THIAGO PALLIN GOMES

**Articaína com hialuronidase em infiltração bucal em
primeiro molar inferior**

São Paulo

2011

THIAGO PALLIN GOMES

**Articaína com hialuronidase em infiltração bucal em
primeiro molar inferior**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Clínica Integrada

Orientador: Profa. Dra. Maria Aparecida Borsatti

São Paulo

2011

Gomes TP. Articaína com hialuronidase em infiltração bucal em primeiro molar inferior. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

São Paulo, ____/____/2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À **Deus** pela benção da vida repleta de saúde, alegria, amor e paz, que só me motivam a ser uma pessoa cada vez melhor.

Aos **meus pais, Jairo e Mariângela**, com amor, respeito e admiração, que foram e ainda são responsáveis pela minha formação humana, me deram todos os ensinamentos e apoio para as conquistas desejadas e não se cansam de incentivar para que novos objetivos sejam alcançados.

Sintam-se totalmente integrantes dessa alegria, não poderia deixar de compartilhá-la com vocês.

À **minha irmã, Thaís**, que supriu minha ausência com louvor e me enche de orgulho. Te amo muito.

Aos **meus avós, Jairo, Zulmira, Luis e Irene**, obrigado pelo privilégio do convívio, da troca de experiências, do carinho, do amor, contem com a mais pura e sincera admiração.

Aos **meus tios, Nando e Estela e primos Gabriel, Juliana e Luisa**, que compreenderam as minhas diversas ausências, mas que nunca deixaram de proporcionar momentos de felicidade. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Profª. Drª. Maria Aparecida Borsatti** por confiar em minha capacidade dividindo comigo seu conhecimento e experiência, auxiliando não só na minha formação profissional, mas principalmente me mostrando um caminho a ser seguido. Obrigado pelo comprometimento, pelos ensinamentos e por toda a dedicação.

Ao amigo **Maurício José Tornelli**, por me motivar, acreditar e confiar em mim desde a graduação. Saiba que lhe tenho como um pai em minha carreira odontológica. Obrigado pelos conselhos, companheirismo e pela imensa amizade.

Ao **Prof. Dr. Mario Sergio Soares**, por todo o ensinamento compartilhado, pela confiança em meu trabalho e por ter sido um dos incentivadores deste desafio. Obrigado por todo apoio e consideração.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Munhões Romano**, por me ouvir e sempre tentar me indicar um caminho, pelas sugestões, pelos ensinamentos, por dividir seu conhecimento e confiar em meu trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr.** Rodney Garcia Rocha pela oportunidade de aprendizado ao me receber na Disciplina de Clínica Integrada, pelo exemplo de liderança e humildade

Aos **Professores da Disciplina de Clínica Integrada da FOUSP: Prof. Dr.** Waldir Antonio Jorge, **Prof. Dr.** Carlos Alberto Adde, **Prof. Dr.** Flávio Eduardo Guillin Perez, **Prof.Dr.** José Leonardo Simone, **Prof^a. Dr^a.** Sibele Sarti Penha, **Prof^a. Dr^a.** Inês Buscariolo, **Prof^a. Dr^a.** Isabel Peixoto Tortamano, **Prof^a Dr^a** Carina Domaneschi, por todos ensinamentos, opiniões e sugestões que foram muito importantes para o meu crescimento profissional.

Aos meus colegas de pós-graduação: **Ana Mara Morais de Souza, Basílio de Almeida Milane, Camila Bernardeli Lanfredi, Carlos Eduardo Allegretti, Felipe Ferreira Costa, Gisele Ebling Artes, Marco Aurélio Alves Feitosa, Roberta Moura Sampaio, Talita Carnaval, Valdirene Alves dos Santos, Victor Oliveira Murakami**, pelo convívio e amizade.

Às amigas **Cíntia Yuki Fukuoka, Helena Regina Tornelli, Kazue Kanegane, Renata Martins da Silva Prado**, pela convivência, paciência e ajuda sempre que necessária.

Aos amigos **Camila Biangaman Pinheiro, Guilherme de Souza Monteiro Bastos e Vanesessa Sameshima Graciano**, pelo companheirismo, dedicação, amizade e paciência.

À **Gabriella Strauss**, pelo incentivo, companheirismo e motivação.

À amiga **Vilma A. Vieira**, por sua amizade, acreditar e incentivar em todos os momentos desta caminhada.

À **Vera, Cecília, Nina, Márcia e Regina**, que só fazem ajudar e facilitar a nossa caminhada. Obrigado por tudo.

As funcionárias da comissão de pós-graduação da FOU SP: Cátia, Nair; Donata e Alexandra.

Às bibliotecárias **Telma, Vânia, Lúcia, Suely, Simone e Glauci** pela ajuda nas pesquisas e na finalização da dissertação.

Aos funcionários da Universidade de São Paulo.

Aos **pacientes** que confiaram em mim e me ofereceram sua saúde, expectativa e paciência.

A **CAPES**, pelo fomento à pesquisa.

A todos que estiveram presentes, em algum momento, me ajudando, incentivando e colaborando para a realização deste trabalho.

"Somos o que pensamos.

Tudo o que somos surge
com nossos pensamentos.

Com nossos pensamentos,
fazemos o nosso mundo"

Buda

RESUMO

Gomes TP. Articaína com hialuronidase em infiltração bucal em primeiro molar inferior. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas. Versão Original

O índice de sucesso em anestesia infiltrativa em molar inferior é muito baixo, o que justifica a técnica de bloqueio do nervo alveolar inferior mesmo essa sendo mais dolorida. Recentes estudos demonstraram que a anestesia infiltrativa com articaína apresentou maior índice de sucesso do que com a lidocaína, porém, ainda não foi possível evitar falha anestésica. Para aumentar o índice de sucesso dessa técnica vislumbra-se a utilização da enzima hialuronidase como fator de difusão do anestésico local e aumentar a eficácia clínica. O estudo avaliou se a hialuronidase à 150 UTR injetada imediatamente após a articaína infiltrativa em primeiro molar inferior seria capaz de prolongar a duração da anestesia local (AL) na polpa e na gengiva, reduzir a latência de ação, aumentar o seu índice de sucesso anestésico e se o uso da H aumenta a dor do local. Participaram 28 pacientes ASA I e II que apresentavam necessidade de restauração em 2 primeiros molares inferiores. Estes foram alocados em 2 grupos: (1º) 28 pacientes receberam anestesia com articaína 4% associada à epinefrina em seguida era injetada H 150 UTR/ml. (2º) Idêntico ao primeiro grupo, porém utilizando placebo (solvente da hialuronidase) de forma duplo-cego e boca dividida. A latência e a duração na polpa foram avaliadas com estímulo elétrico na face vestibular do primeiro molar inferior, a cada 2 e 10 min, respectivamente. Para gengiva vestibular, utilizou-se estímulo mecânico (picada). Para análise do índice de dor utilizou-se escala numérica de dor (1 a 5) em 3 tempos analisados. A presença da hialuronidase não melhorou o índice de sucesso, não diminuiu o tempo de latência gengival, não aumentou a duração de ação pulpar nem a gengival e não aumentou os níveis de dor, mas houve diminuição da latência gengival do grupo H 150 se comparado a todos os demais. Nas condições experimentais, esta concentração de H não melhora a eficácia clínica.

Palavras-chave: Anestésico Local. Articaína. Hialuronogluconaminidase.

ABSTRACT

Gomes TP. Articaine and hyaluronidase in buccal infiltration on inferior first molar. [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011. Versão Original.

The success rate in infiltrative anesthesia in lower molar is very low, which explains the technique of inferior alveolar nerve block even this is more painful. Recent studies have shown that infiltrative anesthesia with articaine had a higher success rate than with lidocaine, however, has not been possible to avoid failure of anesthesia. To increase the success rate of this technique envisages the use of the enzyme hyaluronidase as a factor of local anesthetic spread and increase clinical efficacy. The study evaluated whether the 150 TRU/ml to hyaluronidase injected immediately after articaine infiltration in the first molar would be able to prolong the duration of local anesthesia (LA) in the pulp and gums and reduce latency of action, increase your success rate of anesthetic and the use of H increases the pain site. Participated in 28 ASA I and II patients who had need of restoration in two mandibular first molars. These were divided into 2 groups: (1) 28 patients received anesthesia with 4% articaine associated with epinephrine was then injected H 150 TRU/ml. (2) Same as the first group, but using placebo (hyaluronidase solvent) in a double-blind, split-mouth. The latency and duration of the pulp electrical stimulation were evaluated on the buccal of the mandibular first molar, every 2 and 10 min, respectively. For vestibular gingiva, we used mechanical stimulation (pinprick). To analyze the level of pain was used numeric pain scale (1-5) at 3 times analyzed. The presence of hyaluronidase didn't improve the success rate was not reduced latency time gum didn't increase the duration of action or the pulp and gum didn't increase levels of pain, but there was reduced latency gum group compared to H 150 all others. Under the experimental conditions, this concentration of H not improved clinical efficacy.

Keywords: Local anesthetic. Articaine. Hyaluronogluconaminidase.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 5.1 - Média aritmética e erro-padrão dos dados demográficos.....	45
Gráfico 5.1 - Histograma representativo dos valores médios da variável índice de sucesso anestésico em tecido pulpar dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=28).....	45
Gráfico 5.2 - Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável latência de ação anestésica em gengiva dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).....	46
Gráfico 5.3 - Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável latência de ação anestésica em polpa dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).....	47
Gráfico 5.4 - Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável duração de ação anestésica em gengiva dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).....	47
Gráfico 5.5 - Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável duração de ação anestésica em polpa dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).....	48
Gráfico 5,6 - Média aritmética de valor de Intensidade de dor no local da injeção, em 3 tempos de análise nos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 ($p>0,01$); n=24; T_{al+H} ou PL =momento da injeção de AL com H ou com Placebo; T_{fim-AL} = final do efeito anestésico; T_{24h} = 24h da anestesia. Escores da Escala numérica analógica: (1)-ausência de dor; (2)-dor leve; (3)-dor moderada; (4)-dor intensa e (5)-pior dor imaginável.....	49

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1 - Estrutura química dos anestésicos locais articaína (A) e lidocaína (B) com destaque para anel tiofênico (azul), anel benzênico (verde) e éster (vermelho) (Modificado de Yapp, Hopecraft; Parashos, 2011).....25
- Figura 2.2 - Esquema da cadeia do ácido hialurônico associada à outras moléculas, conforme encontrada na pele (adaptada de Matthews; van Holde, 1999).....29
- Figura 2.3 - Estrutura do ácido hialurônico. O retângulo mostra a subunidade (dissacarídeo) que se repete formando uma longa cadeia polissacarídea (Modificado de: Hynes e Walton, 2000).....30
- Figura 2.4 - Tetrassacarídeo formado pela hialuronidase de testículo bovino (modificado de Jiang et al., 2011).....31
- Figura 4.1 - Frascos codificados em A ou B.....41
- Figura 4.2 - Aparelho Pulptest Vitality Scanner Model 2005® (Analytic, USA): para realização do teste elétrico de vitalidade. A sonda transmite corrente elétrica gradativa ao dente (valor 0–80).....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Dental Association
AL	anestésico local
ALs	anestésicos locais
ASA	American Society of Anesthesiologists
BNAI	bloqueio do nervo alveolar inferior
bpm	batimentos por minuto
Cmax	pico de concentração máxima
Co	company
DP	duração de ação em tecido pulpar
DG	duração de ação em gengiva
EAV	escala analógica visual
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
g/mol	massa molar de um elemento químico
h	hora
IB	infiltrativa bucal
Inc.	incorporation
Kg	quilograma
L	litro
LA	local anaesthetic
LG	latencia gengival
LP	latência pulpar
M	mol
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
MSV	mepivacaína sem vasoconstritor
m ²	metro quadrado
nº	número

NAI	nervo alveolar inferior
PAD	pressão arterial sistólica
PAS	pressão arterial diastólica
pKa	constante de ionização
PL	placebo
PM	pressão arterial média
qsp	quantidade suficiente para
s	segundos
S/A	Sociedade Anônima
UI	unidade internacional
USA	United States of America
UTR	unidade de turbidez reduzida
Tmax	latência do pico de concentração máxima
TRU	turbidity reduced unit

LISTA DE SÍMBOLOS

ASA I	paciente saudável e normal, de acordo com o índice da ASA
ASA II	paciente leve doença sistêmica de acordo com o índice da ASA
α	alfa
β	beta
+	mais ou carga positiva
®	marca registrada
Ca	cálcio
Fe	ferro
Mg	magnésio
Mn	manganês
Hg	mercúrio
>	maior
<	menor
n	tamanho da amostra
%	porcentagem
μg	micrograma (10^{-6} gramas)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Eficácia clínica de bloqueio nervoso em anestesia de dentes posteriores mandibulares	17
2.2 Anestésico local e vasoconstrictor	24
2.3 Outros adjuvantes da anestesia local– Hialuronidase.....	28
2.4 Ação da hialuronidase	28
2.5 Uso terapêutico da hialuronidase em anestesiologia médica.....	32
2.6 Uso em pesquisa com hialuronidase em anestesia local em odontologia	36
3 PROPOSIÇÃO	38
4 MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1 Material permanente	39
4.2 Estudo das variáveis de eficácia anestésica	42
4.3 Método estatístico	44
5 RESULTADOS.....	45
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICES	67
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

A espessura da cortical óssea na região de molares mandibulares em adultos dificulta a obtenção de anestesia local (AL) eficaz pela técnica infiltrativa, e o recurso utilizado para se obter um bloqueio nervoso completo é a técnica de bloqueio do nervo alveolar inferior, que é extremamente dolorosa (Sharaf, 1997; Kaufman et al., 2005). A anestesia infiltrativa de articaína mostrou maior índice de sucesso do que a lidocaína em primeiro molar inferior, 87% e 57%, respectivamente (Robertson et al., 2007). Aventou-se a possibilidade de associar a articaína ao agente difusor hialuronidase para aumentar seu índice de sucesso em primeiro molar inferior e a fim de evitar a falha anestésica.

A hialuronidase é uma enzima utilizada como agente difusor em anestesia oftalmológica há mais de 40 anos, em concentrações que variam de 3,5 a 300 UTR (Unidade de Turbididade-Reduzida ou UI). Nessa área, a enzima é injetada concomitante ao anestésico local, com a vantagem de prolongar a anestesia, reduzir a latência de ação e melhorar o índice de sucesso anestésico (Sarvela; Nikki, 1992; Kalio et al., 2000; Nicoll et al., 1986; Dempsey et al., 1997; Etesse et al., 2009).

Em odontologia, recentemente foi demonstrado resultado favorável com seu uso (não concomitante) para bloqueio pterigomandibular à 75 UTR quando injetada antes do término da anestesia local (Tempestini Horliana et al., 2008). Com a hialuronidase 150 UTR injetada concomitantemente em bloqueio pterigomandibular, a eficácia clínica não melhorou (Ridenour et al., 2001).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Eficácia clínica de bloqueio nervoso em anestesia de dentes posteriores mandibulares

O nervo alveolar inferior penetra por um forame situado na face interna do ramo da mandíbula, alguns milímetros acima do plano oclusal dos molares inferiores e aproximadamente no meio do ramo, mais próximo de sua incisura. Entretanto, a localização do forame pode não ser igual em todos os indivíduos, por apresentar algumas variações anatômicas, as quais podem colaborar para as falhas na obtenção da anestesia do nervo alveolar inferior (Potocnik; Bajovic, 1999; Blanton; Jeske, 2003; Malamed, 2011).

A técnica comumente utilizada para procedimentos eletivos em dentes mandibulares é o bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI) (Foster et al., 2007). Este bloqueio pode ser mais difícil tecnicamente de ser realizado do que a técnica anestésica infiltrativa, e tem desvantagens adicionais, incluindo o potencial para causar danos aos nervos (Meechan, 2011). No BNAI são anestesiados os nervos alveolar inferior (NAI), ramo da divisão posterior do nervo mandibular, nervo incisivo, nervo mentoniano e nervo lingual. As áreas anestesiadas são: dentes inferiores até a linha média, corpo da mandíbula e porção inferior do ramo, mucoperiósteo bucal, mucosa anterior ao primeiro molar inferior, dois terços da língua, assoalho da cavidade oral, tecidos moles linguais e periósteo (Malamed, 2001). Porém, o BNAI pode atingir índice de insucesso de 7 a 75% (Agren, Danielsson, 1981; Steinkruger et al., 2006).

Já, na revisão de literatura, Potocnik e Bajovic, 1999, relatam que o índice de insucesso em BNAI varia de 30 a 45%, isso se deve por diversos motivos, como por exemplo, o medo e a ansiedade que possuem estreita relação com o controle da dor. A inervação acessória é outro motivo, pois a anatomia mandibular e os plexos nervosos sofrem diversas e complexas variações, ainda inervação complementar (nervo milohioideo), variação da posição do forame, além das relacionadas à solução anestésica, à concentração do agente anestésico e/ ou do vasoconstrictor e o

volume da solução são variáveis com íntima ligação ao fracasso, quando mal indicados. A teoria de núcleo central (“central core”), que relata a dificuldade para anestésiar com sucesso as fibras mais centralizadas do feixe nervoso e as condições inflamatórias relacionadas ao tronco nervoso, também foram abordagens descritas pelos autores. Kim et al. (2004) demonstraram que chega a 37% de indivíduos (cadáveres humanos) que apresentam inervação acessória ao canal mandibular, relacionando assim uma possível causa ao insucesso anestésico na área.

Outros motivos de falha e de desconforto por esse bloqueio estão relacionados à espessura das estruturas que a agulha atravessa e o tipo destas agulhas. A espessura dos tecidos moles através da qual a agulha deve passar para ter acesso ao NAI, é de 20 a 25 milímetros em adulto. Além disso, as agulhas de uso odontológico possuem um bisel, que tende a desviar conforme a penetração entre os tecidos moles. As agulhas mais finas, por exemplo, de calibre 30, desviam consideravelmente mais do que as agulhas mais grossas, de calibre 25 ou 27, o que leva a maior imprecisão durante a administração (Robison et al, 1984).

A utilização da técnica de infiltração mandibular pode ser bem sucedida se o paciente tem uma dentição decídua completa. Uma vez que se desenvolvam misturadas as dentições decídua e a permanente, ocorre espeçamento da tábua óssea cortical mandibular, de tal forma que a técnica de infiltração anestésica possa não ser eficaz e levar a uma recomendação para que outras técnicas de bloqueio do nervo alveolar inferior sejam utilizadas. Há uma ausência de referências anatômicas consistentes para ajudar o dentista na adequada localização do nervo. Além disso, a espessura dos tecidos moles através da qual a agulha deve atravessar para ter acesso ao nervo alveolar inferior é de 20 a 25 milímetros em adulto. Embora haja numerosas abordagens para executar o BNAI descritas na literatura (Bennett, 1986; Malamed, 2001), a aproximação da agulha ao feixe nervoso, mesmo assim não garante o sucesso no controle da dor. O que melhor explica esse fato, é a teoria do feixe nervoso central (“central core”) (Potocnik, Bajovic, 1999; Malamed, 2011). A solução de anestésico local depositada próxima ao NAI, mas não no local “ideal” pode difundir a solução e bloquear as fibras ultraperiféricas, mas não aquelas localizadas mais centralmente (Malamed, 2011).

Ainda pode ocorrer o fracasso da anestesia durante o BNAI pode ser devido à injeção intravascular, que nessa técnica atinge valores elevados (20%) aumentando também a probabilidade de sérias complicações sistêmicas, que podem mesmo pôr em perigo a vida do paciente (Frangiskos et al, 2003).

Conforme citado acima, diversos são os motivos para o insucesso anestésico do NAI, dentre eles podemos citar as barreiras anatômicas, como por exemplo, a espessura da cortical óssea da mandíbula, que é muito espessa e dificulta a permeabilidade anestésica em região de molares inferiores (Bennett, 1986; Malamed, 2011). Na dentição primária, a cortical óssea não é tão espessa, sendo um dos motivos para justificar porque o sucesso anestésico em anestesia infiltrativa (suprapereosteal) mandibular é elevado (Oulis; Vadiakis, Vasilopoulou, 1996; Sharaf, 1997, Hawkins; Moore, 2002). No entanto, essa cortical sofre espessamento assim que a dentição mista começa a se desenvolver, colaborando para que o índice de sucesso anestésico diminua (Malamed, 2011). O processo alveolar da região anterior da mandíbula é menos denso que o da região posterior, permitindo relativo sucesso de anestésias infiltrativas nessa área, porém inferior se comparada à mesma técnica na maxila (Malamed et al 2001).

Mesmo entre os diversos tipos de anestésicos locais há variação na capacidade de obtenção do bloqueio nervoso completo pela infiltrativa bucal para molares inferiores posteriores (Haas, 1990; Corbett et al., 2008; Abdulwahab et al., 2009).

Entre as soluções anestésicas de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (A100), articaína 4% com epinefrina 1:200.000 (A200), mepivacaína 3% sem vasoconstritor (MSV), prilocaína 4% com epinefrina 1:200.000 (P200), lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 (L100) e bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (B200), para anestesia infiltrativa intrabucal em primeiro molar inferior avaliado com estímulo elétrico pulpar, foi observado melhor índice de sucesso com a articaína quando associada à epinefrina 1:100.000. A ordem decrescente dos índices foi, respectivamente (n=18, cada solução): 38,9% para A100 > 33,3% para A200 e MSV > 22,2% para P200 > 16,7% para L100 > 11,1% para B200 (Abdulwahab et al., 2009).

No estudo randomizado de Kanaa et al.(2006), utilizaram 1,8 ml de duas soluções anestésicas, articaína 4% e lidocaína 2% ambas associadas à epinefrina

1:100:000 em anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior e obtiveram os seguintes índices de sucesso: 64,5% para articaína 4% e 38,7% para a lidocaína.

Corbett et al. (2008), em estudo randomizado, observaram que foi similar o índice de sucesso da anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior de 1,8 ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e da anestesia infiltrativa bucal e lingual em primeiro molar inferior de 1,8 ml por vestibular e 1,8ml por lingual de articaína 4% associada à 1:100.000, com valores de 64,5% e 67,7% respectivamente. Afirmam também que o índice de sucesso da anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e do bloqueio pterigomandibular com lidocaína 2% associada à epinefrina 1:80.000, foi de 70,4% e 55,6% respectivamente. Jung et al. (2008) observaram similar índice de sucesso da articaína 4% com epinefrina 1:100.000 em duas técnicas anestésicas, entre o BNAI e a infiltrativa bucal em primeiro molar inferior, obtendo um resultado de 43% e 44% respectivamente. Hasse et al. (2008) compararam a eficácia anestésica da articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 com a da lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 em anestésias infiltrativas complementares (em primeiros molares) após bloqueio do nervo alveolar inferior. Concluíram que o índice de sucesso da anestesia pulpar com articaína 4% foi maior que o da lidocaína 2%, 88 e 71%, respectivamente.

No estudo de McEntire et al. (2011), o índice de sucesso da anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior com articaína 4% associada a epinefrina 1:100.000 comparada a articaína 4% associada a epinefrina 1:200.000 foi de 67% e 59% respectivamente.

Já, Martin et al., 2011, em estudo que comparou o índice de sucesso, no intervalo de 10 minutos pós anestesia, de 2 volumes, 1,8 e 3,6 ml, de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, encontraram valores de 50% e 70% respectivamente.

Em dentes com pulpite irreversível, Matthews et al. (2009), observaram que o índice de sucesso da complementação anestésica pela infiltração bucal de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 em primeiro molar inferior em caso de insucesso do BNAI com lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, atingiu 58%, enquanto que para este bloqueio sozinho o índice foi de 36,59%.

Em estudo realizado em pacientes com pulpite irreversível em molares inferiores, foi calculado o índice de sucesso da articaína 4% com epinefrina 1:100.000 em BNAI, da articaína 4% com epinefrina 1:100.000 em anestesia infiltrativa bucal na região de molares inferiores e da lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 em BNAI, encontrando os seguintes resultados: 75%, 69,2% e 69,2% (todos com 1,8 ml), durante a cirurgia de acesso e 69,2%, 65,4% e 65,4%, no momento da extirpação da polpa, respectivamente (Poorni et al., 2011).

Com relação ao tempo de latência pulpar da anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior, foi observado os seguintes valores: 4,2 min na injeção de 1,8ml articaína 4 % com epinefrina 1:100.000 e 7,7 min na injeção de 1,8ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Robertson et al., 2007). Já, os valores encontrados em estudo que comparou a latência em duas técnicas, anestesia infiltrativa bucal de 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e anestesia infiltrativa bucal de 0,9ml e lingual 0,9ml com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 foi de 6,5 min e 7,5 min, respectivamente (Corbett et al., 2008). Malamed, (2005), em texto de revisão, relatou valor médio de 2,4 min, também para essa solução em infiltrativa bucal na mesma área.

No estudo de Abdulwahab et al. (2009), que comparam o tempo de latência pulpar entre as soluções anestésicas de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (A100), articaína 4% com epinefrina 1:200.000 (A200), mepivacaína 3% sem vasoconstritor (MSV), prilocaína 4% com epinefrina 1:200.000 (P200), lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 (L100) e bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (B200), para anestesia infiltrativa intrabucal em primeiro molar inferior, observaram os seguintes valores, 14 min para A100, 10 min para A200, 11 min para MSV, 12 min para P200, 8 min para L100 e 9 min para B200.

Ao comparar duas concentrações de epinefrina associados à articaína 4% infiltradas em primeiro molar inferior, encontraram o tempo de latência pulpar de 4,7 min para a concentração de 1:100.000 e 4,6 min para a concentração de 1:200.000 (McEntire et al., 2011). Em estudo que comparou a latência da articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 em duas técnicas, BNAI e infiltrativa bucal em molar inferior encontrou os seguintes valores, 9,7 min e 6,6 min, respectivamente.

Martin et al. (2011) registraram valores de 5,4 min de latência pulpar para a injeção de 1,8 ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e de 4,4 min

para a utilização de 3,6 ml da mesma solução anestésica.

Já, a duração de ação na polpa em primeiro molar inferior, em BNAI, com 1,8 ml de 2% de lidocaína com epinefrina 1:100000, possui um valor médio de anestesia pulpar de 144 min (Fernandez et al., 2005). Em estudo que comparou a infiltração bucal de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 com o BNAI realizado com lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000, demonstrou que o número de pacientes com anestesia profunda, atingindo escore de 80 através de teste elétrico, durante 60 min, foi superior no grupo da articaína, porém não comprova que alcançou a duração necessária devido ao declínio contínuo da duração pulpar (Robertson et al., 2007). Kanaa et al. (2006) encontraram um valor máximo de 28 min em 6 pacientes voluntários que receberam anestesia infiltrativa em primeiro molar inferior com articaína 4 % associada à epinefrina 1:100.000 e em 2 voluntários com lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000. Já, o estudo de Corbett et al. (2008), comparou a infiltração bucal em primeiro molar inferior de 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 com a infiltração bucal de 0,9 ml da mesma solução e na mesma região e de 0,9 ml na região lingual do primeiro molar inferior, e observaram duração de ação anestésica na polpa de 21,6 min e 20,5 min, respectivamente.

A literatura demonstra divergências em relação ao índice de dor, que é difícil de ser determinado em virtude da multifatorialidade e das variações dos limiares individuais. Outros fatores que podem corroborar para a mensuração da dor durante procedimentos anestésicos são: a técnica, a solução e o volume utilizado.

Em estudo randomizado com primeiros molares inferiores de Corbett et al. (2008), encontraram os seguintes valores na escala analógica visual de dor (EAV), 19,7mm na técnica de anestesia infiltrativa bucal com 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 com penetração lingual sem injeção de solução e 21,5 mm na técnica de anestesia infiltrativa bucal por vestibular e lingual de 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, esta diferença não foi significativa estatisticamente. No entanto, quando os autores compararam dois volumes diferentes, 0,9 ml e 1,8 ml nas mesmas técnicas e regiões, obtiveram os seguintes resultados com diferença estatística entre os valores obtidos pela escala EAV, 20,9 mm e 15,2 mm, respectivamente, porém, ambos representam dor leve. Ainda, encontraram valores diferentes 22,4 mm na infiltração bucal de 1,8 ml de articaína

4% associada a epinefrina 1:100.000 e de 20,7 mm no BNAI com 2,0 ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, mas sem significância estatística, todos os valores encontrados referem a sensação de dor leve.

McEntire et al. (2011), mediram o índice de dor, através da escala analógica visual de dor, comparando duas concentrações de epinefrina, articaína 4% associada a epinefrina 1:100.000 e articaína 4% com epinefrina 1:200.000 em 3 tempos, os resultados encontrados foram: no momento da puntura da agulha, o valor médio encontrado foi de 37 mm com ambas concentrações, no instante da introdução da agulha as médias foram 37 mm e 40 mm, respectivamente, durante a injeção da solução encontraram 30 mm para ambas as concentrações, e representam também sensação de dor leve.

No estudo de Hasse et al. (2008), que avaliaram o índice de dor, através da EAV, da infiltração bucal de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 ou lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 em 3 momentos, puntura da agulha, inserção da agulha e deposição da solução anestésica, encontraram valores que representam dor leve em ambas as soluções e nos 3 momentos avaliados. Avaliaram também o índice de dor pós-anestesia infiltrativa bucal em 4 tempos, após o efeito anestésico e até três dias seguintes após o procedimento, diariamente, e registraram valores que são representativos da escala de dor leve. Martin et al. (2011), avaliaram também o índice de dor da anestesia infiltrativa bucal de 1,8 ml ou 3,6 ml, de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, nos mesmos tempos do estudo de Hasse et al. (2008) observando o mesmo valor médio de dor leve em todos os tempos analisados.

Alterações nas funções orais sensitivas normais após anestesia local podem ser descritas como parestesias (Moore, Haas; 2010), que podem se manifestar como uma perda total da sensibilidade, como sensações de queimação ou formigamento, respostas dolorosas a estímulos não nocivos, ou resposta dolorosa a qualquer estímulo (Haas, 2006).

Um possível efeito adverso com articaína é a parestesia (Haas, 2006), e a hipótese de que a causa desse efeito com a articaína é sua neurotoxicidade ainda é controversa. Estudo epidemiológico sugere que as soluções anestésicas à 4% tanto da prilocaína quanto pela articaína estão altamente associadas aos casos relatados de parestesias após a anestesia local (Haas, Lennon, 1995).

Este dado pode ser demonstrado por Haas e Lennon (1995) que fizeram um estudo retrospectivo avaliando a incidência de parestesia em odontologia na cidade de Ontario, Canadá, no período de 1973 até 1993. Neste período haviam 143 relatos de parestesia não associados com a cirurgia, deste número, uma incidência de 1 parestesia a cada 785.000 injeções, 14 só no ano de 1993, dentre esses 14, 10 casos foi utilizado articaína à 4% e os outros 4 casos utilizaram a prilocaína à 4%, que levaram os autores a concluir que a frequência de parestesia encontrada para estas soluções fosse significativamente superior a esperada, sendo o nervo lingual o mais envolvido nos casos 64% e o NAI na maioria dos demais casos.

Entretanto, mais recentemente, Garisto et al. (2010) observaram que a articaína à 4% tem 7,3 vezes mais chance de ocorrer parestesia (avaliado apenas por relato voluntário do paciente) e a prilocaína 3,6 vezes, comparados aos outros anestésicos locais. Ainda observaram que, a maioria dos casos envolvem o BNAI, 94,5%, e o nervo lingual são afetados cerca de 89% dos casos.

O estudo de Pogrel (2000) realizou detalhada revisão dos casos de parestesias devido ao BNAI em uma universidade da Califórnia (USA) e relatou que 35% dos casos envolvidos foram anestesiados por lidocaína e 30% com articaína, concluíram então que, o BNAI pode causar danos permanentes aos nervos, independentemente da solução anestésica e que a articaína está associada a este fenômeno em virtude da sua grande utilização e não em relação ao seu desproporcional envolvimento com o nervo.

2.2 Anestésico local e vasoconstrictor

Articaína foi originalmente sintetizado como Carticaína em 1969 e teve sua utilização na prática clínica inicialmente na Alemanha, em 1976. O nome foi mudado em 1984, ano em que foi lançada no Canadá. Em seguida, entrou no Reino Unido em 1998, nos Estados Unidos em 2000 e na Austrália em 2005. Atualmente, a articaína está disponível em uma solução de 4% associada à adrenalina em concentrações de 1:100.000 ou 1:200.000 (Katyal, 2010; Yapp; Hopecraft; Parashos, 2011).

A articaína (metil - 4 - metil - 3 - [2 - (propilamino) - propionamino] - 2 - ácido tiofenocarboxílico), cujo peso molecular é 284,37 g/mol, e é classificada como um anestésico local do grupo amida, como a lidocaína, a mepivacaína, a prilocaína e a bupivacaína, por apresentar grupo amida na cadeia intermediária. Entretanto, diferentemente dos outros anestésicos do grupo amida, que contêm um anel benzênico, a articaína possui um anel tiofênico e um grupo éster (Figura 2.1) (Katyal, 2010; Skjevic et al, 2011).

Figura 2.1- Estrutura química dos anestésicos locais articaína (A) e lidocaína (B) com destaque para anel tiofênico (azul), anel benzênico (verde) e éster (vermelho) (Modificado de Yapp, Hopecraft; Parashos, 2011)

Os anestésicos locais do grupo amida sofrem biotransformação (metabolização) mais complexa, se comparada aos ALs do grupo éster, primeiramente no fígado, pelas enzimas microsossomais hepáticas. No entanto, a articaína possui uma ligação éster adicional, fazendo com que sua biotransformação se inicie imediatamente após a injeção, nos tecidos e no plasma (por hidrólise pelas esterases plasmáticas inespecíficas), como também no fígado (pelas enzimas microsossomais hepáticas), com meia-vida de 27 minutos, apresentando, dessa forma, baixa toxicidade (Schertzer, 2000; Oertel et al., 1997).

O pH da solução de cloridrato de articaína à 4% é de 4,4 a 5,2 quando associada à epinefrina 1:100.000 e de 4,6 e 5,4 à 1:200.000. A constante de dissociação (pK_a) da articaína é de 7,8, sendo comparável à da lidocaína (7,9). O valor do pK_a está relacionado à velocidade do início de ação dos anestésicos locais, que para a articaína é favorável. A dose máxima da articaína 4% recomendada para

adultos é de 7mg/kg de peso corporal. Sendo assim em um indivíduo adulto com 70kg de peso corporal poderá ser administrado até 7 tubetes contendo 1,8ml da solução de articaína 4% (Lemay et al;1985).

O ácido articaínico é o primeiro metabólito encontrado após o início de sua biotransformação (van Oss et al., 1989; Oertel et al., 1997). A articaína é eliminada pelos rins. Aproximadamente 5% a 10% são excretados sem alteração (Vree et al., 1987).

A articaína possui alta penetração e difusão tecidual, devido à presença do anel tiofênico, o que lhe confere maior lipossolubilidade. Esta alta habilidade de penetração pelos tecidos e pelo osso, faz com que se consiga alta profundidade anestésica via anestesia infiltrativa mandibular, não sendo necessário o BNAI (Skjevik et al., 2011; Ogle, Mahjoubi, 2012). Sua ligação protéica é de 57% a 73% (van Oss et al., 1989). Esse anestésico é contra-indicado em pacientes com metemoglobinemia idiopática ou congênita, anemia ou insuficiência cardíaca ou respiratória, semelhantemente à prilocaína. Outra contra-indicação desse anestésico é para pacientes com alergia comprovada a medicamentos que contenha enxofre (sulfas, por exemplo). Ele é o único anestésico com essa contra-indicação (Malamed, 2000).

Devido à reatividade vascular da articaína, na concentração à 4%, apresenta elevada vasodilatação devendo sempre estar associada a um vasoconstritor, no caso a epinefrina à 1:100.000 ou à 1:200.000 (Malamed, 2005).

O pico de concentração plasmática (Cmax) do AL é diminuído pela adição da epinefrina, além de atrasar a ocorrência desse pico (aumenta o Tmax) e diminuir a biodisponibilidade do anestésico, ou seja, a toxicidade do AL é reduzida (Dillane, Finucane, 2010). A diminuição do fluxo sanguíneo, qualidade e duração do bloqueio nervoso decorrente da permanência do anestésico na região por um período maior retardando sua absorção sistêmica, são benefícios trazidos pela presença de epinefrina e de outros vasoconstritores nas soluções de AL (Naftalin; Yagiela, 2002; Becker; Reed, 20061).

Devido à vulnerabilidade do sistema cardiovascular aos ALs, este sistema é alvo de intensas ações desencadeadas por este fármaco, em altas doses, que chegam a surpreender pela rapidez com que se instalam. A ação depressora dos anestésicos locais sobre o coração e vasos sanguíneos é bem conhecida (Brown, Rhodus, 2005; Niwa et al., 2000). Pode ocorrer acentuada hipotensão causada pela

diminuição da contratilidade miocárdica, redução do débito cardíaco e da resistência periférica, quando utilizado em dose acima da permitida por consulta clínica (Malamed, 2005; Berthold, 2007).

A liberação de catecolaminas endógenas pode ser desencadeada na presença de dor, podendo oferecer um aumento nas alterações hemodinâmicas, tais como, aumento na pressão arterial, frequência cardíaca e possivelmente produzir arritmias, por estes motivos a associação de um vasoconstritor ao anestésico local, torna-se necessária que além de proporcionar qualidade do bloqueio nervoso e maior duração do controle da dor, diminui a absorção e o potencial de toxicidade dos anestésicos locais. Devido à menor dose de AL necessária torna-se mais seguro (Viana et al., 2005; Meral et al., 2005). Além disso, proporciona certo grau de isquemia que facilita ação hemostática (Meral et al., 2005).

Os vasoconstritores apresentam comprovada segurança em pacientes saudáveis, desde que as doses recomendadas por sessão sejam respeitadas, entretanto, ainda encontramos contestações relacionadas aos seus efeitos deletérios principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares, como hipertensos, coronariopatas e portadores de insuficiência cardíaca e arritmias (Malamed, 2005; Brown; Rhodus, 2005).

A epinefrina (adrenalina), a norepinefrina (noradrenalina) e a levonordefrina são os vasoconstritores adrenérgicos catecolamínicos mais utilizados na odontologia em associação aos Als, encontramos também a fenilefrina, que é um vasoconstritor adrenérgico não catecolamínico. No grupo dos vasos constritores não adrenérgico encontramos a felipressina, que é um análogo sintético do hormônio antidiurético (vasopressina) e que não exerce agonismo em receptores adrenérgicos, além de que clinicamente seu efeito hemostático é fraco (Jastak; Yagiela, 1983; Malamed, 2005; Naftalin; Yagiela, 2002).

A epinefrina, dentre as aminas simpatomiméticas, é possivelmente a mais utilizada em odontologia e quando associada aos ALs são quimicamente idênticas ou muito semelhantes aos mediadores do sistema nervoso simpático (epinefrina e norepinefrina), assemelhando assim suas respostas adrenérgicas quanto à estimulação (Malamed, 2005; Naftalin, Yagiela, 2002; Becker; Reed, 2006). Ela atua nos receptores α e β , com predominância de seus efeitos em β . Devido à maior afinidade, ligam-se por mais tempo, dos receptores β a ela, em baixas concentrações (menor que 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, como as fisiológicas) ocorre ativação

dos receptores β_1 e β_2 , sem qualquer resposta de α , ainda. Em β_2 , diminui a resistência vascular, induzindo a vasodilatação da musculatura esquelética e de outros leitos cardíacos diretos, trazendo como consequência a queda da pressão diastólica, além da broncodilatação.

2.3 Outros adjuvantes da anestesia local – Hialuronidase

Alguns adjuvantes de anestésicos locais tem sido associados à solução anestésica local com a finalidade de melhorar a eficácia clínica, reduzir a latência de ação anestésica, a necessidade de anestesia complementar ou o índice de falha anestésica, como os vasoconstritores, já citados em texto acima, enzima hialuronidase, opióide, carbonato de cálcio, entre outros.

Recentemente, a enzima hialuronidase foi testada para uso odontológico em bloqueio pterigomandibular (Tempestini Horliana et al., 2008), porém, ainda não foi estudado se a hialuronidase facilitaria a difusão do anestésico local em anestesia infiltrativa na região de primeiro molar inferior, onde a espessura da cortical óssea dificulta a anestesia.

2.4 Ação da hialuronidase

Reynals descobriu a hialuronidase em 1928 (Fischer-Szafarz, 1984), mas foram Meyer et al. (1953) que constataram sua atuação como fator difusivo de moléculas ao facilitar o transporte através da matriz extracelular. Essa enzima antes cunhada de fator de difusão recebeu, posteriormente, o nome de hialuronidase (Malmgren, 1953; Gonçalves, 2007), mas por ser considerado também impróprio, recebe também o nome de hialuronoglicosaminidase (Stern; Jedrzejewski, 2006).

É uma endo - β -N-acetil-D- hexosaminidase que hidroliza o ácido hialurônico (hialuronan) na ligação β 1,4 entre o N-acetil-glucosaminídeo e o ácido glucurônico, reversivelmente. Apresenta duas ações simultâneas, atividade hidrolítica e transglicosilação (Takagaki et al., 1994). Realiza também hidrólise do sulfato de

condroitina na ligação β 1-4 entre o N-acetil-galactosaminide e o N-acetil-galactosamina, mas com menor eficiência (Kakizaki et al., 2010).(Figura 2.1)

Na matriz extracelular, o ácido hialurônico ou hialuronan é essencial para manter a integridade. É formado por unidades repetidas dos dissacarídeos, ácido glucorônico e N-acetil-glucosamina unidas por ligação glicosídica β - 1,4, intercaladas por β - 1,3, alternadamente, formando um composto de polissacarídeo de alta massa molar, de cerca de 10.000 g/mol. Se houver alteração em sua estrutura e concentração, afeta numerosas funções celulares, como por exemplo, auxilia na fagocitose celular, proliferação e diferenciação (Fischer-Szafarz, 1984).

Figura 2.2 - Esquema da cadeia do ácido hialurônico associada à outras moléculas, conforme encontrada na pele (adaptada de Matthews; van Holde, 1999)

O hialuronan encontra-se principalmente nos tecidos corporais e em fluidos dos organismos superiores, como por exemplo, nas cartilagens, no cordão umbilical, osso, nos músculos e no cérebro, sendo o maior componente da matriz extracelular. Cerca de 50% do ácido hialurônico nos seres humanos se encontra na camada abaixo da pele (Oguri et al., 1988; Hynes; Walton, 2000; Nusgens, 2010). Os fibroblastos do tecido conjuntivo sintetizam as proteínas colágeno e elastina, além dos glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas formando um gel hidrófilo sem fluído na qual estão imersos todos os outros componentes da matriz extracelular, permitindo a circulação de hormônios, mensageiros químicos e

nutrientes (Junqueira; Carneiro, 2000). Dentre os glicosaminoglicanos que compõem a medula óssea de ratos, 79% é o sulfato-6-condroitina e 16 % o ácido hialurônico (Oguri et al,1987).

O ácido hialurônico é clivado pela maioria das famílias de hialuronidase na ligação β 1,4, e ainda não foi encontrada explicação porque a ligação β 1,3 (intra dissacarídeo) é resistente a quebra (Stern; Jedrzej, 2006). Após a clivagem, ocorre a formação de inúmeros oligossacarídios, levando cerca de 2 a 4 dias para o tecido se restabelecer (Farr et al., 1997). (Figura 2.3)

Figura 2.3 - Estrutura do ácido hialurônico. O retângulo mostra a subunidade (dissacarídeo) que se repete formando uma longa cadeia polissacarídea (Modificado de: Hynes e Walton, 2000)

Encontra-se a hialuronidase em diversos órgãos e tecidos, como por exemplo, nos testículos, espermatozóides, coração de mamíferos, olhos, pele, fígado, rins, órgãos reprodutivos femininos, entre outros (Farr et al., 1997; Csóka et al., 2001; Salmen, 2003),

A hialuronidase testicular bovina (hialuronato-4-glicanohidrolase) é utilizada terapêuticamente, que forma tetrassacarídeos, após quebrar o hialuronan (Crawford; Kerr, 1994; Menzel; Farr, 1998). A alta viscosidade e habilidade lubrificante do ácido hialurônico ficam reduzidas temporariamente, devido a ação desta enzima, o que aumenta a difusão das substâncias injetadas pelos tecidos (Watson, 1993; Farr et al., 1997; Stern, 2001; Salmen, 2003). São encontrados na natureza outros tipos de hialuronidase (ex. sanguínea, bacteriana, etc) que diferem quanto ao tamanho, pH ótimo de atividade, mecanismo catalítico, variando de acordo com a espécie e a origem desta enzima, formando moléculas diferentes dos tetrassacarídeos, como

observado com a hialuronidase bacteriana que forma dissacarídeos (Csóka *et al.*, 2001). (Figura 2.4)

Figura 2.4 - Tetrassacarídeo formado pela hialuronidase de testículo bovino. (Modificado de Jiang *et al.*, 2011)

A determinação das características farmacocinéticas da hialuronidase exógena torna-se complexa devido à existência de hialuronidase do próprio organismo no sangue, especialmente quando aplicada por via intravenosa, além do fato de que os humanos possuem diferentes tipos de inibidores dessa enzima que a inativam parcialmente, antes de ser absorvida pela circulação sanguínea, quando injetada sub-cutaneamente (Farr *et al.*, 1997).

A modulação da atividade da maioria das hialuronidasas é dada por vários ativadores (adrenalina, histamina, fosfatases ácidas formadas na próstata, baço, rim, eritrócitos e plaquetas) e inibidores (antihistamínicos, salicatos, heparina, dicumarina, vitamina C, flavonóides, EDTA e íons de Fe^{++} , Fe^{+++} , Mg^{++} , Mn^{++} , Ca^{+}) (Menzel; Farr, 1998). A atividade da hialuronidase testicular é inibida na presença de íons Mn^{++} , Mg^{++} e Ca^{++} em concentrações de 0,1M, também é inibida na presença de EDTA, mas não apresenta inibição na presença de íons Fe^{++} , Fe^{+++} ou heparina (Zaneveld *et al.*, 1973).

Algumas enzimas conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, como a colagenase, no entanto a hialuronidase não possui essa característica (Menzel, Farr, 1998).

Para a hialuronidase, a eliminação total ocorre em cerca de 4 horas: inicia-se por uma rápida queda da atividade sérica, passando do meio intravascular para o extravascular (cerca de uma a duas horas), ocorre em seguida sua desativação e

posterior eliminação pelo fígado, rins, trato gastrointestinal e outras partes do corpo (de 2-3 h). Ao alcançar a circulação sangüínea, sua distribuição ocorre principalmente para fígado, rins, trato gastrointestinal (Farr et al., 1997). Apresenta meia-vida sérica de aproximadamente 2 minutos (Menzel, Farr, 1998). Quando está na concentração de 500 UI/kg de peso corporal (que é muito elevada), a depuração é muito rápida quando administrada intravascularmente, é aproximadamente de 2,4 a 4,1 minutos (Farr et al., 1997).

2.5 Uso terapêutico da hialuronidase em anestesiologia médica

Essa enzima tem sido amplamente utilizada em diversos campos da medicina, e como adjuvante das soluções anestésicas locais principalmente em anestesiologia oftalmológica está consagrada à quase 50 anos. Podemos citar diversos estudos utilizando-a em diferentes bloqueios nervosos: bloqueios peribulbares (Lewis-Smith, 1986; Nicoll et al., 1986; Barr et al., 1995; Gao; Budd, 1996; Kallio et al., 2000; Hamada et al., 2005; Soares et al., 2002), sub-Tenon (Schulenburg et al., 2007) e retrobulbares (Sarvela; Nikki, 1992; Kallio et al., 2000).

Em oftalmologia, a enzima tem sido utilizada com a finalidade de aumentar a difusão do anestésico local pelo tecido conjuntivo periorcular (Watson, 1993; Crawford; Kerr, 1994; Nathan et al., 1996; Dempsey et al., 1997; Mantovani et al., 2001; Soares et al., 2002), além de potencializar a ação dos anestésicos (Bryant et al., 2011), diminuir a latência de início do bloqueio nervoso (Nicoll et al., 1986; Sarvela; Nikki, 1992), reduzir a pressão intra-ocular (Soares et al., 2002) e para proteger contra a miotoxicidade induzida pela bupivacaína (Hamada et al., 2005; Bryant et al, 2011).

No estudo de Sarvela e Nikki (1992) onde utilizaram a hialuronidase à 7,5 UI/ml injetada concomitantemente à etidocaína 1,5% em cirurgia de catarata (n= 70), diminuiu o volume necessário de anestésico local e melhorou a qualidade do bloqueio quando comparada ao anestésico sem a enzima. Também utilizaram a hialuronidase em concentrações diferentes, 7,5 e 15 UI/ml (n=80), e observaram a mesma qualidade anestésica.

Também foi utilizada para cirurgia intra-ocular em um grupo de paciente (n=91), a mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,5%, em outro, essa mistura com hialuronidase 50 UI/ml e epinefrina (1:200.000) juntas, e em um terceiro grupo, a mistura apenas com a enzima, e no quarto, apenas com o vasoconstritor. Estes foram comparados quanto à eficácia anestésica. O efeito da enzima aumentou a eficácia, assim como o da epinefrina (Morsman, Holden, 1992).

No estudo de Kallio et AL. (200), onde utilizaram concentrações ainda menores de hialuronidase, de 3,75 ou 7,5 UTR/ml, associada à mistura de 1:1 de bupivacaína 0,75% e lidocaína 2%, em um estudo prospectivo e duplo cego em três grupos (n= 714, total de pacientes) para cirurgias oculares realizando bloqueios retrobulbar ou peribulbar, observaram redução da latência, melhor do que o controle (sem a enzima), mas similar entre os grupos com a enzima, quanto ao índice de sucesso, maior índice de acnesia e redução da necessidade de anestesia suplementar. Concluíram ainda, que a variação de concentração da hialuronidase não influenciou os resultados, por isso sugeriram a utilização de concentrações menores.

No estudo de Dempsey et al. (1997) avaliaram a eficiência de outras duas concentrações (50 e 300 UI/ ml) em 200 pacientes para cirurgia eletiva intraocular, com a finalidade de verificar a falta de motilidade, os indivíduos foram alocados em três grupos: controle (n=50), sem hialuronidase, com 5 ml de mistura 1:1 de bupivacaína 0,5% e lidocaína 2%; nos dois outros grupos (n=75 cada) além do anestésico local, apresentam a enzima à 50 ou 300 UI/ ml, com mesmo volume anestésico. Ambos grupos com a enzima apresentaram significativa melhora na qualidade do bloqueio comparada ao controle sem a enzima, mas nenhuma diferença foi observada entre os grupos com hialuronidase. Nenhum grupo apresentou toxicidade. Apenas na concentração de 300 UI/ml houve diminuição da latência de ação anestésica. Os autores indicaram a concentração de 300 UTR/ ml, devido a esses benefícios.

O uso de ropivacaína 1% associada à hialuronidase 50 UI/ml melhorou a eficácia do bloqueio peribulbar para cirurgias de catarata comparada ao controle sem a enzima, por reduzir a pressão intraocular e melhorar a qualidade do bloqueio avaliada pelo índice de motilidade do globo ocular (Serzedo et al., 2001).

Foi observado por Schulenburg et al. (2007) que o grupo tratado com lidocaína 2% associada à hialuronidase 15 UI/ml foi compara ao controle, à lidocaína

2% isolada (n=31, cada grupo) para realizar o bloqueio sub-Tenon em cirurgia ocular, necessitou de menor quantidade de solução anestésica.

Apenas no estudo de Crawford e Kerr (1994), o uso de hialuronidase não apresentou vantagem. Essa enzima à 50 UI/ml concomitantemente à mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,75% (2:1) em bloqueio peribulbar para cirurgia intraocular, quanto à latência de ação, sucesso anestésico e na necessidade de anestesia complementar comparado ao controle.

A hialuronidase altera a farmacocinética dos anestésicos locais, como observado por Nathan et al. (1996). A enzima aumenta a difusão do anestésico local injetado no leito periocular para a corrente sanguínea, ao aumentar a velocidade de absorção, porém não altera a concentração plasmática máxima significativamente dos anestésicos, e que está ainda é menor que a reportada nas doses tóxicas. Esse estudo demonstrou ligeira alteração farmacocinética do anestésico local após a administração da enzima está relacionado especificamente ao globo ocular, o qual apresenta características anatômicas peculiares, como um espaço ósseo limitante que restringe a difusão do anestésico (Sarvella; Nikki, 1992; Nicoll et al., 1986).

Nathan et al. (1996) compararam a associação de hialuronidase 100 UTR/ ml à mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,5%, e encontraram valores de latência de ação anestésica menores ($p>0,05$) que o grupo sem a enzima, de 5,2 para 7,2 min. Eles também quantificaram o anestésico local em amostras de sangue venoso coletadas em 16 tempos nos dois grupos. Houve aumento da absorção dos anestésicos locais com a enzima, pois reduziu o T_{max} para a lidocaína e bupivacaína em 50% do tempo com a enzima comparado ao controle. A enzima induziu apenas um aumento não significativo da concentração plasmática máxima (C_{max}) dos anestésicos locais, comparado ao controle (1,31 *versus* 0,98 mg/L para lidocaína e de 0,32 *versus* 0,27 mg/L para a bupivacaína, respectivamente). Não houve alteração da meia vida plasmática nos grupos. Concluíram que a hialuronidase aumenta a difusão do anestésico local injetado no leito periocular para a corrente sanguínea, ao aumentar a velocidade de absorção, porém não altera a concentração plasmática máxima significativamente dos anestésicos.

Os estudos citados acima que observaram ligeira alteração farmacocinética dos anestésicos locais após a administração da enzima são relacionados ao globo ocular, o qual apresenta características anatômicas peculiares, como um espaço

ósseo limitante que restringe a difusão do anestésico, fato observado por Sarvella; Nikki (1992) e Nicoll et al. (1986).

De modo diferente do globo ocular, se a enzima for injetada em leitos periféricos menos restritivos anatomicamente, questiona-se se a mesma favoreceria a difusão da solução para tecidos adjacentes e vasos sanguíneos, alterando a eficácia anestésica ou facilitando o surgimento de efeitos sistêmicos decorrentes do anestésico ou da epinefrina. Como exemplo de estudo utilizando a hialuronidase em leito diferente do globo ocular na área médica, tem-se o estudo de Courtiss et al. (1995), que utilizaram a enzima em antebraço de voluntários, associado ao anestésico local com ou sem vasoconstritor, e foram observados benefícios apenas quando os dois adjuvantes estavam associados.

2.6 Uso em pesquisa com hialuronidase em anestesia local em odontologia

Existem poucos estudos em odontologia, até o momento, que investigaram os efeitos da hialuronidase na eficácia anestésica local, e principalmente em infiltrativa bucal de primeiro molar inferior e menos ainda em relação aos efeitos sistêmicos induzidos por essa interação.

No estudo de Ridenour et al. (2001), investigou a eficácia clínica anestésica, a enzima hialuronidase 150 UTR/ml foi injetada concomitantemente ao anestésico local lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 para se obter o bloqueio do nervo alveolar inferior em 30 pacientes, comparada ao grupo sem a enzima. Nenhuma vantagem foi observada quanto à ocorrência de falha do bloqueio nervoso, latência de início de ação ou duração da anestesia, avaliadas por estímulo elétrico na polpa em molar inferior. Nos primeiros três dias de pós-operatório de cirurgia de exodontia de terceiro molar, a dor e o trismo foram considerados maiores com a hialuronidase. Pela análise subjetiva da dor por escala analógica visual de dor (sem dor até pior dor), enquanto que a ocorrência de trismo foi analisada através de questionamento ao paciente sobre dificuldade de abertura bucal (sem mensurar a abertura)..

No estudo de Tempestini-Horliana et al. (2008) foi alterado o momento de injeção da enzima hialuronidase. Esta foi injetada a 75 UTR/ ml antes do término do bloqueio do nervo alveolar inferior para realização de cirurgia de terceiros molares inferiores, aproximadamente aos 40 minutos do início da anestesia pulpar, com mepivacaína 2% associada à epinefrina. O grupo controle recebeu o anestésico local com placebo (veículo da enzima). Houve aumento da duração da ação em tecido pulpar (estímulo elétrico aplicado ao pré-molar adjacente a extração) e na gengiva (avaliada por teste mecânico (picada) com a hialuronidase. Concluíram que a melhora na eficácia clínica pela hialuronidase possivelmente foi devido à maior difusão do anestésico para o feixe nervoso.

Em outro estudo, injetaram a hialuronidase 75 UTR/ ml antes do final da anestesia, e avaliaram os efeitos cardiovasculares decorrentes da possível difusão de anestésico local também para a circulação sanguínea. Não foram observadas alterações hemodinâmicas ao longo do procedimento cirúrgico de exodontia de terceiro molar inferior (Ferraz et al., 2006).

O estudo de Brito (2009) estudou os efeitos adversos no período pós-operatório imediato, após a anestesia local injetada concomitantemente a hialuronidase 75 UTR/ml, do mesmo grupo de pesquisadores, realizou 40 cirurgias de terceiro molar semi-incluído em 20 pacientes, bilateralmente. Observou que, provavelmente devido à concentração da enzima, não houve aumento significativo dos efeitos adversos locais (dor e trismo)

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi verificar se a enzima hialuronidase 150 UTR/ml injetada concomitante à articaína 4% associada à epinefrina 1: 100.000 em infiltração bucal em primeiro molar inferior melhora o índice de sucesso anestésico, prolonga a duração da ação no tecido pulpar e gengiva, diminui a latência de ação ou aumenta o índice de dor local.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 32 pacientes voluntários ASA I e II (Malamed, 2001), entre os 60 pacientes triados na Clínica Odontológica da FOU SP, cuja idade variou de 18 a 45 anos de idade e o peso de 56 a 80 quilos. Estes deveriam preencher o perfil desejado do estudo avaliados inicialmente através da anamnese (Apêndice B) e exame clínico inicial. Estes foram integrados à pesquisa após terem dado seu livre consentimento (Apêndice A), conforme protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição nº 63/2009 (FR 255186) com adendo também aprovado (Anexo A).

Os pacientes apresentavam pressão sistólica (PS) menor que 130 mm Hg, pressão diastólica (PD) menor que 90 mm Hg e frequência cardíaca (FC) entre 50-110 batimentos por minuto (bpm). Estes pacientes também eram fumantes, gestantes, lactantes, e não poderiam fazer uso de medicação que interferisse nos parâmetros avaliados, nos últimos 15 dias ou entre as consultas; e que apresentavam história de sensibilidade a qualquer medicamento utilizado na pesquisa. Os voluntários não poderiam apresentar distúrbios clínicos relacionados ao colágeno, lesões cancerígenas ou infecciosas. Todos os pacientes apresentavam necessidade de tratamento restaurador em 2 primeiros molares inferiores (cáries superficiais no esmalte, com situação clínica e radiográfica semelhantes no mesmo paciente) com indicação de amálgama de prata (classe I – cárie na face oclusal) ou resina composta.

4.1 Material permanente:

- a) Aparelho Automático NIBP Scholar II[®] (Criticare System USA): para registro das pressões sistólica, diastólica e média, em mm Hg, pelo método oscilométrico e frequência cardíaca, em bpm, pelo método fotopletismográfico.
- b) Aparelho Pulptest Vitality Scanner Model 2005[®] (Analytic, USA): para realização do teste elétrico de vitalidade. A sonda transmite corrente elétrica gradativa ao dente (valor 0–80).

Para os procedimentos clínicos

- a) Exame Clínico: espelho clínico, explorador duplo e pinça clínica;
- b) Anestesia Local : Seringa carpule de aspiração (Health Co[®], USA);
- c) Instrumental para preparo cavitário preconizado pela disciplina de Dentística I da FOU SP;
- d) Material para biossegurança;
- e) Para realizar o teste pulpar: Gel Condutor de ECG e ultrassonografia (Med System[®]);
- f) Para exame radiográfico: filme periapical, tipo Ektaspeed[®];
- g) Para anestesia local:
 - 1) Agulhas para anestesia local: agulhas curtas calibre 30 (Gengibras[®]).
 - 2) Anestésico local e Vasoconstritor – A droga utilizada foi: Articaína 4% com adrenalina 1:100 000 (Septanest 4%[®], Septodont, França) – cloridrato de articaína à 4% associado à epinefrina 1:100.000.

Composição: 1 tubete/ 1,8 ml

Cloridrato de articaína 4%	72 mg
Tartarato de adrenalina bitartarato de epinefrina	0, 033 µg
cloreto de sódio	0,6 mg
sulfito de sódio	0,6 mg/ml
Veículo estéril q.s.p.	1,8 ml

- 3) A solução de hialuronidase foi manipulada em frascos de 1,0 ml para seringa carpule pelo operador

Composição: 1 frasco/ 1,0 ml

Hialuronidase	150 UTR
Água destilada para injetáveis q.s.q.	

- 4) - Solução de água destilada para injetáveis (grupo controle - placebo) de 1,0 ml

Composição:	1 frasco/ 1,0 ml
Água destilada para injetáveis	1,0 ml

Como se trata de estudo duplo-cego, os frascos foram envasados e codificados pelo fabricante (Figura 4.1), sendo que a informação que revela sobre qual dos frascos contem o princípio ativo foi revelada após análise estatística. A administração destas soluções contidas nos cartuchos foi realizada após teste de aspiração sanguínea prévia, e em seguida injetada, a hialuronidase ou o placebo através da mesma seringa de carpule utilizada para injetar o anestésico local naquele paciente.

Figura 4.1- Frascos codificados em A ou B.

Para este estudo, foi realizada a injeção de 1,8 ml do anestésico local pela técnica infiltrativa (suprapereosteal) (Malamed, 2001) e após o término da anestesia foi injetada pela mesma técnica 1 ml de solução conforme os grupos abaixo:

Grupo 1 (n=28):

AL + PL 150: AL com VC + Placebo

Grupo 2 (n=28):

AL + H 150: AL com VC + hialuronidase 150 UTR/ml;

A velocidade da injeção foi de aproximadamente 1,0 ml/ minuto. Foram realizados testes de aspiração sanguínea sucessivos durante anestesia.

4.2 Estudo das variáveis de eficácia anestésica

Em tecido pulpar, o sucesso anestésico e a duração de ação anestésica foram avaliados através de estímulo elétrico induzindo dor leve ou incômodo. Após isolamento relativo do dente, a sonda elétrica era encostada no gel condutor (o mesmo utilizado em eletrocardiograma) aplicado à face vestibular do primeiro molar e afastada quando o paciente relatava dor. Ao mesmo tempo, no lábio do paciente será encostada a sonda fio terra. A faixa de variação de escore no monitor do pulptest é de 0 a 80, e a faixa de sensibilidade dos molares varia de 35 a 70, sendo considerado o início da anestesia local quando não houver dor com valor máximo 80.

O sucesso da anestesia local ou presença de bloqueio nervoso completo na polpa do molar foi analisado através de estímulo elétrico com o pulptest, a cada 2 minutos nos primeiros 15 min após a anestesia, tendo obtido resposta negativa (ausência de resposta dolorosa) por duas vezes consecutivas após atingir intensidade máxima do estímulo elétrico desse aparelho, correspondendo no monitor ao escore 80 (Figura 4.2).

O tempo de latência de ação pulpar foi definido como o intervalo de tempo em minutos entre o fim da injeção do anestésico e o início da perda de sensibilidade ao estímulo, realizado a cada 2 minutos. A latência em tecido gengival foi avaliada através de estímulo mecânico (picada) com explorador na gengiva vestibular (Figura 4.3) do dente a ser estudado até o periósteo na vestibular, a cada 2 minutos.

Figura 4.2 - Aparelho Pulptest Vitality Scanner Model 2005[®] (Analytic, USA): para realização do teste elétrico de vitalidade. A sonda transmite corrente elétrica gradativa ao dente (valor 0–80)

O tempo de duração de ação foi considerado o intervalo entre o início da perda da sensibilidade aos estímulos descritos acima até o retorno da sensibilidade aos mesmos e foram realizados a cada 10 minutos, em tecido gengival e a cada 5 minutos como pulpar. Foi considerado término da anestesia local, qualquer valor abaixo de 80 (não foi necessário retornar ao valor basal). Os tempos foram medidos em minutos através de cronômetro.

Cada voluntário foi atendido em duas consultas clínicas, realizadas no período da manhã, com intervalo mínimo de uma semana entre elas. As pacientes do sexo feminino não foram atendidas durante o período de ovulação, até o término do período menstrual. Em todas as consultas, tanto a anestesia local quanto o procedimento restaurador foram realizados pelo mesmo operador. A seqüência de utilização da solução anestésica e a do dente a ser restaurado foram feitas aleatoriamente.

Sobre a atividade anestésica (Apêndice C):

Tempo de latência (em minutos)

- 1) **LP** - Tempo de latência em tecido pulpar
- 2) **LG** - Tempo de latência na gengiva

Duração da ação anestésica (em minutos):

- 1) **DP** - Duração de ação anestésica em tecido pulpar;
- 2) **DG** - Duração de ação anestésica em tecido gengival.

Intensidade de dor no local da injeção (Escala Numérica de Dor)

Valores: 1(sem dor); 2(dor leve); 3 (moderada); 4(dor intensa); 5 (pior dor)

T₁ - AL: _____

T₂ - H: _____

T₃ - 24 h após: _____

Índice de sucesso anestésico

IS - índice de sucesso em tecido pulpar

4.3 Método estatístico

Os resultados da variável índice de sucesso não foi submetido a tratamento estatístico devido a sua equidade. As variáveis duração de ação anestésica em gengiva, duração de ação anestésica em polpa, latência de ação anestésica em gengiva e latência de ação anestésica em polpa foram submetidas ao tratamento estatístico teste t Student não pareado ($p < 0,01$). O índice de dor foi avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,01$).

5 RESULTADOS

Foram triados 60 pacientes, mas apenas 32 pacientes foram selecionados por se enquadrarem nos quesitos da pesquisa e iniciaram o estudo, e destes, três não retornaram para a segunda consulta e um desistiu na primeira (não quis esperar o término da anestesia), portanto, 28 concluíram a participação. A média aritmética e os erros-padrão dos dados demográficos da população estudada (idade, gênero, peso e altura) estão dispostos na Tabela 5.1.

Dados Demográficos	Média Aritmética	Erro padrão
Média de idade (anos)	27,53	$\pm 6,56$
Gênero	21 (♂) 37 (♀)	---
Peso (Kg)	67,38	$\pm 2,91$
Altura (m)	1,65	$\pm 0,02$

Tabela 5.1 – Média aritmética e erro-padrão dos dados demográficos (n=28)

Os resultados abaixo representam os valores, em porcentagem, dos índices de sucesso da anestesia em tecido pulpar (gráfico 5.1).

Gráfico 5.1 – Histograma representativo dos valores médios da variável índice de sucesso anestésico em tecido pulpar dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=28)

Nota-se que não houve diferença no percentual de sucesso anestésico entre os grupos anestésico local seguido de injeção de hialuronidase 150 UTR/ml (AL + H 150) com o grupo anestésico local seguido de injeção de placebo (AL + PL 150), ambos com 85,71%, ou seja, de 28 pacientes anestesiados, 4 em cada grupo não obtiveram bloqueio nervoso completo (escore 80 ao estímulo elétrico, sem dor nos 15 minutos pós-anestesia de análise determinado no estudo). Desse modo, continuaram no estudo 24 pacientes com bloqueio completo.

Gráfico 5.2 – Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável latência de ação anestésica em gengiva dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).

No gráfico 5.2 pode-se observar que o tempo de latência gengival do grupo AL + H 150 foi significativamente menor que o do grupo seu controle ($p < 0,01$, teste t Student), de $2,43 \pm 0,22$ e $4,64 \pm 0,59$ min, respectivamente.

Gráfico 5.3 – Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável latência de ação anestésica em polpa dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).

O tempo de latência pulpar (gráfico 5.3) do grupo AL + H150 ($5,96 \pm 0,48$ min) foi similar ($p > 0,01$, teste t Student) ao do AL + PL ($5,2 \pm 0,7$ min).

Para a variável duração de ação anestésica em gengiva (gráfico 5.4) foi observado apenas tendência a elevação no grupo tratado, ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,01$ teste t Student) entre o grupo AL + H 150 e seu controle (AL + PL 150), com $67,28 \pm 3,81$ e $51,21 \pm 3,75$ min, respectivamente.

Gáfico 5.4 – Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável duração de ação anestésica em gengiva dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 (n=24).

Também para a variável duração de ação anestésica em polpa (gráfico 5.5) não houve diferença estatisticamente significativa entre a solução teste (AL + H 150, com $42,96 \pm 3,27$ min) e seu grupo controle (AL + PL 150, $38,21 \pm 3,0$ min) ($p=0,07$, test t Student).

Gráfico 5.5 – Histograma representativo dos valores médios $\pm$ EP (min) da variável duração de ação anestésica em polpa dos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 ($n=24$).

Os resultados expostos no gráfico 5.6, demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade de dor entre o grupo controle e tratado, ou entre os tempos, ou na interseção Fármaco x Tempo ($p>0.05$, Kruskal-Wallis), embora tenha sido ligeiramente maior no pós-anestésico imediato. No grupo tratado, o maior índice de dor observado foi 3, dor moderada, em 7 pacientes, ocorrendo apenas no momento da puntura, enquanto que no placebo, o maior escore no momento da puntura foi 3 (em 8 pacientes) e no T_{24h} , houve um escore 5.

Gráfico 5,6– Média aritmética de valor de Intensidade de dor no local da injeção, em 3 tempos de análise nos grupos AL + H 150 e AL + PL 150 ($p > 0,05$); $n = 24$; $T_{al+H \text{ ou } PL}$ = momento da injeção de AL com H ou com Placebo; T_{fim-AL} = final do efeito anestésico; T_{24h} = 24h da anestesia. Escores da Escala numérica analógica: (1)-ausência de dor; (2)-dor leve; (3)-dor moderada; (4)-dor intensa e (5)-pior dor imaginável

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para avaliar de modo duplo-cego, controlado e boca dividida, parâmetros de eficácia clínica durante procedimento restaurador, decorrentes da administração concomitante de anestésico local articaína e a enzima hialuronidase à 150 UTR/ml ou seu placebo (veículo da H), sendo que a enzima seria utilizada com a finalidade de aumentar o índice de sucesso, diminuir a latência de ação e prolongar a duração da anestesia. Para atingir esses objetivos esperava-se que a enzima diminuísse temporariamente a resistência à difusão através da cortical óssea, permitindo que o anestésico com vasoconstritor atravessasse a matriz extracelular e alcançasse o feixe nervoso em maior quantidade.

Como pode ser observado na literatura, a eficácia anestésica com o BNAI não é totalmente atingida, devido aos diversos fatores citados (Agren, Danielsson, 1981; Potocnik, Bajovic, 1999; Malamed 2001; Meechan, 2011), mesmo assim é a técnica mais utilizada para realização de procedimentos eletivos em molares inferiores. Com o surgimento do anestésico articaína 4% e suas propriedades de maior difusão e penetração no osso já comprovadas na literatura (Malamed, 2001; Skjevik et al., 2011), torna a técnica infiltrativa bucal em primeiro molar inferior como uma alternativa ao BNAI, e fez com que Malamed (2011) questionasse em seu artigo de revisão, de que o BNAI estaria ultrapassado se utilizássemos a articaína como anestésico. Entretanto, mesmo com esse anestésico a taxa de sucesso completo não tem sido alcançada.

Recentemente, alguns autores demonstraram superioridade da articaína administrada em infiltração bucal para induzir bloqueio completo da condução nervosa, se comparada à lidocaína, apesar da cortical óssea ser uma espessa barreira à difusão do anestésico local (Kanaa et al., 2006; Robertson et al., 2007; Hasse et al., 2008). Contudo, mesmo com a articaína, ainda não foi possível evitar completamente a falha da anestesia por infiltração nessa região.

Para a técnica infiltrativa bucal foram encontrados estudos utilizando volumes diferentes de solução anestésica, de 1,7 ml (Jung et al. 2008) e de 1,8 ml (Kanaa et al., 2006; Robertson et al. 2007; Corbett et al., 2008; Abdulwahab et al., 2009; McEntire et al., 2011), sendo este último, o utilizado em nosso estudo. Já, o

volume de 0,9 ml em infiltrativa bucal somente foi utilizado quando em associação à 0,9 ml de infiltrativa lingual em um dos grupos estudados por Corbett et al. (2008).

Em nosso estudo, a utilização da hialuronidase à 150 UTR/ml não influenciou o índice de sucesso anestésico. Tanto no grupo tratado, articaína com epinefrina e hialuronidase 150 UTR/ml, quanto para no seu grupo controle (articaína com placebo da H150) (gráfico 5.1), esse índice foi de 85,7%, similar aos de Robertson et al. (2007), cujo índice variou de 75 a 92% para articaína, e de 45 a 67% para lidocaína. Com ou sem a enzima, nossos resultados foram ainda maiores que os observados por Abdulwahab et al. (2009), que relataram índice de sucesso de 38,9%, e também maiores que o observado por McEntire et al. (2011) de 67%, e os de Kanaa et al. (2006) e Corbett et al. (2008), de 64,5%. Jung et al. (2008) mostrou índice bem menor ainda que o nosso, de 44%. Contudo, Jung et al. (2008) e Corbett et al. (2008) analisaram seu índice de sucesso no intervalo de 30 minutos pós-anestesia, diferente do nosso e dos outros estudos que o fizeram por 15 min. Já, Martin et al., 2011, em estudo que comparou o índice de sucesso, no intervalo de 10 minutos pós anestesia, de 2 volumes, 1,8 e 3,6 ml, de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, encontraram valores de 50% e 70% respectivamente. Estes achados sugerem que o intervalo do período de latência interfere no índice de sucesso da anestesia infiltrativa bucal, assim como o volume. Se compararmos estes resultados com os de nosso estudo, verificamos que mesmo com o dobro de volume utilizado, o índice de sucesso tende a ser menor.

Os resultados obtidos em nosso estudo são mais elevados se comparados aos obtidos na literatura com a técnica mais utilizada para procedimentos eletivos em primeiros molares inferiores, o BNAI, que possui diversos índices, variando de acordo com os autores e entre as soluções utilizadas. O índice de sucesso no BNAI também com a articaína à 4% associada à epinefrina é de 70,4%, observado por Corbett et al. (2008), que é o mais próximo do nosso (de 85,71%). Já, no estudo de Jung et al. (2008), o valor é menor ainda, de 43%. Com a solução de lidocaína à 2% associada à epinefrina 1:100.000 (padrão ouro de comparação), o índice de sucesso do bloqueio também é baixo, varia de 30 a 45%, segundo Potocnik e Bajrovic, (1999). Já, Matthews et al. (2009), encontraram o índice de 36,55%, enquanto Corbett et al. (2008) ao utilizar a lidocaína, relataram índice de sucesso é de 55,6%.

Como os nossos resultados sobre o índice de sucesso anestésico são próximos aos da literatura com a articaína com epinefrina 1:100.000 em infiltração bucal, que foram mais elevados que o dos outros anestésicos, tanto nessa técnica quanto no BNAI, e pode-se afirmar que contribuem com a alegação de que a anestesia infiltrativa bucal com a articaína poderia ser uma boa alternativa ao BNAI, concordando com Malamed (2011). Para Skjevik et al. (2011), a articaína consegue maior penetração em osso provavelmente devido a sua lipossolubilidade e ao seu anel tiofeno (também modulada por uma ligação eletrostática de um átomo de hidrogênio intramolecular, com a membrana celular).

A latência de ação anestésica em gengiva em relação às outras técnicas é uma variável pouco citada na literatura e não foram encontrados estudos clínicos avaliando a latência gengival em infiltração bucal com articaína. Nosso resultado demonstrou que a hialuronidase à 150 UTR/ml acelerou ($p < 0,01$, gráfico 5.2) o início de ação anestésica na gengiva comparado ao placebo, de 2,43 vs 4,64 min respectivamente. Essa diferença provavelmente se deve a ação da enzima sobre o tecido conjuntivo da gengiva, mais especificamente, por clivar temporariamente o ácido hialurônico da matriz extracelular (Farr et al. 1997), permitindo difusão mais rápida do anestésico local para o nervo bucal.

Outra variável avaliada foi a latência de ação anestésica em tecido pulpar, cujos resultados observados não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados entre si ($p > 0,01$, gráfico 5.3), porém foram valores diferentes aos encontrados na literatura. A latência de ação em tecido pulpar foi de 5,96 min para o grupo com hialuronidase 150 UTR/ml, e de 5,2 min para seu controle (PL 150). O início de ação anestésica em nosso estudo foi mais demorado que o observado no estudo de Robertson et al. (2007) tanto para a solução de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 quanto para a lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 em infiltração bucal na região de primeiro molar inferior, com valor de 4,2 minutos.

Já, os valores encontrados no estudo de Corbett et al. (2008) que compararam a latência pulpar em duas técnicas, anestesia infiltrativa bucal de 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 e anestesia infiltrativa bucal com 0,9 ml e lingual com 0,9 ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 foram de 6,5 min e 7,5 min, respectivamente. Os autores observaram que o resultado de latência pulpar pós- infiltração bucal foi volume-dependente. Nota-se que, utilizando

o mesmo volume de 1,8 ml dessa solução em nosso estudo, o resultado foi semelhante.

Ao comparar duas concentrações de epinefrina associados à articaína 4% em infiltração bucal em primeiro molar inferior, foi observado tempo de latência pulpar de 4,7 min para a concentração de 1:100.000 e 4,6 min para a concentração de 1:200.000 (McEntire et al., 2011), valores estes que são menores se comparados aos deste estudo.

Em estudo que comparou a latência pulpar da articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 em duas técnicas, BNAI e infiltrativa bucal em molar inferior, encontrou os seguintes valores, 9,7 min e 6,6 min, respectivamente, ratificando que quanto a esse parâmetro a técnica infiltrativa bucal mostra vantagem clínica comparada ao BNAI, segundo Jung et al. (2008).

Martin et al. (2011), compararam dois volumes, 1,8 e 3,6 ml de articaína 4 com epinefrina 1:100.000 em anestesia infiltrativa bucal em primeiro molar inferior e obtiveram resultado de 5,4 min e 4,4 min respectivamente. Quando utilizaram a concentração de 3,8 ml tiveram uma tendência a menor período se comparado aos nossos resultados, no entanto ao compararmos o mesmo volume utilizado em nosso estudo, 1,8 ml, os resultados são semelhantes.

No entanto, todos esses resultados de latência pulpar nos estudos citados assim como o nosso valores são maiores se compararmos ao apresentado por Malamed, (2005), que afirma em texto de revisão, que a média obtida para a técnica infiltrativa bucal com articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 é de apenas 2,4 minutos.

Quanto à duração de ação anestésica em gengiva, também não foram encontrados estudos para comparar com os nossos resultados seja com a articaína ou qualquer outro anestésico. Notamos que não houve diferença estatisticamente significativa (gráfico 5.4), apenas uma leve tendência a maior duração do grupo que recebeu a hialuronidase, de 67,28 min contra 51,21 para o seu placebo (31% de aumento apenas), o que sugere, assim como em nossos resultados de latência gengival, que a ação da hialuronidase nesta concentração, permitiu algum aumento na permeabilidade ao anestésico local pelo tecido gengival.

A duração de ação na polpa em primeiro molar inferior é uma importante variável estudada, pois ela ajuda na indicação de quais procedimentos poderão ser realizados ao utilizarmos essa solução e técnica anestésica, lembrando que apenas

é quantificado aqui o período de bloqueio completo (podendo existir ainda bloqueio nervoso parcial da polpa). Os valores que observamos foram de 42,96 minutos para o grupo AL + H 150 e de 38,21 minutos para placebo. Se compararmos com os resultados de Kanaa et AL. (2006) que encontraram um valor máximo de 28 min em 6 pacientes voluntários que receberam anestesia infiltrativa em primeiro molar inferior com 4 % articaína associada à epinefrina 1:100.000 e em 2 voluntários com 2% de lidocaína com epinefrina 1:100.000, podemos notar a superioridade de nossos achados. Já, no estudo de Corbett et al. (2008), a duração encontrada para a mesma técnica, volume, solução anestésica e região que a utilizada neste estudo foi de 21,6 min e quando utilizou 0,9 ml de solução infiltrada por vestibular e por lingual em primeiro molar inferior os achados foram de 20,5 min, valores estes que dificultam a realização desta técnica anestésica para diversos procedimentos odontológicos serem realizados sem dor.

Se compararmos a infiltrativa bucal (IB) com o BNAI, notaremos uma melhor resposta deste bloqueio na literatura, que segundo Fernandez et al. (2005) utilizando 1,8 ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 mostrou uma duração de anestesia pulpar média de 144 min. No estudo de Robertson et al. (2007) foi relatado que o número de pacientes com anestesia profunda, atingindo escore de 80 através de teste elétrico, durante 60 min, foi superior no grupo da articaína 4 % associada à epinefrina 1:100.000 em IB em relação ao grupo que utilizou lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 em BNAI, porém não comprova que alcançou a duração necessária devido ao declínio contínuo da duração pulpar.

O índice de dor foi medido para verificar se a injeção da hialuronidase alteraria a dor no local da anestesia. Observamos neste estudo que os valores médios deste índice corroboram para os encontrados em estudos realizados por demais autores, que avaliaram a dor com auxílio de diferentes escalas, porém, assim como em nosso estudo, os valores médios encontrados referem-se a sensação de dor leve no momento da injeção, sem dor no final da anestesia e no dia seguinte. Corbett et al. (2008) encontraram resultado similar, ou seja, sem dor, embora tenham utilizado a escala analógica visual de dor (EAV), com 19,7 mm após anestesia infiltrativa bucal com 1,8ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000 com penetração lingual sem injeção de solução e 21,5 mm na técnica de anestesia infiltrativa bucal por vestibular e lingual de 1,8 ml de articaína 4% associada à epinefrina 1:100.000, esta diferença não foi estatisticamente

significativa. No entanto, quando os autores compararam dois volumes diferentes, 0,9 ml e 1,8 ml na mesma técnica e local, obtiveram os seguintes resultados com diferença significativa entre os valores 20,9 mm e 15,2 mm respectivamente, embora ambos representem estado de dor leve. O mesmo grupo de pesquisadores e no mesmo estudo também encontraram valores diferentes 22,4 mm na infiltração bucal de 1,8ml de articaína 4% associada a epinefrina 1:100.000 e de 20,7mm no BNAI com 2,0 ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, mas sem significância estatística, todos os valores encontrados referem a sensação de dor leve, segundo a EAV. Ainda em estudo que utilizaram 2 volumes diferentes, 1,8ml e 3,6 ml, Martin et al. (2011), relatam que não há diferença estatisticamente significante entre os grupos em relação a dor transoperatória em 3 momentos (puntura da agulha, introdução da agulha e injeção da solução) nem na dor pós injeção que foi avaliada em 4 tempos, após o efeito anestésico, e até o terceiro dia após o procedimento, com valores da escala representativos de dor leve.

Ao comparar duas concentrações de epinefrina, associada à articaína 4%, à epinefrina 1:100.000 ou à 1:200.000, McEntire et al. (2011) mediram o índice de dor através da escala analógica visual de dor em 3 tempos, o resultado encontrado foi 37mm no momento da puntura da agulha, com ambas concentrações, já, no instante da introdução da agulha, as médias foram 37mm e 40mm, respectivamente para as concentrações, e durante a injeção da solução encontraram 30 mm para ambas as concentrações, indicando que a concentração do vasoconstritor não alterava a dor local. Todos os valores encontrados nesse estudo através da EAV foram traduzidos em sensação de dor leve.

No estudo de Hasse et al. (2008), que avaliaram o índice de dor, através da EAV, da infiltração bucal de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 ou lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 em 3 momentos, puntura da agulha, inserção da agulha e deposição da solução anestésica, encontrando valores que representam dor leve em ambas as soluções e nos 3 momentos avaliados. Avaliaram também o índice de dor pós- anestesia infiltrativa bucal em 4 tempos, após o efeito anestésico, e até o terceiro dia após o procedimento, com valores da escala representativos de dor leve.

Com os nossos resultados obtidos para as variáveis estudadas com o uso de hialuronidase a 150 UTR/ml injetada concomitantemente à articaína com epinefrina, em infiltração bucal nessa região, parecem apresentar pouca vantagem clínica,

apesar de ter reduzido a latência anestésica em 50% em gengiva e induzido ligeiro aumento na duração gengival e similar na taxa de sucesso e na duração pulpar. Contudo, como a determinação da concentração da enzima em odontologia ainda é empírica, baseada apenas em estudos com essa concentração em BNAI, cujo loci de ação da enzima é diferente, provavelmente seriam necessários estudos com concentrações maiores para tentar validar esta hipótese. O estudo de Mantovani, et al. (2001) em bloqueio peribulbar testou diversas concentrações de hialuronidase até determinar a concentração mínima eficaz. Na própria área da anestesiologia oftalmológica, onde o uso desse adjuvante ao anestésico local está consagrado à quase 50 anos, ainda são realizados estudos para determinar a melhor concentração dessa enzima para diversas técnicas anestésicas.

Como dito anteriormente quanto a determinação da concentração da enzima utilizada neste estudo, de 150 UTR/ml, foi empírica, baseada na utilizada em estudos anteriores de eficácia clínica anestésica por Ridenour et al. (2001) e Tempestini-Horliana et al. (2008), que utilizaram hialuronidase à 150 e 75 UTR/ml, respectivamente, ambos em BNAI. Como a maior barreira anatômica ao acesso do feixe nervoso é o tecido ósseo pela técnica infiltrativa bucal, diferentemente da barreira anatômica de tecido conjuntivo para o BNAI (entre a ponta da agulha até o feixe nervoso do NAI).

Ainda, evidências nos estudos *in vitro* de Oguri et al. (1987) e Okayama et al. (1988), demonstrado através de imunohistoquímica, que a maioria das glicosaminoglicanas que compõem o osso medular é representado por condroitina-6-sulfato (79%) e apenas 16% é de ácido hialurônico, o que sugere que a densa barreira representada pelo tecido ósseo ainda limitará o aporte das moléculas ao feixe nervoso significativamente, mesmo após a ação da enzima. Desse modo, provavelmente, para a infiltração bucal serão necessárias concentrações maiores para testar a hipótese proposta neste estudo, de aumentar o índice de sucesso anestésico com a articaína, e quem sabe de outras bases anestésicas, como uma alternativa ao BNAI.

7 CONCLUSÃO

A enzima hialuronidase na concentração 150 UTR/ml injetada com a articaína associada à epinefrina em infiltração bucal em primeiro molar inferior, reduziu a latência de ação gengival, porém não aumentou o índice de sucesso da anestesia ou a duração de ação anestésica, portanto, nessas condições experimentais, não apresenta vantagem clínica.

REFERÊNCIAS¹

Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifkar S, Al-Jazzaf A, Alshuraidah A, Zovko J, Close J. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(8):1018-24.

Agren E, Danielsson K. Conduction block analgesia in the mandible. *Swed Dent J.* 1981;5;81-9.

American Dental Association, American Heart Association: Management of dental problems in patients with cardiovascular disease. *JADA* 1964;68(3):333-42.

American Dental Association, American Heart Association: Dental Therapeutics ed. 4^a ed PDR Guide: Chicago; 2006:p.1-22.

Barr J, Kirkpatrick N, Dick A, Leonard L, Hawksworth G, Noble DW. Effects of adrenaline and hyaluronidase on plasma concentrations of lignocaine and bupivacaine after peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1995;75(6):692-7.

Becker DE, Reed KL. Essential of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53:98-109.

Bennett CR Monheim's anestesia local e o controle da dor na prática dental. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 191 p.

Berthold C. Enteral sedation safety, efficacy, and controversy. *Compendium.* 2007;28(5):264-72.

Blanton PL, Jeske AH. The key to profound anesthesia. *JADA.* 2003;134:753-60

Brito MA. Hialuronidase associada à lidocaína com epinefrina em bloqueio pterigomandibular: avaliação da latência, duração e índice de sucesso anestésico, edema facial e abertura bucal [dissertação]. São Paulo: Universidade São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2008.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Oct;100(4):401-8.

Bryant JS, Busbee BG, Reichel E. Overview of ocular anesthesia: past and present. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011 May;22(3):180-4.

Corbett IP, Mohammad DK, Whitworth JM, Meechan JG. Articaine infiltration for anesthesia of first molars. *J Endod* 2008; 35(5):514-8.

Courtiss EH, Ransil BJ, Russo J. The effects of hyaluronidase on local anesthesia: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 95(5):876-83.

Crawford M, Kerr, WJ. The effect of hyaluronidase on peribulbar block. *Anaesthesia.* 1994;49(10):907-8.

Csóka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biology.* 2001;20:499-508.

Dempsey GA, Barret PJ, Kirby IJ. Hyaluronidase and peribulbar block. *Br J Anaesth.* 1997;78(6):671-4.

Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth.* 2010; 57(4):368-80.

Etesse B, Beaudroit L, Deleuze M, Nouvellon E, Ripart. Hyaluronidase: Here we GO again. *Jann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(7-8):658-65

Farr C, Menzel J, Seeberger J, Schweigle B. Clinical pharmacology and possible applications of hyaluronidase with reference to Hylase "Dessau". *Wien Med Wochenschr.* 1997; 147(15):347-55.

Fernandez C, Reader A, Beck M, Nusstein J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod* 2005;31(7):499-503.

Ferraz TH, Horliana ACRT, Brito MAD, Silva Prado RM, Tortamano IP, Simonetti MPB, Borsatti MA. Efeitos cardiovasculares da mepivacaína com epinefrina seguida de hialuronidase: ensaio clínico parcialmente randomizado duplo - cego, controlado em cirurgias bilaterais de terceiros molares inferiores. *RPG.* 2006;13(1):50-5.

Fischer-Szafarz B. Hyaluronidase polymorphism detected by polycrylamide gel electrophoresis application to hyaluronidases from bacteria, slime molds, bee and snake venoms, bovine testes, rat liver lysosomes, and human serum. *Analytical Biochem.* 1984;143:76-81.

Frangiskos F, Stavrou E, Merenditis N, Tsitsogianis H, Vardas E, Antonopoulou I. Incidence of penetration of a blood vessel during inferior alveolar nerve block. *Br J Oral and Maxillofac Surg.* 2003;41:188-89.

Gao F, Budd AJ. Venous level of lignocaine and bupivacaine after peribulbar block. *Anaesthesia.* 1996;51(12):1109-12.

Gonçalves SB. Extração, purificação e estudo sobre a formação de filmes mononucleares da hialuronidase bovina [tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia Química; 2007.

Garisto GA, Gaffen AS, Laurence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(7):836-44.

Hamada S, Devys JM, Xuan TH, Ganem S, Sahel JA, Héran F. Role of hyaluronidase in diplopia after peribulbar anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmology.* 2005;112(5):879-82.

Haas DA. Articaine and paresthesia: epidemiological studies. *J Am Coll Dent.* 2006;73(3):5-10.

Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc.* 1995;61:319-20

Hasse A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M. Comparison Anesthetic Efficacy of Articaine Versus Lidocaine as a Supplemental Buccal Infiltration of the Mandibular First Molar After an Inferior Alveolar Nerve Block. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1228-35

Hawkins JM, Moore PA. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):719-32.

Hynes WL, Walton SL. Hyaluronidases of gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2000;183(2):201-7.

Jastak JT, Yagiela, JA. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. *J Am Dent Assoc.* 1983;107(4): 623-30.

Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev.* 2011;91(1):221-64.

Jowett NI, Cabot LB. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner. *Br Dent J.* 2000;189(6):297-302.

Jung IY, Kim JH, Kim ES, Lee CY, Lee SJ. An evaluation of buccal infiltrations and inferior alveolar nerve blocks in pulpal anesthesia for mandibular first molar. *JOE.* 2008;34(1):11-3

Junqueira LCU, Carneiro J. *Biologia celular e molecular.* 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Kakizaki I, Ibori N, Kojima K, Yamaguchi M, Endo M. Mechanism for the hydrolysis of hyaluronan oligosaccharides by bovine testicular hyaluronidase. *Febs J.* 2010;277:1776-86.

Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela EL. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg.* 2000; 91(4):934-7.

Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blinded crossover study. *J Endod* 2006;32(4):296-8.

Katyal V. The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: A meta-analysis. *Journal of dentistry.* 2010;38:307–17.

Kaufman E, Epstein JB, Naveh E, Gorsky M, Gross A, Cohen G. A survey of pain, pressure, and discomfort induced by commonly used oral local anesthesia injections. *Anesth Prog* 2005; 52(4):122-7.

Kim SY, HU KS, Chung IH, Lee EW, HJ Kim. Topographic anatomy of the lingual nerve and variations in communications pattern of the mandibular nerve branches. *Surg Radiol Anat.* 2004;26(2):28-35.

Lemay H. Albert G, Helie P. L'articaine en Dentisterie Operatoire Conventionnelle. *Le Chirurgien Dentiste de France.* 1985; 281(92):39-43.

Lewis-Smith PA. Adjunctive use of hyaluronidase in local anaesthesia. Br J Plast Surg. 1986;39:554-8.

Malamed SF. Clinical actions of specific agents. In: Malamed ST. Handbook Of Local Anesthesia. 4^a ed. St. Louis: Mosby; 1997. cap. 4, p. 49-73.

Malamed SF. Manual de anestesia local. 4^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogar; 2001.

Malamed SF. Manual de anestesia local. 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

Malamed SF. Is the mandibular nerve block passé? J Am Dent Assoc 2011;142(suppl 3):3S-7S.

Malmgren H. "Characteristics of testicular hyaluronidase". Biochemistry Biophysics Acta. 1953;4:524-9.

Mantovani C, Bryant AE, Nicholson G. Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. Br J Anaesth. 2001;86(6):876-8.

Martin M, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of 1.8 mL versus 3.6 mL of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine as a primary buccal infiltration of the mandibular first molar. J Endod. 2011;37(5):588-92.

Matthews R, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. Articaine for Supplemental Buccal Mandibular Infiltration Anesthesia in Patients with Irreversible Pulpitis When the Inferior Alveolar Nerve Block Fails. JOE . 2009;35(3):343-6

Meechan JG. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults. J Am Dent Assoc 2011;142(suppl 3):19S-24S

Meechan JS. Buccal versus lingual articaine infiltration for mandibular tooth anesthesia: a randomized controlled trial. Int Endod J. 2011;44:676-81.

Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. Cancer Lett. 1998;131:3-11.

Meral G, Tasar F, Sayin F, Saysel M, Kir Sedef, Karabulut E. Effects off lidocaine with and without epinephrine on plasma epinephrine and lidocaine concentrations and hemodynamic values during third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:E25-30.

Meyer K, Linker A, Davidson EA, Weissmann. The mucopolysaccharides of bovine cornea *J Biol Chem.* 1953 Dec;205(2):611-6.

Moore PA, Haas DA. Paresthesias in dentistry. *Dent Clin N Am.* 2010;54:715-30.

Morsman CD, Holden R. The effects of adrenaline, hyaluronidase and age on peribulbar anaesthesia. *Eye (Lond).* 1992; 6(3):290-2

Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):733-46.

Nathan N, Benrhaïem M, Lotfi H, Debord J, Rigaud G, Lachatre G, et al. The role of hyaluronidase on lidocaine and bupivacaine pharmacokinetics after peribulbar blockade. *Anesth Analg.* 1996;82(5):1060-4.

Nicoll JM, Treuren B, Acharya PA, Ahlen K, James M. Retrobulbar anaesthesia: the role of hyaluronidase. *Anesth Analg.* 1986;65(12):1324-8.

Niwa H, Satoh Y, Matsuura H. Cardiovascular responses to epinephrine-containing local anesthetics for dental use: A comparison of hemodynamic responses to infiltration anesthesia and ergometer-stress testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:171-81.

Nusgens BV. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? *Ann Dermatol Vénéréol.* 2010;137(S1):3-8.

Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(6):417-25.

Ogle EO, Mahjoubi G. Local Anesthesia: Agents, Techniques and complications. *Dent Clin N Am* 2012;56:133-48.

Oguri K, Okayama E, Caterson B, Okayama M. Isolation, characterization, and localization of glycosaminoglycans in rabbit bone marrow. *Blood* 1987;70(2):501-10.

Okayama E, Oguri K, Kondo T, Okayama M. Isolation and characterization of chondroitin 6-sulfate proteoglycans present in the extracellular matrix of rabbit bone marrow. *Blood* 1988;72:745-55.

Oliveira MAM; Tortamano N; Armonia PA; Rocha RG. Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína com noradrenalina e da prilocaína com felipressina sobre o sistema cardiovascular, em cães, em decorrência da variação da dose via e tempo de administração. *Rev Fac Odontol São Paulo*.1986;24(2):75-92.

Oulis CJ, Vadiakis GP, Vasilopoulou A. The effectiveness of mandibular infiltration compared to mandibular block anesthesia in treating primary molars in children. *Pediatr Dent*. 1996;18(4):301-5.

Pogrel MA, Permanent Nerve Demange From Inferior Alveolar Nerve Blocks – An Update to Include Articaine. *CDA J*. 2007;35(4):271-3

Poorni S, Veniashok B, Senthilkumar AD, Indira R, Ramachandran S. 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. *JOE*. 2011;37(12):1603-7

Pogrel MA, Permanent Nerve Demange From Inferior Alveolar Nerve Blocks – An Update to Include Articaine. *CDA J*. 2007;35(4):271-3

Potocnik I, Bajrovic F. Failure of inferior alveolar nerve block in endodontics. *Endod Dent Traumatol*.1999;15:247-51.

Ridenour S, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks. *Anesth Prog* 2001;48(9):9-15.

Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular teeth. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(8):1104-12.

Robison SF, Mayhew RB, Cowan RD, Hawley RJ. Comparative study of deflection characteristics and fragility of 25-, 27-, and 30- gauge short dental needles. *JADA* 1984;109(6):920-4.

Sarvella J, Nikki P. Hyaluronidase improves regional ophthalmic anaesthesia with etidocaine. *Can J Anaesth*. 1992;39(9):920-4.

Schertzer, ER. Articaine Vs. Lidocaine. J Am Dent Assoc. 2000;131(9):1248-50.

Schulenburg HE, Sri-Chandana, Lyons G, Columb MO, Mclure HA. Hyaluronidase reduces local anaesthetic volumes for sub-Tenon's anaesthesia. Br J Anaesthesia. 2007;99:717-20.

Serzedo PSM, Nociti JR, Zuccolotto EB, Scalco TL, Ferreira SB. Bloqueio peribulbar com ropivacaína: influencia da hialuronidase sobre a qualidade do bloqueio e a pressão intra-ocular. Rev Bras Anestesiologia. 2001;51(3):202-7.

Sharaf AA. Evaluation of mandibular infiltration versus block anesthesia in pediatric dentistry. ASDC J Dent Child. 1997;64(4):276-81.

Skjevik AA, Haug BE, Lygre H, Teingen K. Intramolecular hydrogen bonding in articaine can be related to superior bone tissue penetration: A molecular dynamics study. Biophysical Chemistry, 2011; 154:18-25.

Soares LF, Helayel PE, Conceição DB, Oliveira Filho GR. Bloqueio peribulbar com ME de bupivacaína S75:R25 0,5 % e lidocaína 2%: efeitos de adição de hialuronidase. Rev Bras Anestesiologia 2002; 52(4):420-5.

Steinkruger G, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. The significance of needle bevel orientation in achieving a successful inferior alveolar nerve block. J Am Dent Assoc. 2006;137:1685-91.

Stern R, Jedrzejewski MJ. The hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. Chem Rev 2006;106(3):818-39.

Takagaki K, Nakamura T, Izumi J, Saitoh H, Endo M, Kojima K, Kato I, Majima M. Characterization of hydrolysis and transglycosylation by testicular hyaluronidase using spray mass spectrometry. Biochemistry. 1994;33(6):503-7.

Tempestini-Horliana AC, Brito MA, Perez FE, Simonetti MP, Rocha RG, Borsatti MA. Hyaluronidase increases the duration of mepivacaine in inferior alveolar nerve blocks. J Oral Maxillo Fac Surg. 2008;66(2):286-90.

Van Oss GE, Vree TB, Baars AM, Termond EF, Booij LH. Pharmacokinetics, metabolism, and renal excretion of articaine and its metabolite articainic acid in patients after epidural administration. *Eur J Anaesthesiol* 1989;6:49-56.

Viana AM, Campos AC, Morlin MT, Chin VKL. Plasma catecholamine and hemodynamic response to vasoconstrictor during conventional or Gow-Gates mandibular anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(4):415-9.

Yagiela LA. Anestésicos locais. In: Neidle EA, Yagiela LA. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.

Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Articaine: a review of the literature. *Br Dentl J* 2011;210:323-329

Watson D. Hyaluronidase. *Br J Anaesth*. 1993;71(3):422-5.

Wynn RL. Hypertension medications and dental considerations. *Gen Dent*. 2000; 48(2):126-31.

Zaneveld LJD, Polakoski KL, Schumacher GF. Properties of acrosomal hyaluronidase from bull spermatozoa. Evidence for its similarity to testicular hyaluronidase. *J Biol Chemistry*. 1973;24(2):564-70.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA – DISCIPLINA DE CLÍNICA INTEGRADA
Termo de Consentimento Livre Esclarecido por Escrito

Título: Influência da hialuronidase no índice de sucesso da anestesia infiltrativa em primeiro molar inferior com articaína: estudo da eficácia e segurança clínica

Orientado: Thiago Pallin Gomes

Orientadora: Profª. Dra. Maria Aparecida Borsatti

Justificativa da pesquisa

O osso na região dos primeiros molares inferiores é muito duro e espesso e dificulta a anestesia na região (pouca penetração do anestésico), por isso é muito utilizada a técnica anestésica de bloqueio pterigomandibular (atrás do último dente inferior) que além de ser muito dolorida causa anestesia não só nos dentes, mas também na metade do lábio e da língua, incomodando o paciente.

Estudos vêm demonstrando que o anestésico local articaína, se injetado no local (na frente) do primeiro molar inferior tem maior chance da anestesia ser eficaz, mas ainda não ocorre em todos os casos. A utilização da hialuronidase, que é uma enzima, pode agir facilitando a penetração (difusão) dos anestésicos locais. Ainda não foi testado se a enzima hialuronidase injetada concomitantemente ao anestésico local articaína com adrenalina em primeiros molares inferiores é capaz de aumentar a eficácia anestésica.

Objetivo

Verificar se a hialuronidase é capaz de aumentar o índice de sucesso da anestesia e prolongar a duração de ação anestésica quando injetada concomitantemente ao anestésico articaína na região do primeiro molar inferior. Além disso, serão avaliados a intensidade de dor da anestesia e os efeitos cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) decorrentes da anestesia, durante e após procedimento restaurador.

Material e métodos**a. Seleção de voluntário**

Serão selecionados 60 pacientes voluntários com saúde normal, entre 18 e 45 anos. Deverão apresentar necessidade de restauração em 2 primeiros molares inferiores. Trinta pacientes participarão do grupo que utilizará hialuronidase 75UTR e outros 30, com hialuronidase 150 UTR.

Os voluntários participantes da pesquisa não deverão fazer uso de qualquer medicação no período de 15 dias antes do procedimento ou entre as consultas. Não serão aceitos fumantes, gestantes ou pacientes alérgicos a qualquer medicamento utilizado na pesquisa.

b. Avaliação do início e duração da anestesia local

Imediatamente após a injeção de anestésico local será injetada a hialuronidase ou placebo (solvente - água destilada). Tanto a hialuronidase quanto o placebo, estão mascarados com códigos secretos, para que nem o dentista e nem o paciente saibam até o final do experimento qual solução foi utilizada para não influenciar na resposta aos testes.

c. Como será o teste na gengiva e no dente?

O início da anestesia local na polpa será verificado com teste elétrico no dente e na gengiva com uma picada na gengiva. Enquanto não começa a anestesia local, a cada 2 minutos é feito teste com uma picada na gengiva da frente do dente e ao ficar sem dor à picada, considera-se o início da anestesia. Esse teste será repetido a cada 10 minutos até o término da anestesia que corresponde ao retorno da dor à picada. A mesma seqüência é realizada no dente para verificar anestesia pulpar, porém utilizando o teste elétrico. Para sua realização utiliza-se um aparelho elétrico que possui uma sonda (ponta metálica) que será encostada no dente e provocará sensibilidade no dente. Esse teste será realizado a cada 2 minutos no início e após a perda de sensibilidade, a cada 10 minutos até o retorno da sensibilidade. Lembre-se que ao sentir qualquer incômodo, sensibilidade ou dor ao teste mecânico (picada) ou elétrico, o paciente levantará a mão e o teste será interrompido.

d. Avaliação do índice de sucesso: será considerado sucesso da anestesia quando o paciente não sentir dor aos testes na gengiva e no dente (escore máximo sem dor) nos primeiros 20 minutos após a injeção do anestésico.

e. Avaliação da intensidade de dor: será perguntado ao paciente logo após a anestesia e em

diversos momentos da consulta como o paciente quantifica sua dor numa escala que vai desde o número 1 (sem dor) até 5 (pior dor), e esse número será anotado na ficha.

f. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca

Desde 10 minutos antes da anestesia local ser realizada será verificada a cada um minuto a pressão arterial e a frequência cardíaca com aparelho automático. O manguito para aferição da pressão arterial será colocado no braço esquerdo, devendo-se evitar movimento deste braço, e outro dispositivo será colocado no dedo indicador da mão direita para avaliação da frequência cardíaca.

g. Drogas utilizadas

- Cloridrato de articaína 4% associada à adrenalina 1:100.000
- Hialuronidase 75UTR/ml
- Hialuronidase 150UTR/ml
- Água destilada para injetáveis

Local da realização do experimento - Consultório Odontológico no Centro de Pesquisa Clínica do Departamento de Estomatologia da FOUSP.

Benefícios do experimento - Espera-se que a pesquisa trará benefícios para a odontologia por fornecer informações e comprová-las por evidências clínicas da possibilidade de um protocolo de tratamento indolor para o paciente. Além disso, o voluntário receberá procedimento restaurador em 2 primeiros molares inferiores que estão cariados com efeito anestésico adequado para o procedimento, reduzindo a dose de anestésico local.

Desconforto ou risco esperado - Inconveniente de aguardar o término da anestesia. Inconveniente de receber estímulo elétrico para teste pulpar e picada.

Informações - O voluntário terá garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa.

Retirada do consentimento - O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, e ainda assim receber os benefícios do estudo.

Os pesquisadores assumem o compromisso: De proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo de permanecer na pesquisa.

Sigilo: Toda e qualquer informação obtida na pesquisa será confidencial.

Disponibilidade Estaremos à disposição a qualquer informação ou queixa por parte do paciente, podendo telefonar para os seguintes números: 3091-7893 ou 3091-8030 com Profª.Dra. Maria Aparecida Borsatti e o PG Thiago Pallin Gomes.

Consentimento pós-informação

Eu, _____, RG _____, certifico que tendo lido as informações e sido suficientemente esclarecido (a) sobre todos os itens pelas pesquisadoras Profª. Drª. **Maria Aparecida Borsatti** e o orientado **Thiago Pallin Gomes** sobre a pesquisa **“Influência da hialuronidase no índice de sucesso da anestesia infiltrativa em primeiro molar inferior com articaína: estudo da eficácia e segurança clínica”** estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, autorizo a execução do trabalho de pesquisa exposto acima, com minha colaboração espontânea.

Assinatura do paciente: _____

Profª. Drª. Maria Aparecida Borsatti _____

Aluno. Thiago Pallin Gomes _____ Nº do aluno: _____

APÊNDICE B - Ficha de Anamnese

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA – DISCIPLINA DE CLÍNICA INTEGRADA

Ficha de Anamnese

Nome: _____ RG _____

Endereço: _____

CEP: _____ Bairro _____ Tel: _____

Data Nasc: ____/____/____ Estado civil _____ Profissão _____

Questionário

1. Está sentindo alguma dor ou desconforto? _____
2. Está fazendo tratamento médico? _____
3. Está fazendo uso de medicamento? _____
4. Apresenta alergia a medicamentos ou alimentos? _____
5. Já se submeteu a anestesia local? _____
6. Apresentou alguma reação a anestesia? _____
7. Já se submeteu a cirurgia ou hospitalização? _____
8. Já recebeu transfusão de sangue? _____
9. Já teve hemorragia? _____

10. Tem ou teve alguma dessas doenças

Hipertensão	Pneumonia	Diabetes
Hipotensão	Tuberculose	Perda de peso
Dor de cabeça	Sinusite	Ganho de peso
Bronquite	Febre reumática	Hepatite
Epilepsia	Gastrite	Anemia
Problemas renais	Problemas hepáticos	Distúrbio psíquico
Doenças venéreas	Desmaio	Outros: _____

Se sente cansado ou falta de ar com freqüência? _____

Sente dor no peito depois de esforço ou sob tensão? _____

11. Qual o valor da PA e quando aferiu a última vez? _____

12. Está grávida ou amamentando? _____

13. Faz uso de bebidas alcoólicas ou drogas? _____

14. Fez uso de álcool nas últimas 12 horas? _____

15. Fuma? _____

16. Tem alguma doença ou sintoma não mencionado? _____

Eu declaro, para todos os fins que prestei esclarecimentos corretos sobre meu estado de saúde, nada omitindo no questionário que respondi.

Ass. _____ data ____/____/____

APÊNDICE C – Ficha Clínica

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA – DISCIPLINA DE CLÍNICA INTEGRADA

Ficha Clínica

Nome: _____

Grupo I () ou II ()

Procedimento 1 - data: ____/____/____

Dente restaurado: _____

Código da solução injetada: A ()

B ()

Escore de dor ao teste elétrico antes da AL: _____

Procedimento	(min)
Latência da anestesia gengival	
Latência da anestesia pulpar	
Duração da anestesia gengival	
Duração da anestesia pulpar	

Procedimento 2 - data: ____/____/____

Dente restaurado: _____

Código da solução injetada: A ()

B ()

Escore de dor ao teste elétrico antes da AL: _____

Procedimento	(min)
Latência da anestesia gengival	
Latência da anestesia pulpar	
Duração da anestesia gengival	
Duração da anestesia pulpar	

Intensidade de dor no local da injeção

1(sem dor) 2(dor leve) 3 (moderada) 4(dor intensa) 5 (pior dor)

1º) AL: _____

H: _____

Fim da AL: _____

24 após: _____

2º) AL: _____

H: _____

Fim da AL: _____

24 h após: _____

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER DE APROVAÇÃO
FR 255186
Protocolo 63/2009

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **"Influência da hialuronidase na latência, duração e índice de sucesso da anestesia infiltrativa utilizando articaína 4% e lidocaína 2%, ambas com epinefrina. Estudo duplo-cego controlado"**, de responsabilidade da Pesquisadora Helana Cristina Costa Santana, sob orientação do(a) Prof.(a) Dr.(a) Maria Aparecida Borsatti.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 02 de julho de 2009.

Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz
Coordenador do CEP-FOUSP