversos sistêmicos (Neto, et al. 2014).

## **6. Falha da anestesia local**

A colocação de uma substância anestésica de forma alcançar analgesia profunda pode falhar devido a uma colocação desadequada ou a um local anatomicamente difícil de identificar.

A utilização de uma quantidade insuficiente de anestésico pode levar a um tempo insuficiente para que ocorra uma correcta difusão; a injeção em tecidos inflamados ou infectados, bem como o uso de um anestésico local desadequado ou armazenado de forma inadequada podem também provocar falha da anestesia (Singh, 2012).

## **7. Parestesia**

Procedimentos dentários de rotina podem levar à parestesia na língua ou lábio, apesar de na maioria dos casos ser uma reacção transitória, pode tornar-se permanente. A parestesia pode ser provocada pela constituição do anestésico, como também pode ser causada pelo dano do nervo após a injeção directa do anestésico local contaminado com agentes esterilizantes ou devido a hemorragia ou hematoma em torno do nervo levando este a necrose (Haas, 1995).

## **8. Hematoma**

O dano de um vaso sanguíneo pela ponta da agulha pode levar a hemorragia dos tecidos, resultando na formação de um hematoma o que significa que vai estar presente aumento de volume devido ao derrame de sangue, causando irritação tecidular, dor e até trismo (Singh, 2012).

## **9. Perda de visão**

Após o bloqueio do nervo alveolar posterior pode levar a perda de visão devido a uma grande quantidade de anestésicos, que vai causar grande pressão de difusão e entrar em contacto com o nervo óptico (Singh, 2012).

A necessidade de injeção intra-oral deve incluir considerações importantes como eficácia, segurança e avaliação individual para cada paciente. A escolha do anestésico local deve ter em consideração ambos os componentes da solução, devendo apresentar alta actividade intrínseca e baixa toxicidade sistémica. O conhecimento das complicações provocadas pelas substâncias anestésicas é então de extrema importância.

## **IX. Vasoconstritor**

George Oliver verificou que as glândulas supra-renais produzem umas substâncias que actuavam sobre o sistema cardiovascular. Mais tarde, John Abel isolou e classificou como epinefrina.

A forma pela qual era possível extrair epinefrina, com o mínimo de impurezas, conseguindo que fosse comercializada com o nome de adrenalina, foi da autoria do japonês Jokichi Takamine que se apresentava como industrial químico em 1900. O uso de adrenalina combinada com anestésicos locais foi concebida por Heinrich Bruan em 1904 (Yagiela, 1995).

Após aplicação de um anestésico local vai ocorrer vasodilatação, resultando num aumento da perfusão. Este aumento vai levar a um acréscimo na velocidade de absorção para o sistema cardiovascular, resultando numa diminuição do anestésico no local de aplicação. Aumento dos níveis plasmáticos de anestésico local, tem como consequência ampliação do risco de toxicidade, diminuição da duração e da profundidade de penetração devido à difusão rápida da solução anestésica do local onde foi injectada. Por último ocorre um maior sangramento devido ao aumento da perfusão anteriormente referida.

O vasoconstritor actualmente mais estudado é adrenalina, apesar de existirem outros tipos apresentando extrema importância devido às seguintes razões (Malamed, S. 2005):

- 1- Constrição dos vasos sanguíneos, diminuição do fluxo sanguíneo no local de administração.
- 2- Absorção mais lenta, logo níveis de anestésicos mais baixos no sistema cardiovascular.
- 3- Menor risco de toxicidade local.

4- Duração de acção mais prolongada, devido ao facto, da uma presença mais prolongada do anestésico na zona de aplicação.

5- Diminuição do sangramento no local de acção, durante procedimentos cirúrgicos.

Tab.2 : Tipos de vasoconstritor (Malamed, 2005). \* Quantidade de anestubos

Vasoconstritor	Doses máximas recomendadas			Nota
	Concentração	ASA I	ASA III ou IV	
<b>Adrenalina</b>	1:50.000 (36)* 1:100.000 (18)* 1:200.000 (9)*	5,5*	1 *	A utilização de uma pequena concentração de adrenalina 1:50.000 necessário para a hemostasia não aumenta o risco, em pacientes ASA III e ASA IV deve ser utilizado uma concentração de 1:100.000
<b>Noradrenalina</b>	1:30.000	0,34 mg por consulta / 10 ml em 1:30.000	0,14 mg por consulta / 4 ml em 1:30.000	A noradrenalina deve ser utilizada apenas para controlo da dor, não havendo justificação para a sua utilização na obtenção de hemostasia. Apresenta 25 % da potência da adrenalina. Segundo a <i>International Federation of Dental Anesthesiology Societies</i> , a noradrenalina deve ser eliminada do grupo de vasoconstritores que podem ser associados a anestesia local.
<b>Levonorderfrina</b>	1:20.000	1 mg por consulta / 20 ml em 1:20.000		A levonorderfrina apresenta 15 % da concentração de adrenalina, logo necessita de uma quantidade maior, apresentando os mesmo efeitos que a adrenalina a 1:50.000 ou 1:100.000.
<b>Fenilefrina</b>	1:2.500	4 mg por consulta / 10 ml em 1:2.500	1,6 mg por consulta / 4 ml em 1:2.500	A fenilefrina é 20 vezes menos potente que a adrenalina, tal motivo leva a que seja utilizado uma baixa concentração deste vasoconstritor, equivalente a 1:50.000 de adrenalina. Logo, é um excelente vasoconstritor com poucos efeitos colaterais.
<b>Felipressina</b>			0,27 UI / 9 ml de 0,03 UI/ml	Não é recomendado a utilização deste vasoconstritor quando é necessário hemostasia.

## **1. Anestesia local com vasoconstritor versus sem vasoconstritor**

Os vasoconstritores utilizados em conjunto com os anestésicos locais, apresentam-se idênticos à adrenalina e noradrenalina, que são mediadores do sistema nervoso simpático. Por este motivo, a acção dos vasoconstritores, permite obter uma resposta idêntica à resposta obtida pelos nervos adrenérgicos quando estimulados, classificando os vasoconstritores como drogas simpaticomiméticas ou adrenérgicas. Na actualidade existem vários tipos de vasoconstritor, sendo que os mais usados são a adrenalina, noradrenalina, levonordefrina e felipressina (Malamed, 2005).

Segundo alguns autores, as contra-indicações dos anestésicos locais com vasoconstritores incluem a hipertensão grave não-controlada, arritmias, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral no prazo de seis meses, angina de peito instável dentro de três meses, insuficiência cardíaca congestiva não-controlada, hipertireoidismo descontrolado (Manani, et al. 2008).

O paciente que apresenta hipertireoidismo descontrolado, vai ter um descontrolo total de tudo o sistema, tais como: hipertensão, fadiga, perda de peso, aumento do apetite, dispneia, sudorese ou até insuficiência cardíaca. Estes factos, fazem com seja contra-indicação absoluta o uso de vasoconstritor nestes pacientes (Pérusse, et al. 1992).

Apesar de vários autores apresentarem estas contra-indicações para a utilização de vasoconstritor, elas apresentam-se como contra-indicações gerais para a generalidade dos procedimentos cirúrgicos em Medicina Dentária (Neto, et al. 2014).

A doses de vasoconstritor administrado por via intramuscular ou endovenosa, na concentração de 1:100.000 ou 1:10.000, que são utilizadas para o tratamento da paragem cardíaca ou reacções anafilácticas são de 0,5 mg a 1 mg. Pelo contrário, as doses de vasoconstritor utilizado em Medicina Dentária são de apenas 0,018 mg (Malamed, 2005).

## 2. Vasoconstritor e patologia cardíaca

Doentes com patologia cardíaca, são uma realidade na prática de Medicina Dentária . Como tal, estudos para avaliar a segurança de um anestésico associado com vasoconstritor são constantes.

O uso de epinefrina em anestésicos locais nestes pacientes tem sido controverso, apesar das concentrações de vasoconstritor normalmente utilizadas em anestésicos locais não serem contra-indicadas em pacientes com doença cardiovascular, devem ser administrados com cuidado e aspiração (Niwa, et al. 2001).

Little em 1997, (cit in. Niwa, et al. 2001) afirmou que o uso lidocaína a 2% com adrenalina a 1:100.000 não apresentava valores significativos para a maioria dos pacientes com hipertensão ou outra doenças cardiovasculares.

Em 2009, foi realizado um estudo comparando a lidocaína a 2%, com lidocaína a 2% associada com adrenalina 1:100.000 em pacientes com patologia cardiovascular. Foram selecionados através de uma tabela aleatória dois grupos, em que a um grupo de 31 pessoas foi administrado lidocaína a 2% e no segundo grupo de 28 doentes foi injectado lidocaína a 2 % com epinefrina 1:100.000.

Pressão arterial, frequência cardíaca, valores de oxigênio e eletrocardiograma foram todos registados durante todo o procedimento, níveis de ansiedade também foram valorizados. Os resultados obtidos neste estudo foram de encontro a outros realizados até ao momento, mostrando que os dois grupos de doentes com patologia cardiovascular não mostraram discrepância significativa dos parâmetros hemodinâmicos (Davenport, 1990) (Niwa, 2009).

Desta forma, os valores obtidos concluíram que o uso de lidocaína a 2% associada a adrenalina 1:100.000 é segura e eficaz em doentes com patologia no sistema cardiovascular (Laragnoit, 2009).

Foi realizado um estudo em portadores de doença arterial coronária, apresentando estes

uma obstrução superior a 70 % e ausência de enfarte agudo do miocárdio recente. Trinta dos pacientes no estudo receberam lidocaína a 2 % com 1:100000 de adrenalina, este grupo de pacientes foi dividido e a metade deles foi administrado um anestubo e dois aos restantes. Comparando com 37 pacientes, nos quais foi injectado em 15 um anestubo de lidocaína a 2 % sem vasoconstritor e a 17 dois, como no grupo anterior. A conclusão a que se chegou foi que o uso de anestésico com vasoconstritor em relação ao sem vasoconstritor, não alterou a frequência cardíaca, não houve evidência de isquemia do miocárdio ou indução de arritmia cardíaca, em pacientes controlados farmacologicamente, na sua maioria com betabloqueadores adrenérgicos (Neves, 2007).

### **3. Vasoconstritor e transplante**

A introdução da ciclosporina na terapêutica imunossupressora necessária para um doente com transplante cardíaco ou outros transplantes, aumentou a taxa de sucesso destes doente, apesar deste fármaco apresentar efeitos indesejáveis, tais como, hiperplasia gengival severa necessitando de intervenção cirúrgica.

Foi realizado um estudo em que apresentava como objectivo a administração de um anestésico local associado adrenalina 1:80.000 em pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco, a mais de três meses. Trinta pacientes agrupados da seguinte forma: 10 doentes receberam como anestesia local lidocaína a 2 %, com 1:80.000 de adrenalina, a outro grupo de 10 foi administrado prilocaína 3 % também com vasoconstritor e por fim 10 pacientes saudáveis como grupo de controlo foram sujeitos à injeção de lidocaína com adrenalina.

Meechan e colaboradores em 2002, concluíram que 10 minutos após a injeção da substância anestésica, há presença de um aumento da frequência cardíaca. Referem que esta alteração pode ser contornada usando dose mais baixas de adrenalina, administração de uma dose menor de anestésico; controle do stress, pois este pode aumentar a resposta do vasoconstritor. Assim, a utilização de vasoconstritor em pacientes transplantados pode fazer aumentar a frequência cardíaca não impedindo a

realização do procedimento cirúrgico, apresentando como vantagens a realização da cirurgia com um melhor controlo da hemorragia, logo melhor visualização do campo operatório e controlo da dor (Meechan, et al. 2002).

#### **4. Vasoconstritor e Gravidez**

De acordo com Ranali em 2002, Martínez em 2004 e Silva em 2006, ambos com os seus colaboradores, utilização de anestésicos locais durante a gravidez não apresenta contra-indicação, se for levado em consideração o trimestre de gravidez e a escolha do anestésico. A utilização de meios farmacológicos durante a gravidez, deve ser sempre ponderada, de forma a que só sejam utilizados em casos necessários. Segundo Barak e colaboradores em 2003, todas os procedimentos durante a prática clínica que apresentem como objectivo remover a dor e zonas de infecção, que podem apresentar riscos para o feto, devem ser abordadas como situações prioritárias

A utilização de anestesia local com vasoconstritor, são consideradas seguras não apresentando relacionamento com alterações fetais, segundo Martin e Varner em 1994, ( cit. in Júnior, et al. 2011) .

#### **5. Vasoconstritor e diabéticos dependentes de insulina**

Kalra, P., et al., em 2011, realizaram um estudo comparando o uso de lidocaína com 1:80000 de adrenalina, com lidocaína sem vasoconstritor em 120 pacientes sendo que metade eram saudáveis e os restantes apresentavam diabetes tipo 2 controlado. Analisando o resultados obtidos, não foi observado efeitos cardiovasculares adversos, independentemente do tipo anestésico administrado, não houve alterações significavas da pressão arterial ou no comportamento da frequência cardíaca. A única ocorrência relatada foi que observaram um aumento significativo das concentrações de glicose com o uso de vasoconstritor, comparando com a diminuição das concentrações de glicose quando usada lidocaína sem adrenalina, imediatamente após a injeção, tanto em pacientes saudáveis como em diabéticos (Kalra, et al. 2011).

## 6. Vasoconstritor e anticoagulados

A prática diária em Medicina dentária com pacientes de uma taxa etária, faz com que estes profissionais apresentem um contacto permanente com doentes polimedicados .

Foi realizado um estudo durante, durante os anos 2005 e 2010, para avaliar a segurança da utilização de anestesia local em pacientes com terapêutica anticoagulante permanente, sendo que o IRN estaria compreendido entre os valores 2 e 4, no dia cirurgia.

Os pacientes escolhidos, necessitavam de exodontia dentária simples, sem necessidade de retalho.

Foram agrupados os pacientes para o estudo em dois grupos, em que um os pacientes apresentavam um IRN entre 2 e 4, e um outro com doentes medicados para que a IRN inferior a 2. Os doentes foram divididos em 279 para o estudo e 73 para o controlo.

Characteristics of the two groups of patients.		
	Study group ( <i>n</i> = 279)	Control group ( <i>n</i> = 73)
<b>Age (years)</b>		
Mean (SD)	64.4 (10.3)	64.5 (11.1)
Range	25–87	23–82
<b>Sex</b>		
Male	178	44
Female	101	29
<b>INR</b>		
Mean (SD)	2.62 (0.49)	1.83 (0.1)
Range	2.04–4	1.55–1.98

INR = International normalised ratio.

Fig. 9: Características dos dois grupos de pacientes (Bjakin, et al. 2010).

Foram usadas como soluções anestésicas mepivacaína a 3% e lidocaína a 2 % com vasoconstritor.

Foram relatados dois casos de hemorragia complicada no grupo estudado, sabendo que o houve significância entre os valores de IRN dos dois grupos ( $p < 0,001$ )

Carter e colaboradores em 2003 (cit. in Bjakin, et al. 2010), apresentou as vantagens da utilização de agulhas curtas de pequeno diâmetro, e de uma injeção lenta do anestésico local de forma a evitar uma mínima lesão dos vasos sanguíneos, levando a um maior sangramento.

Os resultados indicaram que pacientes que compreendam o IRN entre os valores considerados seguro. As complicações hemorrágicas após anestesia local, não aparecem com frequência. Com tudo, é sempre aconselhável a utilização de procedimentos seguros e cuidadosos (Bjakin, et al. 2010).

## **7. Vasoconstritor em pacientes com deficiências físicas e mentais**

O tratamento de pacientes com deficiências físicas e mentais, desafia as habilidades dos profissionais da Medicina Dentária. Esta tarefa pode até ser extremamente árdua, quando presente grande limitações comportamentais e corporais dos pacientes.

Como tal, a utilização de uma técnica anestésica adequada e do anestésico mais adequado é indispensável, de forma a que seja possível a realização de um tratamento seguro.

Foi realizado um estudo na *University of Pittsburgh School of Dental Medicine Special Needs Clinic*, em que foram avaliados 202 pacientes consecutivos que receberam tratamento dentário com anestesia nesta mesma universidade.

Os pacientes foram agrupados usando a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA): ASA I, 2 doentes ( 1,0 %); ASA II, 171 ( 84,7 %); ASA III, 29 ( 14,3 %).

Os doentes inseridos neste estudo foram classificados também consoante a doença apresentada como, deficiência mental ( 57,9 %), Síndrome de Down ( 11,9 %), autismo (1,4 % ), paralisia cerebral ( 13,3 %), doença de Alzheimer ( 2,0 %) e alteração de comportamento ( 3,5 %), tendo que presente que foi frequentemente relatado que sofriam de convulsões ( 34,2 % ), Diabetes mellitus ( 11,9 %), Doenças cardiovasculares ( 11,4 %), Alterações na tiróide (10,9 %) e hipertensão ( 10,4 %).

Com este estudo, Boynes e colaboradores em 2010, concluíram que a maior parte das complicações que ocorram durante o atendimento destes pacientes com necessidades especiais foram leves e não foi registado nenhum acontecimento grave, concluído que administração de anestesia nestes pacientes é segura e eficaz (Boynes, et al. 2010).

Tab. 3: Sistema de Classificação AS (Adaptado da Sociedade Americana de Anestesiologia).

<b>ASA Sistema de Classificação de Condição Física</b>	
<b>ASA I</b>	Paciente Saudável
<b>ASA II</b>	Paciente com doença sistémica leve
<b>ASA III</b>	Paciente com doença sistémica grave
<b>ASA IV</b>	Paciente com doença sistémica severa , com risco de vida constante
<b>ASA V</b>	Paciente moribundo, cuja sobrevivência não é espectável sem cirurgia
<b>ASA VI</b>	Paciente com morte cerebral declarada
Segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia	

## **8. Vasoconstritor em patologia hepática e renal**

O uso de vasoconstritor aliado a anestésicos locais do grupo amida apresenta, para a sua eliminação metabolismo hepático. Apresenta-se como exceção a articaína, sendo um anestésico associado a substâncias vasoconstritoras, que é transformado por colinesterase que geram um metabólito inactivo e com baixa toxicidade, fazendo com que esta substância possa ser administrada em pacientes com disfunção hepática (Soares, et al. 2005).

Nos pacientes que apresentam taxas de eliminação diminuída, levando ao aumento de forma activas e maiores níveis tóxicos (Santaella, 2011). O uso de articaína nestes casos é favorável pois apenas 1% de adrenalina é excretada de forma inalterada na urina. (Malamed, 2005)

## **9. Vasoconstritor e patologia respiratória**

Segundo Tenis em 2001, Carvalhos e colaboradores em 2011, a utilização de vasoconstritor em pacientes asmáticos não é contraindicada, podendo até apresentar benefício devido à sua acção broncodilatadora sobre os receptores  $\beta_2$  (cit. in Santaella, 2011).

Malamed em 2005, refere que a adrenalina é um potente dilatador do músculo liso dos bronquíolos, com efeito sobre os receptores  $\beta_2$ . Como tal, é uma substância usada no tratamento do broncoespamo (Malamed, 2005).

## **X. Anestésico Local ideal**

As substâncias farmacológicas que obtêm melhores resultados para a prevenção e tratamento da dor, de forma segura e eficaz são os anestésicos locais. Segundo Shuruthi e colaboradores, a articaína e a lidocaína são classificados como anestésicos locais de duração intermédia. Confirmam também que a articaína apresenta melhor difusão através do osso, início de acção mais rápido, baixa toxicidade, como tal, melhor qualidade quando comparada com outros anestésicos, como a lidocaína.

Afirmam também que tanto a articaína 4%, como a lidocaína 2%, associadas a adrenalina 1:100.000, são alternativas para a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos (Shrutthi, et al. 2013).

Elad e colaboradores, em 2008 realizaram um estudo em que compararam o uso de articaína a 4% com adrenalina a 1:200.000, com lidocaína a 2% mais adrenalina a 1:100.000, em pacientes com comprometimento cardiovascular, para avaliar o grau de segurança destes dois anestésicos. Foram designados 50 pacientes em que se excluíram todos os que poderiam contraindicar a realização dos tratamento dentário. Os resultados obtidos não mostraram efeitos clínicos revelantes, apesar der ter ocorrido uma parestesia local transitória com a lidocaína, que permaneceu durante quatro semanas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de anestésicos em relação à pressão arterial, saturação de oxigénio, idade, género, duração do tratamento. Assim, a articaína comparativamente com a lidocaína com as concentrações de anestésico e vasoconstritor mencionadas não apresentam diferenças (Elad, et al. 2008).

Países como Alemanha e Canadá, têm utilizado a articaína como a solução primordial, com uma concentração de 4% e associada a adrenalina a 1:200.000 ou 1:100.000 (Weaver, 1999).

Foi realizado um estudo, em que se considerou como sucesso anestésico, a não respostas a dois estímulos consecutivos de 80 mV, na polpa de segundos molares superiores que se apresentavam vitais e assintomáticos. A utilização do “pulp tester” apresenta credibilidade pois, tem sido identificado como uma forma segura e precisa de avaliar a anestesia pulpar. Foi então comparado o tempo de latência da articaína, lidocaína, levobupivacaina e ropivacaína. Com uma amostra de trinta voluntários em que os requisitos mínimos eram não apresentar problemas de saúde e ter presente os segundos molares superiores vitais.

Analisando os resultados obtidos, concluiu-se que as soluções anestésicas não apresentam tempos muito discrepantes de forma a que seja significativa a diferença entre eles. Foi então assumido que o tempo de latência média para todos os anestésicos foi de 2 minutos (Victorino, et al. 2004) (Axelsson, et al. 2004) (Krzeminski, et al. 2011) (Britto, et al. 2014).

Vários estudos comparam a articaína 4% e lidocaína 2%, como forma de concluir qual seria o anestésico mais eficiente, como é verificado posteriormente na tabela.

Tab. 4: Tabela comparativa entre Articaína vs Lidocaína.

Lidocaína vs articaína			
Tipo de Estudo	Referência	Objectivo	Resultdos
Avaliar o tempo de acção na mucosa jugal, lingual e labial da mandíbula	Silva, et al. 2011	Articaína 4%, 1:100.000 vs Lidocaína 2%, 1:100.000 adrenalina	Articaína 100 % / Lidocaína 76,6 %
Sucesso do uso da lidocaína a 2 % vs articaína a 4 %, ambas com 1:100.000 de vasoconstritor na anestesia infiltrativa, em pulptes irreversíveis	Brandt, et al. 2011	Articaína 4%, 1:100.000 vs Lidocaína 2%, 1:100.000 adrenalina	Conclusão dos autores foi que o uso da articaína, na anestesia pulpar, apresenta maior eficiência.
Avaliar e comparar, a difusão da anestesia no osso, articaína vs lidocaína . Comparar a eficácia da articaína vs lidocaína na segurança da anestesia pulpar do primeiro molar mandibular.	Kandasamy, et al. 2011	Articaína 4%, 1:100.000 vs 2% Lidocaine, 1:80.000 adrenalina	Os resultados obtidos com o estudo concluíram que o Articaína apresenta melhor resultados de difusão.
Comparação entre a articaína vs lidocaína, na anestesia de incisivos laterais superiores e primeiro molar	Kanna, et al. 2006	Articaína 4%, 1:100.000 vs Lidocaína 2%, 1:100.000 adrenalina	64,5% dos casos com articaína obtiveram ausência de resposta polpar a estímulos, enquanto que a lidocaína só provocou analgesia completa em 38,7% dos casos.
Eficácia e segurança da articaína vs lidocaína nos tratamentos dentários de rotina.	Evans, et al 2008	Articaína 4%, 1:100.000 vs Lidocaína 2%, 1:100.000 adrenalina	A articaína mostrou melhores resultados, 88 % na anestesia dos incisivos laterais superiores, 62% para a lidocaína; Na anestesia do primeiro molar os resultados entre as duas soluções ficou muito próximo ( 78% Articaína, 73% Lidocaína)
Eficácia da Articaína e Lidocaína no bloqueio do nervo mentoniano	Katyal, 2010	Articaína 4% vs Lidocaína 2%, ambas com adrenalina a 1:100.000	Os resultados desta revisão sistemática concluíram que a articaína é mais eficaz, apesar de ambos os fármacos apresentarem efeitos adversos semelhantes.
	Silva, et al. 2009	Articaína 4% e Lidocaína 2% associadas a 1:100.000 de adrenalina	Articaína mostrou melhores resultados que a lidocaína, durante o bloqueio mentoniano.

O uso de anestésicos locais são imprescindíveis em Medicina Dentária, sendo indiscutível a necessidade dos profissionais os conhecerem e dominarem a sua utilização.

Os anestésicos locais do tipo amida são os mais utilizados, devido ao menor risco de reacções adversas quando administrados, destacando deste grupo a lidocaína sendo esta a substância mais antiga e com ampla utilização como anestésico local. Esta evidência não pode excluir a existência de novos anestésicos que apresentam alternativas seguras e eficazes, como a articaína que se apresenta como o anestésico de eleição.

De acordo com os autores referidos na tabela em cima, os constantes trabalhos com o intuito de alcançar a substância anestésica ideal apresentam como mais seguro e eficaz o uso de anestesia local associada a um vasoconstritor.

A utilização de vasoconstritor em pacientes comprometidos deixou de ser uma contra-indicação total desde que estes sejam aplicados com as precauções e com a melhor técnica possível, cumprindo todas as normas e protocolos que fazem parte da rotina clínica de um Médico Dentista na realização de procedimentos em que seja necessário a prevenção ou o tratamento da dor.

## **XI. Conclusão**

A preocupação pelo o controle da dor provém de culturas primitivas. A descoberta do éter volatilizado por inalação, proporcionou a realização de cirurgias com bloqueio imediato da sensação dolorosa.

A descoberta que a utilização de cocaína tópica provocava perda de sensibilidade na língua e nos lábios, criou o incentivo necessário para a introdução da anestesia local na prática médica.

Ao longo do tempo foram descobertos sucessores menos tóxicos e com melhorias na duração de acção, até chegarmos ao surgimento dos anestésicos do grupo amida que vieram revolucionar os anestésicos locais acrescentando a estes aumento do potencial e duração de acção.

O mecanismo de acção dos anestésicos locais é definido pela teoria do receptor específico, pelo facto que os anestésicos se ligam directamente ao receptor no canal de sódio, não alterando a estrutura geral da membrana, desta forma vai haver uma diminuição ou eliminação da permeabilidade ao sódio e a condução nervosa é interrompida.

Uma molécula de anestésico local é constituída por três partes principais na sua estrutura: anel aromático lipofílico, cadeia intermédia e terminal amina. Estes conferem à molécula melhorias na solubilidade lipídica e capacidade de penetrar no meio hidrofóbico da molécula, aumentando assim a potência do anestésico, pois uma dose maior é capaz de penetrar na membrana do neurónio. O grupo amida é formado por um ácido e por uma base conjugados, o anestésico no geral é uma base fraca pouco solúvel em água e instável na exposição ao ar. Os seus valores de pH são entre 7,5 a 10, o que faz com que tenham necessidade de se ligar aos ácidos para forma um sal, para que assim sejam mais estáveis e solúveis em água. Desta forma, alterar o pH no local de administração da solução vai alterar a capacidade de infiltração do anestésico local.

Actualmente, apesar de existirem vários tipos tanto no grupo amida, como do grupo éster que se apresenta reduzido à aplicação tópica devido às suas contra-indicações, o uso de anestesia local ficou direcionada para a utilização de três tipos: articaína, lidocaína e sem vasoconstritor a mepivacáina.

A toxicidade provocada pelos anestésico locais é um ponto crucial na sua utilização, apresentando uma preocupação constante na comunidade científica com o objectivo de reduzir os riscos e descobrir a substância ideal a utilizar em determinadas situações mais particulares. A administração excessiva de um anestésico local vai ser sentida principalmente sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema cardiovascular. Outras reacções podem ser provocadas com o uso destas substâncias.

A utilização de vasoconstritor com o objetivo de melhorar a eficiência e eficácia da anestesia local foi implementada devido a este provocar: constrição, com diminuição do fluxo sanguíneo no local de injeção levando à diminuição do sangramento, absorção mais lenta do anestésico, menor risco de toxicidade e duração de acção mais prolongada.

O vasoconstritor apresenta como contra-indicação absoluta o hipertireoidismo. A sua utilização perante pacientes classificados com doença sistémica grave e descontrolada ou qualquer outra alteração que também desaprove a realização de procedimentos cirúrgicos deve ser limitada e cautelosa de forma a que sejam tomadas todas as precauções necessárias para a redução do stress e dos riscos provocados pelo acto cirúrgico, bem como a utilização de uma técnica o mais correcta possível não obtendo assim alterações significativas durante a administração de anestesia nestes pacientes especiais.

A literatura actual afirma que a utilização de articaína e lidocaína associadas a adrenalina são idênticas, ambas seguras e eficazes. A articaína apresenta como vantagem uma maior difusão através do osso e início de acção mais rápido.

Vários são os países onde a articaína é utilizada como a solução ideal quando administrada com uma concentração de 4 % e associada a adrenalina, apesar de alguns autores ainda afirmarem a existência de uma relativa ausência de informação, de casos

observando as consequências adversas, relacionadas com a administração de vasoconstritor com anestesia local e quando utilizado de forma adequada sobre os pacientes. Estudos clínicos têm demonstrado cientificamente e repetidamente a eficácia e segurança dos anestésicos locais associados a vasoconstritor, definindo também protocolos de tratamento baseados em evidências científicas para pacientes comprometidos.

A utilização de uma substância anestésica associada a vasoconstritor apresenta mais vantagens que desvantagens sendo assim aceitável a sua utilização na prática clínica de forma segura. Tornando-se incompreensível a sua não utilização em pacientes especiais, desde que devidamente controlados do ponto de vista médico.

## Bibliografia

1. Almiro dos Reis, Jr., (2009). Sigmund Freud (1856-1939) and Karl Köller (1857-1944) and the Discovery of Local Anesthesia, *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 59 (2), pp. 244-257.
2. Allegretti, C., (2012). Eficácia da articaína, da lidocaína e da mepivacaína associadas à epinefrina em pacientes com pulpíte irreversível em molares mandibulares. *Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo*. [Dissertação]
3. Aytes, L., Escoda, C., (2000). Evolución Histórica de las Técnicas de Control del Dolor. In: Aytes, L., Escoda, C. (Ed.) *Anestesia Odontologica*. Madrid, Ediciones Avances, pp. 27-29.
4. Araujo, D. et al. (2008) Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com canal de sódio voltagem-dependente, Brasil, *Quim. Nova*. 31(7).
5. Axelsson, S., Isacson, G., (2004). The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed Dent J.*, 28(2), pp. 85-91.
6. Aytes, L., Escoda, C., (2000). Consideraciones Farmacológicas sobre los Anestésicos Locales. In: Aytes, L., Escoda, C. (Ed.) *Anestesia Odontologica*. Madrid, Ediciones Avances, pp. 27-29.
7. Becker, D., Reed, K. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia Progress*, 53(3), pp. 98-108.
8. Becker, D., Reed, K.. (2012) Local anesthetics: review of pharmacological considerations, *Anesthesia progress* (59) 2, pp. 90-101.
9. Bennet, C., (1974). Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice, ed. 5, St. Louis, Mosby.

10. Bhatnagar, S., Andy, J., (1997). *Ámbito, principios y elementos de neurociencia. In: Bhatnagar, S., Andy, J. (Ed.) Neurociencia para el estudio de las alteraciones de la comunicación*, Barcelona, Masson-Williams & wilkins, pp. 10- 80.
11. Bigby, J., Reader, A., Nusstein, J., Becke, M., Anesthetic efficacy of lidocaine/meperidine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.*, 33, pp. 7-10.
12. Bjakin, B., Todorovic, L., (2010) Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: is it still controversial?. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 50, pp. 65-68.
13. Boynes, S., Moore, P., Lewis, C., Zovko, J., Close, J. ( 2010) Complications associated with anesthesia administration for dental treatment in a especial needs clinic. *Spec Care Dentist*. 30 (1), pp. 3-7.
14. Brandt, R., Anderson, P., McDonald, N., Sohn, W., Peters M., (2011). The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc.*,42(5), pp.493-504.
15. Britto, A., Oliveira, A., Lima, C., Souza, L., Paixão, M., Groppo, F., (2014). Comparação da latencia anestésica de Articaína, Lidocaína, Levobupivacaína e Ropivacaína através de “pulp tester”. *Rev. odontol. UNSESP*, 43(1).
16. Brown, D., (2007). Local anesthetic toxicity. *Complications of Regional Anesthesia*. New York, Springer, pp. 61-73.
17. Brown, R., et al. (2005) Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,100, pp. 401-408.
18. Byrne. K., Engelbrech, C. (2013) Toxicity of local anaesthetic agentes, *Trends in Anaesthesia and Critical care*, Elsevier, pp. 25-30.

19. Carneiro, M., (2004). Neurónio e células gliais – Estrutura e função. *In: Rodrigues de Morais, J., Sabóia Morais, S. (Ed.) Atlas e texto de Neuroanatomia*, Brasil, Manole, pp. 3-20.
20. Carvalho, R., Pereira, C., Anjos, E., Laureano, J., Vasconcelos, B. (2010) Anestésicos locais: como escolher e prevenir, complicações sistêmicas. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 51(2), pp. 113-118.
21. Costa, L., Cavalcanti, L. (2005). Anestésicos locais em odontologia: uma revisão da literatura local, *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde*, Ponta Grossa, 11 (2), pp. 35-42.
- Stoelting, R., Miller, R., (2004). História e Evolução da Anestesia. *In: Stoelting, R., Miller, R. (Ed.) Bases de Anestesia*, Michigan, Editora Roca, pp. 9-11.
22. Delucia, R., Martins de Oliveira, R., (2004) Anestésicos locais. *In: Delucia, R., Martins de Oliveira, R. (Ed.) Farmacologia integrada*, Rio de Janeiro, Revinter, pp. 299-303.
23. Drogas de Abuso no sapo, [Em linha] Disponível em [http://drogasdeabuso.no.sapo.pt/cocaina\\_comum\\_locais\\_acciao.html](http://drogasdeabuso.no.sapo.pt/cocaina_comum_locais_acciao.html) [Visitado em 23/05/2014]
24. Elad, S. et al., (2008). The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, pp. 725-730.
25. Evans, G., Nusstein, J., Drum, M., Reader, A., Beck, M., (2008) *A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of Articaine and Lidocaine for Maxillary Infiltrations*. American Association of Endodontists. 34(4).
26. Ganong, W., (2007). O sistema nervoso autonômico, *In: Ganong, W. (Ed.) Fisiologia médica*, Rio de Janeiro, McGraw-Hill, pp. 201-205.

27. Goldman, D., Blaustein, P., (1966). Ions, drugs and the axon membrane. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 137, pp. 967-981.
28. Gordh, T. (2010). Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. 1949. *Anesthesiology*, 113(6), pp. 1433–1437.
29. Haas, D., Lennon, D. (1995). Um estudo retrospectivo 21 anos de relatos de parestesia após a administração de anestesia local. (323-6, 329-30) *J Dent Assoc Can.*, (61),pp. 319-320.
30. Infarmed, (2013). *Prontuário Terapêutico*. Ministério da Saúde, Governo de Portugal, pp. 77-79.
31. Júnior, J., Júnior, P., Oliveira dos Santos, J., Neto, D., Ribeiro, C., Xavier, F. Ramalho, L., Carvalho de Melo, A. (2011) Utilização dos Anestésicos Locais no tratamento odontológico das gestante. *Caderno de graduação – Ciências Biológicas e da Saúde*, Aracaju, 13(14), pp. 143-150.
32. Kalra, P., Rana, AS., Peravali, RK., Gupta, D., Jain, G., (2011). Comparative evaluation of local anaesthesia with adrenaline and without adrenaline on blood glucose concentration in patients undergoing tooth extractions. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 10 (3), pp. 230–235.
33. Kandasamy, S., Elagonvan, R., John, R., Kumar, N. (2013). *Removal of maxillary teeth with buccal 4% Articaine without using palatal anesthesia-A comparative double blind study*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, India, Elsevier.
34. Kanna, M., Whitwoth, J., Corbett, I., Meechan, J. (2006) *Articaine and Lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: A prospective randomized double-blind cross-over study*. American Association of Endodontists. 32(4).

35. Krzeminski, T., Gilowski, L., Wiench, R., Płocica, I., Kondzielnik, P., Sielanczyk, A., (2011) Comparison of ropivacaine and articaine with epinephrine for infiltration anaesthesia in dentistry - a randomized study. *Int Endod J.*, 44(8), pp. 746-751.
36. Malamed, S., (2005). Neurofisiologia, Farmacologia dos anestésicos locais, Farmacologia dos Vasoconstritores *In: Malamed, S. (Ed.) Manual de Anestesia Local*, São Paulo, Elsevier Editora, pp. 3-54.
37. Malamed, S. (2013). Manual de anestesia local *In: Malamed, S. (Ed.) 6*. Rio de Janeiro. Elsevier.
38. Manami, G. Facco, E., Casiglia, E., Cancian, M., Zanette, G. (2008) Isolated atrial fibrillation (IAF) after local anaesthesia with epinephrine in an anxious dental patient. *British Dental Journal*. 205 (10), pp. 539-541.
39. Marvão, J., Guimarães, M. (2010). Anestésicos locais em medicina dentária – parte I, *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 7, pp. 218-223.
40. Meechan, J., Parry, G., Rattray, D., Thomason, J., (2002). Effects of dental local anaesthetics in cardiac transplant recipients. *British Dental Journal*. 192(3), pp. 161-163.
41. Mojumdar, E., Lyubartsev, A. (2010) Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer, *Biophysical Chemistry*, 153 (1), pp. 27–35.
42. Moore, P., Hersh, E. (2010). Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity. *Dental Clinics of North America*, Elsevier, pp. 587- 599.
43. Mulroy, M., (2004). Anestésicos locais. *In: Mulroy, M. (Ed.) Anestesia Regional – Guia ilustrada de Procedimentos*, Editora McGraw-Hill/ Interamericana, pp. 1-3.

44. Neto, E., Marques, L., Lotif, M., Lobo, P., Martiniano, C., Ferreira, M. (2014) Toxicidade de anestésicos locais na prática clínica. *Revista eletrônica de Farmácia*, 11 (1), pp. 48-60.
45. Neves, R., et al. (2007) Effects of Epinephrine in Local Dental Anesthesia in Patients with Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 88(5), pp. 545-551.
46. Niwa, H., et al., (2001). Cardiovascular response to epinephrine-containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92, pp. 610-616.
47. Paiva, L. Cavalcanti, A. (2005) Anestésicos Locais em Odontologia: uma revisão de literatura. *Rev Biol Saúde*, 11 (2): 35-42.
48. Pérusse, R., Goulet, J., Turcotte, J., (1992). Contraindications to vasoconstritor in dentistry: Part II. *Oral Surg Oral Med Oral*. 74, pp. 687-691.
49. Poorni, S., Veiasbok, B., Senthilkumar, A., Indira, R., Ramachandran, S. (2011) *Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal Anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: A prospective randomized double-blind clinical trial*. American Association of Endodontists. 37(12), pp. 1606-1607.
50. Portal São Francisco. [Em linha] Disponível em <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-nervoso/sistema-nervoso-1.php> [Visitado em 20/06/2014].
51. Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., et al., (2005). Sinais elétricos das células nervosas. In: Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., et. al. (Ed.) *Neurociência*, São Paulo, Artmed editora, pp. 43- 52.

52. Rang. H., Dale. M., Ritter, J., Flower. R., (2007). Anestésicos locais e outros fármacos que afectam os canais de sódio. In: Rang. H., Dale. M., Ritter, J., Flower. R. (Ed.) *Rang & Dale Farmacologia*, São Paulo, Elsevier, pp. 638-644.
53. Santaella, G. (2011). Soluções anestésicas locais: uma revisão de literatura. *Universidade Federal de Santa Catarina Curso de Graduação em Odontologia*, Florianópolis. [Dissertação].
54. Setniker, I., ( 1990). Ionization of bases with limited solubility: investigation of substances with local anesthetic activity. *J. Pharm Sci*, 55, pp. 1190-1195.
55. Shipton, E. (2012), New formulations of local Anaesthetics. *Anesthesiology Research and Practice*, pp. 1-11.
56. Shuruthi, R., Kedarnath, N., Mamatha, N., Rajaram, P., BhadraShetty, D. (2013). Articaine for Surgical Removal of Impacted Thir Molar – A Comparison with Ligocaine. *Journal of International Oral Health*. 5(1), pp.48-53.
57. Silva, I., Oliveira, I., Souza, L., Ramacciato, J., Motta, R., (2011). *Estudo comparativo da Articaina a 4 % com adrenalina 1:100.00 e lidocaína a 2 % com adrenalina 1:100.000 na insensibilização das mucosas lingual, jugal e labial da mandíbula*. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 11(1), pp. 59-64.
58. Silverthorn, D., (2003). O Sistema Nervoso. In: Silverthorn, D., (Ed.) *Fisiologia Humana, Uma Abordagem Integrada*, Brasil, Manole, pp. 215-247.
59. Singh, P., (2012) An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review. *Dent Res J (Isfahan)*. 9(2), pp. 127–132.
60. Snoeck, M. (2012) Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia, *local and regional anesthesia*, 5, pp. 23-33.

61. Soares, R., Salles, A., Irala, L., Limongi, O., (2005). How to choose the adequate local anesthetics for different situations on everyday dentistry?. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia*. 3(1), p. 37.
62. Sobiologia. [Em linha] Disponível em [http : // www. sobiologia. com. br/ conteúdos /FisiologiaAnimal /nervoso4. php](http://www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/nervoso4.php) [Visitado em 23/06/2014].
63. Sociedade Americana de Anestesiologia. [Em linha] Disponível em <https://www.asahq.org> [Visitado em 10/06/2014].
64. Steven, J., Sean, g. Michael, A. (2010) Allergic Reactions to local Anesthetic Formulations, *Dent. Clin. N. Am.* 54, pp. 655-664.
65. Treitel, K. (1965). Mechanism of action of local anesthetics, *Journal of the American Dental Society of Anesthesiology*, 12, pp. 143-147.
66. Victorino, F., Daniel, A., Iwaki, L., Camarini, E., Mazucheli, J., Pavan, A., (2004). Análise comparativa entre os anestésicos locais Articaína 4% e Prilocaína 3% na extração de terceiros molares retidos em humanos. *Acta Scientiarum Health Sciences*. 26(2), pp. 351-356.
67. Weaver, J., (1999). Articaíne, a new local anesthetic for American Dentists: will it suspercede lidocaine?. *American Dental Society of Anesthesiology*, 46, pp. 111-112.
68. Wei, L., (1969). Role of surface dipole on axon membrane. *Science*, pp. 280-282.
69. Yagiela, J. (1995) Vasoconstritor Agents for local Anesthesia. *Anesth. Prog.*, 42, pp. 116-120.