BRUNO KLOUCZEK CARROCINI

**Avaliação da eficácia anestésica da Mepivacaína na exodontia de
molares inferiores com lesão apical**

São Paulo

2019

BRUNO KLOUCZEK CARROCINI

Avaliação da eficácia anestésica da Mepivacaína na exodontia de molares inferiores com lesão apical

Versão Corrigida

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

Orientadora: Profa. Dra. Isabel de Freitas Peixoto

Coorientadora: Profa. Dra. Inês Aparecida Buscariolo

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Carrocini, Bruno Klouczek.

Avaliação da eficácia anestésica da Mepivacaína na exodontia de molares inferiores com lesão apical / Bruno Klouczek Carrocini ; orientadora Isabel F. Peixoto; coorientadora Inês A. Buscariolo. -- São Paulo, 2019.

121 p. : tab., fig., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Clínica Integrada. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Lesão apical. 2. Extração dentária. 3. Molar. 4. Mepivacaína. 5. Anestésicos locais. I. Peixoto, Isabel F. II. Buscariolo, Inês A. III. Título.

Carrocini BK. Avaliação da eficácia anestésica da Mepivacaína na exodontia de molares inferiores com lesão apical. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: 27/05/2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana

Instituição: Universidade Nove de Julho

Julgamento: aprovado

Prof(a). Dr(a).Norberto Nobuo Sugaya

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: aprovado

Prof(a). Dr(a).Carlos Alberto Adde

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: aprovado

Aos meus pais, Angelo e Vanderli,
com muito amor e gratidão, por serem
essenciais na minha formação como
pessoa e como profissional, por me
ensinarem a ter respeito e ética naquilo
que me dedico, além estarem ao meu
lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À minha família e amigos, por todo carinho, suporte e compreensão, durante minha trajetória.

À Professora Dra. Isabel de Freitas Peixoto, pela competência e experiência que contribuíram para meu crescimento acadêmico e profissional.

À Professora Dra. Inês A. Buscariolo, por despertar em mim, o interesse pela pesquisa e me ensinar a buscar cada vez mais o conhecimento, além da oportunidade de todo trabalho conjunto, pela dedicação e muita paciência.

À doutoranda Stella Agra, pela ajuda com esse estudo, companheirismo em tantos outros, e amizade inestimável.

A todos os professores da disciplina de Clínica Integrada, que contribuíram com a minha formação e desenvolvimento do trabalho.

As professoras da Clínica Integrada e do Setor de Urgências, Carina Domaneschi, Sibele S. Penha, Maria Aparecida Borsatti, pelo apoio na prática clínica e todo conhecimento transmitido ao longo desses anos.

Ao Setor de Urgências, por ceder pacientes e toda infraestrutura para o desenvolvimento desse estudo, e principalmente as funcionárias Haydee e Joana.

E a todos aqueles que, embora não nomeados, felicitaram-me com seu apoio, paciência e compreensão, o meu reconhecido e carinhoso agradecimento!

RESUMO

Carrocini BK. Avaliação da eficácia anestésica da Mepivacaína na exodontia de molares inferiores com lesão apical [Dissertação] São Paulo. Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

Esse ensaio clínico cego, de braços paralelos teve como objetivo avaliar a eficácia da Mepivacaína 2% com noradrenalina 1:100.000, no bloqueio do nervo alveolar inferior, em exodontias simples de molares inferiores com e sem lesão apical. Para isso, oitenta (80) participantes, pacientes do Setor de Urgência da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, com necessidade de exodontia de molares inferiores, foram incluídos em 2 grupos: um com 40 pacientes, que apresentavam dentes molares inferiores com lesão apical e outro sem lesão apical (40), confirmada radiograficamente. Na anamnese, pela Escala Verbal de Dor (EVD) (escore 0 a 3), quantificou-se presença de dor e medicação consumida. Foi utilizado 1,8 mL de Mepivacaína 2% associada à norepinefrina 1:100.000 para bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI), pela técnica pterigomandibular indireta das três posições. O sinal subjetivo de anestesia do lábio e língua, anestesia pulpar e ausência de dor durante o procedimento de exodontia, foram avaliados, respectivamente, por indagação ao paciente, pelo testador elétrico pulpar (TEP) e pela EVD. A anestesia pulpar (AP) foi checada pelo TEP, por duas leituras negativas ao estímulo máximo (80µA) do aparelho. Confirmada a anestesia pulpar, iniciava-se a exodontia. O sucesso do BNAI foi definido como a capacidade de finalizar o procedimento cirúrgico, sem relato de dor (escore 0 ou 1) pelo paciente, enquanto o insucesso foi caracterizado pelo incomodo/dor (escore 2 ou 3) durante a cirurgia, que impedisse a continuação da exodontia. Nesse caso, um segundo tubete foi aplicado por técnica complementar infiltrativa para finalização do procedimento. Na análise estatística utilizou-se o teste QuiQuadrado e Mann-Whitney com nível de significância fixado em 5%. No grupo de dentes sem lesão, a taxa de sucesso anestésico (exodontia) foi de 90% (36*/40) enquanto no grupo com lesão foi de 35% (14*/40). O BNAI foi eficiente para exodontia simples de dentes sem lesão apical, porém insuficiente para os com lesão apical, sendo necessária a complementação anestésica, por infiltração local. A efetividade do bloqueio anestésico parece ser alterada quando há lesão apical (processo inflamatório).

Palavras-chave: Lesão Apical Extração Dentária Molares Mandibulares
Mepivacaína Bloqueio do Nervo Alveolar Inferior (BNAI) Anestésicos Locais

ABSTRACT

Carrocini, BK. Evaluation of the anesthetic efficacy of Mepivacaine in the extraction of lower molars with apical lesion [Dissertação]. São Paulo, Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida

This blind, parallel-arm clinical trial aimed to evaluate the efficacy of 2% Mepivacaine with 1: 100,000 norepinephrine in lower alveolar nerve block, on mandibular molar extractions with and without apical lesion. Eighty (80) participants, patients from the Emergency Department of the School of Dentistry of the University of São Paulo, requiring lower molar extraction were included in 2 groups: one of them with 40 patients, who had no apical lesion and another 40, with apical lesion associated to the tooth, confirmed radiographically. Presence of pain, (Verbal Scale of Pain -VSP- 0 to 3), and need of medication, before attending, were quantified. The subjective sign of numbness on lip and tongue, pulpal anesthesia and absence of pain during the extraction procedure were evaluated, respectively, by questioning the patient, the electric pulp tester (EPT) (Vitality Scanner®-SybronEndo, USA) and VSP. For IAN block was established: One cartridge (1.8 mL) was injected through the pterigomandibular indirect technique of the three positions, and pulp anesthesia (AP) was checked with EPT by two negative readings at maximum stimulus (80 μ A) of the device. The success of the IANB was defined as the complete accomplishment of the surgical procedure, without pain (VSP - score 0 or 1) by the patient. Those who complained of pain (score 2 or 3) during surgery, received a second cartridge, which was applied through infiltration technique seeking for comfortable treatment. Qui-Square and Mann-Whitney test were used for Statistical analysis($p \leq 5$). The no lesion group had anesthetic success rate (extraction) at 90% (36*/40), whereas in apical lesion group this rate was 35% (14*/40). The IANB was efficient for simple teeth extraction in no apical lesion group, however it was insufficient for the other one with apical lesion, thus local infiltration was required. The effectiveness of anesthetics seems to be modified in presence of apical lesion (inflammatory process).

Keywords: Apical Lesion Dental Extraction Mandibular Molars Mepivacaine
Inferior Alveolar Nerve Block (IANB) Local Anesthetic

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AINE	anti-inflamatório-inflamatório não esteroidal
AL	anestésico local
AP	anestesia pulpar
BK	bradicinina
BNAI	bloqueio do nervo alveolar inferior
CGRP	peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
COX	ciclooxigenase
EVD	Escala Visual de Dor
IL	Interleucina
LA	lesão apical
LP	ligamento periodontal
LT	leucotrienos
mL	mililitros
mm	milímetros
PG	prostaglandina
pH	potencial hidrogeniônico
pKa	constante de dissociação de acidez
PO	pós-operatório
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SP	Substância P
TEP	Teste Elétrico Pulpar
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE SÍMBOLOS

α	alfa
β	beta
δ	delta
®	marca registrada
μA	microampere
χ^2	Qui-Quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 ANESTESIA LOCAL E CONTROLE DA DOR.....	23
2.2 CONCEITOS BÁSICOS.....	35
2.3 NEUROFISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO PERIAPICAL.....	39
3 PROPOSIÇÃO.....	55
4 MATERIAIS E MÉTODOS	57
4.1 MATERIAIS.....	57
4.2 MÉTODOS.....	59
4.3 DINÂMICA DO EXPERIMENTO.....	66
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
5 RESULTADOS.....	69
6 DISCUSSÃO.....	79
7 CONCLUSÕES.....	87
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICES.....	105
ANEXOS.....	111

1 INTRODUÇÃO

A recomendação para que se extraia dentes condenados e com processo inflamatório-infecciosos crônicos deve-se a prevenção do foco de infecção, uma vez que, o prognóstico de reabilitação protética, do elemento em questão, torna-se inviável (Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018; Isik et al., 2018).

A lesão apical (LA) é termo abrangente, que se refere a hipótese diagnóstica, obtida através de exame clínico de um processo inflamatório localizado em torno do ápice do dente, causado por infecção bacteriana do sistema de canais radiculares, associado a uma imagem radiolúcida, obtida no exame radiográfico complementar. Bactérias e seus produtos tóxicos, que progridem dentro dos canais radiculares seguem em direção ao forame radicular, levando a inflamação e destruição aos tecidos periapicais (Stashenko et al., 1994; Lundy, Linden, 2004; Siqueira Jr, Roças, 2007; Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018).

Há interrelação direta entre ligamento periodontal e polpa dentária; desse modo, quando os tecidos periodontais estão inflamados devido a ação mecânica, essa inflamação é compartilhada com a polpa. Da mesma forma, qualquer inflamação que inicialmente afete a polpa é distribuída para os tecidos periodontais, sendo de natureza neurogênica, uma vez, que o sistema nervoso modula e controla respostas vasculares e imunológicas (Stashenko et al., 1994; Lundy, Linden, 2004; Siqueira Jr, Roças, 2007; Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018) .

A estimulação de neurônios periféricos resulta na liberação de neuropeptídeos, alterando os processos vasculares resultando em vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e facilitando o acúmulo de leucócitos (Kim, 1990; Ikeda et al., 1998, Caviedes-Bucheli et al., 2008 , 2011a; Bănică et al., 2018). A abundância de material infectante dentro dos canais radiculares estimula a chegada maciça de leucócitos polimorfonucleares, mastócitos, macrófagos e mediadores inflamatórios nos tecidos perirradiculares, podendo resultar em dor. (Shimauchi et al., 2001, Gold, Flake, 2005; Verri et al., 2006, McAller et al., 2007).

O procedimento de exodontia requer um adequado bloqueio anestésico, para que o trans e pós-operatório sejam o melhor possível, sem ocorrência de

complicações, desconforto e dor (Kämmerer et al., 2018).O sucesso do bloqueio estará presente quando a instalação trazer ausência de dor e dormência nas áreas desejadas, ou seja, bloqueio da propagação do impulso nervoso (Malamed, 2013)

A anestesia e sua eficácia no bloqueio do impulso nervoso dependem diretamente das características farmacológicas do anestésico local, das alterações sistêmicas e anatômicas do indivíduo/paciente, da condição fisiológica da área a ser bloqueada, bem como, do conhecimento, da técnica escolhida e da habilidade do profissional em executá-la (Ferreira, 1999).

A mepivacaína, parece ser o anestésico mais indicado para atuar em áreas onde o processo inflamatório é presente, por possuir menor constante de ionização (pKa) do que outros anestésicos, favorecendo sua ação em quadros inflamatórios-dolorosos, prometendo início de ação mais rápido e maior duração da anestesia do que a lidocaína (Haas, 2002; Visconti et al., 2016; Nagendrababu et al., 2019)

Diante da experiência clínica, na qual é observado a dificuldade de bloqueio anestésico frente a procedimentos inflamatórios exacerbados, como por exemplo, em dentes acometidos por pulpite irreversível (Tortamano et al.,2009; Visconti et al., 2016), juntamente com os motivos, que mais preocupam o cirurgião-dentista, levantados por Ueno et al.,2008, durante a extração dentária, que são: falha anestésica, presença de inflamação e disseminação de infecções, propusemo-nos a estudar a provável a correlação da neurofisiopatologia periapical e o sucesso anestésico-cirúrgico em exodontias de primeiros e segundos molares inferiores com e sem lesão apical.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANESTESIA LOCAL E CONTROLE DA DOR

2.1.1 O Anestésico local

Anestesia local refere-se a uma perda temporária de sensibilidade em uma área circunscrita do corpo. É produzido por uma inibição do processo de condução do potencial de ação nos nervos periféricos sem deprimir o nível de consciência (Haas, 2002). Anestesia local profunda resulta em completa ausência de dor, temperatura e sensações de toque, embora não anestesie as fibras proprioceptivas dos nervos envolvidos tornando possível o tratamento odontológico (Peterson et al., 2015).

As soluções anestésicas disponíveis no mercado, devem possuir características de um anestésico local ideal (Hawkins, Moore, 2002; Moore, Hersh, 2010; Malamed, 2013), ou seja, não ser irritante, pouca ou nenhuma alergenicidade, início rápido e duração adequada, anestesia reversível, mínima toxicidade sistêmica (Yagiela, 1995; Volpato et al., 1998; Hawkins, Moore, 2002; Brown, Rhodus, 2005; Brunton et al., 2005; Caviedes-Bucheli et al., 2009, Malamed, 2013, Su et al., 2014).

Basicamente, os anestésicos locais (AL) interferem na condução neural pela interrupção da entrada de íons de sódio através de canais dentro das membranas neuronais. Em geral, esses canais se encontram em estado de repouso, momento em que o influxo de íons de sódio é negado. Quando há a estimulação neuronal, o canal torna-se ativo ou aberto, permitindo que íons de sódio entrem para dentro da célula, iniciando a despolarização. Em seguida, devida a mudança na tensão da membrana, o canal de sódio assume um estado inativo, negando o influxo novamente, porém, os mecanismos de transporte ativo retornam os íons de sódio para o exterior (Volpato et al., 1998; Hawkins, Moore, 2002; Brunton et al., 2005; Catteral, Mackie, 2006; Malamed 2013).

Após esta repolarização, o canal assume o seu estado de repouso normal. Os anestésicos locais têm maior afinidade por receptores dentro dos canais de sódio

durante seus estados ativado e inativado do que quando estão em seus estados de repouso (Malamed, 2013).

Os AL possuem em sua estrutura molecular 3 componentes: anel aromático lipofílico, intermediário éster ou ligação amida, e amina terminal (Figura 2.1.). Cada um deles desempenha um papel importante na sua ação (Malamed, 2013).

Figura 2.1.– Configuração química dos anestésicos locais Lidocaína e Mepivacaína

Fonte: adaptada de Malamed, Manual de anestesia local, 6ed, Elsevier, 2013.

A amina pode se apresentar na forma terciária (3 ligações), sem carga, chamada de base (RN), que é lipossolúvel, ou na forma quaternária (4 ligações), carregada positivamente, chamada de cátion (RNH^+), tornando a molécula hidrossolúvel (Malamed, 2013).

Para uso clínico, os AL são condicionados na forma de sal, como o cloridrato, dissolvido em água destilada e soro. Nessa solução, estão presentes em equilíbrio tanto as moléculas em seu estado terciário (RN), quanto quaternário (RNH^+) (Catteral, Mackie, 2006).

O início da anestesia local está relacionado à quantidade de moléculas convertidas para a estrutura terciária lipossolúvel ao serem expostas ao pH do meio (Lima, 2004; Brunton et al., 2005). Esta proporção é determinada pela constante de ionização (pKa) para o anestésico e é calculada usando a equação de Henderson-Hasselbalch: $\log (\text{forma catiônica} / \text{forma não carregada}) = \text{pKa} - \text{pH}$

Esta constante de dissociação (pKa) determina a relação da concentração de base livre e forma ionizada (Hawkins, Moore, 2002; Catteral, Mackie, 2006; Malamed, 2013).

Isto é, se um AL de pKa igual a 7,4 fosse injetado em tecidos com pH fisiológico de 7,4, cerca de 50% das moléculas existiriam na forma quaternária (catiônica) e 50% na forma terciária (sem carga). Logo, apenas metade das moléculas seria lipossolúvel (RN) e capaz de penetrar no neurônio (Malamed, 2013).

Esta ionização é importante, pois a forma não carregada é mais lipossolúvel, penetrando na bainha de mielina. Por outro lado, é a forma carregada que age no bloqueio dos canais de sódio (Hawkins, Moore, 2002; Lima, 2004; Brunton et al., 2005; Malamed, 2013).

O pH nos líquidos extracelulares pode sofrer variações, já o pH no interior do nervo permanece razoavelmente estável. (Malamed, 2013).

Em regiões inflamadas, o meio extracelular que se apresenta ácido (pH 5 a 6), com maior concentração de íons Hidrogênio (H^+), faz com que a reação seja desviada para sua forma hidrossolúvel (RNH^+), portanto, há menor quantidade de base (RN) disponível para atravessar a bainha nervosa (Malamed, 2013).

Isso foi sugerido como uma explicação para a dificuldade na tentativa de anestésiar tecidos inflamados ou infectados, pois diminui a ação anestésica (Haas, 2002; Brunton et al., 2005; Tortamano et al., 2009; Malamed, 2013), além da dissipação do anestésico pelos vasos sanguíneos, que se apresentam dilatados, por consequência da ação inflamatória (Malamed, 2013).

O pKa do AL mais utilizado em pesquisas, que é a Lidocaína, é de 7,9; já o da Mepivacaína é de 7,6, sendo o mais baixo dos anestésicos, o que favorece sua ação em tecidos inflamados, sendo o mais apropriado, pois terá maior número de bases livres disponíveis para atravessar a barreira nervosa (Lima, 2004; Meechan, 2005).

Como a maioria das drogas, os AL se ligam reversivelmente às proteínas plasmáticas enquanto circulam na corrente sanguínea. Esta propriedade está diretamente ligada com a duração da ação do anestésico e é representada pela porcentagem de fármaco circulante ligada a proteínas e pode correlacionar-se com a afinidade de um anestésico por proteínas dentro dos canais de sódio. Quanto maior a

tendência de ligação às proteínas, mais tempo o anestésico sustentará o bloqueio neural (Brunton et al., 2005; Catteral, Mackie, 2006; Malamed, 2013)

A lidocaina é o anestésico padrão de comparação nos trabalhos, onde se estuda a eficácia anestésica, tempo de latência e duração de anestésicos (Tortamano et al., 2009, Elbay et al., 2016 Visconti et al., 2016, Cook et al., 2018, Kurien et al., 2018, Ranjan et al., 2018, Badr, Aps, 2018). É o mais usual anestésico local de uso odontológico, e está sempre associado a um vasoconstritor, geralmente a epinefrina, com concentração usual de 1:100 000 ou 1:200.000 (Tabela.1)(Malamed, 2013).

A mepivacaina possui potência e toxicidade semelhantes a lidocaina. A propriedade vasodilatadora branda da mepivacaina fornece duração mais longa da anestesia do que a maioria dos outros anestésicos locais quando a droga é administrada sem vasoconstritor, quando associada algum, a sua duração é aumentada (Tabela 2.1) (Hawkins, Moore, 2002; Ferreira 2013; Malamed, 2013)

Tabela 2.1- Principais propriedades físico-químicas e farmacológicas de cada solução

	Mepivacaína	Lidocaína
Fórmula
PKa	7,6	7,9
Amida	Xilídidos	Xilídidos
Meia Vida	1 hora e 50 min	1 hora e 30 min
Início de ação	1,5 a 4 min	2 a 4 min
Ligação Protéica	77%	65%
Metabolismo	Fígado	Fígado
Excreção	Rins	Rins
Potência	Semelhantes	Semelhantes
Toxicidade	Semelhantes	Semelhantes
pH do AL com vasoconstritor	3,0 a 3,5	5,0 a 5,5
Dose máxima recomendada	Concentração: 20mg/mL – 36mg/tubete Dose máxima: 300mg ou 8,33 tubetes	Concentração: 20mg/mL – 36mg/tubete Dose máxima: 300mg ou 8,33 tubetes

Fonte: Hawkins, Moore (2002), Ferreira (2013), Malamed (2013)

Todos os AL possuem algum grau de atividade vasodilatadora. Este grau de vasodilatação é variável, e pode depender da resposta individual do paciente, bem como do local de injeção. Essa vasodilatação causada nos tecidos circundantes resulta no aumento da velocidade de absorção do anestésico para o sistema cardiovascular, em maiores níveis plasmáticos pode ocasionar aumento do risco de toxicidade; na diminuição da profundidade e da duração da anestesia e no aumento do sangramento local (Yagiela, 1995; Malamed, 2013).

A duração da anestesia também é influenciada pelo tempo que um AL permanece próximo às fibras neurais. Por esta razão, os vasoconstritores adrenérgicos, como a epinefrina e a norepinefrina, correspondentes miméticos as catecolamidas endógenas, adrenalina e noradrenalina, são adicionados a muitas formulações, contrapondo os inconvenientes da ação vasodilatadora da base anestésica, promovendo contração dos vasos sanguíneos adjacentes, controlando a perfusão do tecido., para retardar sua absorção, prolongar sua ação e fornecer hemostasia (Ferreira, 1999; Naftalin, Yagiela, 2002; Brown, Rhodus, 2005; Ferreira, 2013; Malamed, 2013).

Desse modo, ao reduzir o fluxo sanguíneo do local da injeção, retarda-se a absorção do AL para o sistema cardiovascular; diminuindo os níveis de anestésico local no sangue e o o risco de toxicidade local (Yagiela, 1995; Hawkins, Moore, 2002; Naftalin, Yagiela, 2002; Brown, Rhodus, 2005; Caviedes-Bucheli et al., 2009, Westfall, Westfall , 2011; Su et al., 2014).

A adrenalina é o agente mais comumente usado para essa finalidade, sob a forma de epinefrina, e atua como um agonista dos receptores alfa (α), mas também tem efeitos sobre os receptores beta-1 (β_1) e β_2 (Volpato et al., 1998; Ferreira, 1999; Westfall, Westfall, 2011;)

Os receptores adrenérgicos que compõem o Sistema Nervoso Simpático (SNS) são alfa (α) e beta (β), com seus subtipos (β_1 e β_2 e α_1 e α_2) (Ferreira, 1999; Brown, Rhodus, 2005). Os receptores α_1 quando ativados promovem vasoconstrição do músculo liso nos vasos sanguíneos. Já os receptores β , quando ativados promovem o relaxamento do músculo liso (vasodilatação e broncodilatação) e estimulação cardíaca (taquicardia, aumento da frequência e da força de contração). Eles dividem-se em β_1 que são encontrados no coração e no intestino delgado; e os β_2 que são encontrados nos brônquios, nos leitos vasculares e no útero, produz broncodilatação e vasodilatação

As ações farmacológicas da norepinefrina e da epinefrina foram extensamente comparadas in vivo e in vitro. Ambos os fármacos são agonistas diretos nas células efetoras e suas ações diferem principalmente na eficácia de estimulação dos receptores α e β_2 . Ambas são aproximadamente equipotentes na estimulação dos receptores β_1 . A norepinefrina é um potente agonista α_2 , enquanto exerce relativamente pouca ação sobre receptores β_2 , toda via, é ligeiramente menos potente que a epinefrina sobre os receptores α na maioria dos órgãos (Tabela 2.2) (Brunton et al., 2005)

Tabela 2.2 – Efeitos sistêmicos e receptores envolvidos da epinefrina e norepinefrina.

EFEITO	Receptor Adrenérgico envolvido	EPI	NE
Cardíaco	$\beta_1 \beta_2$		
Frequência cardíaca		+	-
Volume sistólico		++	++
Débito cardíaco		+++	0,-
Arritmias		++++	++++
Pressão Arterial	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$		
Sistólica		+++	+++
Média		+	++
Diastólica		+,0,-	++
Circulação periférica			
Fluxo sanguíneo cerebral	α_1	+	0,-
Fluxo sanguíneo muscular	α, β_2	++	0,-
Pele e mucosas	α_1, α_2	-	-
Efeitos Metabólicos		++	0,+
Consumo de oxigênio (musculo bronquiolar)	β_2	+++	0,+
Glicemia (glicogenólise, gliconeogênese)	α_1, β_2	+++	0,+

Legenda: Epi, epinefrina; NE, norepinefrina; +, aumento; 0, nenhuma alteração; -, diminuição

Fonte: Adaptada de Brunton et al.(2005), Malamed (2013)

A epinefrina aumenta a frequência cardíaca pela ativação dos receptores β -1 no nó sinoatrial cardíaco. Também ativa os receptores β -1 nas células miocárdicas, aumentando sua contratilidade e aumentando a pressão arterial sistólica. No entanto, ativa os receptores β -2 nas artérias sistêmicas, produzindo vasodilatação. Este declínio na resistência arterial produz uma redução na pressão diastólica. Esses efeitos resultam em pouca alteração da pressão arterial média. (Volpato et al., 1998; Ferreira, 2013).

Artérias sistêmicas maiores que determinam a resistência arterial e a pressão arterial diastólica contêm muito mais β -2 do que os receptores α e, após a absorção, baixas doses de epinefrina produzem a dilatação desses vasos (Dionne et al., 1984).

A norepinefrina (noradrenalina), por sua vez, não apresenta atividade nos receptores β 2. Por essa razão, eleva não apenas a pressão arterial sistólica, como a adrenalina, mas também as pressões arteriais diastólica e média. Em alguns pacientes isso pode desencadear uma influência reflexa vagal na frequência cardíaca, compensando sua estimulação do receptor β 1 (Yagiela, 1995; Catteral, Mackie, 2006).

Em paciente normorreativo, as doses máximas de um AL, utilizadas em Odontologia, são calculadas sobre a quantidade de base e não sobre o vasoconstritor, uma vez, que a dose deste em cada tubete é muito baixa, com concentração de 1:100.000 e de 0,018 mg (Moreno et al., 2009), que é bem inferior a utilizada na área médica (0,5 a 1 mg) (Volpato et al., 1998).

Concentrações maiores não proporcionam um início ou duração melhor para o bloqueio do nervo alveolar inferior (Dagher et al., 1997; Nustein et al., 2002; Tofoli et al., 2003). No entanto, maiores concentrações, por exemplo, 1: 100.000 (10 mg / mL) e 1: 50.000 (20 mg / mL), podem proporcionar melhor hemostasia quando infiltradas no sítio cirúrgico quando esta influência é desejada.

2.1.2 Técnicas de aplicação do anestésico local

A extração dentária é uma das medidas de tratamento dentário mais comuns que exigem anestesia local. Na arcada superior, os dentes geralmente são extraídos sob anestesia de infiltração local, pois a anatomia óssea da maxila permite a difusão da solução de anestésico local em quantidades suficientes para a execução do procedimento. Nos adultos, a anatomia óssea na mandíbula posterior não permite, no entanto, difusão adequada da solução anestésica. Assim, outras técnicas anestésicas são necessárias para a extração de dentes posteriores mandibulares (Kämmerer et al., 2018).

O bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI) ainda é a técnica anestésica mais utilizada para tratamentos cirúrgicos e restauradores na região posterior da mandíbula (Foster et al., 2007). Quando administrado com sucesso, o BNAI fornece anestesia suficiente para realizar procedimentos cirúrgicos e restauradores em uma grande área da região posterior mandíbula (Kämmerer et al., 2012)

As técnicas utilizadas podem ser por infiltração local e por bloqueio regional.

Na mandíbula, os dentes incisivos, caninos, pré-molares e molares inferiores, são innervados pelos ramos terminais do Nervo Alveolar Inferior (NAI). A mucosa (gengiva) vestibular desses dentes é innervada pelo Nervo Bucal (NB), e a porção lingual pelo Nervo Lingual (NL) (Figura 2.2)(Madeira, 2012).

Figura 2.2 –Anatomia dos Nervos Lingual, Bucal e Alveolar Inferior, respectivamente.

Fonte: Adaptado de Lima (2004), Madeira (2012), Malamed (2013)

O nervo alveolar inferior é um ramo da divisão posterior do nervo mandibular e entra no canal mandibular para inervar aos dentes da mandíbula e emerge através do forame mentoniano (nervo mentoniano), dando sensibilidade a pele do queixo. Antes de entrar no canal, ele se ramifica em nervo milo-hióideo, que atua no músculo milo-hióideo e o ventre anterior do músculo digástrico. O nervo lingual, que também é um ramo da divisão posterior do nervo mandibular, localiza-se anteriormente ao nervo alveolar inferior, e na altura do trigono retromolar, desliza-se medialmente, acompanhando lateralmente a língua e atravessa o ducto submandibular. Em seu curso, ele é unido pelo nervo corda do tímpano e inerva os dois terços anteriores da língua e do assoalho da boca. Também libera fibras secretomotoras parassimpáticas pré-ganglionares para o gânglio submandibular. O nervo bucal, que se ramifica a partir da divisão anterior do nervo mandibular, supre a pele e a mucosa jugal. (Madeira, 2012)

A técnica para Bloqueio do Nervo Alveolar Inferior (BNAI), permite a anestesia dos nervo Alveolar Inferior (ramo da divisão posterior do nervo mandibular), logo, insensibiliza a polpa, ligamentos dos dentes da mandíbula até a linha média, corpo da mandíbula, mucoperiósteo anterior ao primeiro molar inferior, dois terços anteriores da língua e assoalho da cavidade oral e tecidos moles. Se necessário, pode ser realizada complementação da técnica no nervo bucal, se os tecidos moles na região posteriores também precisarem de anestesia, ou infiltração no ligamento periodontal ou no fundo de sulco, quando áreas isoladas de dentes permanecerem sensíveis (Madeira, 2012).

Lima (2004) preconizou o método indireto das três posições para anestesia do NAI, assim, não seriam necessárias aplicações extras para o bloqueio do NB ou NL (Figura 2.3). Essa técnica consiste em depositar anestésico no espaço pterigomandibular, chegando ao NAI antes de ele entrar no forame mandibular (Kennedy et al., 2003, Lima 2004, Aggarwal et al., 2009). Os pontos anatômicos a serem observados são os mesmos. Devemos, então, deslizar nosso dedo indicador da mão esquerda sobre os molares, a fim de sua ponta atingir o vértice trigono retro molar. Mantendo a ponta do dedo nessa área, o giramos, de forma que a unha do operador aponte para o interior da cavidade bucal, afastando a mucosa jugal. A agulha deve ser inserida, em seguida, paralelamente ao longo eixo do dedo, a 1cm adiante dele e sobre um plano imaginário, passando pela porção medial da unha do cirurgião-dentista. Introduz-se a agulha em torno de 5 mm, para aplicação do anestésico e

bloqueio do NB. Depois, avançamos cerca de 5 mm, somando 1 cm, para anestesiarmos o nervo lingual. Feito isso, retira-se parcialmente a agulha dos tecidos, mantendo somente sua ponta em intimidade com a mucosa, deslocando o corpo da carpule até a região de pré-molares do lado oposto, executando a técnica do BNAI. (Madeira, 2012; Malamed, 2013).

Figura.2.3 – Nervos abrangidos pela técnica anestésica de Lima (2004)

Fonte: Adaptado de Lima (2004), Madeira (2012), Malamed (2013).

O sucesso do bloqueio do nervo alveolar inferior envolve um grau de dificuldade que torna a injeção estressante tanto para o clínico quanto para o paciente (Oulis et al., 1996), uma vez que a técnica pode ser dolorosa, e tem uma taxa de falha relativamente alta de 7 a 75% (Kaufman et al., 1984, Nusstein et al., 2002).

A incapacidade na obtenção do sucesso, na anestesia local, pode ser devido ao tempo insuficiente, para a difusão do anestésico. Os bloqueios mandibulares, por exemplo, podem necessitar de até 15 minutos para instalar a anestesia (Cohen, Hargreaves, 2011).

Hawkins e Moore (2002), relataram que as razões para o insucesso do BNAI podem estar relacionadas à solução anestésica, presença de vasoconstritor, incompatibilidade do pH com pKa, discrepância do tamanho da agulha e da mandíbula, inadequado volume da solução, variações anatômicas e a não cooperação do paciente.

Quando ocorre falha no bloqueio, a maioria dos clínicos tendem a repetir a mesma técnica convencional. Apesar de ser efetivo em alguns casos, repetir a injeção na mesma área pode causar dor pós-operatória e trismo (Madan et al., 2002). Ainda, contribuindo para aumentar a toxicidade se o anestésico for injetado no interior de um vaso sanguíneo.

Em comparação com o BNAI, a técnica infiltrativa pode ser considerada um método alternativo suficiente para a anestesia de dente único com um efeito circunscrito apenas no tecido mole adjacente (Berlin et al., 2005; Hussein et al., 2014; Kämmerer et al., 2018).

2.1.3 Complementação anestésica

A técnica infiltrativa (IF) compreende a injeção do anestésico em pequenas áreas de terminações nervosas, como por exemplo, em papilas ou no ligamento periodontal (LP). Seu bloqueio afeta grandes ramos terminais do plexo dentinário, anestesiando polpa e área de raiz do dente, periósteo, tecido conjuntivo e mucosa. A agulha é introduzida na altura da prega mucobucal, paralelamente ao longo eixo do dente, até que seu bisel esteja muito próximo e acima do ápice do dente onde será a intervenção. Como é aplicada sobre tecido mole, não deve encontrar resistência, nem desconforto exacerbado para o paciente. É indicada para procedimentos em área circunscrita de tecido ou quando o tratamento é limitado a um dente da maxila (Malamed, 2013).

Da mesma forma, a anestesia infiltrativa intraligamentar (IL), a solução anestésica local é injetada sob pressão relativamente alta diretamente no espaço periodontal do dente a ser anestesiado. A solução injetada é forçada lateralmente através da crista alveolar para o espaço medular e para os vasos sanguíneos do osso alveolar. A partir disso, a solução se espalha para os dentes e estruturas adjacentes (Dreyer et al., 1983).

Kämmerer et al., 2018, concluiu que, dentro das limitações de seu estudo, usando articaína, a IL preenche os requisitos de uma técnica alternativa segura e confiável ao BNAI para extração simples de dentes posteriores mandibulares, pois, após 266 exodontias, totalizando 301 dentes posteriores mandibulares, avaliando separadamente aqueles receberam IL (dentes n = 133) e aqueles que receberam

BNAI (dentes n = 168), obteve que as técnicas possuem similar qualidade anestésica (incidência de sucesso), e que apesar de ligeira vantagem do BNAI para o sucesso cirúrgico, não houve diferenças estatísticas entre necessidade de complementação anestésica e dor durante a cirurgia.

No estudo de Hussein et al., 2014, comparou o uso das técnicas do BNAI e IF para a extração de dentes posteriores inferiores, não vitais, não infeccionados. O grupo 1 (infiltrativa) recebeu 0,6 ml de 1,8 ml de lidocaína a 2% em dois pontos vestibulares (mesial e distal) e o volume restante, infiltração lingual. O Grupo 2 (técnica BNAI) recebeu 1,5 ml de 1,8 ml do mesmo anestésico para anestesia do NAI e os restantes 0,3 ml foram injetados para anestesia nervo bucal. No primeiro grupo, 68,2% não apresentaram dor durante a extração. No grupo 2, 100% dos pacientes não apresentaram dor durante a extração. Com isso, o estudo concluiu que a anestesia, por infiltração, para molares mandibulares não vitais é relativamente eficaz como o bloqueio alveolar inferior.

Venkat Naraynan et al., 2017, mostraram que a técnica do BNAI com lidocaína e a IF vestibular por articaina são igualmente eficientes na exodontia de primeiros e segundo molares erupcionados, cariados, e periodonticamente comprometidos.

A técnica infiltrativa é preconizada quando se quer anestésiar único dente e suas estruturas de apoio, evitando abranger uma área maior como lábios, bochechas e língua. As técnicas IF e IL parecem ser uma alternativa possível ao BNAI para extração dentária (Kämmerer et al., 2018). No entanto, faltam os respectivos estudos sobre esse tema. Mas por enquanto, a IF pode ser uma alternativa auxiliar ao BNAI.

Diante das controvérsias existentes juntamente com os motivos que mais preocupam o cirurgião-dentista na extração dentária que são: falha anestésica, presença de inflamação e disseminação de infecções (Ueno et al., 2008), propusemos a estudar a neurofisiopatologia periapical e sua correlação com o sucesso clínico.

2.2 CONCEITOS BÁSICOS

2.2.1 Anatomia

Nesta seção será abordada de forma resumida a constituição anatômica da região que envolve as principais estruturas abordadas no nosso estudo. Os constituintes deste sistema anatômico são a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular, osso alveolar (Figura 2.4).

Na mandíbula, o tecido gengival em sua face vestibular é innervado pelo nervo bucal, a porção lingual, pelo nervo sublingual, que é ramificação do nervo lingual, e os dentes e seus ligamentos periodontais recebem innervação do nervo alveolar inferior (Lindhe, 2005). Os nervos do ligamento periodontal seguem praticamente o mesmo curso dos vasos sanguíneos e penetram o osso alveolar através dos canais de Volkmann (Lindhe, 2005).

Figura 2.4- Desenho esquemático do dente

Legenda: G- gengiva; LPD- ligamento periodontal; CR- cemento radicular; OA- osso alveolar propriamente dito; PA- processo alveolar.

Fonte: adaptado de Lindhe (1999)

Gengiva

A gengiva corresponde à mucosa mastigatória que cobre o processo alveolar e circunda a porção cervical dos dentes. Em direção à coroa, a gengiva termina na margem gengival livre, que possui um contorno parabólico. Em sentido apical, esta é contínua com a mucosa alveolar (Lindhe, 1999,2005). A gengiva pode ser dividida em duas porções: a gengiva livre e a gengiva inserida (Figura 2.5). A gengiva livre é composta pela gengiva vestibular (a que se situa do lado da bochecha), pela lingual ou palatina e pela interdental (ou papila interdental). Normalmente, a margem gengival livre é arredondada, de modo a formar uma pequena invaginação ou sulco entre o dente e a gengiva que é limitada pela junção cimento-esmalte. A margem gengival livre fica na superfície do esmalte, a cerca de 0,5-2 mm coronariamente à junção cimento-esmalte (Lindhe, 1999, 2005).

Figura 2 - Fotografia da cavidade oral mostrando a gengiva; desenho esquemático da gengiva

Legenda: GL- gengiva livre, GI- gengiva inserida, JCE- junção cimento-esmalte, JMC- junção mucogengiva.

Fonte: adaptado de Lindhe (2005)

Cimento

O cimento radicular é um tecido calcificado especializado que possui muitas características em comum com o tecido ósseo e recobre as superfícies radiculares dos dentes (Figura 2.6). Considera-se que existem dois tipos de cimento radicular. O primário ou acelular, que é formado em associação com a formação da raiz e o cimento secundário ou celular que se forma após a erupção dos dentes e em resposta a demandas funcionais (adaptado de Lindhe, 1999, 2005).

Figura 2.6 - Desenho esquemático representando o ligamento periodontal (LP).

Legenda: FCA- fibras da crista alveolar; FH-fibras horizontais; FO- fibras oblíquas; FA- fibras apicais
CR- cimento radicular; OA- osso alveolar propriamente dito.

Fonte: adaptado de Lindhe (2005)

Ligamento Periodontal

O ligamento periodontal (LP) é constituído por tecido conjuntivo fibroso que circunda a raiz do dente, unindo o cimento radicular ao osso alveolar, ver figura 3. Este pode ser dividido em diferentes feixes de fibras de colágeno, tais como as fibras da crista alveolar, as fibras horizontais, as fibras oblíquas e as fibras apicais. (Lindhe, 1999, 2005)

As fibras do ligamento periodontal tem como função permitir estabilidade mecânica, amortecimento para proteger o dente e osso alveolar, além de fornecer nutrição e desempenhar papel importante na parte sensorial do sistema mastigatório. O ligamento periodontal é um tecido heterogêneo com suprimento sanguíneo, rede

neural e diversas populações celulares, incluindo células ósseas, do cimento, endoteliais, neurais, restos epiteliais de Malassez, e células precursoras de osso, e o LP propriamente dito (Beertse et al., 1997).

Osso Alveolar

O osso alveolar é o osso que constitui o processo alveolar. Este está definido como as partes da maxila e mandíbula que formam e dão suporte aos alvéolos dos dentes, ver figura 3. O processo alveolar surge em associação com o desenvolvimento e a erupção dos dentes e é reabsorvido quando existe a perda do dente a que está associado (Lindhe 1999,2005). Vasos sanguíneos atravessam o osso alveolar e penetram no ligamento periodontal ao longo da raiz, e juntamente com os nervos, dirigem-se ao forame apical da raiz, a fim de penetrar a polpa (Junqueira, 2008).

A Polpa Dentária

A polpa dentária é um tecido mole densamente innervado e irrigado, com funções especializadas, como a de nutrição, defesa e reparação. Sua microcirculação é susceptível a mudanças dinâmicas, que regulam a pressão sanguínea pulpar e o fluxo sanguíneo, bem como, a resposta à lesão e à inflamação (Byers, Näihr 1999; Caviedes-Bucheli et al., 2009).

A localização anatômica do tecido pulpar influencia suas reações fisiológicas, por estar circundado por dentina mineralizada. A polpa convive assim, com momentos críticos, pois apresenta capacidade limitada de se expandir durante a vasodilatação. Considerando que o substrato nutricional provém da vascularização, que atravessa os pequenos forames e foraminas, o tecido pulpar encontra-se num ambiente de baixa tolerância (Estrela, 2009; Cohen, Hargreaves, 2011).

2.3 NEUROFISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO PERIAPICAL

A inervação pulpar e do ligamento periodontal (LP) segue o trajeto dos vasos sanguíneos, constituindo-se de fibras nervosas sensoriais, amielínicas e mielínicas, originárias do gânglio trigeminal e do núcleo mesencefálico do nervo trigêmeo. O ligamento periodontal recebe inervação sensitiva densa por terminações nervosas livres de nocicepção e terminações mecanorreceptoras especializadas (Byers, Narhi, 1999; Estrela, 2009; Miki et al., 2015).

A sensibilização do ligamento periodontal (LP) é mediada por múltiplos receptores, incluindo as células de Merkel as terminações de Ruffini e as fibras A e C de terminações nervosas livres (Tabela 2.3). As terminações de Ruffini e as células de Merkel processam a sensibilização mecânica, isto é, são receptores de tato e pressão, enquanto as terminações nervosas livres processam nocicepção, estímulos ligados a variações térmicas, químicas e dor (Byers, 1985, Tadokoro et al., 2002).

Tabela.2.3- Receptores que sensibilizam o ligamento periodontal.

Grupo do receptor	Tipo do receptor	Velocidade do sinal	Sensibilidade	Limiar
Mecanoreceptores	Terminações de Ruffini	Lenta (adaptação lenta)	Propriocepção, noção espacial	Baixo
	Células de Merkel	Lenta (adaptação lenta)	Tato fino	Baixo
Nociceptores	Fibras A δ	Rápida (mielinizado)	Dor (aguda, pontada), temperatura, pressão	Relativamente baixo
	Fibras C	Não (amielinizada)	Dor (Queimação, dor contínua, difusa)	Relativamente alto, associada a lesão tecidual

Fonte: adaptado de: Byers (1985), Mengel et al.(1993), Tadokoro et al. (2002); Fleming, Luo (2013), Miki et al. (2016), Braz-Silva et al. (2018)

Os sinais aferentes para dor, são conduzidos a partir de dois tipos de fibras sensitivas primárias. As fibras do tipo A (β e δ), mielinizadas, são responsáveis pela dor transmitida rapidamente, descrita como aguda e localizada, por estar associadas com estímulos mecânicos e ao frio, como por exemplo, sensação de alfinetada, ferroadada, movimento do fluido dentinário, elétrico (vtagens médias). As fibras C

estão associadas a dor lenta, descrita como difusa e espalhada, e são pequenas e desmielinizadas, conduzem estímulos mecânicos mais intensos, calor, elétrico (altas voltagens), lesão tecidual, alterações vasculares, fluxo sanguíneo, aumento da pressão e são moduladas por mediadores inflamatórios (Byers et al., 2003; Abd-Elmeguid, Yu, 2009a, 2009b, Cohen, Hargreaves 2011; Jain, Gupta; 2013).

Os nociceptores aferentes primários constituídos de fibras A- δ (mielinizadas) e fibras C (amielinizadas) conduzem os impulsos nervosos transmitindo-os aos neurônios de segunda ordem, que são modulados e projetados em áreas especializadas (tálamo-cortex cerebral), para evidenciar a dor pelo córtex cerebral. (Byers, Narhi, 1999; Rang et al., 2008).

A dor dental relacionada com a necrose pulpar, quando o paciente efetua movimento de mastigação, este estímulo é reproduzido na prática clínica pelo teste de percussão realizado com cabo do espelho clínico, nesse caso, a nocicepção está relacionada com as fibras A δ e fibras C (Liu et al., 2016).

As fibras nervosas, quando estimuladas, liberam neuropeptídeos, que são substâncias químicas, com capacidade de exercer efeitos biológicos por meio da ativação de receptores localizados na membrana plasmática das células alvo. Estão amplamente distribuídos no corpo humano e possuem múltiplas funções, podendo agir como neurotransmissores, fatores de crescimento, hormônios e moléculas sinalizadoras do sistema imune (Caviedes-Bucheli et al., 2008). Dentre os principais neuropeptídeos estão as taquicininas (substância P, neurocinina A e neuropeptídeo NPY) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), responsáveis pela transmissão do impulso nervoso através da fenda sináptica e pela reação inflamatória neurogênica (Bowles et al., 2003; Lundy, Linden, 2004; Caviedes-Bucheli et al., 2008, 2011a, 2011b; Austah et al., 2016). E Hill, Elde, 1991 encontraram, os peptídeos CGRP, VIP, SP e o NPY, no perióstio de ratos.

Neuropeptídeos são conceituados como neurotransmissores de peptídeos ou neuromoduladores, pois determinam sua síntese e liberação por neurônios e têm ações biológicas mediadas por receptores extracelulares em células-alvo (Caviedes-Buchelli et al., 2008). (Tabela 2.4) O envolvimento de fibras de neurônios aferentes em processos inflamatórios periféricos tem sido estudado na sua concentração, e a ação excitatória dessas fibras é conhecida por levar à vasodilatação e consequente edema (Caviedes-Buchelli et al., 2008). O termo “inflamação neurogênica” descreve o componente do processo inflamatório desencadeado por um estímulo apropriado

aplicado a neurônios periféricos, resultando na liberação de neuropeptídeos que alteram múltiplos processos, incluindo permeabilidade vascular, hipersensibilidade e vasodilatação no local da lesão (Caviedes-Buchelli et al., 2008).

Os neuropeptídeos iniciam e disseminam a inflamação neurogênica. A Substância P (SP) gera efeitos imunoestimuladores, a quimiotaxia e a liberação de citocinas. Desse modo, ela induz a liberação de histamina pelos mastócitos, que por sua vez resulta em aumento da produção de bradicinina (BK). Também promove a liberação de histaminas, prostaglandinas (PG) E2s, interleucinas (IL) -1, IL-2, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF) (Stashenko et al., 1994; Caviedes-Bucheli et al., 2008, Caviedes-Bucheli et al., 2017).

Tabela.2.4 - Inervação, Neuropeptídeos e funções

Localização	Estímulo para liberação	Neuropeptídeo	Receptor Celular	Célula que expressa o receptor	Efeito biológico
Fibras C e Aδ	<ul style="list-style-type: none"> Mecânico Capsaicina Mediadores inflamatórios Bradicinina Prostaglandinas 	Substância P	NK1	<ul style="list-style-type: none"> Mastócitos Macrófagos Linfócitos T e B Odontoblastos Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatação Extravasamento plasmático Estimulação do sistema imune Quimiotaxia Reparação tecidual
		Peptídeo Relacionado ao Gene Calcitonina (CGRP)	CGRP1, CGRP2	<ul style="list-style-type: none"> Mastócitos Macrófagos Linfócitos T e B Fibroblastos Ameloblastos 	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatação Extravasamento plasmático Quimiotaxia Reparação tecidual Supressor de linfócitos T Controle da reabsorção Dor
		Neuroquinina A	NK2	<ul style="list-style-type: none"> Mastócitos Macrófagos Linfócitos T e B 	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatação Extravasamento plasmático Quimiotaxia Dor
Fibras simpáticas	<ul style="list-style-type: none"> Estresse Térmico 	Neuropeptídeo Y	Receptor Y	<ul style="list-style-type: none"> Células da musculatura lisa Neurônios sensoriais 	<ul style="list-style-type: none"> Vasoconstrição Processo de reparação Dor
Fibras parassimpáticas	<ul style="list-style-type: none"> Citocinas Óxido nítrico Lipopolissacarídeos 	Peptídeo intestinal vasoativo	VPAC1, VPAC2	<ul style="list-style-type: none"> Mastócitos Macrófagos Linfócitos T e B Osteoblastos Osteoclastos 	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatação Imunomodulação Regulação da inflamação

Fonte: Adaptação de Caviedes-Bucheli et al. (2008)

A inflamação é modulada por diversos mediadores inflamatórios, como a BK, PG, histamina e serotonina. A BK tem amplo espectro na fisiopatologia pró-inflamatória, incluindo potentes propriedades na produção de dor (Hargreaves, Costello., 1990). Os níveis de PGs e de histamina são elevados durante a inflamação (Nair, 2004).

As prostaglandinas (PGs) são derivadas do ácido araquidônico, um dos principais componentes dos fosfolipídeos da membrana celular de mamíferos e são liberados através da ação de fosfolipases celulares por meio de estímulos mecânicos ou químicos (injúria tecidual). O metabolismo do ácido araquidônico é realizado por duas vias principais que são enzima dependentes: a via das ciclooxygenases (COX 1 e 2) ou a das lipooxygenases (LOX). A ciclooxygenase é responsável por fornecer PGs e tromboxano A2 enquanto a via da lipooxygenase leva à formação de leucotrienos (LTB) (Rang et al., 2008; Cohen, Hargreaves, 2011) (Figura 2.7).

Figura 2.7: Cascata do Ácido Araquidônico

Fonte: Rang et al.(2008)

Metabólitos do ácido araquidônico, como a PG E2 e o LTB 4, desempenham um papel importante na patogênese de doenças pulpares e periapicais humanas sintomáticas, no processo inflamatório de moderado a severo. Identificou-se altas concentrações de LTB4 em dentes humanos com lesões periapicais (Torabinejad et al., 1992).

As PGs são poderosas vasodilatadoras e atuam sinergicamente com outros mediadores inflamatórios como a histamina e a bradicinina. A ação vasodilatadora em arteríolas contribui para a vermelhidão e aumento do fluxo sanguíneo. Elas sozinhas não produzem dor, mas ao se associarem com a BK, potencializam seu efeito ao estimular fibras C aferentes (Hargreaves, Costello, 1990; Rang et al., 2008).

Quando há lesão tecidual, existe liberação de mediadores inflamatórios, como BKs, PGs, o que aumenta a vasodilatação local e a permeabilidade vascular, e principalmente estimulam os receptores da dor (nociceptores periféricos). A alteração da sensibilidade e receptividade promove a queda do limiar da dor, tornando os nociceptores e mecanoreceptores mais sensíveis a inúmeros estímulos (hiperalgesia) (Shimauchi et al., 2001, Gold, Flake, 2005).

São vários os mediadores inflamatórios, neuropeptídeos e fatores neurofisiológicos que participam do mecanismo da dor. A dor odontogênica inicia-se a partir do sistema nervoso periférico.

O primeiro neuropeptídeo identificado nos tecidos foi a SP, sendo observado nas fibras nervosas sensoriais da polpa dentária, bem próximas aos vasos sanguíneos, e na periferia, em íntima associação com as terminações nervosas livres. A SP também está presente nas fibras nervosas da camada subodontoblástica e nas suas ramificações para a pré dentina (Caviedes-Bucheli et al., 2008; 2013, 2017)

A SP atua como neurotransmissor excitatório para impulsos nociceptivos e está envolvida em fenômenos inflamatórios neurogênicos, aumentando a permeabilidade vascular, com extravasamento de plasma e formação de edema (Lundy, Linden, 2004; Rang et al., 2008; Cohen, Hargreaves, 2011;). É liberada sob diferentes tipos de estímulos nocivos, térmico, mecânico e químico. SP e CGRP frequentemente coexistem nas fibras nervosas e muitas vezes são liberados simultaneamente, induzindo o processo inflamatório e dor (Bowles et al., 2003; Lundy, Linden, 2004; Caviedes-Bucheli et al., 2008, 2013, 2017).

A polpa dentária e os tecidos perirradiculares são inervados por fibras nervosas sensoriais peptidérgicas e não peptidérgicas. O CGRP e a Substância P (SP) estão entre os neuropeptídeos expressos e liberados por essas fibras (Torabinejad, 1994; Lundy, Linden, 2004; Austah et al., 2016; Kobayashi, Horinuki, 2017; Rotstein, 2017).

A SP é um dos neuropeptídeos liberados quando estímulos mecânicos são aplicados ao complexo dentina-polpa-periodonto, que tem papel importante na inflamação devido à sua interação com as células endoteliais causando a abertura dos

poros intercelulares, que juntamente com a produção de histamina pelos granulócitos, favorece o extravasamento de plasma. Tem papel de ativar o sistema imunológico e promover a quimiotaxia, recrutando e regulando células inflamatórias, efeito que ocorre após a ativação das células pela presença de os receptores em sua superfície, receptores estes denominados de neuroquininas 1, 2 e 3 (NK1, NK2 e NK3). Quando encontrada em altas concentrações, estimula os receptores NK2 e NK3 em alguns tecidos periféricos, mas se liga com maior afinidade à NK1 (Awawdeh et al.,2002; Lundy, Linden, 2004; Caviedes-Bucheli et al.,2007; Murakami et al.,2013). Ao se comparar quantitativamente, tecido pulpar de dentes humanos doloridos e sem dor, obteve-se que, em dentes doloridos, as concentrações de SP e CGRP eram significativamente maiores do que os dentes não doloridos (Awawdeh et al.,2002).

O trabalho de Kabashima et al., 2002, utilizando métodos imuno-histoquímicos, para investigar o papel da SP na formação processo de granuloma periapical, verificou que fibras nervosas, além de presentes nas terminações neurais, estavam localizadas estritamente próximas aos vasos sanguíneos. Mais adiante ficou comprovado que a SP participa da diferenciação e proliferação de células endoteliais, no processo de reparo tecidual, que é dependente da formação de novos vasos, denominada de angiogênese (El Karim et al.,2009, Kohara et al.,2010, Zhang et al., 2011). Além de desempenhar papel importante na reparação tecidual, devido às suas propriedades quimiotáticas, que favorece o recrutamento de várias linhagens celulares, como, por exemplo, células dendríticas, macrófagos, células progenitoras epiteliais e do sangue, a substância P aumenta a fagocitose e o metabolismo oxidativo (Stashenko et al.,1994), libera citocinas e induz a liberação de prostaglandina E2 (PGE2), interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF) (Caviedes-Bucheli et al., 2008, 2017).

Além da sensibilização dos nociceptores mediada pelas prostaglandinas, substâncias como a bradicinina, histamina e serotonina, são produzidas pela inflamação do periodonto (Lundy, Linden, 2004; Krishnan, Davidovitch, 2006; Rotstein, 2017). Há aumento do estímulo nas fibras nociceptivas envolvendo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e galanina, que se originam do gânglio trigêmeo (Byers,1985).

Trabalho experimental em molares de ratos, induzindo processo inflamatório periapical, mostraram existir interações entre células inflamatórias e fibras nervosas peptidérgicas, e o papel importante na inflamação neurogênica, pois há aparente aumento de fibras CGRP no dente, tecido periapical e proximidade de nervos (Kimberly, Byers, 1988).

Além disso, as IL e outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, histamina e fator de crescimento nervoso (NGF), podem ativar a liberação de neuropeptídeos e formar uma alça de retroalimentação positiva no processo inflamatório, afetando as fibras simpáticas (Nair, 2004; Seymour, Gemmell., 2001).

A presença de inflamação modifica as atividades de nervos sensoriais e canais iônicos possibilitam induzir hiperexcitabilidade aferente e hiperalgesia (Gold, Flake, 2005). A presença de infecção gera um pH ácido que interfere na instalação anestésica, enquanto a inflamação pode induzir uma área primária de hiperestesia, que por sua vez aumenta a sensibilidade do paciente (Ueno et al., 2008).

No processo carioso, a dentina é infectada e quando evolui em extensão e gravidade essa cárie pode contaminar a polpa dentária, resultando em dor pulpar, que é normalmente, o primeiro sinal clínico dessa patologia. Porém, quando a causa não é removida, o processo infeccioso e inflamatório avança e, devido ao aumento na pressão tissular, a baixa complacência vascular, e a consequente diminuição do fluxo sanguíneo, resulta em necrose pulpar (Cohen, Hargreaves, 2011). Nesses casos, o canal radicular fornecerá adequado substrato orgânico, umidade e temperatura para o desenvolvimento de microorganismos, favorecendo a proliferação destes e de seus produtos tóxicos (Leonardo, 2004), que segue o conduto radicular no sentido apical chegando a ultrapassar o foramen, se instalando na área periapical do dente (Hahn, Liewehr, 2007).

A periodontite apical é um termo atribuído ao processo inflamatório periapical que ocorre em resposta à microorganismos e outros agentes irritantes no sistema de canais radiculares do dente decorrente sua necrose (Abbott, 2004, Siqueira Jr, Roças, 2007; Cohen, Hargreaves, 2011). Além da ausência de sensibilidade pulpar (polpa necrosada), esse quadro pode ser caracterizado por dor de pequena intensidade, localizada e exacerbada ao toque vertical (Azuma et al., 2014; Liu et al., 2016). A pressão externa causada pelo edema comprime as fibras nervosas no periápice, mantendo o dente dolorido até que haja reabsorção óssea apical e acomodação do edema (Estrela, 2009).

A região apical e periapical, representadas pelos tecidos que incluem e contornam o ápice radicular, podem sofrer consequências diretas das alterações patológicas da polpa, pela ação dos produtos de sua decomposição, pela ação direta das bactérias e ou de citocinas e mediadores inflamatórios (Stashenko et al., 1994; Lundy,

Linden, 2004; Siqueira Jr, Roças, 2007; Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018).

O termo lesão apical (LA) empregado neste estudo, refere-se a hipótese diagnóstica de granuloma periapical, também denominado de periodontite apical crônica, obtida através de exame clínico e radiográfico, em que se nota a presença de área radiolúcida associada ao ápice radicular, podendo ou não ser bem circunscrita ou mal definida, que pode atingir dimensão maior que 1cm de diâmetro, causada pela necrose pulpar do dente acometido por patologia. (Takayama et al., 1996; Omoregie et al., 2009; Berar et al., 2016) (Figura2.8)

Figura 2.8 - radiografia periapical de primeiro molar inferior, com imagem radiolúcida associada ao ápice radicular, correspondente a hipótese diagnóstica de lesão apical.

A formação da LA se dá pela degeneração de produtos necróticos do tecido pulpar, como resultado de lesões de cárie, traumas, ou procedimentos iatrogênicos, assim que microorganismos invadem o canal radicular (Ramachandran Nair et al., 1996; Barthel et al., 2004; Siqueira Jr e Rôças, 2007; Ng et al., 2008; Cohen, Hargreaves, 2011; Berar, 2016; Bănică et al., 2018). Os produtos da inflamação da polpa dentária infectada estimulam os restos epiteliais de Malassez presentes no ligamento periodontal (LP) (Ramachandran Nair et al., 1996; Regezi e Sciubba, 2000; Berar et al., 2016), que se proliferam a fim de separar o estímulo inflamatório (polpa necrótica) do osso circundante formando uma cavidade que cresce em função do acúmulo de líquido no interior da mesma, além de citocinas e prostaglandinas, que estão envolvidas na indução de reabsorção óssea geralmente observada nas lesões apicais (Torabinejad 1994, Ramachandran Nair et al., 1996; Stashenko et al., 1994, Lindhe 1999; Regezi e Sciubba 2000, Stashenko, 2002, Tadokoro et al., 2002; Barthel et al., 2004; Colic et al., 2009)

As infecções bacterianas dos tecidos necrosados da polpa e do sistema de

canais radiculares progridem rapidamente e afetam o periodonto. Existe relação entre polpa infectada e o desenvolvimento de infecção na área periapical (Nair et al., 1990, Stashenko et al., 1994). A perda local de oxigênio promove subsequentemente o crescimento de bactérias, predominantemente as bactérias anaeróbicas e anaeróbicas facultativas (Tani-Ishii, et al., 1994).

A microbiota que compõe os granulomas periapicais e lesões refratárias ao tratamento endodôntico tem sido extensivamente estudada. As lesões crônicas primárias são compostas por ampla gama de bactérias Gram-negativas (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Treponema*, *Veillonella*) e Gram-positivas (*Actinomyces*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, entre outras), já em infecções refratárias, as Gram-positivas são prevalentes, com destaque ao aparecimento de *Enterococcus faecalis*, mostrando ser a mais persistente nesse tipo de lesão (Siqueira e Roças, 2007; Roças et al., 2011; Mehrazarin et al., 2017).

Além disso, componentes estruturais bacterianos, incluindo peptidoglicano, parede celular, ácido lipoteicóico, fímbrias, flagelos, proteínas e vesículas da membrana externa, DNA, exopolissacarídeos e lipopolissacarídeos, são derramados nos tecidos perirradiculares e agem como irritantes estimulando o desenvolvimento de reações inflamatórias e de defesa imunológica que são capazes não só de defender o hospedeiro contra a infecção mas também de causar grave destruição tecidual (Henderson et al., 1996; Leonardo, 2004; van Amersfoort et al., 2003, Martinho et al., 2017).

Produtos bacterianos que causam danos diretos ao tecido incluem aqueles que danificam as células hospedeiras e / ou matriz intercelular do tecido conjuntivo. Estes componentes, geralmente envolvem produtos secretados, como citocinas, mediadores, incluindo enzimas, endotoxinas e produtos finais metabólicos, que estão envolvidos na indução de reabsorção óssea, geralmente observada nas lesões apicais (Siqueira Jr, 2002, Stashenko et al., 1994, Stashenko, 2002; Martinho et al., 2012).

Essa reabsorção óssea é uma resposta direta do organismo para tentar eliminar a infecção e prevenir a disseminação em detrimento da ruptura do tecido periapical, envolvendo o ligamento periodontal, radicular ósseo e osso alveolar (Figura 2.9). Durante a fase crônica, uma lesão refratária resulta em área radiolúcida apical visível em radiografia. Histologicamente, as lesões apicais consistem em tecido de granulação (granuloma apical) que pode progredir e formar um cisto radicular (Nair, 2004; Koivisto et al., 2012; Azuma et al., 2014; Berar et al., 2016). O abscesso

periapical, seria reflexo da formação de pús, como conseqüência da mudança na dinâmica celular, em resposta a uma infecção aguda, enquanto os granulomas periapicais consistem em tecido de granulação com células inflamatórias, fibroblastos e cápsula fibrosa bem desenvolvida (Nair, 2004; Colic et al., 2009, Azuma et al., 2014).

Estudos indicaram prevalência de granulomas periapicais em dentes permanentes, variando de 50 a 84,2%, ao se comparar com diagnóstico cístico (Ramachandran Nair et al., 1996, Omoregie et al., 2009; Saraf et al., 2014; Berar et al., 2016).

A polpa exposta de dentes de ratos foi estudada e mostrou correlação direta entre o estado de necrose pulpar e o aparecimento de alteração em periápice (Tagger et al., 1975, Yamasaki et al., 1994). Na prática clínica, com dentes humanos, a imagem radiográfica de uma lesão apical, logo após a necrose pulpar ser instalada é raramente observada, uma vez que, nos níveis celulares, é impossível detectar a presença de células inflamatórias ou outras alterações sutis nos tecidos periapicais, sendo ela mais perceptível conforme ocorra a evolução da resposta inflamatória e consequente reabsorção óssea (Cohen, Hargreaves, 2011).

Embora mecanismos defensivos do organismo não sejam capazes de destruir completamente e eliminar fatores patogênicos, ao criar uma barreira de contorno, eles efetivamente impedem sua invasão posterior (Wang, Stashenko, 1993; Stashenko et al., 1994; Mehrazarin et al., 2017; Bănică et al., 2018).

No estudo de Berar et al., 2016, ao analisar microscopicamente amostras LA, obtidas através da curetagem alveolar após exodontias, pode-se observar proporção variável de células inflamatórias, principalmente de linfócitos, macrófagos, plasmócitos e neutrófilos, agrupados como infiltrações inflamatórias ao redor de vasos recém-formados. Histologicamente houve predominância de granulomas.

Entretanto, de todas as células da resposta imune, os macrófagos foram os mais frequentes, em análise histológica e imuno-histoquímica de 78 granulomas apicais, por Bănică et al., 2018. Essa densidade de macrófagos explica a ruptura celular e tecidual que ocorre na região apical do dente, sob a influência da flora bacteriana que atinge essa área, pois tem o papel de fagocitar patógenos e resíduos celulares e teciduais que resultam da agressão bacteriana (Bănică et al., 2018).

Bactérias e produtos bacterianos dentro do canal radicular sensibilizam os nociceptores no LP (Hahn, Liewer, 2007; Cohen, Hargreaves, 2011; Rotstein, 2017), induzindo sua inflamação. Essa promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias,

como a IL-1 β e o TNF α de macrófagos e células endoteliais (Krishnan, Davidovitch, 2006; Kobayashi, Horinuki, 2017). A citocina pró-inflamatória IL-1 é um regulador chave das respostas do hospedeiro à infecção microbiana e pode aumentar a reabsorção e inibir a formação óssea (Ng et al., 2008).

Existem duas isoformas distintas de IL-1: IL-1 α , produzida por vários tipos de células, como fibroblastos, osteoblastos e neutrófilos, em inflamações periapicais após infecção pulpar (Tani-Ishii et al., 1994); e IL-1 β , que também pode desempenhar um papel na iniciação e supra-regulação da periodontite apical. Essas citocinas ativam os osteoclastos, promovendo a diferenciação dessas células e facilitando sua função de remodelação óssea (Horinuki et al., 2015).

Trabalho de Stashenko et al., 1994, com LA induzida em modelo animal, mostrou, por métodos imunohistoquímicos, o papel funcional da IL-1 α na patogênese periapical, com predominante expressão e participação na destruição óssea, onde a remodelação apical é mais lenta. E o trabalho de Yang et al., 2018, com a intenção de contribuir para elucidar o papel de IL-1 α e IL-1 β na lesão apical, utilizou 106 lesões periapicais crônicas, coletadas em dentes decíduos, e as classificou histologicamente (cisto, granuloma periapical, e de acordo com o grau do infiltrado inflamatório (leve, moderado, severo), por ensaio imunoenzimático (ELISA) detectou a distribuição e expressão de IL-1 α e IL-1 β em altos níveis, sendo estes maiores no granuloma com severo grau de inflamação.

Em lesões periapicais, foi observado acúmulo de IL-1 α e IL-1 β , por imunohistoquímica (Martinez et al., 2007; Yang et al., 2018), sendo a IL-1 β predominante em lesões periapicais humanas (Miller et al., 1996).

Os macrófagos são considerados a principal fonte de IL-1 α , IL-1 β e TNF α , além de estimular a produção de metaloproteinases (colagenase, elastase) e síntese de PGs, todas contribuindo no resultado disruptivo da inflamação periapical (Bănică et al., 2018).

Os macrófagos são as células mais importantes e mais encontradas (46%) nas LA (Kopp et al., 1998), cuja atividade pode ser estimulada pelas citocinas produzidas pelos linfócitos T, que são ativados pelos antígenos e / ou endotoxinas bacterianas.

No infiltrado inflamatório, macrófagos estão associadas à produção da Interleucina-6 (IL-6), que tem capacidade de desgranular e produzir várias substâncias inflamatórias, como mediadores vasoativos. A liberação dessas substâncias está diretamente relacionada a eventos inflamatórios e reabsorção óssea, influenciando

também outras células do sistema imunológico (Cohen, Hargreaves, 2011; Bracks et al., 2014). Além disso, interleucinas e outros mediadores inflamatórios, como PG e histamina, podem ativar a liberação de neuropeptídeos e formar uma alça de retroalimentação positiva no processo inflamatório. A IL-6 age como uma citocina biomarcadora pró-inflamatória da remodelação óssea, da ativação e diferenciação de células imunes e de osteoclastos, sendo os macrófagos, sua principal fonte nas lesões periapicais inflamatórias crônicas (Ishimi et al., 1990; Wajant et al., 1998; Boyce et al., 2005; Jakovljevic et al., 2015). Altos níveis de IL-6 em lesões apicais parecem estar relacionados com quadros sintomáticos e ativos (Zhang et al., 2016).

No trabalho de Zhang et al., 2016, foram obtidos níveis plasmáticos elevados, de IL-2 e IL-6, em ratos com lesão apical induzida. Na necrópsia, foram detectadas alterações histopatológicas no arco aórtico, miocárdio e baço, enquanto alterações irreversíveis foram encontradas no fígado.

No trabalho de Gazivoda et al., 2009, com células inflamatórias, isoladas de 67 lesões periapicais humanas e cultivadas por 24h, mostrou que as células de lesões sintomáticas, continham uma proporção maior de granulócitos, que secretavam níveis mais altos de IL-6 quando comparados aos das lesões assintomáticas. Lesões de tamanho maior produziram níveis mais elevados de IL-6 em comparação com lesões de pequeno tamanho.

Em Bănică et al., 2018, as autoras estudaram, por técnicas histológicas e imunohistoquímicas, amostras de granulomas apicais humanos. E notaram que do sistema imune, os macrófagos foram os mais frequentes, variando de um paciente para outro, da inflamação moderada a severa. Perceberam que a reação dos plasmócitos foi mais intensa nos granulomas mais antigos que nos granulomas recentes. Independentemente da idade do granuloma, notaram número grande de mastócitos. Quanto aos linfócitos T e B, estes estavam presentes, com reação variada de um caso para outro e até mesmo de uma área para outra no mesmo granuloma.

Macrófagos e Linfócitos Th1 também são responsáveis por produzirem TNF- α , capaz de potencializar a ativação de leucócitos, linfócitos (células T e B), macrófagos e células natural killer. O TNF α também é um mediador que induz a hiperalgesia mecânica pela produção de IL-1 β e a quimiotaxia de neutrófilos (Verri et al., 2006), que por sua vez conduz a diferenciação e recrutamento de células inflamatórias para o local da patogênese (McAller et al., 2007). A expressão de receptores de quimiocinas, foi demonstrado em granulomas e cistos periapicais.

Esses receptores são encontrados em células Th1 e Th2, assim como em monócitos e neutrófilos (Azuma et al., 2014). Os neutrófilos são componentes-chave do sistema imune inato. São as primeiras células a infiltrar-se em locais de lesões locais inflamadas, matando patógenos invasores e promovendo inflamação aguda por meio da liberação de proteases e espécies reativas de oxigênio, sendo importantes para o início da formação da lesão periapical, já os leucócitos se infiltram em lesões periapicais na fase de inflamação.

Estudo de Pezelj-Ribarić et al.(2007), com indivíduos, coletando amostras de exsudato do periápice, obteve níveis de TNF- α (2365, 79 ± 582 pg/mL), em áreas radiolúcidas com mais de 1cm, bem como em pequenas (≤ 1 ,cm) áreas radiolúcidas, níveis de (507, 66 ± 278 , 97 pg/mL). Áreas radiolúcidas maiores apresentaram maiores níveis de TNF- α . Porém, níveis baixos de TNF- α em indivíduos saudáveis, polpas humanas assintomáticas e saudáveis, também são detectáveis. Já altas concentrações são encontradas, de acordo com a classificação histológica, no processo inflamatório moderado a grave .

Estudo de Jurisic et al., 2008, analisando cápsulas de cisto periapical, revelou elevado número de macrófagos nas paredes da lesão e alta expressão de TNF- α . Mostrando correlação positiva entre espessura da cápsula e quantidade de macrófagos, uma vez que estes são a principal fonte de TNF- α . A síntese dessa citocina participa da vascularização dos tecidos ao redor do cisto, tendo papel na angiogênese e inflamação local.

O TNF- α e as IL-1 β , IL-6 são citocinas pró-inflamatórias e são liberadas das células imunocompetentes, como macrófagos, linfócitos T e B e plasmócitos. Essas células estão presentes em LA humanas e estimulam a reabsorção óssea, as PGs, a produção de protease, a adesão de leucócitos a células endoteliais, aumentam a atividade de neutrófilos e linfócitos (Artese et al.,1991; Barkhordar et al., 1992). Além disso, a PGE2 estimula osteoclastos, o que resulta em perda óssea na fase aguda da periodontite apical. Estudos realizados por Wang e Stashenko, 1993 forneceram evidências suficientes para mostrar que a ativação de osteoclastos parece ser mediada em parte pela formação de produtos das COXs, as PGs.

A presença e ação direta da PGE2 está implicada na maioria das alterações inflamatórias e destrutivas que ocorrem nas lesões apicais, como vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, degradação do colágeno e reabsorção óssea. A PGE2 também aumenta sincreticamente a resposta de dor à bradicinina, a resposta

de reabsorção óssea a IL-1 e TNF- α e a resposta da collagenase à IL-1 (Offenbacher et al., 1993; Torabinejad, 1994; Silva et al., 2007). Além disso, as PG parecem ter papel de mediador nas ações das citocinas no processo de reabsorção óssea, uma vez que foi demonstrado que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibiriam essa destruição (Shahriari et al., 2011).

A ativação da COX-2 pelas interleucinas promove a liberação de prostaglandinas, que sensibilizam os nociceptores das fibras C do ligamento periodontal (LP), diminuindo o limiar de nocicepção e aumentando a excitabilidade da membrana, fenômeno referido como hiperalgesia (Kobayashi, Horinuki, 2017).

Takayama et al., 1996, dosaram PGE2 em amostras de exsudato periapicais de 77 dentes, onde 63 apresentavam áreas radiolúcidas nas radiografias, de 1cm, 1,5 cm, ou maior que 1,5 cm, e onde obteve-se valor médio de PGE2 de $236,8 \pm 521,3$ pg/ μ l, significativamente maior que a média de $14,9 \pm 23,1$ pg/ μ l, dos outros 14 dentes sem áreas radiolúcidas. Dentes com lesão apical tem maiores níveis de prostaglandinas no periápice.

Figura 2.9 – SP: Substância P; CGRP: Peptídeo relacionado ao gene calcitonina; Mcp: Macrófago;

A figura 2.9, resume a neurofisiologia do processo infeccioso e inflamatório na região apical, onde a invasão de bactérias nos sistemas de canais radiculares, atinge o ápice radicular, e consequente, forma a lesão tecidual, provocando dor, e sensibilizando a inervação aferente, provocando a liberação de neuropeptídeos, como a substancia P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina,

promovendo o que chamamos de inflamação neurogênica. De tal forma, que há a estimulação da liberação de mediadores inflamatórios, como as Prostaglandinas, que são as grandes responsáveis pela manutenção do processo inflamatório, e das Histaminas, gerando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo o recrutamento de células de defesa, como os macrófagos, que por sua vez, além de sua ação direta sobre o agente invasor, promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral e as Interleucinas, que desempenham função na ativação de osteoclastos, que atuam na região do ápice radicular, reabsorvendo o osso, desse modo, prevenindo a disseminação da infecção para além do periápice (Stashenko et al., 1994; Cohen, Hargreaves, 2011; Austah et al., 2016; Kobayashi, Horinuki, 2017).

A dor, geralmente, está presente nas alterações periapicais (Nair, 2004, Caviedes-Bucheli et al., 2008; Hirai et al., 2018, Cope et al 2018). Sendo recomendado, para o alívio do sintoma, a remoção da fonte de inflamação ou infecção, seja por tratamento endodôntico ou cirúrgico condenados (Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018; Isik et al., 2018). E que os antibióticos sistêmicos sejam recomendados apenas para situações em que há evidências de infecção disseminada (celulite, envolvimento linfonodal, inchaço difuso) ou comprometimento sistêmico (febre, mal-estar) (Cope et al., 2018).

O sucesso do tratamento endodôntico fundamenta-se na redução e eliminação dos microrganismos agressores, sendo indicado quando o dente pode ser mantido, já a extração do mesmo é indicada quando não há possibilidade restauradora / reabilitadora (Shear, 1999; Cohen, Hargreaves, 2011; Isik et al., 2018).

Estudos demonstraram que molares e pré-molares são os dentes mais acometidos por lesão apical. Como trabalho de Ng et al., 2008, que revelou a necessidade de melhorar a qualidade técnica de obturações realizadas por estudantes de graduação, principalmente em molares. A qualidade técnica do tratamento do canal radicular e restauração coronal tem impacto significativo na saúde periapical de dentes multiradiculares. Já Huuonen et al., 2017, verificaram que a lesão apical esteve presente em 27% dos indivíduos dentados, sendo prevalente nos molares inferiores, causada pelo possível preenchimento inadequado dos condutos radiculares, dificultado pela anatomia e raízes curvas.

Nossas evidências na prática clínica, mostram que molares são os dentes mais prevalentes de comprometimento periapical, não sabemos se é pelo exagerado tempo de espera pelo início do tratamento endodôntico, ou pelo insucesso desse ou

ainda pela ausência de reabilitação adequada, evitando sua perda precoce.

Muitos são os trabalhos que referenciam a função dos neuropeptídeos, mediadores inflamatórios, células imunológicas, citocinas, interleucinas e ramificação de nervos como contribuidores para o desenvolvimento e manutenção da lesão apical (Hargreaves et al., 1994; Miller et al., 1996; Liapatas et al., 2003; Båge et al., 2011; Bracks et al., 2014; Austah et al., 2016 ; Martinho et al., 2017; Mehrazarin et al., 2017, Francisconi et al., 2018).

O trabalho recente de Hirai et al., 2018, com amostras de granulomas apicais de humanos e de ratos, demonstrou expressão do Soro Amilóide A (SSA) em ambas espécies, sendo este um sinalizador molecular envolvido no desenvolvimento de várias doenças inflamatórias crônicas, uma delas é a artrite reumatóide. O SSA tem papel importante na regulação do infiltrado inflamatório celular e no mecanismo modulador da atividade osteoclástica, que resulta na formação da lesão periapical.

Muitos trabalhos contribuíram para elucidar o papel dos mediadores, como Substância P (Kabashima et al., 2002), TNF α (Safavi, Rossomando, 1991; Pezelj-Ribarić et al., 2007,) PGE2 (Wang, Stashenko 1993; Takayama et al., 1996,) IL-1 α e IL-1 β (Martinez et al., 2007; Zhang et al., 2016; Yang et al., 2018), LTB4 (Torabinejad et al., 1992) e outros neuropeptídeos nos fluídos periapicais, e ajudaram a desvendar as relações entre respostas imunoinflamatória no periápice em especial na lesão apical, porém ainda há muito o que esclarecer sobre essa temática. Mesmo com a introdução de modernos métodos imunohistológicos, uso de anticorpos monoclonais contra subgrupos de linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, células dendríticas, plasmócitos e leucócitos e polimorfonucleares (PMNs), que resultou em grande avanço na compreensão do desenvolvimento da lesão periapical, mais outros estudos sobre eventos celulares e moleculares poderão contribuir para elucidar esse tema.

Para os autores Taintor e Biesterfeld (1989), Meechan (1999), Meechan (2005) Ueno et al. (2008), vários fatores devem ser considerados para o insucesso da anestesia local, e dentre eles, os de origem patológica: como infecção, inflamação (alteração do pH local), por isso, introduzimos a lesão apical, em especial quando o elemento dentário tem indicação de extração.

Esse estado fisiopatológico crítico juntamente com a deficiência de protocolos específicos, podem ser responsáveis por grande parte dos insucessos clínicos e experiências negativas, que o paciente vivencia, notando-se, certa negligência quanto

aos sinais e sintomas no trans-operatório (Matijević et al., 2013).

São poucas as informações disponíveis na literatura sobre a experiência de dor nas exodontias simples, e da eficácia anestésica trans-operatória, posto que a maioria dos trabalhos concentra-se na dor pós-operatória relacionada a remoção cirúrgica de terceiros molares impactados e a eficácia de diferentes opções farmacêuticas no controle da dor pós-cirúrgica.

Desse modo, o tema desse estudo foi avaliar o transoperatório de exodontias simples de molares inferiores comprometidos com lesão apical, os dados obtidos serão analisados e poderão contribuir para o aperfeiçoamento e para a implementação de protocolos clínicos mais específicos.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a eficácia da Mepivacaína 2% com noradrenalina 1:100.000, no bloqueio do nervo alveolar inferior, em exodontias simples de molares inferiores com e sem lesão apical.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Material Humano

Seleção dos pacientes

CrITÉRIOS de Inclusão

- Indicação de exodontia de primeiros e segundos molares inferiores,
- Idade maior ou igual a dezoito anos
- Saudáveis (ASA1), conforme determinou o questionário de histórico de saúde (anamnese) com confirmação verbal;
- Necessidade e oportunidade cirúrgica e sistêmica local.
- Possuir pelo menos um dente próximo com vitalidade, no mesmo sextante, ao molar inferior indicado para exodontia, ou seja, molar adjacente ou pré-molares, para analisar a resposta ao teste de vitalidade pulpar e assim, anestesia pulpar, eficácia anestésica.
- Ser alfabetizado, com capacidade de ler e entender, com discernimento e aptos a responder o TCLE, e as perguntas feitas durante o estudo.

CrITÉRIOS de Exclusão

- Pacientes acima de 70 anos ou debilitados, gestantes, imunodeprimidos, usuários de corticóides, antidepressivo e/ou outras medicações psiquiátricas, usuários de drogas ilícitas, anticonvulsivantes ou remédios que pudessem influenciar na resposta a estímulos dolorosos, com história prévia de radioterapia na cavidade bucal, portadores de distúrbios ósseos metabólicos e/ou glandulares, de insuficiência renal crônica.
- Pacientes com história de sensibilidade a anestésicos locais;
- Raízes residuais pequenas, com inserção óssea inferior a 1/3 da raiz, não foram consideradas interessantes para o estudo.
- Pacientes em que a anestesia inicial não se instalou após um tubete anestésico, não apresentando analgesia de parte do lábio e da língua, ou sem alteração numérica nas respostas ao teste elétrico pulpar, após 15 minutos da

aplicação da técnica anestésica, tiveram seu tratamento concluído, porém, foram excluídos do estudo, pela falha na técnica anestésica inicial.

Material Permanente

Infraestrutura

Consultório odontológico no ambulatório do Setor de Urgência da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Aparelho de RX Odontológico

Instrumental clínico

Instrumental clínico e cirúrgico

Biossegurança: Luvas de procedimento, máscara, gorro, avental descartável, luvas cirúrgicas esterilizadas, óculos de proteção, campo de mesa e fenestrado para o paciente esterilizados, proteção de refletor esterilizada.

Exame clínico: espelho, explorador, pinça.

Exame radiográfico: filme periapical, tipo Ektaspeed

Material de consumo: gaze estéril, fio de sutura, sugador cirúrgico estéril

Antissepsia: solução de gluconato de clorexidina a 0,12% (Periogard®) para antissepsia intra oral e clorexidina 2% extraoral.

Anestesia: seringa carpule, agulhas longas descartáveis 27G – 30 x 0,4mm (Injex®) e agulha curta 30G (Unoject®),

soluções anestésicas Mepivacaína com Noradrenalina - MEPINOR® (DFL) - cloridrato de mepivacaína à 2% (36 mg) com noradrenalina 1:100.000 (32,4 µg) em tubetes de 1,8mL para seringa carpule.

Instrumental Cirúrgico: sindesmótomo, hollenback 3s, afastadores, caneta de alta rotação com irrigação, brocas cirúrgicas, elevadores, fórceps, cureta cirúrgica, porta-agulha, pinça cirúrgica, pinça hemostática, lima de osso, cuba, seringa para irrigação e soro fisiológico.

4.2 MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP (parecer **981.068**) (**Anexo A**), **duplo cego de braços paralelos**, no qual todos os participantes foram voluntários e condizentes ao Termo de Consentimento (TCLE) (**Anexo B**), sendo esclarecidos de todos os riscos e benefícios da participação na pesquisa.

Foram selecionados, após anamnese e diagnóstico clínico, com indicação de exodontia de molares inferiores, 80 pacientes do Setor de Urgências da Faculdade de Odontologia da USP. Nos quais, 40 deles apresentaram, em exame radiográfico, dentes com imagem sugestiva de granuloma periapical associada ao ápice radicular (**Grupo Com Lesão**) (Figura 4.1), os demais, apresentaram condições normais no periápice (**Grupo Sem Lesão**) (Figura 4.2). Além da radiografia, o término do procedimento cirúrgico corroborou para o diagnóstico, verificando a ausência ou presença de lesão no alvéolo, não envolta por cápsula cística, condizente com a hipótese.

Figura 4.1- radiografia periapical obtida nesse estudo, apresentando ausência de imagem radiolúcida associada a raiz do molar inferior indicado para extração (Com Lesão).

Figura 4.2- radiografia periapical obtida nesse estudo, onde nota-se área radiolúcida associada ao ápice radicular do molar inferior indicado para extração (Sem Lesão).

Variável estudada

Presença de anestesia pulpar, comprovada pelo TEP, onde o paciente não deve sentir dor (estímulo elétrico) no dente testado

Eficácia anestésica no bloqueio regional do nervo alveolar inferior, onde pacientes que se submetem a exodontia simples de molares inferiores com lesão e sem lesão não devem sentir dor

Obtenção e registro da sensibilidade pulpar

Os testes de sensibilidade pulpar para obtenção de valores de média basais, dos dentes adjacentes ao dente indicado para extração e no canino contralateral, foram feitos por duas vezes consecutivas, num intervalo de 1 minuto, antes da aplicação da anestesia, através do teste elétrico pulpar digital (Vitality Scanner Model 2006® - Redmond. Washington, USA) (Figura 4.1), a média de seus valores foi registrada. O monitor de vitalidade pulpar inicia a medição automaticamente assim que for estabelecido contato entre o dente e a ponta da sonda. A velocidade de corrente foi estabelecida em 20 segundos para aumentar desde a potência nula (zero) até a potência máxima (80 μ A). A luz indicadora da sonda pisca quando alcançada a potência máxima.

Figura 4.3- Estimulador elétrico pulpar, Vitality Scanner Model 2006® - Redmond. Washington, USA

Para facilitar a condução elétrica foi aplicado gel condutor para ultrassom entre o dente e a ponta do aparelho. A percepção do estímulo se manifesta por uma pressão pulsátil, morna ou formigante. Para isso, o paciente foi orientado a levantar o braço esquerdo ao sentir qualquer estímulo semelhante a “formigamento” no dente em questão, e imediatamente a sonda era removida. O valor obtido com o estímulo, é o valor basal daquele dente. A avaliação foi realizada com isolamento relativo através de roletes de algodão e aplicação de gel condutor nas respectivas coroas clínicas por face vestibular, estabelecendo contato entre o dente e a ponta ativa do aparelho.

Depois de obter os valores basais de sensibilidade pulpar dos dentes envolvidos (citado acima), foi injetado, com agulha longa calibre 27G, um tubete de anestésico (1,8 mL) de mepivacaína à 2% com noradrenalina 1:100.000, para o bloqueio do Nervo Alveolar Inferior, pela técnica indireta de Lima (2004). Numa velocidade de 1mL por minuto. A latência da ação anestésica local (ou tempo de instalação do bloqueio nervoso): foi avaliada de forma subjetiva e objetiva.

Critério subjetivo de anestesia

Dez minutos após a injeção do anestésico local, o paciente deveria relatar a sensação de entorpecimento do lábio e da língua, os quais eram confirmados a partir da compressão dos tecidos em questão no lado normalizado primeiramente e em seguida, no lado afetado pelo efeito anestésico, evidenciando seu efeito.

Critério para confirmação anestesia tecidual

Em seguida, usando a ponta de um explorador clínico, o qual era levemente pressionado contra o tecido gengival do lado bloqueado. O sucesso da anestesia tecidual era obtido quando o mesmo não relatasse sensibilidade, quando o instrumento transpassasse o tecido mole alcançando o osso alveolar.

Critério para confirmação de anestesia pulpar

Após 10 minutos da injeção do primeiro tubete de anestésico, tempo determinado em virtude do tempo de latência do anestésico padrão em pesquisas, que é a Lidocaína, o TEP era repetido (Aggarwal et al., 2009).

O teste era feito nos dentes adjacentes de mesma inervação, afim de verificar se o bloqueio instalou. Se o paciente relatasse desconforto antes de chegar ao estímulo máximo de 80µA, aguardava-se mais 5 minutos, para uma nova verificação.

Nos casos onde não foi confirmada a anestesia pulpar após 15 minutos, este era excluído da pesquisa, caracterizando como falha anestésica do BNAI, porém, assim mesmo, este receberia o atendimento cirúrgico necessário.

Obtenção e registro da dor antes e durante a exodontia

A fim de simplificar a escolha para mensuração do nível de dor para o paciente (Clark et al., 2003), uma escala verbal de dor (EVD)(escore de 0 a 3), (**Anexo D**) (Tortamano et al., 2009; Visconti et al., 2016), foi aplicada para registrar a intensidade da dor, no início da consulta. E depois durante a execução da exodontia, se houvesse desconforto do paciente, o procedimento era imediatamente interrompido, e aplicada a escala, para qualificar a dor, se essa dor fosse maior ou igual a 2, era considerado insucesso cirúrgico (falha anestésica).

Os escores 0 (dor ausente) ou 1 (dor leve ou desconforto) formaram a categoria “sem dor”, e que permitiam prosseguir com a cirurgia, e escores 2 (dor moderada) ou 3 (dor severa), a categoria “com dor”, não dava para prosseguir o atendimento.

Desse modo, considerava-se Sucesso Cirúrgico, quando não poderia ter interrupções e relato de dor, através da aplicação da escala (EVD), durante o procedimento até a sua finalização. Quando o participante relatava dor durante o procedimento, sendo necessária a complementação anestésica, classificava-se o procedimento como Insucesso Cirúrgico.

Técnica anestésica: BNAI

Seguindo a técnica de Lima (2004) das três posições, o paciente é posicionado de modo que o plano oclusal fique paralelo ao solo e com máxima abertura de boca. Com o dedo indicador a região retro molar é apalpada, a agulha é introduzida de 5 a 6mm e feita a aspiração. Nesta posição o anestésico é depositado para bloqueio do nervo bucal (primeira posição). A seguir, a agulha é introduzida até mais ou menos 10 mm, para bloquear o nervo lingual (segunda posição), e até aqui é depositado $\frac{1}{4}$ do volume (0,45mL) do tubete. Por fim, para anestesiá-lo o nervo alveolar inferior propriamente dito, recua-se a agulha, sem tirá-la totalmente dos tecidos, desloca-se o conjunto para o lado oposto (região de pré-molares) e nesta posição a agulha é introduzida até sentir o tecido ósseo (terceira posição). Após atingir resistência óssea, recua-se a agulha por 1 a 3 mm e o restante do tubete ($\frac{3}{4}$ do volume) é injetado. Nesta técnica foi utilizada agulha 27G – 30 x 0,4mm (Injex®).

Técnica anestésica complementar: infiltrativa

A agulha curta 30G - (22 X 0,30) (Unoject ®), foi introduzida na altura da prega mucobucal, paralelamente ao longo eixo do dente, até que seu bisel esteja muito próximo e acima do ápice do dente onde será a intervenção. As injeções foram administradas por vestibular; na mesial (ângulo mesio - vestibular) e na distal (ângulo disto – vestibular).

Metodologia Cirúrgica

Os procedimentos de exodontia adotados nessa pesquisa, são os preconizados pela Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da FOUSP, fundamentados na literatura (Gregori, 1988; Graziani, 1995; Campos et al., 2004; Amaral MA, 2005; Peterson et al., 2015), os quais são compostos basicamente pelas etapas:

Procedimentos pré-operatórios: anamnese e planejamento (Rx), orientação do paciente, antisepsia e assepsia, preparo do paciente e do profissional, montagem de mesa com material cirúrgico, início do procedimento.

Procedimentos trans-operatórios: Como experienciado na prática clínica, e destacado por Peterson et al., 2015, em seu capítulo de Princípios da Exodontia de Rotina, dentes com grandes lesões de cárie são mais susceptíveis à fratura de coroa durante a extração, ainda mais comum em molares multirradiculares, o uso de broca para separá-las e de alavanca reta pequena para luxar, mobilizar e até mesmo avulsioná-las (Peterson et al., 2015), foram adotadas em todas as cirurgias (Figura 4.4).

Figura - 4.4 – Odontossecção, separação das raízes e avulsão de um molar

Legenda: A: Odontossecção com broca e motor ; B Avulsão de uma das raízes após a separação delas; C: Avulsão da raiz remanescente. Fonte: Peterson et al.(2015)

Sendo assim, o procedimento cirúrgico compreendeu:

Antissepsia intra-oral e extra-oral

A fim de minimizar os riscos de infecção no pós-operatório e delimitação do campo operatório

Anestesia local

Garantindo conforto do paciente, empregando a técnica do BNAI utilizando 1,8ml (1tubete) de Mepivacaina 2%, e, sendo o alvo dessa pesquisa.

Diérese

Para descolar os tecidos moles, principalmente o ligamento periodontal do dente, avançando o instrumento apicalmente até o osso, permitimos melhor acesso ao processo alveolar, além de prevenir eventuais traumas gengivais.

Odontossecção

Para facilitar o processo de remoção do dente, utilizando uma broca esférica diamantada de pescoço longo, dividindo os eixos que previamente se convergem, orientando a avulsão, e diminuindo os riscos aos periodonto e de fratura das tábuas ósseas vestibular e lingual inferior.

Luxação

A fim de promover o rompimento das fibras do ligamento periodontal mais apicalmente com o auxílio de elevadores (alavancas), projetando uma carga centrífuga, pela ponta do instrumental, apoiada entre o dente e o osso alveolar.

Avulsão

Após completa luxação do dente, e total separação do dente do ligamento periodontal, esse foi tracionado em direção gengivo-oclusal.

Curetagem alveolar

Com o uso de uma cureta cirúrgica, a raspagem das paredes do alvéolo foi feita, a fim de remover qualquer fragmento do dente, osso ou lesão apical residual, e, provocar uma leve hemorragia, formando um coágulo, que para promover a reparação tecidual no local.

Regularização tecidual e sutura

Além disso, completado o procedimento cirúrgico, e a ferida devidamente irrigada e debridada, o tecido gengival foi reposicionado na medida do possível, e

realizada a sutura, com intuito de manter o coágulo sanguíneo no interior do alvéolo dental (Figura 4.5) (Peterson et al., 2015).

Figura 4.5 - Técnica de sutura

Fonte: Peterson et al.(2015)

Procedimentos pós-operatórios: higiene pós-operatória intra e extra-oral, remoção de descartáveis, higienização das mãos, orientações ao paciente.

Orientações pós-operatórias: para o conforto do paciente, sucesso da cicatrização e andamento da pesquisa, orientações são feitas verbalmente e através de um papel com informações (**Anexo E**).

Os pacientes foram motivados a evitar o uso de qualquer analgésico, para análise mais pura do seu pós-operatório, mas, se por ventura houvesse desconforto em demasia, e necessidade real de seu uso, poderiam consumir Dipirona 500mg ou Paracetamol 500mg (**Anexo F**) .

4.3 DESENHO DO ESTUDO

Esse ensaio clínico, cego, de braços paralelos, não randomizado, foi conduzido por dois pesquisadores:

Pesquisador A: Selecionou os participantes, realizou a anamnese, exame clínico e radiográfico, aplicava as escalas de dor, e era o coordenador do estudo. Este conduziu o Pesquisador B, que era o operador cirúrgico, a aplicar as complementações anestésicas, se necessárias, conforme a queixa de dor do participante.

Pesquisador B: Realizou os testes elétricos para análise da sensibilidade basal do participante e, posteriormente, o da confirmação de anestesia pelo BNAI. Além disso, o mesmo aplicava a técnica anestésica e suas complementações, sempre por orientação do operador A, que interagia com o paciente. Dessa forma, o Operador B (cirurgião) não era influenciado a anestésicar o paciente, em maior ou menor quantidade, em virtude da presença ou ausência de lesão apical no exame radiográfico.

4.4 DINÂMICA DA PESQUISA

Participaram desta pesquisa, pacientes selecionados através da anamnese, exame radiográfico e diagnóstico, e condizentes com as condições da mesma e com o aceite do Termo de Livre Consentimento (**Anexo B**).

Esclarecimentos foram dados ao paciente sobre as sensações da anestesia, como entorpecimento de tecido mole, sobre o ato cirúrgico e o processo de reparo. A dor pré-procedimento foi quantificada através da Escala Verbal de Dor (**Anexo D**). Realizados os registros basais de sensibilidade pulpar com estímulo elétrico em dentes adjacentes ao da extração e canino contra-lateral (**Anexo C**).

Foi aplicado 1 tubete anestésico (Mepivacaína 2%) pela da técnica de bloqueio, e passados 10 minutos, foi indagado ao paciente a condição dos tecidos moles, (entorpecimento de metade da língua e lábio e da sensação puntura do explorador clínico no tecido gengival (**Anexo C**).

Se instalada a anestesia em tecido mole, passava-se para a confirmação da instalação da anestesia pulpar (AP), depois de 10 minutos, com o TEP (estímulo máximo de 80 μ A), foi aplicado estímulo elétrico no dente adjacente ao que seria extraído, por duas vezes, se não confirmada, era aguardado mais 5 minutos, e se repetia as leituras. Em se confirmando a anestesia pulpar (AP), o paciente era considerado apto para a cirurgia.

Depois da antissepsia extra e intra-oral, foi iniciado o procedimento cirúrgico. Se houvesse queixa de dor durante a execução, interrompia-se o procedimento cirúrgico e era aplicada a EVD. Quando o escore de dor fosse quantificado em ≥ 2 , era considerado insucesso cirúrgico (do BNAI). Nesse caso, foi necessário a

complementação anestésica, pela técnica infiltrativa (IF) usando mais 1 tubete de Mepivacaína, para a finalização do procedimento.

Foi estabelecido que as cirurgias não ultrapassariam o tempo total de 30 minutos, a partir do início da diérese, até a curetagem alveolar. Os procedimentos pós-operatórios (PO), orientações (**Anexos D e E**) e a remoção de sutura se deu depois de 7 dias. Neste PO, tiveram a oportunidade de relatar algum incomodo ou dor durante o período de recuperação e se houve a necessidade de uso da medicação sugerida (Dipirona 500mg ou Paracetamol 500mg), incentivada a tomar somente em caso de dor.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas nesse estudo (**Apêndice A**) foram inseridas em planilha do Excel para análise descritiva e estatística.

As amostras foram caracterizadas quanto ao Gênero, Idade e Tipo de Dente. O teste Quiquadrado (χ^2) foi utilizado para comparar as distribuições do Gênero e do Tipo de Dente entre os grupos sem e com lesão apical. Foram calculados os valores das estatísticas descritivas média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo para a Idade, e suas distribuições nas duas doses foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney.

A dor antes da consulta e no procedimento cirúrgico foi categorizada da seguinte forma: escores 0 (dor ausente) ou 1 (dor leve ou desconforto) formaram a categoria “sem dor”, e escores 2 (dor moderada) ou 3 (dor severa), a categoria “com dor”, com o auxílio da Escala Verbal de Dor (EVD), obtendo-se a variável categórica.

A medicação consumida antes da consulta foi categorizada da seguinte forma: pacientes que não fizeram o uso de medicação, formaram a categoria “sem medicação”, já os que usaram antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos, e associações, foram o grupo “usou medicação”.

Para comparar as distribuições de Dor e Consumo de Medicamento, antes da consulta, e a Necessidade de complementação anestésica em relação a presença de lesão apical, foi usado o teste χ^2 . Bem como, se existiu correlação da Dor inicial e/ ou

do Uso de Medicamento, antes da consulta, com a necessidade de complementação anestésica.

O nível de significância adotado foi o de 5% e o software livre R versão 3.5.0 (www.r-project.org) foi utilizado nas análises.

5 RESULTADOS

Na figura 5.1, encontra-se o resumo da dinâmica terapêutica/clínica desse trabalho, que poderá ajudar a visualizar as etapas e resultados obtidos durante nosso estudo.

Figura 5.1 – Resumo dos procedimentos clínicos e resultados obtidos

O gênero, idade, tipo de dente e outros dados da pesquisa, foram inseridos em planilhas do programa Excel®, para a análise estatística. Os resultados obtidos estão apresentados abaixo. Cada grupo (com lesão e sem lesão) foi constituído de 40 pacientes. Ambos foram submetidos à exodontia do primeiro ou do segundo molar inferior.

Gênero

Na tabela 5.1, estão a distribuição de homens e mulheres foi homogênea, não apresentando diferença estatística entre os dois grupos comparados ($\chi^2 = 0,802$; gl=1; $p=0,3705$).

Tabela 5.1 - Distribuição do Gênero da amostra por grupo com lesão e sem lesão apical.

Gênero	Com Lesão	Sem Lesão
Masculino	17 (43%)	21 (52%)
Feminino	23 (57%)	19 (48%)
Total (n)	40 (100%)	40 (100%)

Idade

Na tabela 5.2, estão apresentados os dados descritivos para a idade. As médias das idades dos dois grupos são próximas, o mesmo ocorrendo com as medianas. Não há diferença estatística entre a distribuição de idade nos dois grupos ($W = 809,5$; $p=0,9309$).

Tabela 5. 2 - Estatísticas descritivas para idade nos grupos Com Lesão e Sem Lesão

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máxima
Com Lesão	40	33	13	18	30,5	61
Sem Lesão	40	34	14	18	31	65

Tipo de dente

Na tabela 5.3, estão a frequência de primeiros ou segundos molares, com necessidade de exodontia, de acordo com a presença de lesão apical. Não há diferença estatística na distribuição dos grupos ($\chi^2 = 0,00$; gl=1; p=1,00).

Tabela 5. 3 – Distribuições das frequências e porcentagens dos dentes em cada grupo

Grupo	Com Lesão	Sem Lesão
1º molar	25 (77,5%)	25 (77,5%)
2º molar	15 (22,5%)	15 (22,5%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

Consumo de medicação antes da consulta

As tabelas 5.4a e 5.4b, apresentam as distribuições de frequências das medicações antes da consulta, de acordo com a presença de lesão apical. Onze pacientes fizeram consumo apenas de antibiótico, dois fizeram uso de antibiótico em associação com analgésico ou anti-inflamatório e três fizeram de uso apenas de analgésico ou anti-inflamatório, sem a nossa orientação prévia.

Tabela 5.4a- Distribuições de frequências da Medicação consumida antes da consulta nos grupos sem e com lesão apical

Medicação antes da consulta	Com Lesão	Sem Lesão
Nenhuma	28 (70%)	36 (90%)
Antibiótico	9 (22,5%)	2 (5%)
Antibiótico + Analgésico ou Anti-inflamatório	2 (5%)	0
Analgésico ou Anti-inflamatório	1 (2,5%)	2 (5%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

Ao analisarmos a distribuição somente do consumo ou não da medicação antes da consulta, notamos diferença estatística ($\chi^2 = 5$; gl=1; p=0,02535) (Tabela 5.4b e gráfico 5.1), No grupo com lesão, o consumo foi maior em 30% dos casos (12*/40).

Tabela 5.4b - Distribuições de frequências e porcentagens da ocorrência de consumo de medicação antes da consulta nos grupos com e sem lesão apical.

Grupo	Com Lesão	Sem Lesão
Consumiu	12*(30%)	04 (10%)
Não consumiu	28 (70%)	36 (90%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

Gráfico 5.1 - Distribuições de frequência do consumo de medicação nos grupos com e sem lesão apical.

* estatisticamente significativa

Dor inicial antes da consulta

A dor quantificada no paciente previamente ao tratamento foi mensurada através da Escala Verbal de Dor (Anexo D). Foi considerado “sem dor”, aqueles pacientes que relataram a ausência de dor (escore = 0) ou algum desconforto ou dor leve (escore = 1). Os pacientes que se queixaram de dor moderada (escore = 2) ou intensa (escore = 3), foram considerados “com dor” (Tabela 5.5). Não há diferença significativa entre as distribuições da dor inicial nos dois grupos ($\chi^2 = 0,1054$; gl=1; $p=0,7454$).

Tabela 5.5 - Distribuições de frequências e porcentagens de dor antes da consulta nos grupos com e sem lesão apical.

Dor antes da consulta	Com Lesão	Sem Lesão
Sim	05 (12,5%)	06 (15%)
Não	35 (87,5%)	34 (85%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

Teste elétrico inicial antes da anestesia

Estão apresentados na tabela 5.6, os valores das leituras basais do teste elétrico no dente adjacente e canino contralateral, de ambos os grupos, e não apresentaram diferença estatística ($t=0,5$ gl=1 $p=0,3524$).

Tabela 5.6 - Média do teste elétrico inicial (valores em μA)

Grupo	Com lesão	Sem lesão
Adjacente	31,9	31,8
Canino oposto	32,2	30,6

Avaliação do sucesso da anestesia em lábio, língua e gengiva

No tempo avaliado, ou seja, 10 minutos após a técnica anestésica de bloqueio pterigomandibular, o sinal subjetivo de anestesia em tecido mole, foi relatado por todos os pacientes (100%), em ambos os grupos.

Avaliação da anestesia pulpar (AP)

Os resultados da anestesia pulpar (AP), foi confirmada, por duas leituras negativas ao estímulo máximo do aparelho elétrico, (80 μ A) no dente adjacente ao da extração, foi considerada como sucesso nos 80 pacientes (100%). O teste foi realizado após 10 minutos da injeção anestésica. Caso houvesse queixa de sensibilidade depois desses 10 minutos, antes do estímulo máximo, aguardava-se mais 5 minutos para a repetição do teste. O tempo de latência, para a confirmação do bloqueio anestésico, comparada entre os grupos, está na tabela 5.7, e não apresentou diferença estatística ($\chi^2 = 0,581$; gl=1; p=0,445).

Tabela 5.7 - Tempo de espera para a confirmação da anestesia pulpar

Tempo de latência	Com lesão	Sem lesão
10 minutos	28 (70%)	31 (76%)
15 minutos	12 (30%)	09 (24%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

Não houve diferença entre grupos, mas aguardar mais tempo elevou a taxa de sucesso da anestesia pulpar.

Avaliação do sucesso cirúrgico

Para inclusão na avaliação do sucesso na exodontia, o sucesso da anestesia pulpar, foi confirmado, por duas leituras negativas ao estímulo máximo do aparelho elétrico, (80 μ A) no dente adjacente ao da extração (Tabela 5.7). Dessa avaliação, participaram os 80 pacientes.

Na tabela 5.8, temos a avaliação do sucesso cirúrgico de dentes com e sem lesão. E a Mepivacaína, com 1 tubete, possibilitou o sucesso cirúrgico (sem complementação), não existiu relato de dor, em 90% da amostra (36*/40), no grupo de dentes sem lesão, e em 35% da amostra (14/40), no grupo com lesão, estatisticamente diferente ($\chi^2 = 25,813$; gl=1; p=0,000).

Tabela 5.8 - Distribuições de frequências e porcentagens de sucesso cirúrgico nos grupos com e sem lesão apical

Sucesso na exodontia	Com Lesão	Sem Lesão
Sim	14 (35%)	36*(90%)
Não	26 (65%)	04 (10%)
Total	40 (100%)	40 (100%)

O gráfico 5.2 apresenta a distribuição das frequências em relação ao sucesso cirúrgico, ou seja, o sucesso do BNAI, promovendo analgesia até a finalização da exodontia, pelos grupos com e sem lesão apical.

Gráfico 5.2 - Distribuições de frequência do sucesso cirúrgico nos grupos com e sem lesão apical.

* estatisticamente significativa

No grupo com lesão apical 65% (n=26) dos pacientes, não tiveram sucesso cirúrgico, e necessitaram de complementação anestésica (infiltrativa) na realização da exodontia, enquanto no grupo sem lesão, apenas 5% (n=4), necessitaram de complementação anestésica (infiltrativa). O sucesso cirúrgico foi nítido no grupo com dentes sem lesão, estatisticamente diferente ($p=0,000$).

Complementação Anestésica (Insucesso cirúrgico) E a dor antes da consulta

Para avaliar a correlação entre a dor experienciada, antes da consulta, e a necessidade de complementação anestésica (insucesso cirúrgico), foi construída a tabela 5.9. A frequência está representada no gráfico 5.3, não apresentando diferença estatística ($\chi^2 = 3,7172$; gl=1; p=0,1112).

Tabela 5.9 - Distribuições de frequências e porcentagens da necessidade de complementação anestésica nos grupos sem e com dor antes da consulta

Dor	Complementação anestésica	
	Sim	Não
Sim	07 (24%)	04 (8%)
Não	23 (76%)	46 (92%)
Total	30 (100%)	50 (100%)

A presença de dor antes da cirurgia não determinou índice maior de complementação anestésica.

Gráfico 5.3 - Distribuições da frequência da necessidade de complementação anestésica nos grupos sem e com dor antes da consulta.

Complementação Anestésica (Insucesso cirúrgico)

E o consumo de medicação antes da consulta

Para avaliar se o consumo de medicação antes da consulta influenciou a necessidade de complementação anestésica (insucesso cirúrgico), foi construída a tabela 5.10. As frequências estão representadas no gráfico 5. 4, não apresentando diferença estatística ($\chi^2 = 0,341$; gl=1; p=0,559).

Tabela 5.10 - Distribuições de frequências e porcentagens da complementação anestésica e pacientes que consumiram medicação antes da consulta

Medicação	Complementação	
	Sim	Não
Consumiu	07 (23%)	09 (18%)
Não consumiu	23 (77%)	41 (52%)
Total	30 (100%)	50 (100%)

Gráfico 5.4 - Distribuições de frequências da necessidade de complementação anestésica nos grupos de pacientes que consumiram ou não medicação antes da consulta.

6. DISCUSSÃO

O gênero, a idade e o tipo do dente não apresentaram diferenças significativas em relação aos grupos com e sem lesão apical (**Tabelas 5.1,5.2,5.3**), dessa maneira, podemos afirmar que a amostra foi homogênea.

Em relação a distribuição de gêneros, um total de 42 mulheres (53%) e 38 homens (47%) participaram do estudo, com idade média de 33 anos. A média de idade (**Tabela 5.2**), de 33 anos, coincide com outros autores, que utilizaram pacientes com média de idade de 20 a 31 anos (Nusstein et al., 2002; Tortamano et al., 2009, Visconti et al., 2016). Nesses pacientes, geralmente, a dentina jovem possui canalículos dentinários amplos, e a resposta ao teste elétrico pulpar (TEP) é mais precisa e confiável do que na dentina esclerótica, que é encontrada em pacientes com mais idade. A dentina esclerótica/reparadora diminui a quantidade de tecido pulpar e conseqüentemente, determina menor resposta sensorial (Pashley et al., 1992; Byers et al., 2003).

A resposta sensorial desses dentes parece adequada para dentes jovens, pois a média basal, obtida com o TEP, nos dentes adjacentes sadios foi de 31,9 μ A, (**Tabela 5.6**), valor aproximado a 39 μ A, de McLean et al.(1993).

Neste estudo foram incluídos somente primeiros (62%) e segundos molares (38%) inferiores (**Tabela 5.3**), intencionalmente para empregar a técnica anestésica do Bloqueio do Nervo Alveolar Inferior. A perda precoce, em especial, dos primeiros molares, tendo a exodontia como única resolução clínica, parece estar associada a presença de fraturas, cáries extensas, tratamento endodôntico mal sucedido (Ng et al., 2008; Huuomomen et al.,2017, Rotstein, 2017), e suas conseqüências, além de outras iatrogênicas que inviabilizariam a reabilitação desse elemento.

Quanto ao uso de medicação antes da consulta, (**Tabelas 5.4a e 5.4b e Gráfico 5.1**), a maior parte dos incluídos nesse trabalho, 70% (28/40) do grupo com lesão e 90% (36/40) do grupo sem lesão, não utilizaram nenhum medicamento com finalidade de alívio da dor, porém, nos que apresentavam dente com lesão, 9 deles consumiram antibiótico, e 3 usaram medicação para aliviar a inflamação e dor.

O consumo de medicação antes da consulta, foi maior no grupo com lesão, 30%(12*/40), $p=0,02535$ (**Tabela 5.4b**). Parece razoável entendermos, que nesse

grupo a presença de processo infeccioso-inflamatório, instalado no periápice, ocasionou mais incomodo, o que resultou no consumo de medicação por conta própria, a dita automedicação, e portanto, na consulta, estariam sob o efeito desses medicamentos, que interferem na sensação de dor, por isso, não tiveram grau de dor que pudesse ser quantificada pela EVD (**Tabela 5.5**).

Na literatura, e na prática clínica, há a recomendação para que dentes condenados e com processo inflamatório-infecciosos crônicos, sejam extraídos afim de remover o foco da infecção (Rotstein, 2017; Bănică et al., 2018; Isik et al., 2018). Nenhuma medicação, irá resolver, em definitivo, essa condição, nem o antibiótico e muito menos o anti-inflamatório. Deixando o uso desses para situações restritas e de comprometimento sistêmico (Bănică et al., 2018).

A dor antes do atendimento não foi prevalente nessa amostra, (**Tabela 5.5**), em que 11 pacientes (14%) tinham dor antes da consulta, e 69 (86%), foram quantificados sem dor, o que coincide com o baixo consumo de medicamentos para seu alívio (**Tabelas 5.4a, 5.4b**). Esse achado, no entanto, contradiria o trabalho de Lacerda et al., 2004, onde a dor deveria ser o principal motivo pela procura por Serviços de Urgências Odontológicas. Porém, nossa amostragem é pequena para tirarmos conclusões elucidativas a respeito da condição sócio-econômica-cultural, uso de medicação e presença de dor.

A automedicação é de difícil controle, e inicialmente, não íamos incluir os que tinham consumido alguma medicação analgésica ou anti-inflamatória, porém, o número de pacientes foi inexpressivo e não influenciou na análise de dados.

A ansiedade é uma característica comum dos pacientes que sofrem com quadros dolorosos, e tem sido sugerido que tanto apreensão, como a sintomatologia no momento do pré e transoperatório, reduzem os limiares de dor, dificultando a obtenção da analgesia (Walton, Torabinejad, 1992; Virdee et al., 2015; Astramskaitė et al., 2016, Farhad et al., 2018). Como medida cautelar desta, antes de iniciar o procedimento, os indivíduos receberam orientações, sobre os efeitos e sensações que provavelmente experienciaria no transoperatório, para evitar que se confundisse pressão ou manipulação dos tecidos com a sensação dolorosa. O grau de ansiedade foi raro, porém dois pacientes não foram incluídos nesse estudo.

Estes critérios subjetivos relatados pelo paciente, como a sensação de adormecimento do lábio e língua, rotineiramente usado pelos clínicos e pesquisadores, nem sempre é sinônimo de sucesso no bloqueio (Cohen et al., 1993). apesar de alguns trabalhos o considerarem como critério para instalação do BNAI (Bigby et al., 2007; Matthews et al., 2009 Hussein et al., 2014; Kämmerer et al., 2018), inclusive podendo obter resultado falso negativo.

Nesse estudo, o sucesso da anestesia em tecido mole (lábio, língua e gengiva), foi de 100%, em ambos os grupos, lembrando que para o início do teste elétrico (TEP), é condicional que haja confirmação dessa anestesia, nossos resultados são condizentes com outros estudos (Cohen et al., 1993; Reisman et al., 1997; Bigby et al., 2007; Matthews et al., 2009; Tortamano et al., 2009, Visconti et al., 2016; Hussein et al., 2014; Kämmerer et al., 2018). Mostrando que o Nervo Bucal, ramo que inerva o tecido gengival vestibular, e o Nervo Lingual que inerva o tecido gengival lingual dos molares inferiores, estariam bloqueados e insensíveis a estímulos.

O tempo de 10 minutos, após a injeção de 1 tubete (1,8mL) do anestésico pela técnica pterigomandibular, foi suficiente, em ambos os grupos (todos pacientes (100%)), para que relatassem insensibilidade no lábio e língua, bem como, à punção com instrumento em tecido gengival. Com pouco volume (1 tubete), foi alcançado o BNAI, condizente com Dagher et al.(1997) e Nustein et al.(2002), onde maiores volumes de anestésico não garantem maior eficiência no bloqueio anestésico.

Para confirmar sucesso da anestesia pulpar, foram esperados pelo menos 10 minutos, se tivesse negatividade, aguardava-se mais 5 minutos (15 minutos total), seguindo as recomendações de que, um tempo maior de espera, melhoraria a difusão da base anestésica (Cohen, Hargreaves, 2011). Para confirmar a insensibilidade do dente adjacente, ao estímulo máximo elétrico máximo pelo TEP, este tempo máximo de 15 minutos, foi suficiente para a obtenção do sucesso da anestesia pulpar em 100% da amostra (**Tabela 5.7**). Essa espera melhorou o índice de sucesso da anestesia pulpar (AP).

A técnica anestésica (três posições) e o anestésico utilizado, a Mepivacaina, mostraram ser eficientes e adequados, pois promoveu anestesia pulpar e tecidual em todos os pacientes dessa amostra, tornando-os aptos para o início do procedimento cirúrgico. O uso da Mepivacaina mostrou-se eficaz no bloqueio do NAI, em processos inflamatórios (Haas, 2002; Visconti et al., 2016); e recentemente Nagendrababu et al., 2019, numa revisão, demonstrou a sua efetividade no BNAI para dentes pulpíticos.

Estando confirmados o bloqueio anestésico do nervo alveolar inferior em tecido mole (lábio, língua, tecido gengival) e anestesia pulpar (AP), iniciava-se o procedimento cirúrgico, e para este ser considerado sucesso cirúrgico, não poderia ter interrupções e relato de dor, através da aplicação da escala (EVD), durante o procedimento até a sua finalização.

Apesar de confirmada a anestesia pulpar (AP) e bloqueio em tecido mole, isso não impediu que houvesse relato de dor durante a exodontia (transoperatório). Pacientes do grupo sem lesão, 90% (36/40) não relataram dor durante o procedimento (sucesso cirúrgico), enquanto que do grupo com lesão, 35% (14/40) não relataram dor, estes conseguiram finalizar a exodontia só com o BNAI (**Tabela 5.8**). A presença de lesão apical, foi determinante para o sucesso na exodontia (cirúrgico). Existiu diferença significativa entre as distribuições das porcentagens dos grupos com e sem lesão apical ($p=0,000$) (**Tabela 5.8**).

Então, mais indivíduos do grupo com lesão apical, precisaram receber complementação ara terminar o procedimento cirúrgico, 26 (65%) dos pacientes necessitaram receber complementação infiltrativa, enquanto que, no grupo sem lesão apical apenas 10% dos pacientes necessitaram dessa complementação.

Como nossos resultados mostram que a experiência de dor antes do atendimento não foi prevalente, bem como o consumo de medicação antes da consulta, estas não pode ser correlacionada com a necessidade de complementação anestésica (**Tabela 5.9, 5.10, Gráfico 5.4**). A taxa de sucesso do BNAI para a finalização do procedimento (sucesso cirúrgico), não foi influenciada pelo consumo de medicação analgésica, anti-inflamatória e/ou antibiótico, antes da consulta.

O grupo de dentes com lesão apical, teve mais consumo de medicamento antes do atendimento (**Tabela 5.4a, Gráfico 5.4b**), e no entanto tiveram os piores índices de sucesso anestésico no procedimento de exodontia (sucesso cirúrgico), ao contrário do que trabalhos, com processos inflamatórios, pregonizam (Aggarwal et al., 2009, Li et al., 2012; Shirvaniet al.2017), que melhorariam a efetividade anestésica.

Os dados obtidos com o insucesso cirúrgico no grupo dentes com lesão apical, e conseqüentemente, com a necessidade de complementação anestésica por outra técnica diferente, parece condizente com trabalhos realizados em dentes pulpíticos, onde a confirmação do bloqueio anestésico do Nervo Alveolar Inferior não foi

suficiente para realizar a pulpectomia sem dor (Tortamano et al., 2009, Visconti et al., 2016, Farhad et al., 2018), sendo necessário outras técnicas de anestesia, para promover analgesia eficiente até a conclusão do procedimento terapêutico-clínico (Visconti et al., 2016).

Alguns estudos, mostraram que AINEs no pré-operatório, aumentam a taxa de sucesso na pulpectomia de dentes com pulpite irreversível (Li et al., 2012; Shirvani et al., 2017), talvez explicado por seu efeito na redução na ativação de nociceptores de dor e mediadores inflamatórios (Aggarwal et al., 2009).

Uma hipótese, para explicar a falha anestésica na extração simples de dentes com lesão apical (granuloma), seria o próprio processo infeccioso-inflamatório periapical, visto que, deste participam diversos mediadores inflamatórios, citocinas e neuropeptídeos. Estes atuam conjuntamente para aumentar a vasodilatação local, a permeabilidade vascular, e principalmente estimular os receptores de dor (nociceptores periféricos). Fibras nervosas estão localizadas estritamente próximas aos vasos sanguíneos (Kabashima et al., 2002), participando da angiogênese e suprimento da inflamação (Miki et al., 2015).

O granuloma, ou lesão apical, é histologicamente, um infiltrado inflamatório basicamente formado por macrófagos, linfócitos, leucócitos e neutrófilos (Ishimi et al., 1990; Safavi, Ressorando 1991; Wajant et al., 1998, Boyce et al., 2005; Jurisic et al., 2008, Omoregie et al., 2011; Jakovljevic et al., 2015; Berar et al., 2016,). Nesse tipo de lesão, há acúmulo de IL-1 α e IL-1 β (Martinez et al., 2007, Yang et al., 2018), sendo a IL-1 β predominante em lesões periapicais humanas (Miller et al., 1996). Parece haver correlação positiva entre os níveis de IL-1, IL-2, IL-6 e sintomas de dor (Shimauchi et al., 2001, Gazivoda et al., 2009), bem como da presença de substância P (Stashenko et al., 1994; Austah et al., 2016), de prostaglandinas (Offenbacher et al., 1993; Takayama et al., 1996, Båge et al., 2011; Shahriari et al., 2011) e do fator de necrose tumoral (TNF) (Safavi, Ressorando, 1991, Artese et al., 1991, Wajant 1998; Kabashima et al., 2002; Boyce et al., 2005; Pezelj-Ribaric et al., 2007; Jurisic et al., 2008 Shahriari et al., 2011), pois são indutores de hiperalgesia pela produção de IL-1 β e pela quimiotaxia de neutrófilos (Shimauchi et al., 2001, Verri et al., 2006, McAller et al., 2007, Gold, Flake, 2005).

A alteração na percepção dolorosa pode influenciar a ação anestésica, justamente, por hipóteses já evidenciadas para seu pior desempenho, como a variação de pH na região inflamada (Caviedes-Bucheli et al., 2007; Tortamano et al., 2009; Virdee et al., 2015; Visconti et

al., 2016; Farhad et al., 2018), ação dos mediadores inflamatórios (Byers et al., 2003; Cohen, Hargreaves, 2011), a inflamação propriamente dita e de seus componentes fisiopatológicos (Byers et al., 1990; Byers; Nahir 1999; Caviedes-Bucheli et al., 2008; Caviedes-Bucheli et al.; Omoregie et al., 2009; Aggarwal et al., 2010; Båge et al., 2011; Martinho et al., 2012; He et al., 2013; Berar et al., 2016; Martinho et al., 2017; Farhad et al., 2018, Bănică et al., 2018).

Além disso, os mediadores inflamatórios, ativam a liberação de neuropeptídeos e formam uma alça de retroalimentação positiva no processo inflamatório (Zhang et al., 2016). E níveis altos de prostaglandinas e histamina estão presentes na inflamação do periodonto e no granuloma (Hargreaves & Costello., 1990, Nair, 2004), estas sensibilizam as fibras C nociceptivas (Offenbacher et al., 1993; Torabinejad, 1994, Takayama et al., 1996, Silva et al., 2007, Krishnan, Davidovitch, 2006) do ligamento periodontal (LP), diminuindo o limiar de nocicepção e aumentando a excitabilidade da membrana, fenômeno referido como hiperalgesia (Kobayashi, Horinuki, 2017).

Como vimos, há muitos indícios de que a inflamação age em nervos sensoriais e canais iônicos possibilitando a indução da hiperexcitabilidade aferente e hiperalgesia (Gold, Flake, 2005). No procedimento cirúrgico, o movimento de luxação, assim como no teste de percussão quando aplicado ao dente, acaba por refletir no periodonto, indo estimular as fibras A δ e C, transmitindo sensações de dor (Liu et al., 2016). Provavelmente, essas fibras já superestimuladas pela inflamação, poderiam responder com mais intensidade.

A sensibilização do ligamento periodontal também é mediada pelas fibras A e C, que processam nocicepção, estímulos ligados a variações térmicas, químicas e dor (Byers, 1985, Tadokoro et al., 2002, Abd-Elmeguid, Yu, 2009a, 2009b, Cohen, Hargreaves 2011; Jain, Gupta, 2013; Liu et al., 2016).

Trabalhos mostraram que canais de sódio voltagem (TTX), estão aumentados em polpa de dentes com pulpite irreversível (Bender, 2000; Cohen, Hargreaves, 2007). Estes canais (TTX) parecem estar presentes nas fibras sensoriais do tipo A e C (Bender, 2000), e atuariam aumentando a excitabilidade das fibras C, o que resultaria na hiperalgesia (Byers et al., 1990; Bender, 2000; Modaresi et al., 2008). Um trabalho in vitro de Potocnik et al., (2006), mostrou que os anestésicos locais produziram completo desaparecimento do potencial de ação (PA) das fibras C, mas, não das fibras A. O que leva a supor que as fibras C, em nervos sensoriais, podem ser mais sensíveis aos anestésicos locais, que as fibras A, talvez, pelo seu menor diâmetro.

Parece-nos que a presença de neuropeptídeos, nos tecidos circundantes ao dente (periósteo) (Kimberly, Byers, 1988; Hill, Elde, 1991), no periápice e na própria lesão, estariam modificando a sensibilidade das fibras nervosas, o que modularia a neuroplasticidade local, fazendo com que o bloqueio anestésico, a distância, não seja tão efetivo, nesse sítio inflamado, que agora estaria neuroadaptado a essa condição, e como forma de defesa local.

A presença de infecção gera um pH ácido que interfere na dissociação anestésica, enquanto a inflamação pode induzir uma área primária de hiperestesia, que por sua vez aumenta a sensibilidade nociceptiva do paciente (Ueno et al., 2008). As prostaglandinas, constituem-se como principal mediador do processo inflamatório, e atuam também sensibilizando terminações nervosas e intensificando a dor (Hargreaves, Costello., 1990; Modaresi et al., 2008; Aggarwal et al., 2009; Farhad et al., 2018). Desta maneira, foi proposto que esse potencial de membrana alterado é demasiadamente reduzido para que os anestésicos locais apresentem qualquer efeito satisfatório (Byers et al., 1990; Farhad et al., 2018).

Desse modo, a presença de lesão apical nos leva a pensar que esse processo inflamatório age na sinalização, neuroplasticidade do periodonto, aumentando a sensibilidade local, mudando a comportamento nociceptivo dessa área inflamada, como se fosse um amplificador de dor. Sentir incomodo no procedimento cirúrgico, parece ser usual, mas a infiltração de Mepivacaína, devido ao seu pK_a próximo do pH local baixo, age melhor nos canais de sódio já sensibilizados pela inflamação (Haas, 2002; Visconti et al., 2016; Nagendrababu et al., 2019)

Alguns trabalhos chegaram a propor a substituição da técnica anestésica de bloqueio, para o uso único da técnica infiltrativa em tratamentos odontológicos (Foster et al., 2007; Aggarwal et al., 2009; Farhad et al., 2018), e para a extração de molares inferiores não vitais (Hussein et al., 2014; Kämmerer et al., 2018), porém de acordo com as evidências disponíveis, a substituição do BNA, I pela técnica infiltrativa, não pode ser recomendada rotineiramente, em casos cirúrgicos (Shabazfar et al., 2014; Venkat Narayanan et al., 2017). Esse trabalho está em conformidade com Dagher et al., 1997, Madan et al., 2002, pois optamos por usar na complementação anestésica, técnica diferente, da utilizada no BNAI, uma vez que, estava instalado, e não melhora o sucesso anestésico necessário na cirurgia de dentes com lesão.

É pertinente que o uso da técnica anestésica infiltrativa deva estar atrelado ao tipo de procedimento a ser realizado, a escolha do anestésico e ao sítio que será depositado. No caso, dos dentes com lesão apical (granuloma), parte da tábua óssea vestibular sofre reabsorção formando um defeito ósseo, que, geralmente é preenchido por epitélio juncional, margeando a raiz, sendo denominado de lesão “túnel” (Von Arx, Alsaeed, 2011). Essa condição associada ao processo inflamatório presente, favorecem a difusão e ação da Mepivacaína, uma vez, que sua latência e pK_A são propriedades relevantes para alcançar o suprimento sensitivo do dente. Sendo indicada, inclusive, quando o BNAI já está instalado, e o desconforto e dor ainda permanecem. Ao invés de reaplicar mais anestésico, aumentando seu volume, pela mesma técnica inicial, é interessante a mudança desta, utilizando outra, que deposite anestésico mais próximo da área a ser bloqueada (lesão), interrompendo o estímulo, e a exodontia pode ser finalizada.

Mais estudos a respeito das lesões periapicais, do uso de anestésicos locais e de técnicas de anestesia, devem ser incentivadas para esclarecer e contribuir com esse assunto.

7 CONCLUSÕES

Sobre a eficácia anestésica da Mepivacaína 2% com noradrenalina 1:100.000 na exodontia de molares inferiores com lesão e sem lesão apical, as seguintes conclusões podem ser tiradas:

O BNAI promoveu sucesso cirúrgico satisfatório em exodontias de dentes sem lesão apical com apenas 1 tubete anestésico.

O BNAI com 1 tubete anestésico não foi suficiente, na exodontia de molares inferiores com lesão apical, sendo mais frequente, a necessidade de complementação anestésica pela técnica infiltrativa vestibular.

REFERÊNCIAS

- Abbott PV. Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. *Endodontic Topics* 2004, Feb; 8 (1): 36–54. doi: 10.1111/j.1601-1546.2004.00098.x
- Abd-Elmeguid A, Yu DC. Dental pulp neurophysiology: part 1. Clinical and diagnostic implications. *J Can Dent Assoc.* 2009 Feb;75(1):55-9.
- Abd-Elmeguid A, Yu DC. Dental pulp neurophysiology: part 2. Current diagnostic tests to assess pulp vitality. *J Can Dent Assoc.* 2009 Mar;75(2):139-43.
- Aggarwal V, Jain A, Kabi D. Anesthetic efficacy of supplemental buccal and lingual infiltrations of articaine and lidocaine after an inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009 Jul;35(7):925-9. doi: 10.1016/j.joen.2009.04.012.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001 Mar;119(3):307-12.
- Amaral MA, Exodontia e a manutenção de um ambiente biologicamente seguro. 2005. 96p. [Dissertação] Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Enfermagem.
- Armada L, Marotta Pdos S, Pires FR, Siqueira JF Jr. Expression and Distribution of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B, Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand, and Osteoprotegerin in Periradicular Cysts. *J Endod.* 2015 Aug;41(8):1281-7. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.025.
- Artese L, Piattelli A, Quaranta M, Colasante A, Musani P. Immunoreactivity for interleukin 1-beta and tumor necrosis factor-alpha and ultrastructural features of monocytes/macrophages in periapical granulomas. *J Endod.* 1991 Oct;17(10):483-7.
- Astramskaitė I, Juodžbalys G. Scales used to rate adult patients' psycho-emotional status in tooth extraction procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jul;46(7):886-898. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.015
- Astramskaitė I, Poškevičius L, Juodžbalys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec;45(12):1630-1643. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.019.
- Austah ON, Ruparel NB, Henry MA, Fajardo RJ, Schmitz JE, Diogenes A. Capsaicin-sensitive Innervation Modulates the Development of Apical Periodontitis. *J Endod.* 2016 Oct;42(10):1496-502. doi:10.1016/j.joen.2016.06.009
- Awawdeh L, Lundy FT, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, Kennedy JG. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J.* 2002 Jan;35(1):30-6.

Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LT. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*. 2014 Jul;47(7):615-21. doi: 10.1111/iej.12196.

Badr N, Aps J. Efficacy of dental local anesthetics: A review. *J Dent Anesth Pain Med*. 2018 Dec;18(6):319-332. doi: 10.17245/jdapm.2018.18.6.319.

Båge T, Kats A, Lopez BS, Morgan G, Nilsson G, Burt I, Korotkova M, et al., Expression of prostaglandin E synthases in periodontitis immunolocalization and cellular regulation. *Am J Pathol*. 2011 Apr;178(4):1676-88

Bănică AC, Popescu SM, Mercuț V, Busuioc CJ, Gheorghe AG, Trașcă DM, et al., Histological and immunohistochemical study on the apical granuloma. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):811-817.

Barkhordar RA, Hussain MZ, Hayashi C. Detection of interleukin-1 beta in human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Mar;73(3):334-6..

Barthel CR, Zimmer S, Trope M. Relationship of radiologic and histologic signs of inflammation in human root-filled teeth. *J Endod*. 2004 Feb;30(2):75-9.

Beertsen W, McCulloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol 2000*. 1997 Feb;13:20-40.

Bender IB. Pupal Pain Diagnosis – A Review. *J Endod*. 2000 Mar, 26(3):175-9.

Berar AM, Bondor CI, Matroș L, Câmpian RS. Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2016, 57(2):419-25.

Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Mar, 99(3):361-6.

Bigby J, Reader AI, Nusstein J, Beck M. Anesthetic Efficacy of Lidocaine/Meperidine for Inferior Alveolar Nerve Blocks in Patients with Irreversible Pulpitis. *J Endod*. 2007 Jan;33(1):7-10.

Bowles WR, Withrow JC, Lepinski AM, Hargreaves KM. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2003 Apr, 29(4):265-7.

Boyce BF, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Xing L. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med*. 2005 Sep, 54(3):127-31

Bracks IV, Armada L, Gonçalves LS, Pires FR. Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts. *J Endod*. 2014 Jan;40(1):63-8. doi: 10.1016/j.joen.2013.09.037.

Bradley RM. *Essentials of Oral Physiology*, 1 Ed. Mosby, 1995, 259p.

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

Brunton, Lazo L, Keith J, Keith P. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11 ed, McGraw-Hill Professional, 2005, 2047p – cap 10, 14.

Byers MR, Närhi MV. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999, 10(1):4-39.

Byers MR, Suzuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microsc Res Tech*, 2003 Apr, 160(5):503-15.

Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod*, 1990 Feb, 16(2):78-84.

Byers MR. Sensory innervation of periodontal ligament of rat molars consists of unencapsulated Ruffini-like mechanoreceptors and free nerve endings. *J Comp Neurol.* 1985 Jan, 22;231(4):500-18

Campos AC, Gregori C. *Cirurgia buco-dento-alveolar*. 2ªEd. São Paulo. Savier; 2004

Catteral, WA; Mackie, K. Anestésicos locais. In: *As bases farmacológicas da terapêutica*. Goodman & Gilman . 10ª Ed, McGraw, 2006, 1825p, p331-346.

Caviedes-Bucheli J, Azuero-Holguin MM, Correa-Ortiz JA, Aguilar-Mora MV, Pedroza-Flores JD, Ulate E, et al., Effect of experimentally induced occlusal trauma on substance p expression in human dental pulp and periodontal ligament. *J Endod.* 2011 May, 37(5):627-30. doi:10.1016/j.joen.2011.02.013.

Caviedes-Bucheli J, Gomez-Sosa JF, Azuero-Holguin MM, Ormeño-Gomez M, Pinto-Pascual V, Munoz HR. Angiogenic mechanisms of human dental pulp and their relationship with substance P expression in response to occlusal trauma. *Int Endod J.* 2017 Apr, 50(4):339-51.

Caviedes-Bucheli J, Gutierrez-Guerra JE, Salazar F, Pichardo D, Moreno GC, Munoz HR. Substance P receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J.* 2007 Feb, 40(2):106-11.

Caviedes-Bucheli J, Moreno JO, Ardila-Pinto J, Del Toro-Carreño HR, Saltarín-Quintero H, Sierra-Tapias CL, et al., The effect of orthodontic forces on calcitonin gene-related peptide expression in human dental pulp. *J Endod.* 2011 Jul, 37(7):934-7. doi:10.1016/j.joen.2011.03.035.

Caviedes-Bucheli J, Moreno JO, Carreño CP, Delgado R, Garcia DJ, Solano J, et al., The effect of single-file reciprocating systems on Substance P and Calcitonin gene-related peptide expression in human periodontal ligament. *Int Endod J.* 2013 May, 46(5):419-26.

Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. *J Endod.* 2008 Jul, 34(7):773-88.

Caviedes-Bucheli J, Rojas P, Escalona M, Estrada A, Sandoval C, Rivero C, et al., The Effect of Different Vasoconstrictors and Local Anesthetic Solutions on Substance P Expression in Human Dental Pulp. *J Endod.* 2009 May, 35(5):631-3.

Chala S, Abouqal R, Abdallaoui F. Prevalence of apical periodontitis and factors associated with the periradicular status. *Acta Odontol Scand.* 2011 Nov, 69(6):355-9. doi: 10.3109/00016357.2011.568967.

Clark P, Lavielle P, Martínez H. Learning from pain scales: patient perspective. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1584-8.

Cohen HP, Cha BY, Spångberg LS. Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *J Endod.* 1993 Jul, 19(7):370-3.

Cohen S, Hargreaves KM. *Caminhos da polpa – 11ª Edição.* Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2011. 1144p

Colić M, Gazivoda D, Vucević D, Vasilijić S, Rudolf R, Lukić A. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol Immunol.* 2009 Nov, 47(1):101-13. doi: 10.1016/j.molimm.2009.01.011

Consolaro A, Ribeiro F. Periapicopatias: Etiopatogenia e interrelações dos aspectos clínicos, radiográficos e microscópicos e suas implicações terapêuticas. In: *Endodontia : Tratamento de canais radiculares.* 3 ed. São Paulo, Panamericana, 1998, 902p, p77-102

Cook O, Nusstein J, Drum M, Fowler S, Reader A, Draper J. Anesthetic Efficacy of a Combination of 4% Prilocaine/2% Lidocaine with Epinephrine for the Inferior Alveolar Nerve Block: A Prospective, Randomized, Double-blind Study. *J Endod.* 2018 May, 44(5): 683-88. doi: 10.1016/j.joen.2018.01.004

Cope AL, Francis N, Wood F, Chestnutt IG. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep, 27(9): 1-45, doi: 10.1002/14651858..

Dagher FB, Yared GM, Machtou P. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1997 Mar, 23(3):178-8.

Daubländer M, Müller R, Lipp MDW. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog.* 1997;44:132-41.

Delucia R, Oliveira-Filho RM, Planeta CS, Gallacci M, Avellar MCW. *Farmacologia integrada,* 3. Ed, Rio de Janeiro: Revinter, 2007. 701p.

Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg.* 1984 Jul;63(7):640-6.

Domingues AM, Rosa JE. *Lesões crônicas dento-alveolares,* 1. Ed, Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, 1986, 160p, p43-70.

Dreyer WP, van Heerden JD, de V Joubert JJ. The route of periodontal ligament injection of local anesthetic solution. *J Endod.* 1983 Nov;9(11):471-4.

El Karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts. *J Endod.* 2009 Jun;35(6):829-33. doi:10.1016/j.joen.2009.03.005.

Elbay ÜŞ, Elbay M, Kaya E, Yıldırım S. Effects of Two Different Anesthetic Solutions on Injection Pain, Efficacy, and Duration of Soft-Tissue Anesthesia with Inferior Alveolar Nerve Block for Primary Molars. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(6):456-63.

Estrela C, Epidemiology and therapy of apical periodontitis. In: Estrela C. *Endodontic Science*. 2nd ed. São Paulo: Artes Médicas; 2009. p.297-368.

Estrela C, Siqueira RG, Resende EV, Silva SA, Silva FAC. Influência da substância química, do cimento obturador, e do número de sessões na incidência de pericementite traumática. *ROBRAC*, 2006; 6(20): 9-13.

Farhad A, Razavian H, Shafiee M. Effect of intraosseous injection versus inferior alveolar nerve block as primary pulpal anaesthesia of mandibular posterior teeth with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* 2018 Aug;76(6):442-447. doi: 10.1080/00016357.2018.1428826.

Ferreira MBC. Anestésicos Locais In: Ferreira L, Ferreira BC. *Farmacologia clínica para dentista*. 2 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999 p 104-118.

Ferreira MBC. Anestésicos Locais. In: Ferreira L, Ferreira BC. *Farmacologia clínica para dentista*. 3a ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p.154-178.

Fleming MS, Luo W. The anatomy, function, and development of mammalian A β low-threshold mechanoreceptors. *Front Biol (Beijing)*. 2013 Aug 1;8(4). doi: 10.1007/s11515-013-1271-1.

Foster W, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of buccal and lingual infiltrations of lidocaine following an inferior alveolar nerve block in mandibular posterior teeth. *Anesth Prog.* 2007 Winter;54(4):163-9.

Francisconi CF, Vieira AE, Azevedo MCS, Tabanez AP, Fonseca AC, Trombone APF, et al. RANKL Triggers Treg-Mediated Immunoregulation in Inflammatory Osteolysis. *J Dent Res.* 2018 Jul;97(8):917-27. doi: 10.1177/002203451875930

Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *J Oral Pathol Med.* 2009 Aug, 38(7):605-11

Gold MS, Flake NM. Inflammation-mediated hyperexcitability of sensory neurons. *Neurosignals.* 2005;14(4):147-57. Review. doi: 10.1159/000087653

Graziani M. *Cirurgia bucomaxilofacial*. 8a Ed. Rio de Janeiro. Guanabara koogan, 1995. 618 p.

Gregori, C. Cirurgia odontológica para o clínico geral. São Paulo, Brasil: Sarvier, 1988, 218p.

Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc. 2002 Oct;68(9):546-51.

Hahn CL, Liewehr FR. Innate immune responses of the dental pulp to caries. J Endod. 2007 Jun;33(6):643-51.

Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. Clin Pharmacol Ther. 1990, 48:168-78.

Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994 Oct;78(4):503-10.

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

He W, Qu T, Yu Q, Wang Z, Lv H, Zhang J, et al., LPS induces IL-8 expression through TLR4, MyD88, NF-kappaB and MAPK pathways in human dental pulp stem cells. Int Endod J. 2013 Feb;46(2):128-36. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02096.x.

Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. Microbiol Rev. 1996;60(2):316-41.

Hersh EV, Giannakopoulos H. Beta-adrenergic blocking agents and dental vasoconstrictors. Dent Clin North Am. 2010 Oct;54(4):687-96.

Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. Cell Tissue Res. 1991 Jun;264(3):469-80.

Hirai K, Furusho H, Hirota K, Sasaki H. Activation of hypoxia-inducible factor 1 attenuates periapical inflammation and bone loss. Int J Oral Sci. 2018 Apr 13;10(2):12. doi: 10.1038/s41368-018-0015-0.

Horinuki E, Shinoda M, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M. Orthodontic Force Facilitates Cortical Responses to Periodontal Stimulation. J Dent Res. 2015 Aug;94(8):1158-66. doi:10.1177/0022034515586543.

Hussein R, Muhammad D, Omar O. Comparison between infiltration and inferior alveolar nerve block anesthesia in extraction of non-vital mandibular posterior teeth (prospective clinical study. Zanco J Med Sci, 2014 Out, 18 (3):822-825 <https://doi.org/10.15218/zjms.2014.0040>

Huumonen S, Suominen AL, Vehkalahti MM. Prevalence of apical periodontitis in root filled teeth: findings from a nationwide survey in Finland. Int Endod J. 2017 Mar, 50(3):229-236.

Ikedo T, Nakano M, Bando E, Suzuki A. The effect of light premature occlusal contact on tooth pain threshold in humans. *J Oral Rehabil*. 1998 Aug, 25(8):589-95.

Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990 Nov 15;145(10):3297-303.

Isik BK, Gürses G, Menziletoglu D, Acutely infected teeth: to extract or not to extract? *Brazilian Oral Research*. 2018 Dec, 32(0). doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0124

Jain N, Gupta A, N M. An insight into neurophysiology of pulpal pain: facts and hypotheses. *Korean J Pain*. 2013 Oct, 26(4):347-55. doi: 10.3344/kjp.2013.26.4.347.

Jakovljevic A, Knezevic A, Karalic D, Soldatovic I, Popovic B, Milasin J, et al., Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings. *Aust Endod J*. 2015 Aug, 41(2):72-7. doi: 10.1111/aej.12072

Jeske AH. Local Anesthetics: special considerations in Endodontics. *J Tenn Dent Assoc*. 2003; 83(2):14-8.

Junqueira , LCU, *Histologia básica – 11ed -Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008*

Jurisc V, Terzic T, Colic S, Jurisc M. The concentration of TNF-alpha correlate with number of inflammatory cells and degree of vascularization in radicular cysts. *Oral Dis*. 2008 Oct, 14(7):600-5. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01426.x

Kabashima H1, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med*. 2002 Mar, 31(3):175-80.

Kämmerer PW, Adubae A, Buttchereit I, Thiem DGE, Daubländer M, Frerich B. Prospective clinical study comparing intraligamentary anesthesia and inferior alveolar nerve block for extraction of posterior mandibular teeth. *Clin Oral Investig*. 2018 Apr, 22(3):1469-1475.

Kämmerer PW, Palarie V, Daublender M, Bicer C, Shabazfar N, Brullmann D, Al-Nawas B. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012, 113(4):495–499.

Kaufman E, Weinstein P, Milgrom P. Difficulties in achieving local anesthesia. *J Am Dent Assoc*. 1984 Feb, 108(2):205-8.

Kennedy S, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. The significance of needle deflection in success of the inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2003 Oct, 29(10):630-3.

Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. *J Endod*. 1990 Feb;16(2):48-53.

Kimberly CL, Byers MR. Inflammation of rat molar pulp and periodontium causes increased calcitonin gene-related peptide and axonal sprouting. *Anat Rec*. 1988 Nov;222(3):289-300.

Kobayashi M, Horinuki E. Neural mechanisms of nociception during orthodontic treatment. *J Oral Sci*. 2017;59(2):167-171. doi: 10.2334/josnusd.16-0847.

Kohara H, Tajima S, Yamamoto M, Tabata Y. Angiogenesis induced by controlled release of neuropeptide substance P. *Biomaterials*. 2010 Nov;31(33):8617-25. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.079

Koivisto T, Bowles WR, Rohrer M. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9,723 cases. *J Endod*. 2012 Jun;38(6):729-32. doi: 10.1016/j.joen.2012.02.028

Kopp W, Schwarting R. Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages, and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. *J Endod*. 1989 Feb;15(2):72-5.

Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Apr;129(4):469.e1-32.

Kurien RS, Goswami M, Singh S. Comparative evaluation of anesthetic efficacy of warm, buffered and conventional 2% lignocaine for the success of inferior alveolar nerve block (IANB) in mandibular primary molars: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018 Spring;12(2):102-109. doi: 10.15171/joddd.2018.016

Lacerda JT, Simionato EM, Peres KG, Peres MA, Traebert J, Marcenes W. Dor de origem dental como motivo de consulta odontológica em uma população. *Rev Saúde Pública*, 2004 Jun, 38(3): 453-8

Leonardo MR. Reparo apical e periapical Pós Tratamento Endodôntico: Proservação. In: Leonardo MR, Leal JM. *Endodontia: tratamento de canais radiculares*. 4ª ed. São Paulo: Panamericana, 2004

Li C, Yang X, Ma X, Li L, Shi Z. Preoperative oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the success of the inferior alveolar nerve block in irreversible pulpitis treatment: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Quintessence Int*. 2012 Mar;43(3):209-19.

Liapatas S, Nakou M, Rontogianni D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *Int Endod J*. 2003 Jul, 36(7):464-71.

Lima JRS. *Atlas colorido de anestesia em Odontologia. Fundamentos e técnicas*. São Paulo: Editora Santos; 2 Ed., 2004. p. 37-94.

Lindhe, J. *Tratado de periodontia clínica e Implantodontia oral*. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p263-266.

Lindhe, J. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 1048p, p26-46

Liu R, Gu X, Zhang J, Yu L, Chen W, Wang K, Svensson P. Assessment of periodontal mechano-nociceptive function in healthy Chinese individuals. *Arch Oral Biol.* 2016 Nov;71:104-109.

Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and Periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004 Jan 1;15(2):82-98.

Madan GA, Madan SG, Madan AD. Failure of inferior alveolar nerve block: exploring the alternatives. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jul;133(7):843-6.

Madeira MC, Anatomia da face – bases anatomofuncionais para a pratica odontológica, 8ed, 2012, ed Sarvier, 264p

Malamed SF. Manual de anestesia local. Rio de Janeiro : Elsevier; 2013, 428p

Martinez, Z. R. A., Naruishi, K., Yamashiro, K., Myokai, F., Yamada, T., Matsuura, K., Takashiba, S.. Gene Profiles during Root Canal Treatment in Experimental Rat periapical Lesions. *Journal of Endodontics.* 2007 Aug, 33(8), 936-943.

Martinho FC, Chiesa WM, Leite FR, Cirelli JA, Gomes BP. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content. *J Endod.* 2012 Jun;38(6):740-5.

Martinho FC, de Rabello DGD, Ferreira LL, Nascimento GG. Participation of endotoxin in root canal infections: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Dent.* 2017 Jul-Sep;11(3):398-406. doi: 10.4103/ejd.ejd_84_17.

Matijević M, Uzarević Z, Gvozdić V, Mikelić VM, Leović D, Macan. The influence of surgical experience, type of instructions given to patients and patient sex on postoperative pain intensity following lower wisdom tooth surgery. *Acta Clin Croat.* 2013 Mar;52(1):23-8.

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. *J Endod.* 2009 Mar;35(3):343-6.

McAleer JP, Zammit DJ, Lefrançois L, Rossi RJ, Vella AT. The lipopolysaccharide adjuvant effect on T cells relies on nonoverlapping contributions from the MyD88 pathway and CD11c+ cells. *J Immunol.* 2007 Nov;179(10):6524-35

McLean C, Reader A, Beck M, Meryers WJ. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1993 Mar;19(3):146-50

Medeiros LADM, Tavares LR, Silva EN, et al., Perfil das exodontias realizadas na clínica de cirurgia do curso de odontologia das Faculdades Integradas de Patos. *Revista COOPEX Fip.* Paraíba, 2012.

Meechan JG. How to overcome failed local anaesthesia. *Br Dent J.* 1999 Jan 9;186(1):15-20.

Meechan JG. Why does local anaesthesia not work everytime? *Dent Update*. 2005 Mar;32(2):66-8, 70-2.

Mehrazarin S, Alshaikh A, Kang MK. Molecular Mechanisms of Apical Periodontitis: Emerging Role of Epigenetic Regulators. *Dent Clin North Am*. 2017 Jan;61(1):17-35. doi: 10.1016/j.cden.2016.08.003.

Mengel MK, Jyväskylä E, Kniffki KD. Identification and characterization of afferent periodontal A delta fibres in the cat. *J Physiol*. 1993;464:393-405.

Miki K, Honma S, Ebara S, Kumamoto K, Murakami S, Wakisaka S. Changes in the Distribution of Periodontal Nerve Fibers during Dentition Transition in the Cat. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0129826. doi: 10.1371/journal.pone.0129826.

Miller GA, DeMayo T, Hutter JW. Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod*. 1996 Jul;22(7):346-50).

Modaresi J, Dianat O, Soluti A. Effect of pulp inflammation on nerve impulse quality with or without anesthesia. *J Endod*. 2008 Apr;34(4):438-41. doi: 10.1016/j.joen.2008.01.014. Epub 2008 Mar 4.

Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent Clin North Am*. 2010 Oct;54(4):587-99. doi: 10.1016/j.cden.2010.06.015.

Moreno GG, Guardia J, Cutando A, Guirado JLC. Pharmacological interactions of vasoconstrictors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan;14(1):20-27.

Murakami M, Horibe H, Iohara K, Hayashi Y, Osako Y, Takei Y, et al., The use of granulocyte-colony stimulating factor induced mobilization for isolation of dental pulp stem cells with high regenerative potential. *Biomaterials*. 2013 Dec;34(36):9036-47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.011.

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

Nagendrababu V, Pulikkotil SJ, Suresh A, Veetil SK, Bhatia S, Setzer FC. Efficacy of local anaesthetic solutions on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Endod J*. 2019 Jan 14. doi:10.1111/iej.13072.

Nair PN, Sjögren U, Krey G, Kahnberg KE, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod*. 1990 Dec;16(12):580-8.

Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004 Nov 1;15(6):348-81.

Ng Y-L, Mann V, Gulabivala K. Outcome of secondary root canal treatment: a systematic review of the literature. *Int Endod J*. 2008 Dec;41(12):1026-46.

- Nusstein J, Reader A, Beck FM. Anesthetic efficacy of different volumes of lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks. *Gen Dent*. 2002 Jul-Aug;50(4):372-5; quiz 376-7.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*. 1993 May;64(5Suppl):432-44.
- Omoriegie FO, Ojo MA, Saheeb B, Odukoya O. Periapical granuloma associated with extracted teeth. *Niger J Clin Pract*. 2011 Jul-Sep, 14(3):293-6.
- Omoriegie OF, Saheeb BD, Odukoya O, Ojo MA. A clinicopathologic correlation in the diagnosis of periradicular lesions of extracted teeth. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jul, 67(7):1387-91
- Oulis CJ, Vadiakas GP, Vasilopoulou A. The effectiveness of mandibular infiltration compared to mandibular block anesthesia in treating primary molars in children. *Pediatr Dent*. 1996 Jul-Aug;18(4):301-5.
- Parirokh M, Satvati SA, Sharifi R, Rekabi AR, Gorjestani H, Nakhaee N, et al., Efficacy of combining a buccal infiltration with an inferior alveolar nerve block for mandibular molars with irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Mar;109(3):468-73.
- Pashley DH, Horner JA, Brewer PD. Interactions of conditioners on the dentin surface. *Oper Dent*. 1992;Suppl 5:137-50.
- Peterson LP, Ellis ER, Tucker MR, Hupp JR *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 6ª Ed. Elsevier, Elsevier, 2015.
- Pezelj-Ribarić S, Magasić K, Prpić J, Miletić I, Karlović Z. Tumor necrosis factor-alpha in peripical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2007, Article ID 69416, 4 pages, doi:10.1155/2007/69416
- Piattelli A, Traini T. Diagnosis and managing pulpitis: reversible or irreversible? *Pract Proced Anesthet Dent*. 2007 May, 19(4):254-6.
- Potocnik I, Tomsic M, Sketelj J, Bajrovic FF. Articaine is more effective than lidocaine or mepivacaine in rat sensory nerve conduction block in vitro. *J Dent Res*. 2006 Feb, 85(2):162-6.
- Ramachandran Nair PN, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Jan, 81(1):93-102.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Rang & Dale *Pharmacology* – 6th Ed. 2008, Elsevier Editora Ltda.
- Ranjan R, Santhosh Kumar SN, Singh M . Comparison of efficacy of 0.75% ropivacaine and 2% lidocaine with 1:200,000 adrenaline in pain control in extraction of mandibular posterior teeth: A double-blind study. *Indian J Dent Res*. 2018 Sep-Oct, 29(5):611-615. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_150_17

Regezi JÁ, Sciubba JJ. *Patologia Bucal:Correlações clinicopatológicas*.3ed.Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2000. 480p, p260-2.

Roças IN, Siqueira FJ JR, Debelian GJ. Analysis of symptomatic and asymptomatic primary root canal infections in adult Norwegian patients, *J End.* 2011 Sep, 37(9): 1206-12

Rotstein I. Interaction between endodontics and periodontics. *Periodontol* 2000. 2017 Jun, 74(1):11-39. doi: 10.1111/prd.12188.

Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 1991 Jan;17(1):12-4.

Saraf PA, Kamat S, Puranik RS, Puranik S, Saraf SP, Singh BP. Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in differentiating periapical lesions. *J Conserv Dent.* 2014 Mar;17(2):164-8. doi: 10.4103/0972-0707.128061.

Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand.* 2001 Jun;59(3):167-73..

Shabazfar N, Daubländer M, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Periodontal intraligament injection as alternative to inferior alveolar nerve block--meta-analysis of the literature from 1979 to 2012. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):351-8. doi: 10.1007/s00784-013-1113-1..

Shahriari S, Rezaei A, Jalalzadeh SM, Mani K, Zamani A. Effect of Ibuprofen on IL-1 β , TNF- α and PGE2 levels in periapical exudates: a double blinded clinical trial. *Iran J Immunol.* 2011 Sep, 8(3):176-82. doi: IJlv8i3A5.

Shear, M. *Cistos da região bucomaxilofacial: Diagnóstico e tratamento*. 3 ed. São Paulo: Santos, 1999. p.276.

Shimauchi H, Takayama S, Narikawa-Kiji M, Shimabukuro Y, Okada H. Production of interleukin-8 and nitric oxide in human periapical lesions. *J Endod.* 2001 Dec, 27(12):749-52

Shirvani A, Shamszadeh S, Eghbal MJ, Marvasti LA, Asgary S. Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2017 Jan;21(1):43-52. doi: 10.1007/s00784-016-1974-1.

Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQJ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007 Apr, 86(4):306-19

Siqueira JF Jr, Rôças IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Braz Dent J.* 2007;18(4):267-80.

Siqueira JF Jr. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Sep;94(3):281-93

Stashenko P, Wang CY, Tani-Ishii N, Yu SM. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Oct;78(4):494-502.

Stashenko P. Interrelationship of dental pulp and apical periodontitis. In: Hargreaves KM, Goodis HE, eds. *Seltzer and Bender's dental pulp*. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc, 2002:389-409.

Su N, Liu Y, Yang X, Shi Z, Huang Y. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Dent J*. 2014 Apr;64(2):96-107. doi: 10.1111/idj.12087.

Tadokoro O, Maeda T, Heyeraas KJ, Vandevaska-Radunovic V, Kozawa Y, Hals Kvinnsland I. Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats: an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immune electron-microscopic investigation. *J Periodontal Res*. 2002 Dec;37(6):456-63.

Tagger M, Massler M. Periapical tissue reactions after pulp exposure in rat molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975 Feb, 39(2):304-17.

Taintor JF, Biesterfeld RC. Reliable local anesthesia in emergency treatment. *J Tenn Dent Assoc*. 1989 Apr, 69(2):18-21.

Taiseer Hussain Al-Khateeb, Pain Experience After Simple Tooth Extraction; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 May, 66:911-917

Takayama S1, Miki Y, Shimauchi H, Okada H. Relationship between prostaglandin E2 concentrations in periapical exudates from root canals and clinical findings of periapical periodontitis. *J Endod*. 1996 Dec;22(12):677-80.

Tani-Ishii N, Wang CY, Tanner A, Stashenko P. Changes in root canal microbiota during the development of rat periapical lesions. *Oral Microbiol Immunol*. 1994 Jun;9(3):129-35.

Tófoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*. 2003;50(4):164-8.

Torabinejad M, Cotti E, Jung T. Concentration of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions. *J Endodon*. 1992 May, 18: 205-8. 6)

Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Oct;78(4):511-21

Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A compararions of the Anesthetic Efficacy of Articaine and Lidocaine in Patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2009 Feb, 35(2):165-8.

Tortamano, IP, Aspectos epidemiológicos e sóciodemográficos do Setor de Urgência da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. *RPG Revista Pós Graduação Out-Dez*, 13(4):299-306.

Ueno T, Tsuchiya H, Mizogami M, Takakura K. Local anesthetic failure associated with inflammation: verification of the acidosis mechanism and the hypothetic

participation of inflammatory peroxynitrite. *J Inflamm Res.* 2008;1:41-8. Epub 2008 Nov 13.

Ueno T, Tsuchiya H, Mizogami M, Takakura K. Local anesthetic failure associated with inflammation: verification of the acidosis mechanism and the hypothetic participation of inflammatory peroxynitrite. *J Inflamm Res.* 2008;1:41-8. Epub 2008 Nov 13.

Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jul;16(3):379-414.

Venkat Narayanan J, Gurram P, Krishnan R, Muthusubramanian V, Sadesh Kannan V. Infiltrative local anesthesia with articaine is equally as effective as inferior alveolar nerve block with lidocaine for the removal of erupted molars. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Sep;21(3):295-299. doi: 10.1007

Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drugdevelopment? *Pharmacol Ther.* 2006 Oct;112(1):116-38. Epub 2006 May 30..

Virdee SS, Seymour D, Bhakta S. Effective anaesthesia of the acutely inflamed pulp: part 1. The acutely inflamed pulp. *Br Dent J.* 2015 Oct 23;219(8):385-90.

Visconti RP, Tortamano IP, Buscariolo IA.- Comparison of the Anesthetic Efficacy of Mepivacaine and Lidocaine in Patients with Irreversible Pulpitis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2016 Sep;42(9):1314-9

Volpato MC, Ranali J, Volpato ED. Anestesia Local In: Volpato ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia : procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica.* São Paulo: Artes Médicas; 1998. p. 35-46.

von Arx T, Alsaeed M. The use of regenerative techniques in apical surgery: A literature review. *Saudi Dent J.* 2011 Jul, 23(3):113-27.

Wajant H, Pfeffer K, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factors in 1998. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998 Sep-Dec;9(3-4):297-302.

Walton RE, Torabinejad M. Managing local anesthesia problems in the endodontic patient. *J Am Dent Assoc.* 1992 May;123(5):97-102.

Wang CY, Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in humanperiapical lesions. *J Endod.* 1993 Mar;19(3):107-11.

Wang CY, Stashenko P. The role of interleukin-1 alpha in the pathogenesis of periapical bone destruction in a rat model system. *Oral Microbiol Immunol.* 1993 Feb;8(1):50-6.

Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, ed. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2011

Yagiela JA. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth Prog.* 1995;42(3-4):116-20.

Yamasaki M1, Kumazawa M, Kohsaka T, Nakamura H, Kameyama Y. Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *J Endod.* 1994 Jan;20(1):13-7.

Yang NY, Zhou Y, Zhao HY, Liu XY, Sun Z, Shang JJ. Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. *BMC Oral Health.* 2018 Jul 16;18(1):124. doi:10.1186/s12903-018-0586-3

Zhang R, Cooper PR, Smith G, Nör JE, Smith AJ. Angiogenic activity of dentinmatrix components. *J Endod.* 2011 Jan;37(1):26-30. doi:10.1016/j.joen.2010.08.042.

Zhang J, Huang X, Lu B, Zhang C, Cai Z. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clin Oral Investig.* 2016 Sep;20(7):1617-24. doi: 10.1007/s00784-015-1646-6

APÊNDICE A

Para interpretação da tabela com os dados obtidos durante a pesquisa clínica, consideramos que GÊNERO: 0 = feminino , 1 = masculino ; DENTE : 1= primeiro molar, 2 = segundo molar; LESÃO APICAL : 0= sem lesão, 1= com lesão; DOR 1 (Escala Verbal de Dor) 0= sem dor, 1 = dor leve, 2= dor moderada, 3= dor intensa; DOR 2 : 0= sem dor (EVD 0 e 1), 1 = com dor (EVD 2 e 3); MEDICAÇÃO: 0 = não utilizou medicação; 1= uso de antibiótico ou antibiótico associado a anti-inflamatório ou analgésico; 2= uso de anti-inflamatório e/ou analgésico; COMPLEMENTAÇÃO: 0 = não necessária, 1= foi necessária; Os demais valores, são referentes ao realizar o TEP nos dentes, onde CL = canino contra lateral; e os adjacentes : 1PM = primeiro pré molar ; 2PM = segundo pré molar; 1M = primeiro molar; 2M = segundo molar. X = dente a ser extraído; A = dente ausente; ENDO = dente com tratamento endodôntico; SUCESSO (anestésico do BNAI) : 0 = sim , 1 = não

PACIENTE	IDADE	GÊNERO	DENTE	LESÃO APICAL	DOR 1	DOR 2	MEDICAÇÃO	COMPLEMENTAÇÃO?	CL 0	1P M0	2P M0	1 M 0	2M 0	1PM10 min	2PM10 min	1M10 min	2M10 min	SUCES SO?	1PM15 min	2PM15 min	1M15 min	2M15 min	SUCES SO?
1	31	1	1	1	0	0	0	1	24	A	29	X	33	A	80	X	62	0	-	-	-	-	-
2	65	1	2	0	1	0	0	0	41	35	24	A	A	80	80	A	A	0	-	-	-	-	-
3	38	1	2	1	3	1	1	1	35	A	33	59	X	A	56	18	X	0	-	-	-	-	-
4	33	1	1	1	1	0	1	1	25	26	34	X	31	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
5	42	0	2	1	1	0	0	0	36	18	34	5	X	29	54	80	X	0	-	-	-	-	-
6	35	1	1	1	0	0	0	0	32	29	40	X	E	80	80	X	E	0	-	-	-	-	-
7	18	0	1	1	0	0	0	1	45	35	35	X	21	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-

8	18	0	1	1	1	0	0	1	38	36	47	X	65	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
9	28	1	1	1	1	0	0	0	51	38	39	X	2	53	80	X	51	0	-	-	-	-	-
10	18	0	1	1	0	0	0	1	18	31	39	X	24	67	55	X	41	1	80	76	X	80	SIM
11	22	0	2	1	3	1	0	1	26	19	33	38	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
12	23	1	2	0	2	1	2	0	35	27	37	29	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
13	31	1	2	0	0	0	0	0	35	35	19	43	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
14	29	0	1	1	1	0	2	0	17	43	A	X	27	35	A	X	14	1	80	A	X	80	SIM
15	30	0	1	1	0	0	1	1	42	44	54	X	21	54	80	X	80	0	-	-	-	-	-
16	52	1	1	1	0	0	0	1	51	A	48	X	52	A	26	X	80	0	-	-	-	-	-
17	23	0	1	1	1	0	0	1	31	24	33	X	33	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
18	24	1	2	1	1	0	0	1	35	42	41	45	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
19	44	1	2	1	1	0	0	0	43	27	29	27	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
20	44	1	2	1	1	0	0	0	43	27	29	27	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
21	32	0	2	0	2	1	0	0	23	22	25	31	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
22	21	1	1	1	0	0	1	1	38	37	46	X	36	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
23	35	0	1	0	2	1	0	0	9	30	20	X	28	38	40	X	80	1	80	80	X		SIM
24	43	0	1	1	1	0	0	0	24	A	A	X	30	A	A	X	80	0	-	-	-	-	-
25	30	1	1	0	0	0	0	0	39	46	47	X	A	80	80	X	A	0	-	-	-	-	-
26	35	1	1	0	0	0	0	0	15	A	41	X	39	A	25	X	32	1	A	80	X	80	SIM
27	40	0	1	1	0	0	0	1	21	36	A	X	25	29	A	X	65	1	60	A	X	80	SIM

28	31	0	2	1	1	0	0	1	20	34	A	26	X	34	A	34	X	1	80	A	80	X	SIM
29	53	0	1	0	0	0	0	0	9	24	42	X	22	50	80	X	80	1			X		SIM
30	47	0	2	1	1	0	1	0	49	25	19	A	X	80	80	A	X	0	-	-	-	-	-
31	47	0	2	1	1	0	1	0	49	20	A	20	X	80	A	80	X	0	-	-	-	-	-
32	47	0	2	1	2	1	0	1	26	14	A	A	X	80	A	A	X	0	-	-	-	-	-
33	31	1	1	0	3	1	2	1	44	14	42	X	25	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
34	23	0	1	1	0	0	1	0	55	31	28	X	A	57	35	X	A	1	80	80	X	A	SIM
35	23	0	2	1	0	0	1	0	55	31	28	A	X	57	35	A	X	1	80	80	A	X	SIM
36	59	1	1	1	1	0	0	0	30	32	19	X	43	39	34	X	80	0	-	-	-	-	-
37	61	1	2	1	2	1	1	1	27	37	28	27	X	28	27	25	X	1	80	80	80	X	SIM
38	19	1	1	0	0	0	0	0	32	24	ENDO	X	38	38	ENDO	X	50	1	80	ENDO	X	80	SIM
39	21	0	1	1	0	0	0	1	22	32	39	X	42	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
40	23	0	1	1	0	0	1	0	55	31	28	X	ENDO	57	35	X	ENDO	0	-	-	-	-	-
41	23	0	2	1	0	0	1	0	55	31	28	A	X	57	35	A	X	0	-	-	-	-	-
42	59	1	1	0	1	0	0	0	30	32	18	x	23	39	34	X	80	0	-	-	-	-	-
43	19	1	1	0	0	0	0	0	32	24	ENDO	X	38	38	ENDO	X	50	1	80	ENDO	X	80	SIM
44	48	0	2	0	0	0	0	1	16	20	A	16	X	80	A	80	X	0	-	-	-	-	-
45	18	1	1	0	1	0	0	0	32	33	48	X	22	45	57	X	80	0	-	-	-	-	-
46	21	0	1	1	3	1	0	1	31	47	53	36	X	80	72	45	X	0	-	-	-	-	-
47	22	0	1	0	1	0	1	0	28	44	45	X	59	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-

48	21	1	1	1	0	0	0	1	33	41	42	X	28	71	80	X	80	0	-	-	-	-	-
49	18	1	1	1	1	0	0	1	44	29	48	X	A	80	80	X	A	0	-	-	-	-	-
50	60	1	2	0	1	0	0	0	13	19	A	A	X	80	A	A	X	0	-	-	-	-	-
51	54	1	1	1	1	0	0	1	14	28	A	X	ENDO	44	A	X	ENDO	1	80	A	X	ENDO	SIM
52	54	1	2	1	1	0	0	1	14	28	A	X	A	44	A	X	A	1	80	A	X	A	SIM
53	60	0	1	0	1	0	0	0	25	26	ENDO	X	22	52	ENDO	X	42	1	80	ENDO	X	80	SIM
54	28	1	1	1	1	0	0	1	32	21	32	X	45	28	35	X	35	1	39	69	X	80	SIM
55	36	0	1	1	1	0	0	1	24	17	31	X	30	51	34	X	49	1	80	-	X	-	SIM
56	35	0	1	1	0	0	0	1	27	22	12	X	20	26	30	X	23	1	80	80	X	55	SIM
57	53	0	1	0	1	0	0	0	23	20	24	X	33	60	80	X	80	0	-	-	-	-	-
58	26	1	2	0	1	0	0	0	33	30	38	21	X	40	44	58	X	1	80	80	80	X	SIM
59	38	1	1	0	1	0	0	0	27	27	28	X	45	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
60	31	0	1	0	0	0	0	0	35	28	32	X	ENDO	38	38	X	ENDO	1	80	80	X	ENDO	SIM
61	18	0	2	1	1	0	0	1	30	28	40	1	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
62	30	0	1	0	1	0	0	0	25	18	30	X	28	38	65	X	80	0	-	-	-	-	-
63	56	1	1	0	1	0	0	0	14	12	20	X	14	56	80	X	80	0	-	-	-	-	-
64	21	0	2	0	0	0	0	0	39	A	A	37	x	A	A	80	x	0	-	-	-	-	-
65	35	1	1	0	0	0	0	0	29	A	ENDO	x	36	A	ENDO	x	80	0	-	-	-	-	-
66	33	0	1	0	2	1	1	1	29	ENDO	51	x	A	ENDO	80	x	A	0	-	-	-	-	-
67	18	1	1	0	2	1	0	0	40	30	38	x	A	80	80	x	A	0	-	-	-	-	-

68	18	1	1	0	0	0	0	0	38	35	32	x	44	80	80	x	80	0	-	-	-	-	-
69	22	1	2	0	1	0	0	0	52	A	A	55	X	A	A	80	X	0	-	-	-	-	-
70	34	1	1	0	0	0	0	0	34	10	14	X	A	80	80	X	A	0	-	-	-	-	-
71	25	1	2	0	0	0	0	0	42	23	25	44	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
72	21	0	1	0	0	0	0	0	44	52	A	X	A	80	A	X	A	0	-	-	-	-	-
73	21	0	1	0	0	0	0	0	35	A	18	X	22	A	80	x	80	0	-	-	-	-	-
74	26	0	2	0	0	0	0	0	27	EN DO	EN DO	31	X	ENDO	ENDO	80	X	0	-	-	-	-	-
75	18	0	2	0	0	0	0	0	34	A	EN DO	28	X	A	ENDO	80	X	0	-	-	-	-	-
76	28	0	2	0	1	0	0	0	25	15	15	17	X	80	80	80	X	0	-	-	-	-	-
77	48	0	2	0	0	0	0	0	26	21	A	22	X	21	A	80	X	0	-	-	-	-	-
78	23	1	1	0	0	0	0	0	41	A	39	X	EN DO	A	80	X	ENDO	0	-	-	-	-	-
79	35	0	1	0	1	0	0	0	49	52	47	X	62	80	80	X	80	0	-	-	-	-	-
80	44	0	2	0	1	0	0	1	26	25	36	29	X	16	39	39	X	1	80	80	-	-	SIM

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do bloqueio anestésico em pacientes submetidos a exodontias simples

Pesquisador: Inês Aparecida Buscariolo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38766414.9.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 981.068

Data da Relatoria: 11/03/2015

Apresentação do Projeto:

A pesquisa pretende avaliar o efeito do bloqueio anestésico local em 180 participantes com necessidade de exodontias utilizando um dispositivo elétrico avaliando respostas pulares de sensibilidade e por pressão de instrumento cirúrgico em tecidos moles da região envolvida no bloqueio anestésico.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar de forma subjetiva e objetiva se o bloqueio anestésico local foi instalado no trans-operatório de forma adequada a analgesia para procedimentos de exodontias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram revistos e estão adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está adequada sob o ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE, as cartas de autorização e a folha de rosto foram apresentadas e estão adequadas.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 981.068

modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendências, está adequado sob o ponto de vista ético.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 11 de Março de 2015

Assinado por:

Maria Gabriela Haye Biazovic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA NA EXODONTIA DE MOLARES INFERIORES COM LESÃO APICAL.

Pesquisadores responsáveis: Prof Dra Isabel Peixoto, Prof Dra Inês Buscariolo e o aluno de mestrado: Bruno Carrocini.

Justificativa da Pesquisa:

Em urgências odontológicas, e na maioria das vezes, a exodontia é um procedimento comum, necessário e é solução em várias situações, tendo papel fundamental no restabelecimento da qualidade de vida do paciente. A exodontia (extração de dente), é utilizada nos casos onde o tratamento odontológico conservador não é mais indicado, como por exemplo, quando existe extenso comprometimento por cárie, foco de infecção periapical, inviabilidade de reabilitação protética, fratura ou perda extensa de estrutura dentária.

A anestesia local, pelo bloqueio do impulso nervoso, é necessária e possibilita interromper a dor e a sensibilidade nervosa, durante o procedimento clínico, garantindo segurança e conforto. No entanto, na literatura, a maioria dos trabalhos concentra-se na dor pós-operatória após a remoção cirúrgica de terceiros molares impactados e na eficácia de diferentes fármacos no combate da dor pós-cirúrgica, e não se acha quantidade suficiente de informações disponíveis sobre a experiência de dor nas exodontias simples e de urgência.

Objetivos:

O estudo tem como objetivo avaliar a qualidade (eficácia) da anestesia no procedimento clínico de extração dentária. Para isso, será averiguada a presença de dor e ou desconforto antes, durante e após o procedimento clínico de extração dentária.

Materiais e Métodos:

Para avaliar a instalação da anestesia local, será utilizado o aparelho “pulp tester”, cujo estímulo elétrico gera sensação de formigamento, choque muito leve no dente testado, e assim que o dentista for avisado pelo paciente sobre esta sensação, a ponta ativa do aparelho que está em contato com o dente será imediatamente removida, que inicialmente, serve para verificar sua condição de vitalidade. O estímulo será aplicado no dente adjacente e no canino contralateral ao dente a ser extraído, antes da anestesia e depois das injeções, para avaliar o início da anestesia e a efetividade do anestésico. Serão avaliados sinais clínicos como: amortecimento de tecido mole (língua, lábios) e ausência de estímulo provocado por instrumento em gengiva.

Serão selecionados indivíduos de 16 a 69 anos de idade, com necessidade de extração dentária, que procurarem o Setor de Urgências, e que preencham os critérios de inclusão. Deverão possuir um dente com necessidade de extração, um dente adjacente hígido e um canino contralateral hígido, sem comprometimento periodontal e sem restauração extensa. As técnicas para extração dentária seguirão as normas preconizadas no ensino acadêmico odontológico.

Na anestesia, será utilizado o anestésico mepivacaína. Optando-se pelas técnicas pterigomandibular, infiltrativa, quando necessário, para a realização da extração, se introduzirá técnicas complementares de anestesia (intraalveolar).

Anestésico utilizado: Cloridrato de Mepivacaína 2% associado a norepinefrina 1:100.000

Local da realização do experimento: Setor de Urgências da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Benefícios do experimento:

A pesquisa permitirá avaliar a qualidade da anestesia local e segurança clínica. Outro benefício direto será a remoção do seu dente, que já não tem mais condições de ser tratado, por estar muito “estragado” e vem causando dor e incomodo, a qual será realizada e ou providenciada mesmo que o paciente não quiser participar da pesquisa. Lembrando que **não haverá custo algum para o(a) senhor(a).**

Anexo B - Verso

Desconforto ou risco esperado:

Poderá ocorrer algum desconforto no dente teste (leve formigamento, um choque) decorrente da aplicação do teste elétrico. A dor devido à punctura (picada) e à injeção do anestésico local deverá ser minimizada com a aplicação do anestésico tópico antes da punctura.

Caso haja necessidade de anestesia complementar pela inserção da agulha na gengiva adjacente ao dente, poderá ocorrer um desconforto, o que é amenizado pelo efeito anestésico da injeção anterior. Como será coletada a história médica dos pacientes voluntários, e incluídos por critérios, bem como, mensurados os riscos, será muito difícil ocorrer alguma complicação decorrente da anestesia ou da extração dentária. O anestésico é seguro e já usado na Odontologia. Porém, se algo ocorrer, temos condições de prestar os primeiros socorros na ocorrência de uma emergência médica e, eventualmente, também podemos contar com uma enfermeira e o Pronto Socorro do Hospital Universitário. Após a extração do dente, os voluntários receberão orientações faladas e por escrito, de como proceder no seu período de recuperação/cicatrização. E retornarão no sétimo dia, para remoção dos pontos na Clínica da FOU SP (Urgência) e se houver necessidade de nova intervenção em caráter de urgência (dor ou desconforto pós-operatório), a responsável e outros docentes do Setor de Urgências estarão à disposição dentro do horário de atendimento.

Retirada do consentimento:

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

Sigilo:

As informações desta pesquisa serão confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. Os sujeitos da pesquisa não serão identificados, mesmo quando os resultados forem divulgados.

Informações adicionais:

O paciente voluntário terá garantia de que receberá respostas a quaisquer perguntas ou esclarecimento dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa.

Disponibilidade:

Estamos à disposição para qualquer informação, dúvidas e esclarecimentos, pessoalmente ou pelos telefones: 30918030, 30917893. Se o(a) senhor(a) tiver dúvidas quanto a ética da pesquisa poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, telefone: 30917960 ou pelo email cepfo@usp.br.

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, 05508-000 -São Paulo- SP

Após ter sido informado, recebido uma cópia deste termo e ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelo pesquisador, concordo em participar de forma voluntária desta pesquisa.

1º Via

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito

EU _____ (RG _____),/ responsável pelo menor (_____) (RG _____), certifico ter lido as informações e sido suficientemente esclarecido sobre os itens da pesquisa “AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA NA EXODONTIA DE MOLARES INFERIORES COM LESÃO APICAL”, e estou plenamente de acordo com a realização do estudo.

Assim, autorizo a execução do trabalho de pesquisa exposto acima com a minha colaboração espontânea. Estou recebendo uma cópia desse termo e as orientações pós-operatórias.

São Paulo, _____ de _____ de 201__

Paciente ou responsável

Pesquisador: Bruno Carrocini, CRO:115985

Anexo C – Ficha de Pesquisa**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA NA EXODONTIA DE MOLARES INFERIORES COM LESÃO APICAL**

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: () M () F
 Data: ____/____/____

Fone: _____ Cel: _____ (NO PA: _____)

ANTES DO ATENDIMENTO

1) Exodontia devido a: _____

2) Dor ou desconforto pré-atendimento (EVD): _____

3) Medicação para alívio da dor: _____

DENTE(s) A SER EXTRAÍDO: _____

CANINO OPOSTO	1PM	2PM	1Molar	2Molar
	µA	µA	µA	µA

TESTE DE RESPOSTA APÓS ANESTESIA APÓS 10 MINUTOS – TECIDO MOLE

Entorpecimento lábio : SIM NÃO Entorpecimento língua : SIM NÃO

Dor a punctura no tecido gengival ao redor do dente a ser extraído: SIM NÃO

TESTE DE RESPOSTA APÓS ANESTESIA APÓS 10 MINUTOS – RESPOSTA PULPAR

marcar com X o molar a ser extraído, e com um A os dentes ausentes, se necessário.

1PM	2PM	1Molar	2Molar

Se não houve sucesso no bloqueio, após mais 5 minutos:

1PM	2PM	1Molar	2Molar

Foi necessária a complementação anestésica trans operatória? SIM NÃO

Se sim, quantidade de tubetes usados na complementação pela técnica infiltrativa : _____

PRESENÇA DE LESÃO APICAL: SIM NÃO

Anexo D – Escala Verbal de Dor

0 Sem dor	1 Dor leve	2 Dor moderada	3 Dor severa
--------------------------------------	---------------------------------------	---	---

Anexo E – Orientações Pós Operatórias

Nome: _____

Data do retorno: ____/____/____ Dia da semana: _____feira

Horário: _____

Instruções pós operatórias

Nas próximas 24 horas:

- não faça bochechos ou cuspa durante o resto do dia
- não faça esforço durante o dia, nem atividade física
- evite ambientes muito quentes ou abafados e não se exponha ao sol
- tome cuidado para não morder língua e/ou lábios
- as suturas são realizadas para fazer a aproximação dos tecidos, evite o contato.

Na próxima consulta (7dias) elas serão removidas.

- Evite o consumo de bebida alcoólica e cigarro/fumo durante a semana

Higienização

- escove seus dentes normalmente, mas tome cuidado para não interferir na área operada.
- mantenha a higienização da língua
- não realize bochecho ou cuspa, de modo que, para remover a pasta após a escovação, ponha um pouco de água dentro da boca, e deixe-a escorrer na pia, removendo toda a espuma.

Alimentação

- Não se alimente até que o efeito da anestesia desapareça (em torno de 2 horas), para evitar lesões na língua e na bochecha devido a mordidas involuntárias.
- Evite a ingestão de alimentos até o fim do dia
- Evite alimentos “duros” durante a semana e dê preferência para os mais moles e pastosos.

Sintomas

- Um leve incomodo pode aparecer no local da cirurgia, mas não deve incomodar em demasia, não use analgésico ou se auto medique.

Obs: Se houver necessidade de uso de analgésico, tome OU Dipirona 500mg OU Paracetamol 500mg, a cada 6 horas, somente em caso de dor, e enquanto a mesma persistir, conforme prescrição.

- Intercorrências ou similaridades devem ser relatadas no nosso contato telefônico 30917893 ou 30917813

Após 48 horas

- Aumente a ingestão de alimentos com mais consistência, e temperatura ambiente

Anexo F – Prescrição Medicamentosa

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO
SERVIÇO DE URGÊNCIA

Para o Sr(a): _____,

Uso Interno (VO):

Dipirona 500mg----- 1 CAIXA

Tomar 1 comprimido, somente ***em caso de dor***, a cada 6 horas, enquanto a mesma persistir.

São Paulo, _____, _____, 20__

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo,

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, 05508-000 -São Paulo- SP

telefone: 30917960

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO
SERVIÇO DE URGÊNCIA

Para o Sr(a): _____,

Uso Interno (VO):

Paracetamol 500mg---1 CAIXA

Tomar 1 comprimido, somente ***em caso de dor***, a cada 6 horas, enquanto a mesma persistir.

São Paulo, _____, _____, 20__

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo,

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, 05508-000 -São Paulo- SP

telefone: 30917960