

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ANDREA DE MELO SENES

Análise comparativa entre articaína 2% e articaína 4%, ambas com adrenalina 1:200.000: avaliação da eficácia anestésica, sangramento intraoperatório e parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores

BAURU
2012

ANDREA DE MELO SENES

Análise comparativa entre articaína 2% e articaína 4%, ambas com adrenalina 1:200.000: avaliação da eficácia anestésica, sangramento intraoperatório e parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

VERSÃO CORRIGIDA

BAURU
2012

Se56a

Senes, Andrea de Melo
Análise comparativa entre articaína 2% e articaína 4%, ambas com adrenalina 1:200.000: avaliação da eficácia anestésica, sangramento intraoperatório e parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores– Bauru, 2012.
200 p. : il. ; 31 cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

A versão original desta Tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data: 23/11/2012

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 105/2009
Data: 28/10/2009

DEDICATÓRIA

A Deus,

eu creio, eu adoro-Vos e eu espero em Ti, o Seu amor me marcou, eu sou sua filha e assim ousou cantar: *o meu lugar é o céu, para onde eu quero voltar.*

À minha vovó e madrinha Maria Rosa,

meu modelo de mulher forte, mas generosa; sempre a vi otimista e rindo da vida; rezo para que enquanto estejas nesta jornada na terra Deus continue a lhe dar saúde e sabedoria para que enfim, um dia nos reencontremos na vida eterna.

Aos meus pais Florêncio e Angélica,

esta é mais uma vitória que dedico a vocês, que cultivaram em terra boa, regaram a semente, e, permitiram que a crescesse. Amo, amo, amo vocês.

Ao Antonio Augusto, meu marido,

homem de fé, companheiro, amigo, trabalhador, pai dedicado e participativo, homem que desejou unido a mim formar uma família e, juntos realizamos este sonho a cada dia, cumprindo a difícil, mas prazerosa missão de ser uma família cristã. Amo, amo, amo você.

Ao João Paulo, o filho amado,

Deus em sua infinita bondade teve misericórdia de mim e enviou-me você; você foi desejado e esperado demais e, valeu a pena cada segundo desta espera.

Ao bebê que vem chegando, Ana Carolina

Deus mais uma vez presenteou-me. Você foi desejada ardentemente para fazer parte da nossa família. Te esperamos com muito amor.

Ao Carlos, nesta folha, Cebola.....

quem encontra um amigo, encontra um tesouro. Posso confirmar que tenho a sorte grande por ter você como um irmão nestes 23 anos. Enfim, dedico também a você esta vitória, sua orientação foi o meu norte.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial

Para que este sonho tornar-se realidade foi extremamente necessário o árduo trabalho de uma equipe comprometida e que terá a minha eterna gratidão:

Dra. Adriana Maria Calvo

Alcides Oliveira de Melo

Paulo Zuperali Gonçalves

Thiago José Dionísio

Viviane Aparecida Parisi Santos

Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris

Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

Agradeço também:

À Faculdade de Odontologia de Bauru, pela minha graduação em 1993, divisor de águas na trajetória da minha vida.

Aos voluntários desta pesquisa, sem os quais nada seria possível.

À Vera Lúcia Rufino e à Dalva Ribeiro de Oliveira, secretárias do Departamento de Ciências Biológicas da FOB/USP.

Ao Setor de Triagem, na pessoa da cirurgiã-dentista Eliene Bim Bahia, responsável pelo encaminhamento dos voluntários.

Ao Setor de Radiologia, pela confecção das radiografias panorâmicas.

À DFL Indústria e Comércio, pela manufatura em Lote Especial das soluções anestésicas investigadas nesta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro a este projeto (processo nº 2010/16985-8).

*Espera no Senhor,
mesmo que suas promessas demorem a se
cumprir,
e a Vontade d'Ele seja um sacrifício para ti.
Espera no Senhor.
Há um Deus que te ama,
Ele tudo pode transformar.
Seu amor te sustentará,
Espera n'Ele e Ele tudo fará.*

*Eliana Ribeiro
Comunidade Canção Nova*

RESUMO

Este ensaio clínico randomizado comparou a eficácia clínica do anestésico local articaína em duas concentrações, 2% e 4%, associado à adrenalina na concentração de 1:200.000, em exodontias de terceiros molares inferiores. Para tanto, 50 voluntários saudáveis foram submetidos, em sessões cirúrgicas distintas (com intervalo de 1 a 2 meses), à extração de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes sob anestesia local com articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000, de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Foram avaliados: início de ação das soluções anestésicas, tempo de duração da analgesia pós-cirúrgica, tempo de duração da anestesia pós-cirúrgica sobre tecidos moles, sangramento intraoperatório, parâmetros hemodinâmicos durante as cirurgias e abertura bucal dos voluntários e cicatrização dos sítios operados 7 dias após a realização das cirurgias. Três voluntários receberam volumes diferentes de anestésico nas duas cirurgias e por este motivo seus resultados foram descartados. Portanto, foram considerados os resultados de 47 voluntários (média de idade de 23 ± 4 anos, variação de 18 a 44 anos). As duas soluções apresentaram início de ação bastante similar ($1,48\pm 0,60$ e $1,50\pm 0,69$ min, respectivamente; $p>0,05$). Volumes idênticos de ambas as soluções anestésicas foram utilizados em todos os voluntários ($3,33\pm 1,00$ mL e $3,28\pm 0,83$ mL). As soluções anestésicas proporcionaram tempo de analgesia pós-cirúrgica similar ($133,02\pm 110,72$ min e $125,72\pm 101,80$ min; $p>0,05$), e a duração da ação anestésica sobre tecidos moles também foi similar, sendo de $190,52\pm 90,07$ min para articaína 2% e de $215,15\pm 77,51$ min para articaína 4% ($p>0,05$). O sangramento intraoperatório, no julgamento do cirurgião, foi muito próximo do escore mínimo durante todas as cirurgias. As mudanças transitórias nos valores de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio não tiveram relevância clínica e não puderam ser atribuídas a nenhuma das soluções anestésicas locais utilizadas ($p>0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre a abertura de boca conseguida pelos voluntários no 7º dia pós-cirúrgico quando os voluntários foram operados sob anestesia local com articaína 2% ou 4% em comparação com os valores pré-operatórios. A cicatrização dos sítios operados foi classificada como normal para todos os voluntários, independentemente da solução anestésica empregada na cirurgia ($p>0,05$). Em conclusão, estes resultados demonstram que as soluções de articaína 2% e 4%, ambas com adrenalina 1:200.000, são equieficazes para a realização de exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Portanto, a solução de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 pode ser utilizada com sucesso mesmo em exodontias de terceiros molares inferiores com necessidade de ostectomia e odontosecção.

Palavras-chave: dor, exodontia de terceiro molar inferiores, anestesia local, articaína

ABSTRACT

Comparative analysis between 2% and 4% articaine, both with 1:200,000 adrenaline: evaluation of the anesthetic efficacy, intraoperative bleeding and hemodynamic parameters in lower third molar removal

The present clinical trial randomized compared the clinical efficacy of the local anesthetics articaine in two concentrations, 2% and 4%, in association with 1:200,000 adrenaline, for the removal of lower third molars. Onset, duration of postoperative analgesia, duration of anesthetic action on soft tissues, intraoperative bleeding, hemodynamic parameters, postoperative mouth opening and wound healing at the 7th postoperative day were evaluated. For this purpose, 50 healthy volunteers underwent removal of symmetrically positioned lower third molars, in two separate appointments (one to two months apart), under local anesthesia with either articaine 2% or 4% (both with 1:200,000 adrenaline) in a double-blind, randomized and crossed manner. Three volunteers received different volumes of local anesthetic in both surgeries and for this reason their results were discarded. Therefore, the results of 47 volunteers were considered (mean age of 23±4 years, range 18-44). The two solutions presented very similar onset (1.48±0.60 and 1.50±0.69 min, respectively; $p>0.05$). Identical volumes of both anesthetic solutions were used 3.33±1.00 mL and 3.28±0.83 mL. Both solutions provided similar duration of postoperative analgesia (133±110 min and 125±101 min; $p>0.05$), and the duration of anesthetic action on soft tissues evoked by 2% articaine (190±90 min) and 4% articaine (215±77 min) was also similar ($p>0.05$). The surgeon's rating of intraoperative bleeding was considered very close to minimal throughout all the surgeries. Transient changes in blood pressure, heart rate and oxygen saturation were observed, but they were not clinically significant, nor were the changes attributable to the type of local anesthetic used ($p>0.05$). There were no significant differences between preoperative and 7th postoperative day values of mouth opening when the patients were operated with either articaine 2% or 4% ($p>0.05$). Wound healing was rated normal for all the patients regardless the local anesthetic employed in the surgery ($p>0.05$). In conclusion, these results demonstrate that 2% and 4% articaine, both with 1:200,000 adrenaline, are equally effective for lower third molar extraction. Therefore, it is possible to successfully use 2% articaine with 1:200,000 adrenaline even in extractions of lower third molars requiring bone removal and tooth sectioning.

Key words: Pain, lower third molar extraction, local anesthesia, articaine

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Qualidade da anestesia local proporcionada a 47 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = nenhum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, 2 = algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, sem necessidade de complementação da anestesia e 3 = algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, com necessidade de complementação da anestesia; método de Sisk (1986) modificado por Santos et al., 2007).

69

Gráfico 2 - Dificuldade da exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 47 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = fácil, 2 = normal e 3 = complicada).

70

Gráfico 3 - Sangramento intraoperatório observado em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 47 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = sangramento mínimo, 2 = sangramento normal e 3 = sangramento excessivo).

72

Gráfico 4 - Valores de pressão arterial sistólica, média e diastólica (em mmHg) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 47 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. 73

Gráfico 5 - Valores e frequência cardíaca (em batimentos/min) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 47 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. 74

Gráfico 6 - Valores de saturação de oxigênio (%) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 47 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP ($p>0,05$; em comparação com todas as outras fases, pós-teste de Mann-Whitney). 75

Gráfico 7 - Qualidade da cicatrização da área operada, no momento da retirada de pontos (7o dia pós-cirúrgico), em 47 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas

com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = cicatrização normal, 2 = cicatrização retardada e 3 = cicatrização complicada pela presença de alveolite).

77

Gráfico 8 - Escores de dor anotados na Escala Analógica Visual após exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, realizadas em sessões cirúrgicas distintas, por 47 voluntários operados sob anestesia local com articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. Os voluntários ingeriram 20 mg de piroxicam a cada 24 h, durante 4 dias, a partir do momento que sentiram desconforto após as exodontias.

78

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Classificação dos terceiros molares inferiores de acordo com a classificação de Winter, seguindo valores sugeridos por HATTAB (1997). 67
- Tabela 2 - Latência (em min) do anestésico local articaína 2% ou 4%, com adrenalina 1:200.000, avaliada em voluntários submetidos à exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em duas sessões cirúrgicas distintas. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (n=47). 68
- Tabela 3 - Duração (em min) da cirurgia, analgesia pós-cirúrgica e anestesia pós-cirúrgica, em 47 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob ação do anestésico local articaína 2% e 4% ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. 71
- Tabela 4 - Abertura de boca (em mm) antes da cirurgia e no momento da remoção da sutura (7o dia pós-cirúrgico), em 47 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. 76

Tabela 5 - Parâmetros relativos ao consumo de medicação de socorro (paracetamol, mg) e proporção de voluntários (%) que recorreram à medicação de socorro após exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AINE	Antiinflamatório não-esteroidal
AL	Anestésico Local
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEI	Comitê de Ética independente
CE	Comunicado Especial
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CROSP	Conselho Regional de Odontologia de São Paulo
EAV	Escala Analógica Visual
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
GPBEN	Gerência de Pesquisas, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos
h	Hora(s)
LAFFIC	Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Clínica
Min	Minuto(s)
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SISNEP	Sistema Nacional de Ética em Pesquisa
UNIAP	Unidade de Atendimento ao Público
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
3	PROPOSIÇÃO	49
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	53
5	RESULTADOS	65
6	DISCUSSÃO	81
7	CONCLUSÕES	93
	REFERÊNCIAS	97
	ANEXOS	111
	APÊNDICES	

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são drogas eficazes, efetivas e seguras para o controle da dor, e sem eles a Odontologia contemporânea seria impraticável. O controle da dor intra e pós-operatória permanece como a maior preocupação para os cirurgiões-dentistas, ressaltando ainda que a dor e a ansiedade são as principais causas das emergências médicas ocorridas em consultórios odontológicos.

A disponibilidade de uso clínico de efetivos anestésicos locais do tipo amida melhorou notavelmente o cuidado com os voluntários e permitiu a realização de muitos procedimentos cirúrgicos sofisticados em consultórios odontológicos, sem a necessidade de internação hospitalar e anestesia geral.

O controle da dor pós-operatória em voluntários submetidos à cirurgia oral e maxilofacial é frequentemente realizado por meio da administração de anestésicos locais de média duração e de analgésicos orais, geralmente necessários. Após a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores, a intensidade máxima da dor ocorre de 3 a 5 hs após o fim da cirurgia, pouco tempo depois do fim do efeito do anestésico local ter se esgotado (SANTOS et al., 2007).

Em 1969, um grupo de cientistas alemães, dedicado ao estudo de derivados tiofênicos, sintetizou um anestésico local que recebeu o nome de carticaína (WINTHER; PATIRUPANUSARA, 1974). A droga foi aprovada para uso na Alemanha e Suíça em 1976 e teve seu nome mudado para articaína (DAUBLANDER; MULLER; LIPP, 1997). A aprovação para uso no Canadá aconteceu em 1983, no Reino Unido em 1998 (MEECHAN, 2011) e no Brasil em 1998, sendo atualmente o agente anestésico local mais utilizado para procedimentos odontológicos em vários países como Alemanha, Itália, França, Holanda e Canadá (HAAS; LENNON, 1995b; ISEN 2000; YAGIELA, 2004; VREE; GIELEN, 2005).

Estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa demonstraram sucesso na eficácia anestésica de articaína 4% quando comparada com mepivacaína 2%, ambas com adrenalina 1:100.000 (COLOMBINI et al., 2006) e bupivacaína 0,5%, ambas com adrenalina 1:200.000 (GREGÓRIO et al., 2008). A anestesia completa pode ser observada em aproximadamente 90% de todos os casos com a utilização de 1,8 a 2,7 mL (aproximadamente de 1 a 1,5 tubete)

de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). A articaína difunde-se por meio dos tecidos moles e ossos mais facilmente que outros anestésicos locais. Sua toxicidade sistêmica é rara e, por exemplo, uma injeção intravascular não intencional de 2 mL de articaína 4% parece não causar sintomas tóxicos em indivíduos saudáveis (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997).

Malamed, Gagnon e Leblanc (2000b e 2001) investigaram a segurança da articaína 4% com adrenalina 1:100.000 e da lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000. Não foram observados efeitos adversos sérios em razão do uso dos anestésicos locais. A incidência total de efeitos adversos nestes dois estudos foi de 22% para o grupo tratado com articaína e de 20% para o grupo tratado com lidocaína. Os efeitos adversos relatados com maior frequência pelos voluntários que receberam articaína neste estudo foram dor de cabeça (4%), edema facial, infecção, gengivite e parestesia (1% cada). A incidência de efeitos adversos foi similar àquela relatada pelos indivíduos anestesiados com lidocaína. Os autores concluem que a articaína parece ser um anestésico local bem tolerado, seguro e efetivo para ser usado em Odontologia.

Alguns autores relataram as seguintes manifestações após o uso de articaína associada à adrenalina: dor de cabeça, edema facial, de lábios e pálpebras, infecção, gengivite, trismo e parestesia (MACCOLL e YOUNG, 1989; HAAS; LENNON, 1995; MALANIN; KALIMO, 1995; GALL et al., 1996; MALAMED; GAGNON; LEBLANC, 2001; YAGIELA, 2004; EL-QUTOB; MORALES; PELAEZ, 2005; MIKESSELL et al., 2005; HILLERUP; JENSEN, 2006). Nenhuma reação alérgica à anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:100.000 ou 1:200.000 foi observada durante as cirurgias ou durante o período pós-cirúrgico em trabalhos do nosso grupo de pesquisa (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). Estes dados confirmam o baixo potencial alergênico da articaína em comparação com outros anestésicos locais, em parte pela inexistência de metabólitos derivados do anel benzênico, presente em todos os outros anestésicos locais do tipo amida. Uma das possíveis causas para os raros relatos de reações alérgicas à articaína (MACCOLL; YOUNG, 1989; MALANIN, KALIMO, 1995; GALL et al., 1996; MALAMED, GAGNON,

LEBLANC, 2001; EL-QUTOB; MORALES; PELAEZ, 2005) seria a existência do antioxidante metabisulfito de sódio, que sabidamente pode causar reações deste tipo (BAHL, 2004). A retirada do metilparabem, agente bacteriostático, antifúngico e antioxidante, das soluções anestésicas também é um fator que pode ter contribuído para o baixo potencial alergênico da articaína, assim como de outros anestésicos locais (ISEN, 2000).

Uma precaução final em relação ao uso da solução de articaína 4% refere-se ao bloqueio do nervo alveolar inferior. Um estudo retrospectivo de Haas e Lennon (1995a) demonstrou risco muito baixo de parestesia após bloqueio deste nervo. O risco no ano de 1993, em Ontário, Canadá, foi relatado como sendo de 14 casos de parestesia em 11.000.000 de injeções de anestésicos locais (1:785.714). Entretanto, apenas naquele ano, cada caso de parestesia induzida após procedimento não cirúrgico, realizado com bloqueio do nervo alveolar inferior, ocorreu com a injeção de articaína (10 casos) ou prilocaína (4 casos), ambas em solução 4%. As neuropatias observadas em todos os casos envolveram o lábio e/ou a língua. Portanto, a prilocaína e a articaína foram associadas a um risco significativamente mais elevado de causar parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior.

Nos trabalhos realizados pelo nosso grupo de pesquisa não tivemos nenhum caso de parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior com articaína 4% e posterior realização de exodontia de terceiros molares inferiores; porém, é óbvio que temos de considerar nossa pequena amostragem em relação ao estudo citado acima (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). O maior potencial para causar parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior é um dos aspectos mais polêmicos sobre o uso da articaína (HAAS; LENON, 1995; HILLERUP; JENSEN, 2005). Devido a este fato, alguns autores sustentam a opinião de que a articaína 4% não deve ser usada de forma rotineira para bloqueio deste nervo (YAGIELA, 2004; HILLERUP; JENSEN, 2005). Outros autores acreditam que o maior potencial da articaína de causar parestesia se deva à sua maior concentração (4%) em comparação com outros anestésicos locais (por exemplo, 2% para lidocaína e mepivacaína em associação à adrenalina). De forma interessante, Haas e Lennon (1995b) também observaram o mesmo efeito para a prilocaína, que é comercializada na mesma concentração que a

articaína (4%). Talvez uma alternativa para diminuir o risco de parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior com articaína fosse a sua utilização em concentração mais baixa.

Na Alemanha está autorizado o uso de uma formulação de articaína 2% em associação à adrenalina 1:200.000, a qual se mostrou tão eficaz quanto a articaína 4% com adrenalina 1:200.000 para realização de exodontias com anestesia terminal infiltrativa (HINTZE; PAESSLER, 2006).

Dados *in vitro* mostraram que a articaína nas concentrações de 2% e 4% foi mais efetiva que lidocaína (2% e 4%) e mepivacaína (3%) para bloqueio de nervo sensorial de rato, não havendo diferença entre articaína 2% e 4% (POTOCNIK et al., 2006). Estes dados laboratoriais (POTOCNIK et al., 2006), aliados aos achados clínicos (RAHN; HAUZENEDER; FLANZE, 1991; JAKOBS et al., 1995; HINTZE; PAESSLER, 2006) de equieficácia de articaína 2% e 4% são promissores e abriram uma perspectiva para esta pesquisa e para futuros trabalhos comparando a efetividade destas duas concentrações em cirurgias para exodontia de terceiros molares inferiores e outros procedimentos bucais.

No Brasil, a articaína é comercializada na solução 4%, o que ressalta a importância desta pesquisa comparando a real eficácia anestésica de uma concentração menor de articaína, o que diminui ainda mais a possibilidade de efeitos adversos e tóxicos com o seu uso e justificando a liberação desta droga no Brasil semelhante aos países como Alemanha, Holanda e Bélgica onde seu uso é frequente e seguro (RAHN, HAUZENEDER; FLANZE, 1991; JAKOBS et al., 1995; HINTZE; PAESSLER, 2006).

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

A anestesia local é definida como uma perda da sensibilidade sem perda da consciência, por meio do bloqueio da condução do impulso nervoso de uma área delimitada, de efeito transitório e reversível obtida por meio da injeção de substâncias químicas que inibem seletivamente a permeabilidade dos canais iônicos aos íons sódio (Na^+).

O mecanismo de ação dos anestésicos locais inicia com o deslocamento dos íons cálcio do sítio receptor dos canais de sódio, o que permite a ligação da molécula de anestésico local a este sítio receptor. Isto então produz o bloqueio do canal de sódio e conseqüente diminuição de sua condutância, levando à depressão da taxa de despolarização elétrica e a uma falha em obter o nível do potencial de limiar. Juntamente com uma falta de desenvolvimento dos potenciais de ação propagados, esta ação é chamada de bloqueio de condução (COVINO; VASSALLO, 1976).

Os agentes anestésicos locais podem ser classificados de várias formas. De acordo com a estrutura química, eles são geralmente classificados como ésteres ou amidas. Com relação à duração de ação, eles podem ser considerados como de curta, intermediária ou longa duração (HASS, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005).

Os agentes anestésicos mais antigos, como procaína e cocaína, são do tipo éster, porém não são mais utilizados como anestésicos em Odontologia devido aos indesejados efeitos colaterais, tais como toxicidade ou reações alérgicas (HAAS, 2002; BAHL, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005).

Atualmente, os anestésicos locais usados em Odontologia têm uma estrutura básica comum que consiste de um terminal amino hidrofílico, de uma cadeia intermediária e de um terminal aromático lipofílico. A cadeia intermediária, resultado de uma ligação éster ou amida, torna possível a separação espacial dos componentes hidrofílico e lipofílico da molécula. A parte lipofílica do anestésico local é um resíduo aromático fundamental para a habilidade de penetração em lipídeos para ganhar acesso à membrana da

célula nervosa (HASS, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005).

Tanto a potência quanto a toxicidade dos anestésicos locais correlacionam-se com a hidrofobicidade da molécula (DE-PAULA; SCHREIER, 1996; HAAS, 2002; HAWKINS; MOORE, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005). A combinação de propriedades hidrofílicas e lipofílicas em uma molécula é imperativa para a efetividade de um anestésico local. A porção hidrofílica da molécula possui uma amina secundária, terciária ou quaternária substituída. A solubilidade em água é essencial por duas razões: a dissolução num solvente permite a injeção e a penetração no fluido intersticial após a administração (HASS, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005). Por exemplo, a procaína é um dos anestésicos com menor solubilidade em lipídeos e menor potencial anestésico, enquanto a bupivacaína, bastante solúvel em lipídeos, tem bom potencial anestésico.

A maior parte dos anestésicos locais utilizados é formada por bases fracas amino-ésteres ou amino-amidas e, portanto, contêm grupos amina ionizáveis. É amplamente aceito pela comunidade científica que uma vez estabelecido o equilíbrio de ionização no meio aquoso extracelular, a forma não carregada atravessa rapidamente a bicamada lipídica da membrana para alcançar o citosol. Experimentos realizados no final da década de 1960, e início da de 1970, forneceram fortes indícios de que a espécie intracelular carregada liga-se especialmente ao canal de sódio causando o bloqueio deste (RITCHIE; RITCHIE; GREENGARD, 1965; NARAHASHI; YAMADA; FRAZIER, 1969; FRAZIER; NARAHASHI; YAMADA, 1970; HILLE, 1977). O desenvolvimento da biologia molecular permitiu o sequenciamento do canal de sódio (NODA et al., 1986). Estudos posteriores utilizando mutagênese direcionada a um sítio identificaram os resíduos de aminoácidos envolvidos na ligação de anestésicos locais do tipo amino-amidas (RAGSDALE et al., 1994).

Variações nas propriedades clínicas dos vários anestésicos locais podem ser atribuídas a diferenças nas características químicas de suas moléculas. O pKa de um anestésico determina o pH no qual as formas ionizada (carregada) e não ionizada (não carregada) estão em concentrações iguais.

Este parâmetro é crítico para o alcance de anestesia efetiva porque a forma não carregada de um anestésico local pode difundir-se facilmente, utilizando os lipídeos das membranas celulares, o que torna o pKa de um agente anestésico local o fator mais importante na determinação das propriedades de difusão e início de ação. A procaína, com um pKa de 8,9, tem 98% de suas moléculas na forma ionizada num tecido normal com pH 7,4; estando a maior parte desta droga no estado carregado e impedida de atravessar membranas, o início de ação da procaína é, portanto, inaceitavelmente prolongado. Anestésicos do tipo amida apresentam pKa na faixa de 7,6 a 8,0, tendo uma menor quantidade da droga em estado ionizado, podendo difundir-se pelos tecidos com extrema agilidade (HASS, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005).

As características de ligação a proteínas são um determinante crucial da duração da anestesia. Agentes que se ligam a componentes proteicos das membranas de células nervosas apresentam menor probabilidade de difusão a partir do sítio de administração para a circulação. A curta duração da lidocaína e a longa duração da bupivacaína são causadas, em parte, pelas suas distintas características de ligação a proteínas (MOORE, 1984).

É amplamente aceito que a solubilidade em lipídeos, ionização e propriedades de ligação a proteínas contribuem para as propriedades clínicas dos anestésicos locais. Porém, fatores como o sítio de aplicação e as propriedades inerentes de vasodilatação também influenciarão o desempenho clínico de um anestésico local (HASS, 2002; BAHL, 2004; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005). A lidocaína, em uso há mais de 60 anos, com eficácia anestésica comprovada, baixa alergenicidade e mínima toxicidade, apresenta rápido início de ação e tempo de duração intermediária quando associada com adrenalina. A lidocaína é considerada o padrão de ouro para comparação com novos anestésicos locais (HAWKINS; MOORE, 2002; POORNI et al., 2011; OGLE; MAHJOUBI, 2012).

Em 1969, um grupo de cientistas alemães, dedicado ao estudo de derivados tiofênicos, sintetizou um anestésico local que recebeu o nome de carticaína (WINTHER; PATIRUPANUSARA, 1974). A droga foi aprovada para

uso na Alemanha e Suíça em 1976 e teve seu nome mudado para articaína. A aprovação para uso no Canadá aconteceu em 1983, no Reino Unido em 1988 e no Brasil em 1998. Em abril de 2000, após um longo processo de cinco anos, o anestésico local articaína ($pK_a=7,8$) foi aprovado pelo “Food and Drug Administration” para uso nos Estados Unidos, como uma solução 4% associada à adrenalina na concentração de 1:100.000 (10 $\mu\text{g/mL}$). Neste mesmo ano, os europeus somavam 31 anos de experiência e uso clínico desta droga. Atualmente é o agente anestésico local mais utilizado para procedimentos odontológicos em vários países como Alemanha, Itália, França, Holanda e Canadá (HAAS; LENNON, 1995b; ISEN 2000; YAGIELA, 2004; VREE; GIELEN, 2005).

Nizharadze et al. (2011) afirmam que a solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 é a melhor escolha em tecidos inflamados e com supuração, sendo indicada para crianças (acima de 4 anos), idosos, gestantes, lactantes e voluntários com doenças hepáticas e renais.

Classificada como uma amida, sua cadeia intermediária tem um nitrogênio que forma ligação com um ácido carboxílico e apresenta um derivado tiofeno lhe conferindo propriedades como uma anestesia mais profunda com início de ação mais rápido e com uma duração de ação mais longa com maior potência anestésica e menor potencial alergênico (WINTHER; PATIRUPANUSARA, 1974; OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997; LEUSCHNER; LEBLANC, 1999; ISEN, 2000; HAWKINS; MOORE, 2002; MALAMED, GAGNON, LEBLANC, 2001; YAGIELA, 2004; VREE; GIELEN, 2005). O anel tiofênico garante à molécula maior solubilidade em lipídeos e, portanto, maior facilidade para cruzar barreiras lipídicas como, por exemplo, a membrana neuronal (OGLE; MAHJOUBI, 2011). Esta característica tem sido apontada como um dos mecanismos que explicam em parte a melhor ação anestésica da articaína sobre outros anestésicos locais (OERTEL, BERNDT, KIRCH, 1996; HAWKINS e MOORE, 2002; ISEN, 2000; MALAMED, GAGNON, LEBLANC, 2000a, 2000b, 2001; YAGIELA, 2004; FECK; GOODCHILD, 2005; VREE e GIELEN, 2005).

Uma segunda diferença molecular entre a articaína e outros anestésicos locais do tipo amida é a sua ligação éster, característica que permite a hidrólise por esterases plasmáticas. De fato, 90% a 95% da

articaína são metabolizados no sangue e apenas 5% a 10% são hidrolisados pelo sistema de enzimas microsossomais hepáticas P450. O principal metabólito da articaína é o ácido articaínico, biologicamente inativo (VAN OSS et al., 1988). A articaína é excretada pelos rins, sendo 2% a 5% em sua forma inalterada, 40% a 70% como ácido articaínico e 4% a 15% como ácido articaínico ligado a um glucoronídeo, que também parece não ter efeito biológico (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997; VREE; GIELEN, 2005). Estudo recente afirma ainda que as ligações intramoleculares de hidrogênio seriam as responsáveis pela penetração da solução de articaína de uma maneira mais fácil nos tecidos ósseos (SKJEVIK et al., 2011).

A meia-vida plasmática da articaína é de cerca de 20 min, enquanto a da lidocaína é de aproximadamente 90 min; isto se deve ao fato da articaína ser biotransformada em grande parte por esterases plasmáticas. Este é um processo rápido em comparação com o do sistema de enzimas P450 do fígado. A lidocaína e outros anestésicos locais do tipo amida são biotransformados principalmente no fígado, o que resulta numa meia-vida plasmática mais longa. A rápida quebra da articaína e a aparente inatividade biológica de seus metabólitos implicam numa maior segurança deste anestésico em relação aos outros disponíveis. Caso 30 min após injeção inicial um voluntário necessite de complementação de anestesia local, a reinjeção com articaína pode ser realizada, uma vez que a maior parte da dose inicial já terá sido metabolizada. Se o clínico utilizar outro anestésico local, por exemplo, a lidocaína e, fizer o mesmo procedimento após 30 min, a dose da reinjeção somar-se-á à dose inicial porque sua meia-vida é mais longa se comparada com a da articaína (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997; ISEN, 2000).

Estudos demonstraram que as concentrações plasmáticas de articaína diminuem de maneira muito rápida, o que resulta em cerca de um terço da concentração plasmática máxima 45 min após a administração. Observam-se, entretanto, concentrações plasmáticas do metabólito ácido articaínico mais elevadas do que as do anestésico local. Tal diferença reflete a rápida hidrólise da articaína nos tecidos e no sangue, de forma que a maior parte administrada na cavidade bucal alcança a circulação sistêmica como um metabólito inativo. Sendo este agente anestésico local hidrolisado de forma muito rápida no sangue, o risco de intoxicação sistêmica parece ser mais baixo

do que aquele com outros anestésicos locais, especialmente se for necessário repetir a injeção (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997).

Entretanto, dois pontos bastante importantes devem ser enfatizados. Primeiramente, recomenda-se para a articaína, assim como para a lidocaína, uma dose máxima de 7 mg/kg para indivíduos saudáveis. Inclusive no Canadá existe uma recomendação à parte de que voluntários pediátricos não recebam dose acima de 5 mg/kg. De qualquer forma, as doses máximas não devem ser excedidas; para tanto, os clínicos devem saber quantos miligramas da droga há em um tubete de solução anestésica e, portanto, quantos tubetes cada voluntário pode tolerar. Um tubete com 1,8 mL de solução anestésica de articaína 2% apresenta 36 mg do sal cloridrato de articaína enquanto que um tubete de articaína 4% contém 72 mg deste princípio ativo.

Em segundo lugar, a questão subliminar da tolerância: deve-se ter ciência de que a articaína, como a prilocaína, é comercializada numa solução 4%; assim, os voluntários suportarão um menor número de tubetes do que o fariam com solução 2%. Por exemplo, tanto a articaína quanto a lidocaína com adrenalina podem ser administradas numa dose máxima de aproximadamente 500 mg, considerando-se um indivíduo de 70 kg, e sendo a articaína comercializada no Brasil como uma solução 4% e a lidocaína 2%, o número máximo de tubetes seria de 7 para a primeira e 14 para a segunda.

A anestesia completa pode ser observada em aproximadamente 90% de todos os casos com a utilização de 1,8 a 2,7 mL de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). Sua toxicidade sistêmica é rara e, por exemplo, uma injeção intravascular não intencional de 2 mL de articaína 4% parece não causar sintomas tóxicos em indivíduos saudáveis (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997). A solução de articaína 4% com adrenalina tem seu início de ação entre 1,5 e 3 min para infiltrações maxilares e um pouco mais demorado para bloqueio do nervo alveolar inferior. Sua duração de anestesia nos tecidos moles varia de 2 a 3 h para a infiltração maxilar e de 3 a 4 hs para o bloqueio do nervo alveolar inferior (DONALDSON et al., 1987).

Como a articaína difunde-se por meio dos tecidos moles e ossos mais facilmente que outros anestésicos locais, alguns autores chegam a relatar que é possível obter anestesia dos tecidos palatinos por meio da injeção

infiltrativa vestibular da solução de articaína 4% (UCKAN; DAYANGAC; ARAZ, 2006; FAN et al., 2009; LIMA-JÚNIOR et al., 2009). Questionando estas afirmações, Özeç et al. (2010) avaliaram a perfusão das soluções de articaína 4% 1:100.000 e 1:200.000 de adrenalina em 30 voluntários por meio do estudo das imagens obtidas pela ressonância magnética antes e depois da injeção anestésica e afirmaram que após a infiltração por vestibular não é possível visualizar a presença da solução na região palatina.

Moller e Covino (1993) compararam o efeito cardiodepressor provocado pela articaína com aqueles da lidocaína e bupivacaína num estudo randomizado e cego, utilizando uma preparação isolada de coração de coelho. Os efeitos da bupivacaína persistiram por tempo significativamente mais longo que os da articaína e lidocaína. A articaína, em concentração 10 vezes superior àquela observada clinicamente na concentração sanguínea, proporcionou efeito cardiodepressor significativamente menor nesses experimentos *in vitro* em relação à bupivacaína, em concentração cinco vezes superior àquela observada clinicamente no sangue.

Oertel, Berndt, Kirch (1996) estudaram *in vitro* os efeitos da concentração de articaína sobre a sua hidrólise em ácido articaínico por esterases plasmáticas. Estes autores observaram a existência de um metabolismo saturável da articaína, com valores mais elevados para a relação articaína/ácido articaínico em concentrações mais elevadas de articaína no sangue proveniente do alvéolo dentário, após exodontia sob anestesia local com esta solução. A saturação local das esterases plasmáticas pode contribuir para a vantajosa relação entre a persistência do efeito anestésico local e a baixa toxicidade determinada pela eliminação sistêmica da articaína.

Leuschner e Leblanc (1999) examinaram a toxicidade da articaína 4% com adrenalina 1:100.000 em experimentos *in vivo* e *in vitro*. A administração subcutânea repetida de articaína em ratos e cães não desencadeou alterações sistêmicas patomorfológicas mesmo em doses sistemicamente tóxicas. O nível de “não efeito” foi de 25 mg/kg/dia por via subcutânea para ratos e de 40 mg/kg/dia pela mesma via para cães. Estudos de reprodução foram realizados em coelhas e ratas em doses até 10 vezes superiores à dose recomendada para humanos (7 mg/kg) e não revelaram evidência de danos ao feto ou a outros aspectos da reprodução, mesmo em

doses tóxicas para as fêmeas prenhes. Estudos de mutagenicidade *in vivo* e *in vitro* não mostraram potencial mutagênico, mesmo em concentrações citotóxicas ou até o nível máximo de dose tolerado. Esses dados pré-clínicos indicaram que a articaína 4% não possui efeitos colaterais relevantes ou toxicidade acentuada e por isso poderia ser considerada um anestésico local seguro.

Hillerup et al. (2011) afirmam que existe uma forte relação concentração-dependente que leva à neurotoxicidade dos agentes anestésicos. Em seu estudo, constataram que a solução de articaína 4% diminuía a espessura de mielina em nervo de ratos, o que não aconteceu com a articaína 2%.

Avaliando o potencial de irritação tecidual de diferentes soluções anestésicas locais, em um modelo experimental em ratos, Ribeiro Jr, Sanches, Okamoto (2003) mostraram que houve diferença na irritabilidade tecidual produzida pelos anestésicos nos resultados histológicos. A lidocaína produziu a resposta inflamatória menos intensa, enquanto a mepivacaína e a articaína promoveram reação inflamatória menos intensa que a bupivacaína. Estes autores acreditam que este potencial das soluções anestésicas de causar reação inflamatória local poderia ser suficiente para causar dor leve no local de infiltração do anestésico local após o término do efeito da anestesia sobre os tecidos moles.

Devido à alta vascularização do osso mandibular e da mucosa gengival, pode-se antecipar um rápido aumento nos níveis plasmáticos de anestésicos locais após o bloqueio do nervo alveolar inferior com estas drogas. Estudos mostraram que amostras de sangue de veias periféricas apresentaram uma concentração máxima de $2,1 \pm 1,3$ mg/L de articaína após $12,5 \pm 2,5$ min da realização do bloqueio em humanos com 2 mL de solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000. Constatou-se um tempo de meia-vida plasmática da articaína de aproximadamente 20 min após sua administração. A concentração do metabólito ácido articaínico atingiu um valor máximo de $2,6 \pm 1,6$ mg/L após 40 a 50 min da realização do bloqueio nervoso (VREE; GIELEN, 2005).

Cada vez mais voluntários idosos submetem-se a procedimentos odontológicos para os quais a anestesia local é necessária. A infiltração submucosa de articaína, com ou sem adrenalina, foi comparada em voluntários

saudáveis, jovens e idosos. Os valores de área sob a curva da concentração plasmática versus tempo, concentração máxima, meia-vida plasmática e tempo para alcançar a máxima concentração plasmática para o metabólito ácido articaínico foram similares em voluntários idosos e jovens. Portanto, não se recomenda ajuste da dose de articaína para voluntários idosos (OERTEL et al., 1999).

Um estudo com 97 voluntários hipertensos realizado no hospital Universitário de Valência, comparou o uso de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 com a mepivacaína 3% sem vasoconstritor para a realização de exodontias. Em uma análise global dos parâmetros hemodinâmicos obtidos em três tempos (pré, intra e pós-cirúrgico), não há diferença estatisticamente significativa nos dois grupos avaliados, revelando ainda que as variações apresentadas nos momentos anteriores às exodontias estão intimamente relacionadas com a ansiedade e desconforto do ato cirúrgico (SILVESTRE et al., 2011).

As concentrações plasmáticas de articaína em crianças mostraram resultados similares àqueles observados em adultos (JAKOBS et al., 1995), e os valores máximos foram distintamente mais baixos após o uso de solução de articaína 2% em comparação com articaína 4%. O tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima foi mais curto que em adultos, enquanto o clearance plasmático mostrou-se mais elevado.

Malamed, Gagnon, Leblanc (2000b) conduziram um estudo multicêntrico para comparar a utilidade e eficácia da articaína 4% com adrenalina 1:100.000 em relação à lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 em voluntários com idade entre 4 e 79 anos de idade, com um subgrupo com idade entre 4 e 13 anos. Os voluntários pediátricos receberam volumes iguais, porém doses mais elevadas (mg/kg) de articaína (50 voluntários) que de lidocaína (20 voluntários) durante procedimentos odontológicos simples e complexos. Os escores de dor na escala analógica visual durante e após os procedimentos indicaram que a articaína é um anestésico local efetivo em crianças e que ela é tão efetiva quanto à lidocaína. A partir destes resultados, a articaína 4% com adrenalina 1:100.000 foi considerada um agente efetivo e seguro para anestesia local em Odontopediatria. O tempo para início da ação e duração da

anestesia foi considerado apropriado para uso clínico e comparável aos observados para outros anestésicos locais disponíveis.

Desde 1901, quando Braun pela primeira vez combinou a cocaína e a adrenalina, vasoconstritores têm sido adicionados às soluções de anestésicos locais com o intuito de aumentar a qualidade e duração da anestesia e para auxiliar no controle do sangramento intraoperatório, além de presumivelmente reduzir a sua toxicidade sistêmica. Com exceção da cocaína, todos os anestésicos locais são potentes vasodilatadores, por isso a necessidade de que vasoconstritores sejam adicionados à solução anestésica local a fim de contrapor este efeito. A adrenalina é um dos agentes vasoconstritores mais amplamente utilizados em vários países (ABERG, 1980; CASSIDY; PHERO; GRAU, 1986; KNOLL-KÖHLER; FORTSCH, 1992; HAAS, 2002; NAFTALIN e YAGIELA, 2002; BROWN; RHODUS, 2005; SUBRAMANIAM; TENNANT, 2005).

A adrenalina estimula receptores adrenérgicos responsáveis por promover vasoconstrição, dentre outras propriedades. Existem duas categorias básicas de receptores adrenérgicos: α , que geralmente possuem ações excitatórias, e β , que estimulam o coração, mas têm ação inibitória preponderante (CIVANTOS CALZADA; ALEIXANDRE DE ARTINANO, 2001; GUIMARÃES; MOURA, 2001; BROWN; RHODUS, 2005).

Os vasoconstritores diferem em sua afinidade pelos receptores adrenérgicos. Idealmente, um vasoconstritor adicionado a uma solução de anestésico local deveria ter apenas atividade α -agonista, pois esta é a responsável pela vasoconstrição. Porém, a adrenalina, o vasoconstritor mais utilizado, tem tanto ação sobre os receptores α quanto β -adrenérgicos (CIVANTOS CALZADA; ALEIXANDRE DE ARTINANO, 2001; GUIMARÃES; MOURA, 2001; BROWN; RHODUS, 2005). A adrenalina é um vasoconstritor altamente efetivo para uso intraoral em concentrações de 1:200.000 a 1:50.000 (5 a 20 $\mu\text{g/mL}$) devido à predominância de receptores α na mucosa oral, submucosa e periodonto (NAFTALIN; YAGIELA, 2002).

As propriedades vasodilatadoras do anestésico local aumentam o fluxo sanguíneo local e, por conseguinte, aceleram a absorção desta droga em direção à circulação sistêmica. Estes efeitos são especialmente verdadeiros em Odontologia, pois os anestésicos locais são injetados em regiões com rica

vascularização. Por exemplo, a lidocaína sem vasoconstritor associado não provoca anestesia pulpar adequada. Com a adição de adrenalina, entretanto, numa concentração de 1:100.000, a lidocaína 2% bloqueia as fibras nervosas da polpa por 60 a 90 min, dependendo do sítio de injeção (HERSH et al., 1995; NAFTALIN; YAGIELA, 2002). A adição de um vasoconstritor à articaína e bupivacaína aumenta a duração de ação anestésica destas drogas (TRIEGER; GILLEN, 1979; OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997). Devido às suas propriedades vasodilatadoras, a articaína para uso em procedimentos odontológicos deve sempre ser utilizada em combinação com um agente vasoconstritor (WINTHER; NATHALANG, 1972).

A diminuição do sangramento intraoperatório é importante para a obtenção de resultados satisfatórios em procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal. A infiltração de um anestésico local contendo adrenalina pode auxiliar na redução do sangramento durante cirurgias e melhora a visualização do campo operatório (SVEEN, 1979; BUCKLEY; CIANCIO; MCMULLEN, 1984). A concentração do vasoconstritor na solução anestésica local parece ser fator relevante com relação à diminuição do sangramento intraoperatório; lidocaína 2% com adrenalina 1:50.000 mostra-se mais efetiva para conter o sangramento do que a lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 (BUCKLEY; CIANCIO; MCMULLEN, 1984).

Estudo do nosso laboratório demonstrou que as soluções de articaína 4% com adrenalina 1:100.000 e com adrenalina 1:200.000 são equieficazes no modelo de extração de terceiros molares inferiores com posições semelhantes. Adicionalmente, observamos que as duas soluções anestésicas não exerceram influência significativa sobre parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio) durante as cirurgias (SANTOS et al., 2007). Moraes et al. (2012) avaliando as mesmas soluções em 42 voluntários apresentaram resultados similares. Desta forma é possível afirmar que o uso de uma solução de articaína com uma menor concentração de adrenalina (1:200.000 ou 5 µg/mL) pode ser utilizada com sucesso.

Estudos clínicos comprovaram a eficácia anestésica de articaína quando comparada com a lidocaína em casos de pulpite irreversível (POORNI

et al., 2011) sendo consideradas equieficazes nas duas técnicas anestésicas empregadas: infiltrativa vestibular e bloqueio regional do nervo alveolar inferior.

Na literatura há escassez de métodos adequados para a avaliação clínica de efeitos de agentes anestésicos e medicamentos com efeito antiinflamatório e analgésico. Um dos métodos mais respeitados para tal fim é a remoção dos dois terceiros molares inferiores que estejam em posições semelhantes em um mesmo indivíduo. Esse método é único pelo fato de, essencialmente, o mesmo tipo de cirurgia ser realizado duas vezes no mesmo voluntário, servindo este como seu próprio controle, o que permite a realização de estudos cruzados (SISK, 1986; SANTOS et al., 2007; TRULLNQUE-ERIKSSON; GUIADO-MOYA, 2011; CALVO et al., 2012). Dessa forma, as variações individuais de resposta são minimizadas. Poucos procedimentos cirúrgicos permitem esta facilidade, o que valoriza ainda mais este modelo para a farmacologia clínica. Obviamente as duas cirurgias devem ser realizadas em momentos distintos, aguardando-se no mínimo um e no máximo dois meses para a realização da segunda (LÖKKEN et al., 1975; CHAPMAN, 1987; MEECHAN; SEYMOUR, 1993; BJORNSSON; BJORNLAND; SKOGLUND, 1995; ESEN; TASAR; AKHAN, 1999; COLOMBINI et al., 2006; MORAIS et al., 2012).

Sob o ponto de vista morfológico, segundo Okamoto e Russo (1973), o processo de reparo em feridas de extração dental tem início logo após o ato cirúrgico com o preenchimento do alvéolo por coágulo sanguíneo. A seguir, ocorre gradualmente a invasão de fibroblastos que têm origem principalmente da diferenciação de células mesenquimais e mitose de fibroblastos preexistentes nos remanescentes do ligamento periodontal aderidos à parede alveolar. Ao mesmo tempo ocorre a proliferação de capilares sanguíneos que têm origem de células endoteliais. Como segunda etapa, ocorre o desenvolvimento do tecido conjuntivo que é caracterizado pela presença de grande população celular, principalmente fibroblastos que sintetizam substâncias fundamentais amorfas e fibras colágenas. Podem ser observados macrófagos e linfócitos nesse tecido indiferenciado. No entanto, à medida que ocorre o aumento de fibras colágenas, diminui a população celular e vasos sanguíneos, caracterizando a fase de maturação do tecido conjuntivo. A partir do fundo do alvéolo e proximidades das paredes alveolares, os osteoblastos,

que têm origem a partir das células osteoprogenitoras, sintetizam a matriz orgânica que passa a ser mineralizada, constituindo as trabéculas ósseas.

O processo de reparação alveolar é considerado completo quando o alvéolo dental estiver totalmente preenchido por trabéculas ósseas espessas com canais medulares bem definidos, além da crista óssea remodelada.

As pesquisas com anestésicos locais no modelo de extração de terceiros molares inferiores têm focado três aspectos principais:

1) estudos de eficácia comparando diferentes agentes anestésicos locais e seus constituintes no tocante ao tempo para início de ação (latência), profundidade da anestesia e controle da dor durante a cirurgia, dentre outros parâmetros;

2) a avaliação de anestésicos locais para o controle pós-cirúrgico da dor e,

3) estudos comparativos sobre efeitos sistêmicos de diferentes anestésicos locais durante a cirurgia (SISK, 1986; CHAPMAN; GANENDRAN, 1987; KNOLL-KÖHLER et al., 1991; SACK; KLEEMANN, 1992; MEECHAN; SEYMOUR, 1993; SELCUK et al., 1998; CARRERA et al., 2000; MESTRE-ASPA et al., 2001; BRKOVIC; TODOROVIC; STOJIC, 2005; SNYDER et al., 2005; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012; MORAIS et al., 2012).

Vários agentes anestésicos locais têm sido utilizados nas cirurgias de terceiros molares inferiores, dentre os quais se destacam lidocaína, mepivacaína e bupivacaína (HOLLAND, 1987; ROSZKOWSKI; SWIFT; HARGREAVES, 1997; BOULOUX; PUNNIA-MOORTHY, 1999; KUMAR; RAO, 2000; DIONNE et al., 2001; MESTRE ASPA et al., 2001; BRKOVIC; TODOROVIC; STOJIC, 2005; TRULLNQUE-ERIKSSON; GUIADO-MOYA, 2011). Por outro lado, não são muitos os trabalhos na literatura acerca do uso da articaína para este tipo de cirurgia (KNOLL-KÖHLER et al., 1991; SACK; KLEEMANN, 1992; BREMERICH; HIERL, 1995; CARRERA et al., 2000; MESTRE ASPA et al., 2001, COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012).

Na literatura há grande controvérsia em relação à eficácia no controle da dor, aos possíveis efeitos do agente vasoconstritor e ainda com relação à toxicidade e concentrações em anestésicos locais sobre parâmetros

hemodinâmicos, tais como frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica.

Estudo recente do nosso laboratório demonstrou que a articaína 4% com adrenalina 1:100.000 promoveu tempo mais prolongado de analgesia pós-cirúrgica do que a mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000, além de uma tendência a um período mais longo de anestesia dos tecidos moles no modelo de extração de terceiros molares inferiores com posições semelhantes. Adicionalmente, observamos que as duas soluções anestésicas não exerceram influência significativa sobre parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio) durante as cirurgias (COLOMBINI et al., 2006).

A bupivacaína foi desenvolvida em 1957 por Ekenstam, Egner e Pettersson. Seu uso clínico foi descrito em 1964 por Widman e, em 1983 passou a ser comercializada em tubetes de uso odontológico (TRULLENQUE-ERIKSSON; GUIADO-MOYA, 2011). É classificada como potente anestésico do tipo amida, com tempo de latência intermediária de 4 a 6 min, de longa duração de 5 a 9 hs e de analgesia de 4 a 5 hs (CROUT; KORAIKO; MOORE, 1990; FERNANDEZ et al., 2005; VOLPATO et al., 2005; MALAMED, 2006; GREGÓRIO et al., 2008; TRULLENQUE-ERIKSSON; GUIADO-MOYA, 2011).

Em outro estudo do nosso laboratório comparando a solução anestésica de longa duração bupivacaína 0,5% com a articaína 4%, ambas com adrenalina 1:200.000, foram observadas diferenças significativas sobre os parâmetros de pressão arterial diastólica e média nos momentos da realização da ostectomia e, não foram encontradas diferenças na frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante as cirurgias (GREGÓRIO et al., 2008). Entretanto, a bupivacaína é marcadamente cardiotóxica, seu uso exige cautela especialmente em voluntários submetidos à terapia com β -bloqueadores ou digoxina, sendo também contraindicado o uso em gestantes (OGLE; MAHJOUBI, 2011).

Trullenque-Eriksson e Guisado-Moya (2011) comparando a solução anestésica de longa duração bupivacaína 0,5% com a articaína 4%, ambas com adrenalina 1:200.000, em 35 voluntários submetidos ao modelo de exodontia dos dois terceiros molares inferiores que estejam em posições semelhantes em momentos distintos, de forma randomizada e duplo-cego

concluíram que a articaína é equieficaz à bupivacaína, segura quando avaliados os parâmetros hemodinâmicos, e, 63,2% dos voluntários operados preferiram a articaína à bupivacaína quanto ao tempo de duração de anestesia e de analgesia pós-operatória.

A diminuição da toxicidade sistêmica é outra vantagem sugerida à adição de substâncias vasoconstritoras na solução anestésica local. Os vasoconstritores diminuem o fluxo sanguíneo nos tecidos injetados, diminuindo a taxa de entrada do anestésico local propriamente dito na circulação sistêmica. Portanto, concentrações plasmáticas mais baixas de anestésico local desencadeiam efeitos sistêmicos menos intensos. Os picos plasmáticos de anestésicos locais podem ser reduzidos cerca de 30% a 40% quando estas drogas são coadministradas com adrenalina (CANNELL et al., 1975; GOEBEL; ALLEN; RANDALL, 1979, 1980; OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997). Isto implica na recomendação dos fabricantes de doses menores (em mg/kg) de soluções anestésicas sem vasoconstritor em comparação àquelas com a presença de vasoconstritor (NAFTALIN; YAGIELA, 2002).

Dados da literatura mostram que um tubete de lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 é capaz de elevar os níveis de adrenalina plasmática em relação àqueles de um indivíduo em repouso, e que 2 tubetes determinam um aumento na concentração plasmática equivalente àquele durante uma atividade física leve, pois a adrenalina é normalmente liberada pelas adrenais na taxa de 2,5 a 7,5 ng/Kg/min e esta quantidade endógena pode se elevar de 20 a 40 vezes numa situação de estresse (NAFTALIN; YAGIELA, 2002). Assim, conclui-se que voluntários que são submetidos aos procedimentos odontológicos são capazes de tolerar a dose de vasoconstritores presente nos anestésicos locais porque eles já as toleram no seu dia-a-dia (SANTOS et al., 2007).

Relatos de reações por toxicidade após o uso da articaína são extremamente raros. A rápida inativação da articaína por esterases plasmáticas pode explicar a aparente ausência de reações por sobredose, mesmo sendo ela comercializada como uma solução na concentração de 4% (HAWKINS; MOORE, 2002).

As reações adversas aos anestésicos locais podem ser divididas em reação alérgica propriamente dita - descrita na literatura como menos de 1%

dos casos (GALL et al., 1996), reações de toxicidade por sobredosagem e reações psicossomáticas geradas principalmente pelo medo e ansiedade ao tratamento odontológico.

As primeiras formulações de articaína e outros anestésicos locais continham um agente bacteriostático, antifúngico e antioxidante, chamado metilparabem. Devido à sua alergenicidade, nos Estados Unidos exigiu-se a remoção deste componente de todos os tubetes de soluções anestésicas locais produzidas após o ano de 1984. Com relação à solução de articaína 4%, os fabricantes só conseguiram atender a esta exigência por volta da metade da década dos anos 90, o que, dentre outras razões, protelou o início do processo de aprovação da articaína até 1995 (ISEN, 2000). Grandes esforços têm sido feitos em todo o mundo para a retirada do metilparabem das soluções anestésicas.

Apesar de raros, há eventos de reações alérgicas à articaína muitas vezes confundidos com eventos adversos causados por uma injeção intravascular acidental (OGLE; MAHJOUBI, 2011). Muitas vezes, ainda, as reações alérgicas são na verdade reações do sistema nervoso central e cardiovascular, sendo a síncope a mais comum destas reações sistêmicas (SAMBROOK et al., 2011).

Em um estudo na Noruega, foram revisados 135 casos suspeitos de reação alérgica ao anestésico local no período de 1995 a 2006 e foi confirmado apenas um caso para a tetracaína de uso tópico anterior à endoscopia nasal e um caso para a articaína utilizada em um tratamento odontológico com sinais de urticária na face e nas costas (HARBOE et al., 2010). Maccoll e Young (1989) apresentaram um relato de caso clínico em que um voluntário desencadeou reação alérgica aguda após bloqueio do nervo alveolar inferior para realização de exodontia. Malanin e Kalimo (1995) relataram um caso em que uma voluntário desenvolveu eritema de pele 1 h após a administração de articaína para a realização de procedimento odontológico. El-Qutob, Morales, Pelaez (2005) descreveram um caso de reação imediata (eritema e edema de lábios, face e pálpebras) após administração de articaína para a realização de tratamento odontológico.

Moreno Escobosa et al. (2011) relatam um caso de reação alérgica 30 min após a injeção da solução de articaína 4% com adrenalina (Ultracain)

desenvolvendo prurido, edema facial e urticária em face, pescoço e tórax em uma mulher com 25 anos. Para a confirmação da sensibilidade, esta mulher foi investigada por alergistas que diagnosticaram que a voluntária apresentava alergia a pó, pelos de cães e gatos, pólen e, inclusive, à articaína. Ao testar quais anestésicos poderiam ser usados confirmou-se que lidocaína, mepivacaína e bupivacaína foram negativos e bem tolerados.

Caso semelhante foi reportado recentemente por Asku e Kurt (2013) após a administração de articaína em uma mulher de 50 anos para procedimento odontológico de rotina. Aos testes cutâneos, a voluntária apresentou reação alérgica do Tipo I, confirmando assim o diagnóstico.

Assim como a prilocaína, uma dose elevada de articaína é capaz de provocar metemoglobinemia (SAMBROOK et al., 2011). Quando utilizada em anestesia local, a ocorrência deste efeito colateral é altamente improvável, e não há relatos após procedimentos em que se respeitou a dose recomendada para anestesia local. Metemoglobinemia tem sido raramente observada quando a articaína é administrada por via intravenosa para anestesia regional (ISEN, 2000).

Alguns autores não recomendam a articaína para crianças menores de quatro anos de idade e outros demonstraram que a articaína é segura para crianças nesta faixa etária (WRIGHT et al., 1989; JAKOBS et al., 1995; ISEN, 2000; MALAMED, GAGNON, LEBLANC, 2000a, 2000b; 2001). Wright et al. (1989) administraram articaína 4% a 211 crianças com idade entre 12 e 48 meses e não observaram qualquer efeito adverso. Jakobs et al. (1995) recomendaram a dispensa de dose menor (em mg/kg) para crianças em comparação com adultos. O clínico deve lembrar-se de que ao tratar de uma criança pequena (com cerca de 15 kg, por exemplo), a dose tóxica de articaína será alcançada com menos de dois tubetes da solução 4% e caso este profissional utilize o limite de dose preconizado no Canadá (5 mg/kg), a dose tóxica poderá ser alcançada com pouco mais de um tubete.

Em um estudo prospectivo avaliando o uso de articaína 4% em 264 crianças com idade entre 2 e 14 anos, os autores relataram que o efeito prolongado da anestesia em lábio levou a lesões nos tecidos moles em 14% nos menores de 7 anos alertando assim que os pais devem ser orientados

quanto a este evento adverso para vigiarem e assim, evitar tais lesões (ADEWUMI et al., 2008).

Uma precaução final em relação ao uso da solução de articaína 4% refere-se ao bloqueio do nervo alveolar inferior. Um estudo retrospectivo de Haas e Lennon (1995a) demonstrou risco muito baixo de parestesia após bloqueio deste nervo. O risco no ano de 1993, em Ontário, Canadá, foi relatado como sendo de 14 casos de parestesia em 11.000.000 de injeções de anestésicos locais (1:785.714). Entretanto, apenas naquele ano, cada caso de parestesia induzida após procedimento não cirúrgico, realizado com bloqueio do nervo alveolar inferior, ocorreu com a injeção de articaína (10 casos) ou prilocaína (4 casos), ambas em solução 4%. Portanto, a prilocaína e a articaína foram associadas a um risco significativamente mais elevado de causar parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior. As neuropatias observadas em todos os casos envolveram o lábio e/ou a língua.

É importante também lembrarmos que uma complicação inerente à técnica de bloqueio do nervo alveolar inferior é a paralisia do nervo facial, independente, portanto, da solução anestésica empregada. Tzermpos et al. (2012) relatam um caso de paralisia facial que persistiu por 24 hs após a injeção anestésica pela técnica de bloqueio do nervo alveolar inferior com solução de articaína 4% com adrenalina 1:100.000.

Bataineh (2001) avaliando 741 voluntários após extrações do terceiro molar inferior aponta a ocorrência de 2,6% de casos de parestesia de nervo lingual e 3,9% de casos de parestesia do nervo alveolar inferior, com efeito transitório entre uma semana a três meses, muitas vezes associados ao descolamento de retalho lingual, concluindo ser um fator de extrema importância para a etiologia destas parestesias a experiência do operador. Jerjes et al. (2010) apresentaram resultados semelhantes de 1,5% de parestesia de nervo alveolar inferior e 1,8% de nervo lingual em um estudo envolvendo 3.236 voluntários, reforçando a importância da experiência cirúrgica do operador.

Em estudo retrospectivo de novembro de 1997 a agosto de 2008 Garisto et al. (2010) reportaram que dos 248 casos registrados de ocorrência de parestesia no *U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting*

System, 94,5% envolviam o bloqueio do nervo alveolar inferior e estavam associados ao uso de articaína e prilocaína, ambas em concentração de 4%.

Pogrel (2007), em uma detalhada revisão dos casos de parestesia da Universidade da Califórnia em São Francisco, relatou que 35% dos casos eram relacionados ao uso de lidocaína, enquanto que 30% relacionavam-se ao uso da articaína.

Estudo comparativo entre articaína 4%, lidocaína 2% e solução de adrenalina 1:100.000 injetados no nervo mentoniano de ratos buscou avaliar os possíveis efeitos tóxicos destas soluções. Os resultados avaliados histopatologicamente não apresentaram lesões às estruturas nervosas. Apenas uma reação inflamatória foi observada ao redor da área de injeção das soluções para os três grupos comparados ao controle com soro fisiológico, concluindo, assim, que ambas as soluções, lidocaína e articaína não são tóxicas à estrutura nervosa (BARONI et al., 2012)

De forma interessante, Haas e Lennon (1995b) também observaram o mesmo efeito neurotóxico para a prilocaína, que é comercializada na mesma concentração que a articaína (4%). Talvez uma alternativa para diminuir o risco de parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior com articaína fosse a sua utilização em concentração mais baixa.

Devido a este fato, alguns autores sustentam a opinião de que a articaína 4% não deve ser usada de forma rotineira para bloqueio deste nervo (YAGIELA, 2004; HILLERUP; JENSEN, 2006). Outros autores acreditam que o maior potencial da articaína de causar parestesia se deva à sua maior concentração (4%) em comparação com outros anestésicos locais (por exemplo, 2% para lidocaína e para mepivacaína em associação à adrenalina). Meechan (2011) questiona que apesar do risco de parestesia ser pequeno, deve-se determinar se existe uma vantagem adicional para se recomendar o uso da solução de articaína 4% em bloqueios mandibulares.

Na Alemanha foi disponibilizado ao mercado odontológico uma formulação 2% em associação à adrenalina 1:200.000, e a indicação do seu uso gerou muitas controvérsias. Alguns autores militam a favor da solução de articaína 2% exaltando a sua menor toxicidade (WINTHER; NATHALANG, 1972; WINTHER e PATIRUPANASURA, 1974; KOLL-KÖHLER, et al. 1991). Até a solução 2% ter se mostrado tão eficaz quanto a articaína 4% com

adrenalina 1:200.000 para realização de exodontias com anestesia terminal infiltrativa (HINTZE; PAESSLER, 2006), anteriormente à publicação destes resultados alguns autores questionavam a eficácia de seu efeito anestésico (FELLER, 1990; KLAMMT, 1990 apud HINTZE, A.; PAESSLER, 2006).

Em um estudo randomizado e duplo-cego, Hintze e Paessler (2006) investigaram a eficácia anestésica da solução 2% em uma amostra de 155 voluntários com indicação de exodontias em diversas regiões em maxila e mandíbula. Foram registrados os parâmetros hemodinâmicos de pressão arterial e pulso em 4 momentos: antes da injeção anestésica, após 5 min antes de iniciar a intervenção cirúrgica e dois momentos a cada dez min. A avaliação do efeito anestésico foi registrada por meio de uma Escala Visual Analógica com a percepção do próprio voluntário, que o qualificava em três notas: anestesia completa – após uma cirurgia sem dor; anestesia satisfatória – com uma sensação de dor tolerável; efeito anestésico insatisfatório – em voluntários que necessitaram de uma segunda injeção. Para a região de maxila, encontraram que 74% dos voluntários classificaram a solução de articaína 4% como proporcionando anestesia completa, 16% satisfatória e 10% insatisfatória, enquanto para a solução de articaína 2%, foram registrados 64% de anestesia completa, 12% de satisfatória e 12% de insatisfatória. Após a análise estatística, não apresentaram diferenças significativas, e estes resultados levaram os autores a concluir que não se estabeleceu uma relação de superioridade quanto à eficácia da solução de articaína 4% em uma comparação direta com a solução de articaína 2%. Hintze e Paessler (2006) registraram que a solução de articaína 2% apresentou uma média de 145 min de anestesia em tecidos moles com uma diferença significativa de 29 min a menos que a solução de articaína 4%, que foi de 174 min. O tempo de duração do efeito anestésico depende da dose e da técnica empregada (LEMMAY et al., 1984). Desta forma, o uso de bloqueio do nervo alveolar inferior deve proporcionar um tempo de anestesia maior dos que encontrados por Hintze e Paessler (2006), que utilizaram 1,8 mL da solução empregando a técnica infiltrativa por vestibular e 0,2 mL da mesma solução em uma infiltração lingual.

Os parâmetros hemodinâmicos avaliados nestes estudos não apresentaram diferenças e foram similares para as duas soluções. Entretanto, observou-se que os valores de pressão arterial anteriores às injeções foram

maiores e tiveram um decréscimo no decorrer das cirurgias, retornando aos seus valores basais ao final do tratamento.

Dados recentes *in vitro* mostraram que a articaína nas concentrações de 2% e 4% foi mais efetiva que lidocaína (2% e 4%) e mepivacaína (3%) para bloqueio de nervo sensorial de rato, não havendo diferença entre articaína 2% e 4% (POTOCNIK et al., 2006).

Estes dados laboratoriais (POTOCNIK et al., 2006), aliados à escassez de trabalhos na literatura que comparam as soluções de articaína 2% e 4% com adrenalina 1:200.000 (RAHN; HAUZENEDER; FLANZE, 1991; JAKOBS et al., 1995; HINTZE; PAESSLER, 2006) nos estimularam a comparar a eficácia clínica destas duas soluções anestésicas usando o mesmo modelo de extração de terceiros molares inferiores com posições semelhantes consagrado nos trabalhos anteriores feitos em nosso laboratório e recentemente publicados (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012).

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar se as diferentes concentrações do agente anestésico articaína, 2% ou 4%, associada a adrenalina 1:200.000, exercem influência sobre a eficácia clínica deste anestésico local em voluntários saudáveis submetidos à extração, em sessões cirúrgicas distintas, dos dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, comparando-se:

- Volume total de anestésico utilizado durante a cirurgia
- Início da ação anestésica
- Qualidade da anestesia
- Dificuldade da cirurgia
- Sangramento intraoperatório
- Duração da cirurgia após a obtenção de anestesia adequada
- Duração da analgesia pós-cirúrgica
- Duração da anestesia pós-cirúrgica sobre tecidos moles
- Incidência, tipo e gravidade de reações adversas
- Pressão arterial sistólica, média e diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio, aferidas previamente e monitoradas durante todo o procedimento cirúrgico
- Influência sobre a abertura de boca no 7^o dia pós-cirúrgico
- Qualidade da cicatrização da área operada no 7^o dia pós-cirúrgico e,
- Uso da medicação antiinflamatória e analgésica de socorro.

Nossa hipótese de trabalho é de que ambas as soluções de articaína, 2% e 4%, associada a adrenalina 1:200.000, são equieficazes no modelo usado.

4 Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (FOB/USP), processo nº 105/2009 (Anexos A e B), de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde e registrado no SISNEP com processo nº 0106.0.224.000-09.

Participaram desta pesquisa 50 voluntários, com idade igual ou superior a 18 anos, que necessitavam de exodontia dos dois terceiros molares inferiores. O critério de inclusão no estudo era a presença de terceiros molares inferiores direito e esquerdo em posições muito semelhantes (LÖKKEN et al., 1975; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012) - condição avaliada e confirmada em radiografias panorâmicas – em voluntários saudáveis que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após leitura acompanhada e minuciosa explicação deste projeto.

Para obtenção da amostra, os sujeitos da pesquisa foram recrutados entre os voluntários que buscaram espontaneamente o serviço de Odontologia da FOB/USP selecionados a partir da análise de radiografias panorâmicas do Setor de Triagem, com o esclarecimento de que somente poderiam participar da pesquisa indivíduos com idade mínima de 18 anos e que tivessem a indicação precisa da exodontia de terceiros molares inferiores.

O critério de inclusão também exigiu a ausência de doenças sistêmicas e inflamação, ou infecção, nos locais em que seria realizada a exodontia. Entre os critérios para a indicação considerou-se: prevenção de pericoronarite associada à má irrupção dos terceiros molares, evitar a reabsorção radicular do segundo molar devido à impactação do terceiro molar, prevenir a evolução de cistos dentígeros associados à inclusão dos terceiros molares e evitar distúrbios oclusais provocados pela permanência dos terceiros molares na cavidade oral.

Os critérios para exclusão consistiram de qualquer histórico de hipersensibilidade aos anestésicos locais e hemorragias gastrintestinais ou úlcera; doenças nos rins ou coração; diabetes, asma e sensibilidade ou alergia à aspirina, piroxicam ou qualquer outro agente antiinflamatório não-esteroidal

(AINE); uso regular de AINEs, gestantes ou lactantes (ROSZKOWSKI et al., 1997; KHAN et al., 2002; COLOMBINI et al., 2006; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008).

Como a solução anestésica de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 não possui licença de uso no território nacional, foi necessário a solicitação de Comunicado Especial (CE) - documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, por meio da Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos da Gerência de Pesquisas, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN), necessário para a execução de um determinado protocolo de pesquisa no Brasil e, quando aplicável, a solicitação de Licenciamento de Importação do produto necessário para a condução da pesquisa.

Para a obtenção do CE foi elaborado o Dossiê de Anuência de Pesquisa Clínica - coletânea de documentos protocolizados na ANVISA, dentre estes: os formulários de petição, a descrição das etapas da pesquisa e seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e da equipe responsável pelo estudo e admitido na UNIAP – Unidade de Atendimento ao Público com protocolo nº 25352.131908/2012-31. A Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos recomendou que ao desenvolver esta pesquisa clínica no Brasil com vistas à obtenção de registro de medicamento no Ministério da Saúde (ANVISA), fosse agendada uma reunião com esta coordenação para consulta prévia sobre a proposta de desenvolvimento da pesquisa. Para tanto foi emitida a Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), de acordo com a legislação vigente para a análise do Dossiê no valor de R\$10.000,00 (Anexo C) e assim, em reunião realizada com os Técnicos da ANVISA em julho de 2012, discutiu-se o delineamento da pesquisa e a aprovação do referido Dossiê de Anuência em Pesquisa Clínica.

Ainda para a obtenção da solução anestésica de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 poderiam ser seguidos dois caminhos: a Licença de Importação ou a Licença de Fabricação de Lote Especial destinado exclusivamente à pesquisa clínica, meio este escolhido por nós e estabelecido em um Contrato de Confidencialidade junto à DFL - Indústria e Comércio pessoa jurídica de direito privado com sede na Estrada do Guerengê, 2059 CEP 22713-002, na Cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro,

inscrita no CNPJ/MF sob nº33112665/0001-46, e, por meio do Peticionamento Eletrônico de número 63.1574/2012 junto à ANVISA/MS, seguindo assim as Resoluções CNS 251/97 e RDC 39/2008, que regem a regulamentação para a pesquisa clínica.

Ambas as soluções anestésicas de articaína, 2% e 4% com adrenalina 1:200.000, foram manufaturadas, manejadas e armazenadas de acordo com as Boas Práticas de Fabricação pela empresa DFL gratuitamente e foram industrializados com número do lote especial: LP0411 destinado exclusivamente a esta pesquisa clínica. Não há acordo financeiro ou quaisquer outros pagamentos ou benefícios entre este grupo de pesquisa e a indústria.

Este estudo foi duplo-cego, ou seja, ambas as partes, operadores e voluntários, desconheceram a identidade dos agentes anestésicos administrados (articaína 2% com adrenalina 1:200.000 ou articaína 4% 1:200.000) nos dois momentos cirúrgicos. Para tornar isso possível, o orientador desta pesquisa, Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos, não revelou ao grupo da pesquisa a identificação feita pelo fabricante nos tubetes anestésicos, permanecendo os mesmos apenas com a etiqueta padronizada pela ANVISA de Lote Específico para Pesquisa Clínica e com o êmbolo de borracha revestido de silicone e situado ligeiramente abaixo da borda do cilindro de vidro com cores diferentes, verde e cinza. Um envelope contendo os dados da identificação da solução anestésica foi guardado no cofre da Disciplina de Farmacologia da FOB/USP, havendo a garantia total do desconhecimento da identidade dos tubetes pela equipe envolvida nesta pesquisa. Dessa forma, o cirurgião-dentista, Paulo Zuperali Gonçalves, registrado no Conselho Regional de Odontologia de São Paulo (CROSP) sob nº 99397 e o cirurgião-dentista auxiliar Alcides Oliveira de Melo, registrado no CROSP 104.131, receberam os tubetes de anestésico com borracha verde ou cinza, preservando-se, assim, o mote da pesquisa.

As exodontias foram realizadas em duas sessões distintas. Nas primeiras 50 cirurgias (lado esquerdo ou direito, escolhido de forma randomizada), parte dos voluntários recebeu anestésico de borracha verde e a outra parte anestésico de borracha cinza conforme randomização. A escolha do anestésico (verde ou cinza) foi feita de maneira randomizada por meio de planilha de randomização obtida por meio de um programa gratuito disponível

no endereço: <http://www.randomization.com>. Seguindo-se as instruções do referido programa, registrou-se a randomização pelo nº 18285.

Na segunda etapa cirúrgica, realizada com intervalo mínimo de um mês e máximo de dois meses da primeira cirurgia, no lado ainda não operado foi utilizado o outro agente anestésico, portanto de maneira cruzada, para a realização da exodontia (LÖKKEN et al., 1975; KNOLL-KÖHLER, et al., 1991; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). Este controle foi possível, uma vez que o anestésico utilizado no primeiro ato cirúrgico foi anotado em ficha para a coleta de dados individual do voluntário operado (Anexo D) e também na planilha de randomização. Os sujeitos da pesquisa seguiram rigorosamente o cronograma de visitas à pesquisa.

Para cada cirurgia, inicialmente foi realizada anti-sepsia extraoral com digluconato de clorexidina 0,2% e anti-sepsia intraoral com digluconato de clorexidina 0,12% (HERMESCH et al., 1998; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; CALVO et al., 2012). A técnica anestésica usada foi de bloqueio regional do nervo alveolar inferior, sendo administrado um tubete (1,8 mL) de anestésico local. Caso após 5 min o voluntário ainda não sentisse o lábio inferior anestesiado, aplicar-se-ia outro tubete (1,8 mL) e assim sucessivamente até que o voluntário relatasse anestesia completa. Conseguida a anestesia do lábio inferior, meio tubete (0,9 mL) da mesma solução anestésica foi administrado por técnica terminal infiltrativa com o intuito de diminuir o sangramento intraoperatório e garantir anestesia da mucosa, além de facilitar o descolamento do tecido periosteal. Volumes adicionais da solução anestésica seriam infiltrados caso o voluntário reclamasse de desconforto durante o ato cirúrgico.

A linha de incisão consistiu-se na técnica de Howe de 1971. O retalho mucoperiosteal foi descolado com descolador de Molt, e mantido rebatido por meio da inserção do afastador de Minnissota entre o retalho e a face vestibular mandibular. Foram realizadas ostectomia periférica com a broca Carbide 401 assim como odontosseção, quando indicadas. Movimentos de alavanca, cunha e sarrilho foram utilizados para a extração do dente ou da coroa e das raízes nos casos de odontosseção. Foi realizada curetagem com colher de Lucas no alvéolo para remoção de qualquer tecido pericoronário. Foi

executada limagem dos contornos ósseos até total regularização e remoção de eventuais espículas e checagem com palpação digital. Em seguida foi realizada irrigação copiosa e abundante com 40 mL de soro fisiológico. O afastador de Minnssota foi removido de sua posição e colocado na mucosa jugal possibilitando o retorno do retalho para sua posição original. Três pontos de sutura foram empregados, um logo posterior ao segundo molar, na região da borda superior e anterior do retalho e mais outros dois pontos foram distribuídos de maneira isométrica no remanescente da incisão. Uma gaze embebida em soro foi colocada por sobre a região operada a fim de atuar como curativo compressivo pelo período de trinta minutos (BURGESS, et al., 1971).

Todos os sujeitos da pesquisa operados foram agendados para os controles pós-operatórios sete dias após a cirurgia para a remoção da sutura e coleta dos dados pós-operatórios.

Para o controle da dor pós-cirúrgica, a todos os voluntários foram fornecidas quatro cápsulas de 20 mg do antiinflamatório não-esteroidal piroxicam (DESJARDINS, 1988; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007) prescrevendo-se a ingestão de 1 cápsula a cada 24 hs, durante 4 dias consecutivos e como medicação de socorro, ou seja, caso o voluntário julgasse que o nível de analgesia produzido pelo piroxicam não fosse suficiente, foram fornecidos a todos os voluntários 6 comprimidos de paracetamol na dose de 750 mg. Os voluntários foram orientados a telefonar para um dos membros da equipe se ao término dos seis comprimidos de paracetamol julgassem que necessitam de analgesia adicional. Os voluntários também foram alertados a não interromper a utilização do piroxicam mesmo que necessitassem do uso da medicação de socorro. É conveniente e importante registrar o fornecimento gratuito de todos os medicamentos utilizados nesta pesquisa (Apêndice A). A avaliação subjetiva da dor pós-cirúrgica foi anotada pelo próprio voluntário em uma ficha que contém uma Escala Analógica Visual (EAV; de 0 a 100 mm), que apresenta nas suas extremidades “ausência de dor (0 mm)” e “pior dor possível (100 mm)” e também foi anotado em ficha específica (Anexo E) a necessidade da medicação do socorro e o horário da ingestão da mesma.

Para cada procedimento cirúrgico, foram avaliados os seguintes parâmetros:

1) Volume total (em mL) de anestésico local utilizado durante a cirurgia;

2) Início da ação do agente anestésico (latência, em min), considerado como o tempo decorrido entre a primeira inserção da agulha para realização da anestesia local até o momento da perda da sensibilidade do lábio inferior, metade correspondente da língua e mucosa (Apêndice C);

3) Qualidade da anestesia proporcionada pelo anestésico local (Apêndice D) durante a cirurgia [avaliada pelo cirurgião-dentista, de acordo com uma modificação do método descrito por Sisk (1986) estabelecida por Santos et al. (2007)], com base em uma escala de categoria de 3 pontos:

- 1 - nenhum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia;
- 2 - algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, sem necessidade de complementação da anestesia;
- 3 - algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, com necessidade de complementação da anestesia (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008).

4) Dificuldade da cirurgia de acordo com o trauma cirúrgico (Apêndice E) avaliada pelo cirurgião-dentista ao término de cada exodontia, de acordo com uma escala de categorias de 3 pontos:

- 1 – fácil: remoção do elemento dentário apenas com extratores
- 2 – normal: quando foi necessária ostectomia e,
- 3 – complicada: quando foram necessárias ostectomia e odontosecção (SANTOS et al., 2007).

5) Duração da cirurgia (em min), após a obtenção de anestesia adequada (Apêndice F), que correspondeu ao período entre a primeira incisão cirúrgica com lâmina de bisturi e o término da realização da sutura (ÜSTÜN et al., 2003);

6) Duração da analgesia pós-cirúrgica (em min) proporcionada pelo anestésico local (Apêndice G), que foi determinada pela diferença entre o horário de término da realização da sutura e aquele para ingestão da primeira cápsula de piroxicam para o alívio do desconforto após a cirurgia, anotado pelo

voluntário em ficha que lhe foi fornecida. Para garantir a analgesia durante o período pós-operatório, os voluntários foram instruídos a tomar as 3 cápsulas restantes de piroxicam, que lhes foram fornecidas, no mesmo horário da primeira, durante os três dias seguintes.

7) Duração da anestesia pós-cirúrgica (em min) sobre os tecidos moles (Apêndice H), proporcionada pelo anestésico local, representada pela ausência de sensibilidade na mucosa, língua e lábio inferior após a realização da cirurgia. O próprio voluntário anotou o horário em que este fenômeno aconteceu na ficha que lhe foi fornecida, sendo então calculado o tempo decorrido entre o horário de término da realização da sutura e o horário anotado pelo voluntário;

8) Sangramento intraoperatório (Apêndice I e J), que foi classificado pelo cirurgião-dentista de acordo com uma escala de categorias de 3 pontos (1 = sangramento mínimo, 2 = sangramento normal e 3 = sangramento excessivo) (SISK, 1986; SANTOS et al., 2007) , logo após as seguintes etapas: aplicação do primeiro tubete de anestésico local, incisão com lâmina de bisturi, descolamento do retalho gengival, realização da ostectomia, extração do elemento dentário, limpeza do sítio operado e término da sutura;

9) Incidência, tipo e gravidade das reações adversas (nervosismo, tontura, tremores, visão embaçada ou qualquer indicação de efeitos sobre os sistemas nervoso central e cardiovascular) durante o ato cirúrgico;

10) Pressão arterial sistólica, média e diastólica (Apêndices K, L, M, N, O e P) , frequência cardíaca (Apêndices Q e R) e saturação de oxigênio (Apêndices S e T) foram aferidas e registradas nos seguintes momentos: antes da cirurgia (com o voluntário adequada e confortavelmente sentado na cadeira odontológica) e logo após a cada etapa descrita no item 8. Todas as medidas foram realizadas com o auxílio de um sistema para monitoração de parâmetros hemodinâmicos (Cardioscópio, modelo DX2021, Dixtal Biomédica Ind. e Com. Ltda, Marília/SP, no de registro na ANVISA/MS 10293490035, no de série 101503732), seguindo-se as instruções do fabricante. O esfigmomanômetro foi colocado no braço esquerdo do voluntário, na altura do coração, e o sensor de percentagem de saturação de oxigênio no seu dedo médio da mão direita.

11) Abertura de boca (distância, em mm, entre as bordas dos incisivos centrais superiores e inferiores durante a máxima abertura de boca)

conseguida pelo voluntário antes da cirurgia e no momento da remoção da sutura - 7 dias após a cirurgia (Apêndice U) (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008).

12) Qualidade da cicatrização da área operada (Apêndice V), que foi classificada pelo cirurgião de acordo com uma escala de categorias de 3 pontos:

- 1 - cicatrização normal,
- 2 - cicatrização retardada e,
- 3 - cicatrização complicada pela presença de alveolite (Sisk, 1986), no momento da remoção da sutura (7^o dia pós-cirúrgico).

13) Avaliação subjetiva da dor pós-cirúrgica, que foi anotada, pelo próprio voluntário, numa Escala Analógica Visual (EAV; de 0 a 100 mm), que contém nas suas extremidades "ausência de dor (0 mm)" e "pior dor possível (100 mm)" (DIONNE et al., 2001; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008).

14) Quantidade total (em mg) de medicação de socorro (paracetamol) consumida no período pós-cirúrgico que foi calculada a partir das anotações do voluntário em ficha específica e,

15) Percentagem de voluntários que recorreram à medicação de socorro.

Em atenção às "Boas Práticas Clínicas", conforme discriminado no "Documento das Américas" e a pedido da ANVISA, para assegurar a precisão, a integralidade, a legibilidade e a oportunidade da coleta dos dados desta pesquisa, foi formada uma equipe de monitores, com fins de auditoria do estudo, com alunos da pós-graduação da FOB/USP, sem relação com o projeto e sem interesses nos resultados desta pesquisa para acompanhar os relatórios e armazenamento dos dados. Tais monitores apresentavam conhecimento científico e clínico necessários para monitorar este estudo adequadamente.

O registro de todos os parâmetros avaliados pela equipe odontológica nos períodos pré, intra e pós-cirúrgico foi realizado em ficha especialmente confeccionada para este fim (Anexos D e E). Durante as cirurgias, todos os registros foram feitos por um único anotador, Thiago José Dionísio, especialista em laboratório da Disciplina de Farmacologia da FOB/USP.

Tais registros da coleta dos dados estavam acessíveis aos monitores-audidores, coordenados pela Dra. Adriana Maria Calvo, pós-doutoranda da FOB/USP, CROSP 85250 e nº USP 3474165, ao Comitê de Ética Institucional local e também às autoridades regulatórias. Também foram fornecidos relatórios escritos da situação do ensaio clínico quando exigidos junto à ANVISA, e à FAPESP foram submetidos dois relatórios anuais. Todas as fichas, relatórios e demais documentos desta pesquisa ficaram arquivados em armário específico para tal fim no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Clínica da FOB/USP sob a responsabilidade de Viviane Aparecida Parisi Santos, técnica em laboratório da Disciplina de Farmacologia da FOB/USP, nº USP 7697967.

Os recursos previstos para a execução desta pesquisa foram obtidos por meio de Auxílio Regular à Pesquisada concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo ao coordenador da pesquisa e orientador desta tese, Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos (processo nº 2010/16985-8).

As cirurgias foram realizadas nas dependências do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Clínica, situado no Departamento de Ciências Biológicas da FOB/USP, que foi recentemente reformado e possui toda a infraestrutura necessária à realização das cirurgias desta pesquisa.

Os exames radiológicos necessários a esta pesquisa foram realizados no Departamento de Estomatologia da FOB/USP, que os realiza gratuitamente aos voluntários por meio do Serviço de Radiologia.

Os pesquisadores, a equipe cirúrgica e a monitoria de controle dos dados não foram remunerados por este projeto, bem como não houve remuneração a este centro de pesquisa.

O protocolo desta pesquisa foi devidamente cadastrado na Plataforma Internacional de Registros de Ensaio Clínicos, ligada à Organização Mundial da Saúde (Anexo F) e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Anexo G).

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nas duas variáveis principais do estudo, que são o tempo de anestesia e o tempo de analgesia, tratando-se o estudo de um modelo cruzado buscando testar a não-inferioridade de um grupo em relação a outro. As estimativas necessárias para

o cálculo amostral foram baseadas em estudo prévio do nosso grupo (SANTOS et al., 2007). Adotando-se nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e diferença mínima de 60 min, obteve-se um tamanho de amostra de 30 casos para a variável analgesia e 44 casos para a variável anestesia. Para atender as duas condições e ainda prevendo uma possível perda de 10% dos casos, chegou-se a um tamanho de amostra de 50 casos.

Os grupos de medidas avaliados que apresentaram distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, como as variáveis latência, duração da cirurgia, duração da analgesia, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, abertura da boca, escala de dor e quantidade de medicação de socorro foram analisadas utilizando-se Teste *t* de Student pareado. Para os grupos que não passaram pelos critérios de distribuição normal e homocedasticidade, como as variáveis não-normais de quantidade de tubetes, duração de anestesia, qualidade de cicatrização e qualidade de anestesia, sangramento intraoperatório e tempo para o uso da medicação de socorro foram utilizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney para a análise estatística. Em todos os testes estatísticos foram adotados o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

A ocorrência de infecção pós-operatória, falta do voluntário em alguma etapa marcada, relato de evento adverso durante as cirurgias ou em função de qualquer medicamento usado na pesquisa, uso de volumes distintos de anestésico local nas duas cirurgias, gravidez e amamentação durante o estudo foram norteadores para a retirada de sujeitos da pesquisa. Conseqüentemente, dados que porventura houvessem sido coletados não foram utilizados, sendo descartados na análise estatística, realizada pelo Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris, Professor Associado 3 do Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva da FOB/USP. A revelação da identidade das soluções anestésicas foi feita pelo orientador desta tese após a conclusão da análise estatística dos resultados.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Participaram deste estudo 50 voluntários saudáveis. Três voluntários receberam volumes diferentes de anestésico local nas duas cirurgias e um voluntário apresentou parestesia em ambos os lados operados, logo os dados destes quatro pacientes foram descartados. Portanto, foram considerados os resultados de 46 voluntários [média de idade de 23 ± 4 anos; variação de 18 a 44 anos; 18 (39%) do gênero masculino e 28 (61%) do gênero feminino] (Apêndice B).

A categoria da posição dos dentes foi determinada por meio de traçado na radiografia panorâmica de acordo com a classificação de Winter, seguindo valores de HATTAB (1997). Os resultados estão descritos na Tabela 1 e os valores individuais nos Apêndices W e Y.

Tabela 1 Classificação dos terceiros molares inferiores de acordo com a classificação de Winter, seguindo valores sugeridos por HATTAB (1997).

Posição do terceiro molar inferior	Ocorrência (%)
Horizontal	25,0
Distoangular	32,6
Mesioangular	33,7
Vertical	8,7

Os dados individuais encontram-se nos Apêndices W e Y.

O volume de solução anestésica injetado foi similar para ambas as soluções: $3,35\pm 0,9$ mL para articaína 2% e $3,28\pm 0,83$ mL para articaína 4%. Desta forma, foi possível comparar com fidelidade a eficácia das soluções, uma vez que foram utilizados os mesmos volumes, ou seja, quase dois tubetes de

cada solução anestésica: $1,86 \pm 0,50$ tubete de articaína 2% e $1,82 \pm 0,46$ tubete de articaína 4%.

A latência (tempo para o início da ação – Apêndice C) das duas soluções anestésicas locais utilizadas neste estudo mostrou valores muito semelhantes, sem diferença estatisticamente significativa, com valores em torno de 1,5 min (Tabela 2 - Teste t para amostras dependentes).

Tabela 2 – Latência (em min) do anestésico local articaína 2% ou 4%, com adrenalina 1:200.000, avaliada em voluntários submetidos à exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em duas sessões cirúrgicas distintas. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média \pm DP (n=47).

Anestésico local	Latência (min)*
Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	1,45 \pm 0,57
Articaína 4% + adrenalina 1:200.000	1,46 \pm 0,63

*A latência correspondeu ao período compreendido entre o horário da primeira inserção da agulha para realização da anestesia local e aquele da perda da sensibilidade do lábio inferior, metade correspondente da língua e mucosa após aplicação do anestésico local (COLOMBINI et al., 2006 e SANTOS et al., 2007).

A qualidade da anestesia foi considerada muito boa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a qualidade anestésica proporcionada pelas duas soluções quando aplicados os testes não paramétricos de Mann-Whitney para a análise estatística. Ressalte-se que a média dos escores atribuídos à qualidade da anestesia foram próximos de 1, o que significa que os voluntários não sentiram desconforto durante as cirurgias com ambas as soluções anestésicas ministradas no mesmo volume. A atribuição de escore 3 ocorreu de modo equilibrado entre ambas as soluções, para o caso de algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, com necessidade de complementação da anestesia (Apêndice D). Houve complementação em 37% dos casos para articaína 2% e 39% para articaína 4%, principalmente em cirurgias traumáticas e longas devido à ostectomia e

odontosecção. Estes dados denotam a eficácia anestésica de ambas as soluções (Gráfico 1 - Teste de Mann-Whitney).

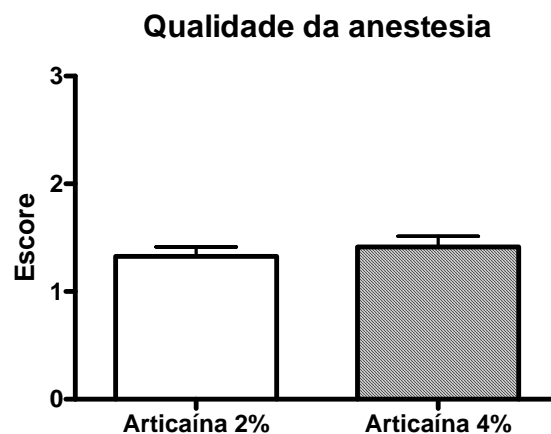


Gráfico 1 – Qualidade da anestesia local proporcionada a 46 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = nenhum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, 2 = algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, sem necessidade de complementação da anestesia e 3 = algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, com necessidade de complementação da anestesia; método de Sisk (1986) modificado por Santos et al., 2007).

O Gráfico 2 mostra que as cirurgias foram classificadas pelo cirurgião-dentista como normais quando necessitavam de ostectomia ao redor do elemento dentário e complicadas quando necessitavam de ostectomia e odontosecção. O anestésico local não influenciou o grau de dificuldade da cirurgia (Apêndice E).

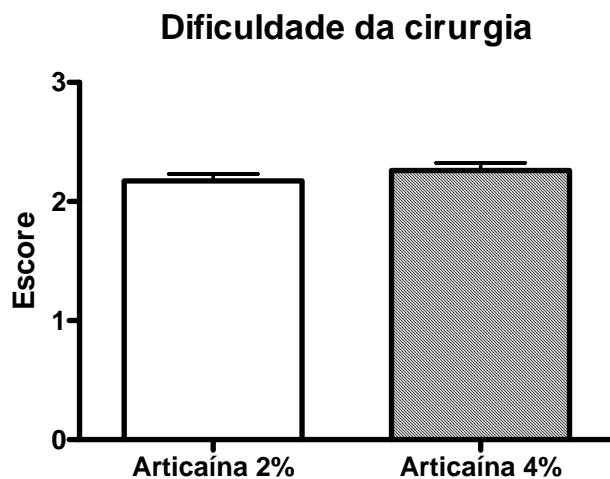


Gráfico 2 – Dificuldade da exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 46 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = fácil, 2 = normal e 3 = complicada).

A Tabela 3 mostra o tempo de duração das cirurgias (Apêndice F), analgesia pós-cirúrgica e anestesia pós-cirúrgica sobre os tecidos moles (Apêndices G e H) . O tipo de anestésico local utilizado não teve influência sobre nenhum desses parâmetro avaliados, independentemente da dificuldade da cirurgia e do tipo de anestésico local utilizado.

Tabela 3 – Duração (em min) da cirurgia, analgesia pós-cirúrgica e anestesia pós-cirúrgica, em 46 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob ação do anestésico local articaína 2% e 4% ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

Anestésico local	Duração (min)		
	Cirurgia [*]	Analgesia pós-cirúrgica ^{**}	Anestesia pós-cirúrgica ^{***}
Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	13,17±4,44	133±110	187±90
Articaína 4% + adrenalina 1:200.000	13,65 ±4,86	125±102	215±77

* O tempo de duração da cirurgia correspondeu ao período compreendido entre o horário de realização da primeira incisão cirúrgica e aquele do término da realização da sutura.

** A duração da analgesia pós-cirúrgica correspondeu ao período compreendido entre o horário do término da realização da sutura e aquele para ingestão da primeira cápsula de piroxicam para o alívio do desconforto após a cirurgia.

*** A duração da anestesia pós-cirúrgica correspondeu ao período compreendido entre o horário de término da realização da sutura e aquele em que o voluntário percebeu ausência de sensibilidade na mucosa, língua e lábio inferior após a realização da cirurgia.

O Gráfico 3 mostra o nível de sangramento intraoperatório (Apêndices I e J), segundo a avaliação subjetiva do cirurgião-dentista, durante as várias fases das exodontias de terceiros molares inferiores. A análise do Gráfico 3 mostra que, de maneira geral, o sangramento manteve-se mínimo durante praticamente todas as cirurgias, com um discreto aumento, não significativo, quando da realização da incisão com lâmina de bisturi. Quando ambos os tipos anestésicos foram comparados, não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sangramento em nenhuma das

fases estudadas nas cirurgias ($p > 0,05$ para todas as comparações, Teste de Mann-Whitney).

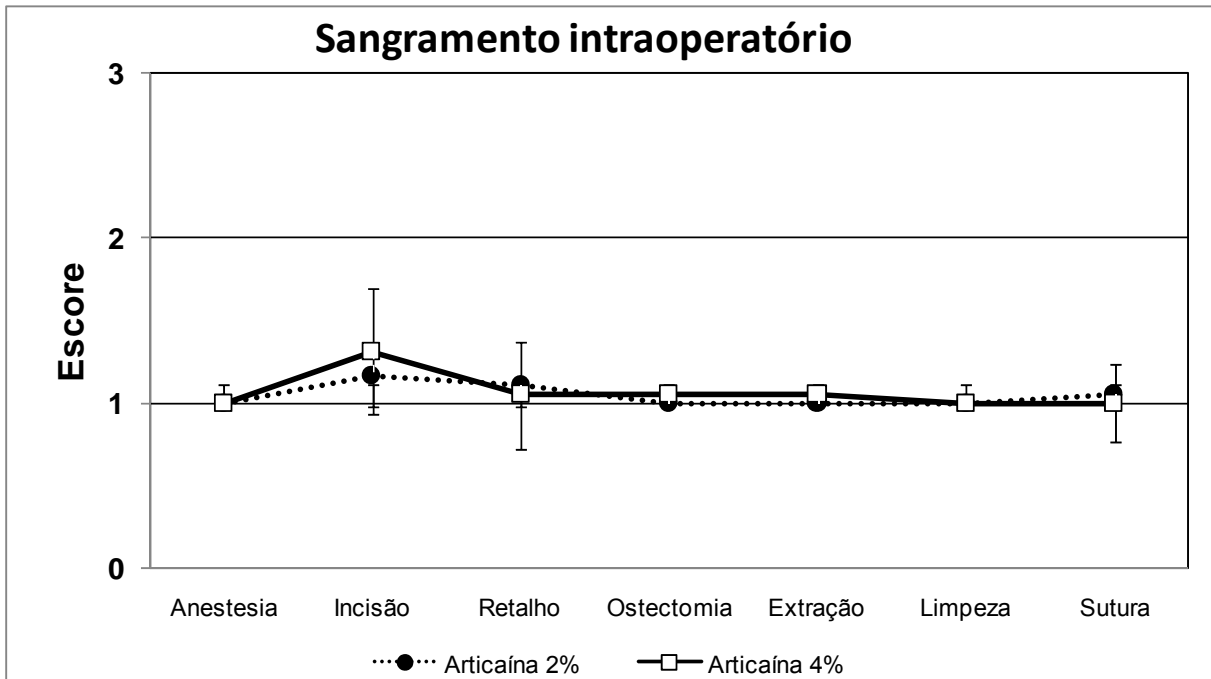


Gráfico 3 – Sangramento intraoperatório observado em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 46 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = sangramento mínimo, 2 = sangramento normal e 3 = sangramento excessivo).

Não foram observadas reações adversas do tipo alérgicas em decorrência do uso das duas soluções anestésicas de articaína 2% e 4% durante as cirurgias ou no período pós-cirúrgico. Adicionalmente, nenhum voluntário relatou qualquer mal estar ou sintomatologia de efeitos adversos sobre os sistemas nervoso central e cardiovascular.

Os níveis de pressão arterial sistólica, média e diastólica, ilustrados no Gráfico 4 (Apêndices K, L, M, N, O e P), sofreram discreta alteração nas diferentes fases das exodontias, não tendo sido observados picos hipertensivos nas medições. A análise estatística dos dados (teste *t* de student) revelou que o tipo de anestésico não influenciou os níveis de pressão arterial sistólica, média e diastólica nas cirurgias.

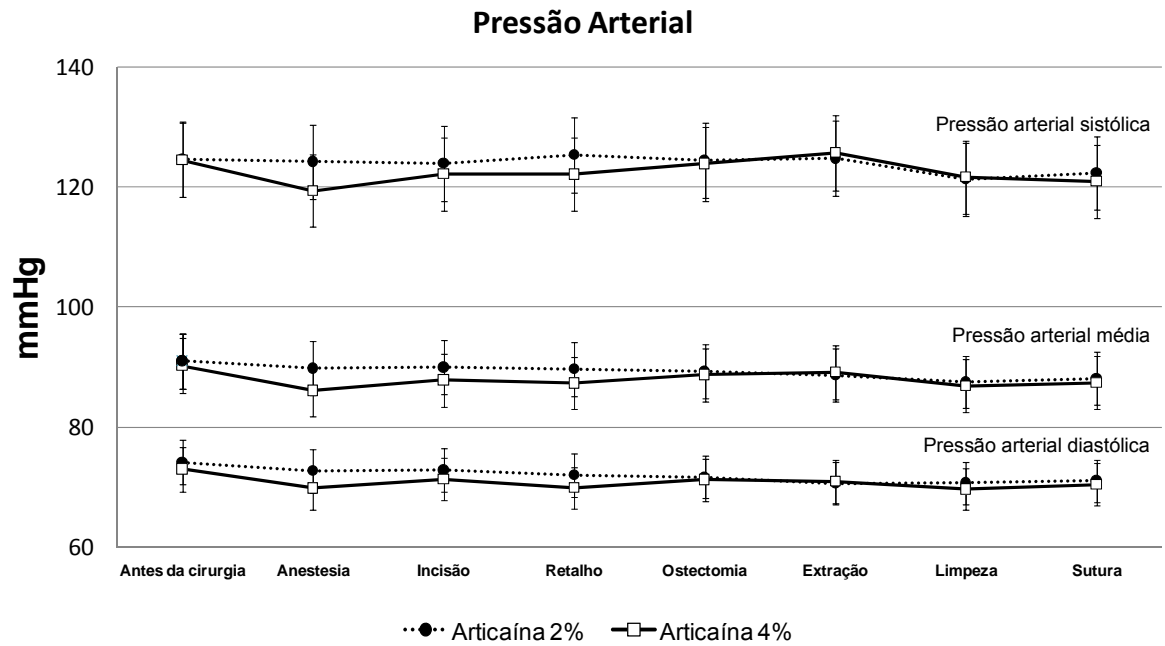


Gráfico 4 – Valores de pressão arterial sistólica, média e diastólica (em mmHg) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 46 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

Os valores de frequência cardíaca, representados no Gráfico 5 (Apêndices Q e R), mostraram pequena variação no decorrer das exodontias, sem diferença estatisticamente significativa ou importância clínica entre as diferentes fases cirúrgicas. O teste *t* de student revelou que o tipo de anestésico local não influenciou os níveis de frequência cardíaca nas cirurgias, não havendo interação entre os fatores anestésico local e fase cirúrgica.

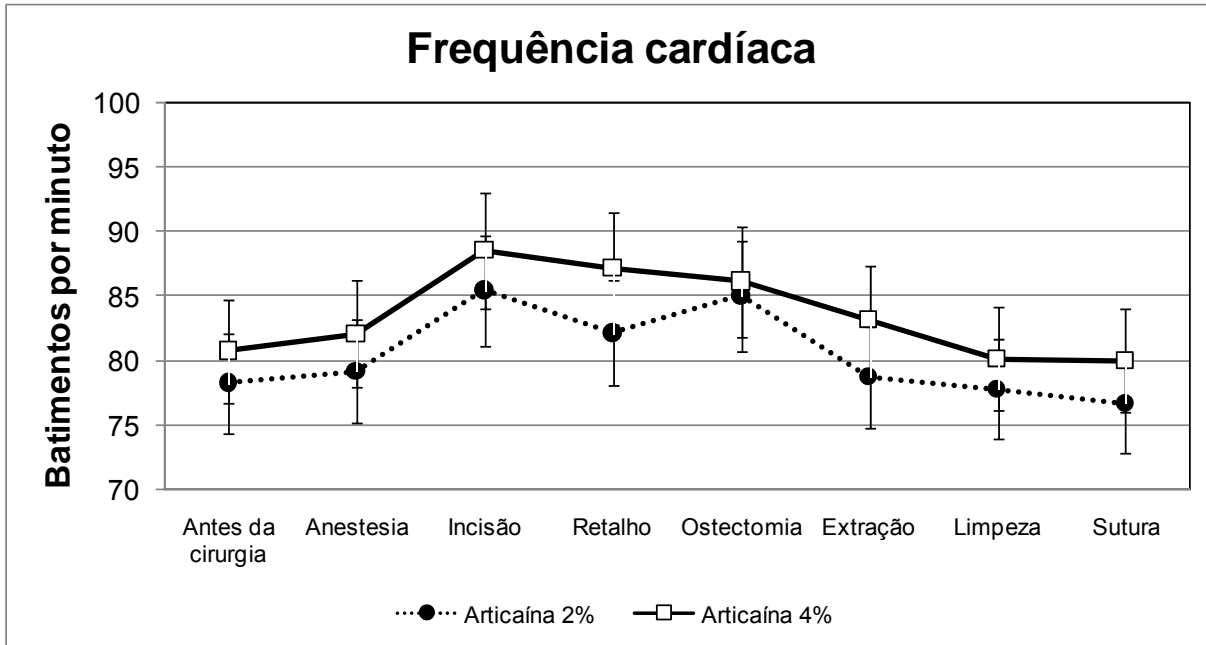


Gráfico 5 – Valores e frequência cardíaca (em batimentos/min) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 46 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

O Gráfico 6 mostra que os valores percentuais de saturação de oxigênio (Apêndices S e T) não variaram significativamente durante as diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores.

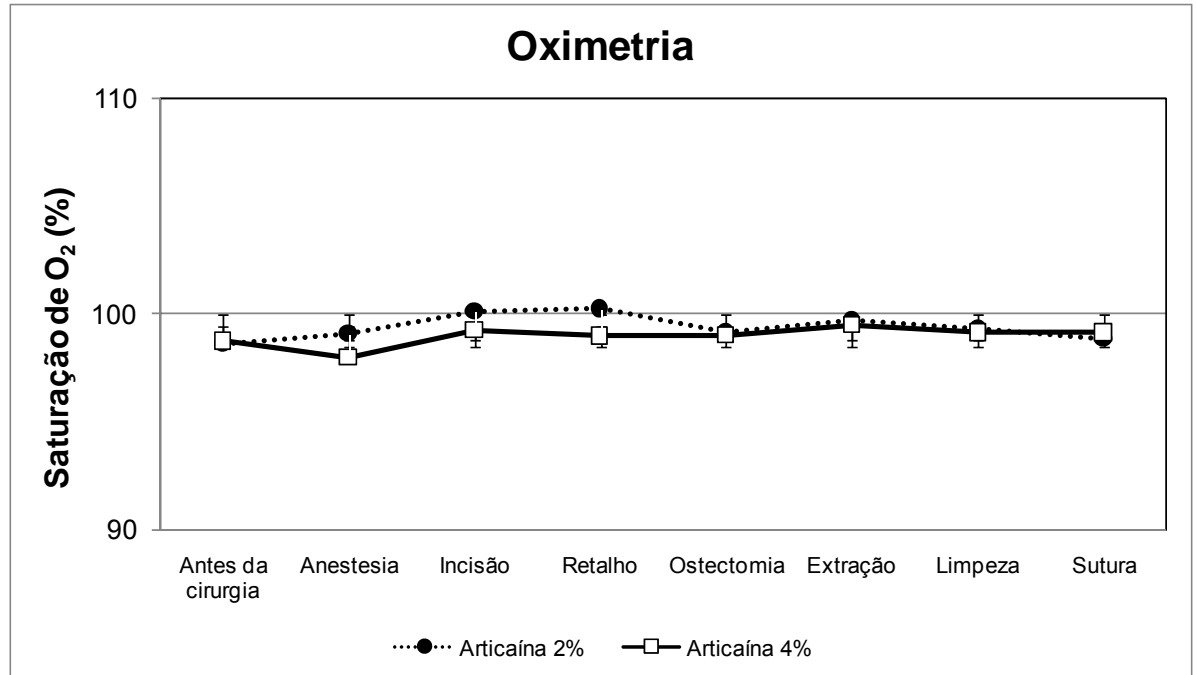


Gráfico 6 – Valores de saturação de oxigênio (%) em diferentes fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, em 46 voluntários sob anestesia local proporcionada pela articaina 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP ($p>0,05$; em comparação com todas as outras fases, pós-teste de Mann-Whitney).

A Tabela 4 ilustra os valores de abertura de boca (Apêndice U) conseguidos pelos voluntários no período pré-cirúrgico e no 7^o dia pós-cirúrgico. Fica claro que os voluntários tiveram pequena redução da abertura de boca no 7^o dia pós-cirúrgico, tendo todos apresentado valores em torno de 77% da abertura de boca em relação ao período pré-operatório, independentemente do tipo de anestésico utilizado.

Tabela 4 – Abertura de boca (em mm) antes da cirurgia e no momento da remoção da sutura (7^o dia pós-cirúrgico), em 46 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

Anestésico local	Abertura de boca (mm) *	
	Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico (7 ^o dia)
Articaína 2%		
+ adrenalina 1:200.000	45,72±6,77	35,61±10,23
Articaína 4%		
+ adrenalina 1:200.000	45,74±5,80	35,15±10,63

* A abertura de boca foi considerada como a distância, em mm, entre as bordas dos incisivos centrais superiores e inferiores durante a máxima abertura de boca (COLOMBINI et al., 2006; CALVO et al., 2012).

A qualidade da cicatrização dos sítios operados, avaliada uma semana após a realização das exodontias de terceiros molares inferiores está ilustrada no Gráfico 7 (Apêndice V). As médias dos escores foram muito próximas de 1, indicando cicatrização normal na grande maioria dos casos. É importante ressaltar a inexistência de infecção nos sítios operados em todos os voluntários após as cirurgias. A análise estatística não revelou diferença estatisticamente significativa com relação à cicatrização quando foram comparados os dois anestésicos utilizados em cirurgias.

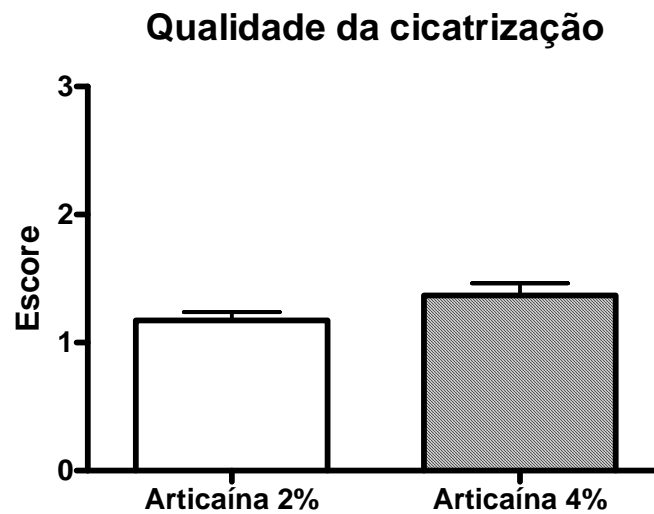


Gráfico 7 – Qualidade da cicatrização da área operada, no momento da retirada de pontos (7º dia pós-cirúrgico), em 46 voluntários com necessidade de exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP (1 = cicatrização normal, 2 = cicatrização retardada e 3 = cicatrização complicada pela presença de alveolite).

O Gráfico 8 mostra as médias dos escores de dor anotados pelos voluntários na EAV durante 4 dias, a partir da ingestão da primeira cápsula de piroxicam (mais 3 cápsulas, uma a cada 24 h) para o combate de desconforto após a exodontia de terceiros molares inferiores. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas com relação ao parâmetro dor pós-cirúrgica quando os voluntários foram operados sob anestesia local com 2% ou 4%, ($p > 0,05$; teste de Mann-Whitney). É importante registrar o fato de todos os voluntários terem tido livre arbítrio para recorrer ou não à medicação de socorro (paracetamol), caso julgassem insuficientes os níveis de analgesia, mostrados no Gráfico 8, proporcionados pelo piroxicam.

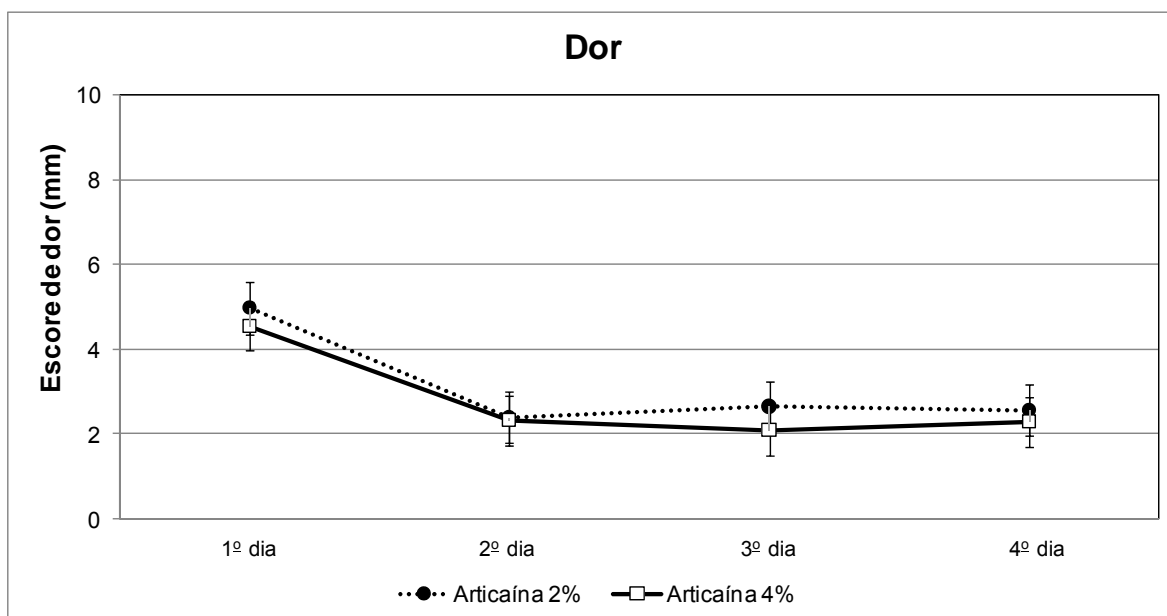


Gráfico 8 – Escores de dor anotados na Escala Analógica Visual após exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, realizadas em sessões cirúrgicas distintas, por 46 voluntários operados sob anestesia local com articaína 2% ou 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP. Os voluntários ingeriram 20 mg de piroxicam a cada 24 h, durante 4 dias, a partir do momento que sentiram desconforto após as exodontias.

A Tabela 5 elenca dados relativos à utilização de medicação de socorro (paracetamol) pelos voluntários que participaram deste estudo. O consumo de paracetamol foi em média de 3 a 4 cápsulas de 750 mg, sendo feito por aproximadamente 80% dos voluntários, independentemente da solução anestésica utilizada ou tipo de cirurgia, sem diferenças estatisticamente significativas em todas as comparações realizadas ($p > 0,05$; teste de Mann-Whitney).

Tabela 5 – Parâmetros relativos ao consumo de medicação de socorro (paracetamol, mg) e proporção de voluntários (%) que recorreram à medicação de socorro após exodontia de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, sob anestesia local proporcionada pela articaína 2% ou 4%, com adrenalina 1:200.000. As duas soluções anestésicas foram utilizadas de forma duplo-cega, randomizada e cruzada. Os dados são apresentados como média±DP.

Anestésico local	Parâmetro relativo à medicação de socorro	
	Consumo (mg)	Proporção de voluntários que recorreram (%)
Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	2.771±2.524	83%
Articaína 4% + adrenalina 1:200.000	3.065±2.322	85%

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico investigou as propriedades do anestésico local articaína em duas concentrações diferentes, 2% e 4%, ambas com adrenalina 1:200.000. Nas condições em que o estudo foi realizado, os resultados obtidos permitem afirmar que ambas as soluções são equieficazes em cirurgias para extração de terceiros molares inferiores, mesmo com necessidade de ostectomia e odontosecção, em relação a todos os parâmetros avaliados: propriedades anestésicas, controle do sangramento intraoperatório, parâmetros hemodinâmicos e ausência de efeito sobre o período pós-cirúrgico no que se refere à capacidade de abertura de boca dos voluntários e à cicatrização dos sítios operados, uma semana após as cirurgias.

O modelo empregado neste estudo é um dos métodos mais respeitados pela literatura para a avaliação clínica dos efeitos de agentes anestésicos e medicamentos com efeitos antiinflamatório e analgésico com a remoção dos dois terceiros molares inferiores que estejam em posições semelhantes. Esse método é único pelo fato de, essencialmente, o mesmo tipo de cirurgia ser realizado duas vezes no mesmo voluntário, servindo este como seu próprio controle, o que permite a realização de estudos cruzados (SISK, 1986; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008; TRULLNQUE-ERIKSSON; GUISSADO-MOYA, 2011; CALVO et al., 2012).

Dessa forma, as variações individuais de resposta são minimizadas, uma vez que os voluntários são cuidadosamente selecionados para garantir a mesma magnitude do trauma causado em ambas as cirurgias. Poucos procedimentos cirúrgicos permitem esta facilidade, o que valoriza ainda mais este modelo para a farmacologia clínica. Obviamente as duas cirurgias devem ser realizadas em momentos distintos, aguardando-se no mínimo um e no máximo dois meses para a realização da segunda (LÖKKEN et al., 1975; CHAPMAN, 1987; MEECHAN; SEYMOUR, 1993; BJORNSSON; BJORNLAND, SKOGLUND, 1995; ESEN; TASAR; AKHAN, 1999; COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007).

Na investigação da eficácia terapêutica de quaisquer drogas investigadas em seres humanos, todos os procedimentos clínicos e condutas

devem ser padronizados com protocolos experimentais bem delineados e definidos. Um estudo cruzado é útil para eliminar as variações na resposta inflamatória, fruto das diferenças individuais e de diferenças nos limiares de dor e tolerância de cada voluntário, desta forma mantemos a mesma técnica cirúrgica executada por um cirurgião-dentista e uma equipe comprometida para ratificar a padronização em todos os procedimentos.

O estudo duplo-cego é ideal para garantir que operadores e voluntários desconheçam a identidade dos anestésicos. Assim, a randomização da solução anestésica e do lado operado são fatores fundamentais para assegurar a confiabilidade dos dados coletados. Para a escolha dos anestésicos (por exemplo, nas cores cinza ou verde) seguiu-se uma lista obtida pelo site www.randomization.com com código de acesso nº 18285.

Achamos oportuno relatar que o número de voluntários (46) considerados nas análises desta pesquisa está acima do mínimo necessário (44), estabelecido para o cálculo amostral. O período de latência, correspondente ao período compreendido entre o horário da primeira inserção da agulha para a realização da anestesia local e aquele da perda da sensibilidade do lábio inferior, metade correspondente da língua e mucosa após aplicação do anestésico local (COLOMBINI et al., 2006 e SANTOS et al., 2007), apresentou-se semelhante para articaína 2% e articaína 4% após administração de 1,8 mL (1 tubete) de ambas as soluções (Tabela 1). Este resultado corrobora os achados de Santos et al. 2007 para a solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Os resultados de latência obtidos para a solução anestésica de articaína 2% foram em torno de 1,5 min, o que é bastante satisfatório para a prática clínica e semelhantes aos de outros anestésicos locais do tipo amida, tais como lidocaína e mepivacaína (MCLEAN et al., 1993; PALM; KIRKEGAARD; POULSEN, 2004; YAGIELA, 2004; BRKOVIC; TODOROVIC; STOJIC, 2005; COLOMBINI et al., 2006). Os resultados de latência obtidos para a solução anestésica de articaína 4% confirmam achados prévios deste laboratório (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008), que também mostraram tempos em torno de 1,5 min, após bloqueio do nervo alveolar inferior. Apesar destes tempos de latência serem muito

diferentes dos de Tófoli et al. (2003), em torno de 7 min, e mais próximos dos de Lemay et al. (1984), 2 a 3 min, convém salientar que esta comparação deve ser feita com cautela porque esses autores utilizaram estimulação elétrica da polpa para verificar a anestesia induzida pelo bloqueio do nervo alveolar inferior, ao passo que nós consideramos a perda de sensibilidade do lábio inferior, metade correspondente da língua e mucosa.

Para a realização das cirurgias, todos os voluntários foram anestesiados com cerca de 3,3 mL (aproximadamente dois tubetes) de articaína 2% e articaína 4%. Hintze e Paessler (2006), que padronizaram o volume inicial em 2,0 mL de solução anestésica, apresentaram a necessidade de administrar um segundo tubete em 12% dos casos. No nosso estudo, houve necessidade de complementação anestésica durante a realização das exodontias em 34% para articaína 2% e 38% para articaína 4%.

Outro fator importante, merecedor de destaque em nosso estudo, é a uniformidade do tempo para a realização de ambas as cirurgias num mesmo voluntário, independentemente de ele ter sido anestesiado com articaína 2% e articaína 4% (Tabela 2). Isto possibilita uma comparação precisa e direta entre a eficácia de ambas as soluções anestésicas, o que ficaria comprometido se, por exemplo, cirurgias mais traumáticas tivessem exigido tempo maior em função do uso de 2% ou 4%. Estes dados ratificam a excelente qualidade da anestesia proporcionada por articaína 2%, respondendo assim o questionamento inicial desta pesquisa que uma menor concentração do sal anestésico pode ser usada com eficácia e segurança para as exodontias de terceiros molares inferiores.

Nossos dados demonstraram que o período de analgesia pós-cirúrgica proporcionado por articaína 2% e articaína 4% é muito semelhante (133 min e 125 min, respectivamente; Tabela 2), o que confirma achado anterior deste laboratório no mesmo modelo experimental para a solução de articaína 4% (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008) e, adicionalmente, mostra de forma inédita a equieficácia em relação à duração da analgesia pós-cirúrgica de articaína 2%. Os achados de longo tempo de analgesia observados em nosso estudo encontram respaldo no trabalho de Oertel, Berndt, Kirch (1996) que encontraram concentrações de articaína 100 vezes mais elevadas no sangue de alvéolo dentário após

exodontia em comparação aos níveis observados na circulação sistêmica. Os achados destes autores sugerem um metabolismo saturável de articaína no sangue proveniente do alvéolo dentário, o que pode contribuir para a persistência do efeito anestésico local desta droga, apesar de sua rápida metabolização por carboxiesterases da circulação sistêmica. Outro fator que poderia explicar os maiores valores de analgesia pós-cirúrgica da articaína em relação a outros anestésicos locais do tipo amida seria a sua maior facilidade de difusão pelos tecidos pela presença do anel tiofênico, que aumenta a lipossolubilidade da molécula (ISEN, 2000; VREE; GIELEN, 2005).

O tempo de anestesia pós-cirúrgica sobre os tecidos moles também foi similar para articaína 2% e articaína 4% (Tabela 2). Mais uma vez, os valores observados, 187 e 215 min, respectivamente, confirmam aqueles obtidos em trabalhos anteriores para a solução de articaína 4% (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008) e corroboram os de Cowan (1977), Lemay et al. (1984) e Tófoli et al. (2003) porém divergem do tempo de duração da anestesia encontrado por Hintze e Paessler (2006), que registraram que a solução de articaína 2% apresentou uma média de 145 min de anestesia em tecidos moles com uma diferença significativa de 29 min a menos que a solução de articaína 4%, que foi de 174 min. O tempo de duração do efeito anestésico depende da dose e da técnica empregada (LEMMAY et al., 1984). Desta forma, o uso de bloqueio do nervo alveolar inferior deve proporcionar um tempo de anestesia maior dos que encontrados por Hintze e Paessler (2006), que utilizaram 1,8 mL da solução empregando a técnica infiltrativa por vestibular e 0,2 mL da mesma solução em uma infiltração lingual.

Aceita-se amplamente que a adição de agentes vasoconstritores às soluções de anestésicos locais diminuem o sangramento durante procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal, contribuindo para diminuição do tempo de cirurgia. Em nosso trabalho avaliamos o sangramento intraoperatório durante as extrações de terceiros molares inferiores, utilizando um método indireto de análise subjetiva do cirurgião-dentista, numa escala de 1 a 3 (1=sangramento mínimo; 2=sangramento normal e 3=sangramento excessivo).

Críticas poderiam ser feitas a este método, entretanto ele foi validado quando comparado a um método direto de medida de volume de sangue perdido durante cirurgias da mesma natureza. Quando os voluntários

foram operados sob anestesia local com articaína 2% e articaína 4%, o sangramento recebeu escores muito próximos do mínimo em todas as cirurgias, mesmo com necessidade de ostectomia (Gráfico 3). Este fator certamente contribuiu para a boa visualização do campo operatório e para a uniformidade no tempo de duração das cirurgias (em torno de 13 min para as cirurgias, Tabela 2). Portanto, a concentração de vasoconstritor (adrenalina 1:200.000) presente nas soluções de articaína 2% e 4% não influenciou a qualidade do controle do sangramento intraoperatório.

Com relação aos efeitos adversos, alguns autores relataram as seguintes manifestações após o uso de articaína associada à adrenalina: dor de cabeça, edema facial, de lábios e pálpebras, infecção, gengivite, trismo e parestesia. Nenhuma reação alérgica à anestesia local com articaína 2% e articaína 4% foi observada durante as cirurgias ou durante o período pós-cirúrgico. Estes dados confirmam o baixo potencial alergênico da articaína em comparação com outros anestésicos locais, em parte pela inexistência de metabólitos derivados do anel benzênico, presente em todos os outros anestésicos locais do tipo amida. Uma das possíveis causas para os raros relatos de reações alérgicas à articaína seria a existência do antioxidante metabisulfito de sódio, que sabidamente pode causar reações deste tipo. A retirada do metilparabem, agente bacteriostático, antifúngico e antioxidante, das soluções anestésicas também é um fator que pode ter contribuído para o baixo potencial alergênico da articaína, assim como de outros anestésicos locais.

Neste estudo e em trabalhos prévios (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGÓRIO et al., 2008) não tivemos nenhum caso de parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior. O mecanismo do dano ao nervo pode ser causado por um trauma direto com a agulha sobre o mesmo, hemorragia interna ao epineuro ou ao possível efeito tóxico do agente anestésico em função de sua alta concentração (OGLE, MAHJoubi, 2011). Devido a este fato, alguns autores sustentam a opinião de que a articaína 4% não deve ser usada de forma rotineira para bloqueio deste nervo (YAGIELA, 2004; HILLERUP, JENSEN, 2006). Outros autores acreditam que o maior potencial da articaína de causar parestesia se deva à sua maior concentração (4%) em comparação com outros anestésicos locais (por exemplo, 2% para

lidocaína e para mepivacaína em associação à adrenalina). Meechan (2011) questiona que apesar do risco de parestesia ser pequeno, deve-se determinar se existe uma vantagem adicional para se recomendar o uso da solução de articaína 4% em bloqueios mandibulares.

Talvez uma alternativa para diminuir o risco de parestesia após bloqueio do nervo alveolar inferior com articaína fosse a sua utilização em concentração mais baixa. Na Alemanha foi lançada por volta de 2004 uma formulação de articaína 2% em associação à adrenalina 1:200.000, a qual se mostrou tão eficaz quanto a articaína 4% com adrenalina 1:200.000 para realização de exodontias com anestesia terminal infiltrativa em maxila e mandíbula (HINTZE; PAESSLER, 2006). Com os achados do presente estudo, claramente defendemos o uso da solução de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 associada à técnica de bloqueio regional do nervo alveolar inferior, uma vez que uma técnica corretamente aplicada levaria ao menor uso da quantidade de droga da solução anestésica.

Dados *in vitro* mostraram que a articaína nas concentrações de 2% e 4% foi mais efetiva que lidocaína (2% e 4%) e mepivacaína (3%) para bloqueio de nervo sensorial de rato, não havendo diferença entre articaína 2% e 4% (POTOCNIK et al., 2006). Um estudo comparativo entre articaína 4%, lidocaína 2% e solução de epinefrina 1:100.000 injetados no nervo mentoniano de ratos buscou avaliar os possíveis efeitos tóxicos destas soluções. Os resultados avaliados histopatologicamente não apresentaram lesões às estruturas nervosas, apenas uma reação inflamatória foi observada ao redor da área de injeção das soluções para os três grupos comparados ao controle com soro fisiológico, concluindo assim que ambas as soluções, lidocaína e articaína não são tóxicas à estrutura nervosa (BARONI et al., 2012).

A constante monitoração de parâmetros vitais é necessária para a rápida correção de possível hipóxia em voluntários submetidos à cirurgia bucal. Pequenas flutuações em sinais vitais são comuns durante a administração de anestésicos locais. A realização de anestesia local em voluntários submetidos a tratamento odontológico restaurador de rotina é importante para evitar elevações na pressão arterial. Gortzak, Oosting, Abraham-Inpinjn (1992) mostraram que voluntários anestesiados com 1,8 mL (1 tubete) de articaína 4% com adrenalina 1:100.000 não apresentaram mudanças significativas nos

níveis de pressão arterial durante o tratamento odontológico, o mesmo não acontecendo com voluntários que não receberam anestesia local.

Em nosso estudo, os parâmetros cardiovasculares examinados foram os níveis de pressão arterial (sistólica, média e diastólica), frequência cardíaca e saturação de oxigênio (Gráfico 4). Não foram observadas mudanças consistentes nos níveis de pressão arterial e saturação de oxigênio nas diferentes fases das cirurgias em relação aos valores basais, independentemente dos voluntários terem sido anestesiados com articaína 2% e articaína 4% ou do trauma cirúrgico. Mudanças transitórias foram observadas para estes parâmetros, porém não foram estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes. Os parâmetros hemodinâmicos avaliados nestes estudos não apresentaram diferenças e foram similares para as duas soluções. É importante ressaltar que nossos resultados foram obtidos com a aplicação de volumes idênticos de anestésico local (3,3 mL) para a maioria dos voluntários. Estes volumes foram menores do que os registrados por Mestre Aspa et al. (2001) que utilizaram 3,6 mL ou menos em 17 dos 45 voluntários operados e de 3,6 a 5,4 mL nos outros 28 voluntários. Knoll-Köhler et al. (1991) e Gortzak, Oosting, Abraham-Inpinjn (1992) também não observaram variações na pressão arterial de voluntários anestesiados com articaína 4%. Carrera et al. (2000) observaram que parâmetros hemodinâmicos durante cirurgias de extração de terceiros molares impactados foram mais estáveis quando voluntários foram anestesiados com solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 em comparação com mepivacaína 3% e prilocaína 3% com felipressina; porém as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Nossos resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de abertura de boca conseguidos pelos voluntários e a qualidade da cicatrização dos sítios operados no 7^o dia pós-cirúrgico, independentemente da anestesia local ter sido realizada com articaína 2% e articaína 4% (Tabela 3 e Gráfico 7, respectivamente). No momento da avaliação, os voluntários apresentaram cerca de 77% do valor de abertura bucal conseguido no período pré-cirúrgico em ambas as cirurgias e cicatrização normal dos sítios operados. Outro dado interessante apresentado na Tabela 3 é a igualdade dos valores de abertura de boca no período pré-cirúrgico, o que nos permite concluir plena recuperação dos voluntários,

sugerindo ausência de influência da substância anestésica sobre a função de músculos mastigatórios. Todavia, estes dados de abertura de boca e cicatrização da área operada devem-se provavelmente à ação antiinflamatória e analgésica do AINE piroxicam, haja vista a reversibilidade de ação dos anestésicos locais (no caso a articaína) e a esperada ausência de efeitos destas drogas uma semana após a sua utilização. É oportuno destacar que os voluntários iniciaram a ingestão do piroxicam quando sentiram algum desconforto após a cirurgia (dor instalada), o que significa, em termos práticos, o fim da ação analgésica do anestésico local. Os níveis de dor reportados pelos voluntários no período pós-cirúrgico corroboram a eficácia analgésica do piroxicam, independentemente da anestesia com articaína 2% e articaína 4% (Gráfico 8). Os resultados de abertura de boca uma semana após cirurgia sob anestesia local com soluções de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 e a eficácia analgésica do piroxicam confirmam os dados por nós obtidos em trabalhos anteriores (BENETELLO et al., 2007; SANTOS et al., 2007, CALVO et al., 2012; TRINDADE et al., 2011).

Com relação ao consumo de medicação de socorro (paracetamol), aplicam-se as mesmas considerações feitas no parágrafo acima. Os resultados apresentados na Tabela 4 na verdade expressam a eficácia analgésica do piroxicam. Interessante é o fato de a mesma proporção de voluntários (cerca de 80%) terem ingerido a mesma quantidade de medicação de socorro (média de 3 a 4 cápsulas de paracetamol). Talvez se este AINE tivesse sido prescrito em sua dosagem máxima diária recomendada de 40 mg, o consumo de medicação de socorro tivesse sido menor (SANTOS et al., 2007).

Em uma análise conjunta dos resultados do nosso grupo de pesquisa e de outros trabalhos da literatura, constatou-se uma vantagem para a utilização da solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000 em detrimento de soluções de articaína 4% com adrenalina 1:100.000 em extrações de terceiros molares inferiores, com ou sem necessidade de realização de ostectomia (SANTOS et al., 2007). Entretanto, com a conclusão da presente pesquisa, observamos a equieficácia da solução de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 empregando a técnica de bloqueio do nervo alveolar inferior para a exodontia dos terceiros molares inferiores.

Tendo como norteador na prática clínica a máxima farmacológica de que a menor dose possível da droga deve ser administrada para produzir o efeito terapêutico desejado, neste estudo nos propusemos a identificar a realidade farmacológica da articaína 2%. Em suma, nossa hipótese de trabalho foi confirmada, ou seja, de que articaína 2% e articaína 4% são equieficazes para a exodontia de terceiros molares inferiores, mesmo em casos que necessitem de ostectomia e odontosecção. Como volumes idênticos de ambas as soluções foram utilizados neste estudo de forma eficaz, concluímos que uma menor dose de anestésico local é administrada aos pacientes com o uso da solução de articaína 2% com adrenalina 1:200.000, ou seja, uma diminuição significativa da dose em relação à solução de articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

As soluções de articaína 2% e 4%, associada a adrenalina 1:200.000, são equieficazes para a realização de exodontias de terceiros molares inferiores.

A concentração de articaína (2% ou 4%) não influencia a eficácia clínica deste anestésico local com relação às propriedades anestésicas (início de ação, duração da analgesia pós-cirúrgica, duração da anestesia dos tecidos moles e qualidade da anestesia), sangramento intraoperatório e alguns parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores. Portanto, a solução de articaína 2% com adrenalina 1:200.000 pode ser utilizada com sucesso mesmo em exodontias de terceiros molares inferiores com necessidade de ostectomia e odontosecção.

Referências

REFERÊNCIAS

ABERG, G. Studies on the duration of local anesthesia: a possible mechanism for the prolonging effect of "vasoconstrictors" on the duration of infiltration anesthesia. **Int J Oral Surg**, Copenhagen v. 9, n. 2, p. 144-147, Apr. 1980.

ADEWUMI, A. et al. The incidence of adverse reactions following 4% septocaine (articaine) in children. **Pediatr Dent**, Chicago, v. 30, n. 5, p. 424-428, Sept./Oct. 2008.

ASKU, K.; KURT, E. Immediate reaction to articaine. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 41, n. 2, p. 127-128, Mar./Apr. 2013.

BAHL, R. Local anesthesia in dentistry. **Anesth Prog**, Bronx, v. 51, n. 4, p. 138-142, 2004.

BARONI, D. B. et al. Effect of articaine on mental nerve anterior portion: Histological analysis in rats. **Acta Odontol Scand**, Oslo, Mar. 2012 In Press.

BATAINEH, A. B. Sensory nerve impairment following mandibular third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 59, n. 9, p. 1012-1017, Sept. 2001.

BENETELLO, V. et al. The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v.40, n. 8, p. 1133-1140, Aug. 2007.

BJORNSSON, G. A.; BJORNLAND, T.; SKOGLUND, L. A. Reproducibility of postoperative courses after surgical removal of symmetrically impacted wisdom teeth. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, Barcelona, v. 17, n. 5, p. 345-356, June 1995.

BOULOUX, G. F.; PUNNIA-MOORTHY, A. Bupivacaine versus lidocaine for third molar surgery: a double-blind, randomized, crossover study. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 57, n. 5, p. 510-514, May 1999.

BREMERICH, A.; HIERL, T. Conscious midazolam sedation in third molar surgery - aspects of post-operative patient evaluation. **Acta Stomatol Belg**, Bruxelles, v. 92, n. 3, p. 101-104, Sept. 1995.

BRKOVIC, B.; TODOROVIC, L.; STOJIC, D. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 34, n. 4, p. 401-406, June 2005.

BROWN, R. S.; RHODUS, N. L. Epinephrine and local anesthesia revisited. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 100, n. 4, p. 401-408, Oct. 2005.

BUCKLEY, J. A.; CIANCIO, S. G.; MCMULLEN, J. A. Efficacy of epinephrine concentration in local anesthesia during periodontal surgery. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 55, n. 11, p. 653-657, Nov. 1984.

BURGESS PT, HOUSTON WJ, HOWE GL. Orthodontic and surgical observations on the removal of mandibular third molars by lateral trepanation. **Dent Pract Dent Rec**. 1971 Oct; 22(2):69-72.

CALVO, A. M. et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 36, n. 1, p. 26-31, Jan. 2007.

CALVO, A. M. et al. Are antibiotics necessary after lower third molar removal? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 114, n. 5S, p. S199-S208, Nov. 2012.

CANNELL, H. et al. Circulating levels of lignocaine after peri-oral injections. **Br Dent J**, London, v. 138, n. 3, p. 87-93, Feb. 1975.

CARRERA, I. et al. Alterations in monitored vital constants induced by various local anesthetics in combination with different vasoconstrictors in the surgical removal of lower third molars. **Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol**, Bruxelles, v. 42, n. 1, p. 1-10, Jan./Apr. 2000.

CASSIDY, J. P.; PHERO, J. C.; GRAU, W. H. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. **Anesth Prog**, Bronx, v. 33, n. 6, p. 289-297, Nov./Dec. 1986.

CHAPMAN, P. J. Postoperative pain control for outpatient oral surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 16, n. 3, p. 319-324, June 1987.

CHAPMAN, P. J.; GANENDRAN, A. Prolonged analgesia following preoperative bupivacaine neural blockade for oral surgery performed under general

anesthesia. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 45, n. 3, p. 233-235, Mar. 1987.

CIVANTOS CALZADA, B.; ALEIXANDRE DE ARTINANO, A. Alpha-adrenoceptor subtypes. **Pharmacol Res**, London, v. 44, n. 3, p. 195-208, Sept. 2001.

COLOMBINI, B. L. et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Copenhagen, v. 102, n. 2, p. 169-74, Aug. 2006.

COVINO, B. G.; VASSALO H. G. **Local anesthetics: Mechanisms of action and clinical use**. New York: Grune & Stratton, 1976. 176 p.

COWAN, A. Clinical assessment of a new local anesthetic agent - carticaine. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 43, n. 2, p. 174-180, Feb. 1977.

CROUT, R. J.; KORAIIDO, G.; MOORE, P. A. A clinical trial of long-acting local anesthetics for periodontal surgery. **Anesth Prog**, Bronx, v. 37, n. 4, p. 194-198, July 1990.

DAUBLANDER, M.; MULLER, R.; LIPP, M. D. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. **Anesth Prog**, Bronx, v. 44, n. 4, p. 132-141, 1997.

DE-PAULA, E.; SCHREIER, S. Molecular and physicochemical aspects of local anesthetic-membrane interaction. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 7, p. 877-894, July 1996.

DESJARDINS, P. J. Analgesic efficacy of piroxicam in postoperative dental pain. **Am J Med**, New York, v. 84, n. 5A, p. 35-41, May 1988.

DIONNE, R. A. et al. Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. **Clin Pharmacol Ther**, St. Louis, v. 70, n. 1, p. 66-73, July 2001.

DONALDSON, D. et al. A comparison of Ultracaine DS (articaine HCl) and Citanest forte (prilocaine HCl) in maxillary infiltration and mandibular nerve block. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 53, n. 1, p. 38-42, Jan. 1987.

EL-QUTOB, D.; MORALES, C.; PELAEZ, A. Allergic reaction caused by articaine. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 33, n. 2, p. 115-116, Mar./Apr. 2005.

ESEN, E.; TASAR, F.; AKHAN, O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 57, n. 10, p. 1201-1206, Oct. 1999.

FAN, S. et al. Comparison of the efficiencies of permanent maxillary tooth removal performed with single buccal infiltration versus routine buccal and palatal injection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 107, n. 3, p. 359-363, Mar. 2009.#

FECK, A. S.; GOODCHILD, J. H. The use of anxiolytic medications to supplement local anesthesia in the anxious patient. **Compend Contin Educ Dent**, Jamesburg, v. 26, n. 3, p. 183-186, Mar. 2005.

FERNANDEZ, C. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. **J Endod**, Baltimore, v. 31, n. 7, p. 499-503, July 2005.

FRAZIER, D. T.; NARAHASHI, T.; YAMADA, M. The site of action and active form of local anesthetics. II. Experiments with quaternary compounds. **J Pharmacol Exp Ther**, Baltimore, v. 171, n. 1, p. 45-51, Jan. 1970.

GALL, H. et al. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 97, n. 4, p. 933-937, Apr. 1996.

GARISTO, G. A. et al. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 141, n. 7, p. 836-844, July 2010.

GOEBEL, W. M.; ALLEN, G.; RANDALL, F. Comparative circulating serum levels of mepivacaine with levo-nordefrin and lidocaine with epinephrine. **Anesth Prog**, Bronx, v. 26, n. 4, p. 93-97, July/Aug. 1979.

GOEBEL, W. M.; ALLEN, G.; RANDALL, F. Comparative circulatory serum levels of 2 percent mepivacaine and 2 percent lignocaine. **Br Dent J**, London, v. 148, n. 11-12, p. 261-264, June 1980.

GORTZAK, R. A.; OOSTING, J.; ABRAHAM-INPIJN, L. Blood pressure response to routine restorative dental treatment with and without local anesthesia. Continuous noninvasive blood pressure registration with a finger

manometer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 73, n. 6, p. 677-681, June 1992.

GREGORIO, L. V. et al. A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 106, n. 1, p. 843-52, July 2008.

GUIMARÃES, S.; MOURA, D. Vascular adrenoceptors: an update. **Pharmacol Rev**, Baltimore, v. 53, n. 2, p. 319-356, June 2001.

HAAS, D. A. An update on local anesthetics in dentistry. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 68, n. 9, p. 546-551, Oct. 2002.

HAAS, D. A.; LENNON, D. Local anesthetic use by dentists in Ontario. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 61, n. 4, p. 297-304, Apr. 1995a.

HAAS, D. A.; LENNON, D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 61, n. 4, p. 319-330, Apr. 1995b.

HARBOE, T. et al. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. **Acta Anaesthesiol Scand**, Copenhagen, v. 54, n. 5, p. 536-542, Jan. 2010.

HATTAB FN. Positional changes and eruption of impacted mandibular third molars in young adults. A radiographic 4-year follow-up study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 1997 Dec;84(6):604-8.

HAWKINS, J. M.; MOORE, P. A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 46, n. 4, p. 719-732, Oct. 2002.

HERMESCH, C. B. et al. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 85, n. 4, p. 381-387, Apr. 1998.

HERSH, E. V. et al. Assessing the duration of mandibular soft tissue anesthesia. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 126, n. 11, p. 1531-1536, Nov. 1995.

HILLE, B. The pH-dependent rate of action of local anesthetics on the node of Ranvier. **J Gen Physiol**, New York, v. 69, n. 4, p. 475-496, Apr. 1977.

HILLERUP, S.; JENSEN, R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 35, n. 5, p. 437-443, May 2006.

HILLERUP, S. et al., Concentration-dependent neurotoxicity of articaine: an electrophysiological and stereological study of the rat sciatic nerve. **Anesth Analg**, Cleveland, v. 112, n. 6, p. 1330-1338, June 2011.

HINTZE, A.; PAESSLER, L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry - a randomised double-blind study. **Clin Oral Investig**, Berlin, v. 10, n. 2, p. 145-150, Feb. 2006.

HOLLAND, C. S. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v. 25, n. 4, p. 293-299, Aug. 1987.

ISEN, D. A. Articaine: pharmacology and clinical use of a recently approved local anesthetic. **Dent Today**, Montclair, v. 19, n. 11, p. 72-77, Nov. 2000.

JAKOBS, W. et al. Serum levels of articaine 2% and 4% in children. **Anesth Prog**, Bronx, v. 42, n. 3-4, p. 113-115, 1995.

JERJES, W. et al. Risk factors associated with injury to the inferior alveolar and lingual nerves following third molar surgery – revisited. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 109, n. 3, p. 335-345, Mar. 2010.

KHAN, A. A. et al. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. **Clin Pharmacol Ther**, St. Louis, v. 72, n. 1, p. 44-49, July 2002.

KNOLL-KÖHLER, E.; FORTSCH, G. Pulpal anesthesia dependent on epinephrine dose in 2% lidocaine. A randomized controlled double-blind crossover study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 73, n. 5, p. 537-540, May 1992.

KNOLL-KÖHLER, E. et al. Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia: a randomized double-blind parallel group and crossover study. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 49, n. 9, p. 957-962, Sept. 1991.

KUMAR, R.; RAO, S. N. Local anaesthetic for minor oral surgical procedures. Review. **Indian J Dent Res**, Ahmedabad, v. 11, n. 4, p. 163-166, Oct./Dec. 2000.

LEMAY, H. et al. Ultracaine in conventional operative dentistry. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 50, n. 9, p. 703-708, Sept. 1984.

LEUSCHNER, J.; LEBLANC, D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine. **Arzneimittelforschung**, Aulendorf, v. 49, n. 2, p. 126-132, Feb. 1999.

LIMA-JÚNIOR, J. L. et al. Evaluation of the buccal vestibule-palatal diffusion of 4% articaine hydrochloride in impacted maxillary third molar extractions. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 1;14, n. 3, p. E129-132, Mar. 2009.

LÖKKEN, P. et al. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. **Eur J Clin Pharmacol**, Berlin, v. 8, n. 3-4, p. 209-216, Apr. 1975.

MACCOLL, S.; YOUNG, E. R. An allergic reaction following injection of local anesthetic: a case report. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 55, n. 12, p. 981-984, Dec. 1989.

MALAMED, S. F.; GAGNON, S.; LEBLANC, D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 132, n. 2, p. 177-185, Feb. 2001.

MALAMED, S. F.; GAGNON, S.; LEBLANC, D. A comparison between articaine HCl and lidocaine HCl in pediatric dental patients. **Pediatr Dent**, Chicago, v. 22, n. 4, p. 307-311, July/Aug. 2000a.

MALAMED, S. F.; GAGNON, S.; LEBLANC, D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 131, n. 5, p. 635-642, May 2000b.

MALAMED, S. F. Local anesthetics: dentistry's most important drugs, clinical update 2006. **J Calif Dent Assoc**, Sacramento, v. 34, n. 12, p. 971-976, Dec. 2006.

MALANIN, K.; KALIMO, K. Hypersensitivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. **Anesth Prog**, Bronx, v. 42, n. 3-4, p. 144-145, 1995.

MCLEAN, C. et al. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. **J Endod**, Baltimore, v. 19, n. 3, p. 146-150, Mar. 1993.

MEECHAN, J. G. Articaine and lignocaine. **Evid Based Dent**, London, v. 12, n. 1, p. 21-22, 2011.

MEECHAN, J. G.; SEYMOUR, R. A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v. 31, n. 6, p. 360-365, Dec. 1993.

MESTRE ASPA, R. et al. Pulsioxymetry monitorization during lower third molar extraction. A comparative study of three local anesthetics with epinephrine 1:100,000. **Med Oral**, Madrid, v. 6, n. 3, p. 195-204, May/July 2001.

MIKESELL, P. et al. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. **J Endod**, Baltimore, v. 31, n. 4, p. 265-270, Apr. 2005.

MOLLER, R. A.; COVINO, B. G. Cardiac electrophysiologic effects of articaine compared with bupivacaine and lidocaine. **Anesth Analg**, Cleveland, v. 76, n. 6, p. 1266-1273, June 1993.

MOORE, P. A. Bupivacaine: a long-lasting local anesthetic for dentistry. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 58, n. 4, p. 369-374, Oct. 1984.

MORAIS, H. H. et al. Clinical study of hemodinamic changes comparing 4% articaine hydrochloride with 1:100.000 and 1:200.000 epinephrine. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, St. Louis, June, 2012. In Press.

MORENO ESCOBOSA, M. C. et al. Urticaria due to articaine. **J Investig Allergol Clin Immunol**, Barcelona, v. 21, n. 2, p. 155-6, 2011.

NAFTALIN, L. W.; YAGIELA, J. A. Vasoconstrictors: indications and precautions. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 46, n. 4, p. 733-746, Oct. 2002.

NARAHASHI, T.; YAMADA, M.; FRAZIER, D. T. Cationic forms of local anaesthetics block action potentials from inside the nerve membrane. **Nature**, London, v. 223, n. 207, p. 748-749, Aug. 1969.

NIZHARADZE, N. et al. Articaine – the best choice of local anesthetic in contemporary dentistry. **Georgian Med News**, Tbilisi, v. 190, p. 15-23, Jan. 2011.

NODA, M. et al. Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. **Nature**, London, v. 322, n. 6082, p. 826-828, Aug./Sept. 1986.

OERTEL, R.; BERNDT, A.; KIRCH, W. Saturable *in vitro* metabolism of articaine by serum esterases. Does it contribute to the persistence of the local anesthetic effect? **Reg Anesth**, New York, v. 21, n. 6, p. 576-581, Nov./Dec. 1996.

OERTEL, R. et al. The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine. **Reg Anesth Pain Med**, Secaucus, v. 24, n. 6, p. 524-528, Nov./Dec. 1999.

OERTEL, R.; RAHN, R.; KIRCH, W. Clinical pharmacokinetics of articaine. **Clin Pharmacokinet**, New York, v. 33, n. 6, p. 417-425, Dec. 1997.

OGLE, O. E.; MAHJOURI, G. Advances in local anesthesia in dentistry. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 56, n. 1, p. 481-499, 2012.

ÖZEÇ, I. et al. Is it possible to anesthetize palatal tissues with buccal 4% articaine injection? **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 68, n. 5, p. 1032-1037, May 2010.

PALM, A. M.; KIRKEGAARD, U.; POULSEN, S. The wand versus traditional injection for mandibular nerve block in children and adolescents: perceived pain and time of onset. **Pediatr Dent**, Chicago, v. 26, n. 6, p. 481-484, Nov./Dec. 2004.

PIPA-VALLEJO, A.; GARCIA-POLA-VALLEJO, M. J. Local anesthetics in dentistry. **Med Oral Pathol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 9, n. 5, p. 438-443, Nov./Dec. 2004.

POGREL, M. A. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks—an update to include articaine. **J Calif Dent Assoc**, Sacramento, v. 35, n. 4, p. 271-273, Apr. 2007.

POORNI, S. et al., Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a prospective randomized

double-blind clinical trial. **J Endod**, Baltimore, v. 37, n. 12, p. 1603-1607, Dec. 2011.

POTOCNIK, I. et al. Articaine is more effective than lidocaine or mepivacaine in rat sensory nerve conduction block *in vitro*. **J Dent Res**, Washington, v. 85, n. 2, p. 162-166, Feb. 2006.

RAHN, R.; HAUZENEDER, W.; FLANZE, L. Efficiency of a 2% epinephrine-free Articain solution (Ultracain 2%) for dental local anesthesia [Article in German]. **Dtsch Stomatol**, Berlin, v. 41, n. 10, p. 379-382, 1991.

RAGSDALE, D. S. et al. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. **Science**, New York, v. 265, n. 5179, p. 1724-1728, Sept. 1994.

RIBEIRO JR, P. D.; SANCHES, M. G.; OKAMOTO, T. Comparative analysis of tissue reactions to anesthetic solutions: histological analysis in subcutaneous tissue of rats. **Anesth Prog**, Bronx, v. 50, n. 4, p. 169-180, 2003.

RITCHIE, J. M.; RITCHIE, B.; GREENGARD, P. The active structure of local anesthetics. **J Pharmacol Exp Ther**, Baltimore, v. 150, n. 1, p. 152-159, Oct. 1965.

ROSZKOWSKI, M. T.; SWIFT, J. Q.; HARGREAVES, K. M. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E₂, leukotriene B₄, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. **Pain**, Amsterdam, v. 73, n. 3, p. 339-345, Dec. 1997.

SACK, U.; KLEEMANN, P. P. Intraoral conduction anesthesia with epinephrine-containing local anesthetics and arterial epinephrine plasma concentration. **Anesth Pain Control Dent**, Carol Stream, v. 1, n. 2, p. 77-80, Spring 1992.

SAMBROOK, P. J. et al. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. **Br Dent J**, London, v. 56, n. 2, p. 148-153, June 2011.

SANTOS, C. F. et al. Epinephrine concentration (1:100,000 or 1:200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 65, n. 12, p. 2445-52, Dec. 2007.

SELCUK, E. et al. The postoperative analgesic efficacy and safety of piroxicam (FDDF) and naproxen sodium. **Int J Clin Pharmacol Res**, Geneva, v. 18, n. 1, p. 21-29, 1998.

SISK, A. L. Comparison of etidocaine and lidocaine for control of intra- and post-operative bleeding and pain. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 44, n. 1, p. 16-20, Jan. 1986.

SILVESTRE, F. J. et al. Clinical study of hemodynamic changes during extraction in controlled hypertensive patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 16, n. 3, p. 354-358, May 2011.

SKJEVIK, A. A. et al., Intramolecular hydrogen bonding in articaine can be related to superior bone tissue penetration: a molecular dynamics study. **Biophys Chem**, Amsterdam, v. 154, n. 1, p. 18-25, Feb. 2011.

SNYDER, M. et al. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 63, n. 8, p. 1130-1137, Aug. 2005.

SUBRAMANIAM, S.; TENNANT, M. A concise review of the basic biology and pharmacology of local analgesia. **Aust Dent J**, Sydney, v. 50, n. 4, p. S23-S30, Dec. 2005. Suppl 2.

SVEEN, K. Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing. **Int J Oral Surg**, Copenhagen, v. 8, n. 4, p. 301-306, Aug. 1979.

TÓFOLI, G. R. et al. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. **Anesth Prog**, Bronx, v. 50, n. 4, p. 164-168, 2003.

TRIEGER, N.; GILLEN, G. H. Bupivacaine anesthesia and post-operative analgesia in oral surgery. **Anesth Prog**, Bronx, v. 26, n. 1, p. 20-23, Jan./Feb. 1979.

TRINDADE, P. A. et al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 40, n. 3, p. 292-297, Mar. 2011.

TRULLENQUE-ERIKSSON, A.; GUISADO-MOYA, B. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars:

bupivacaine and articaine. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 16, n. 3, p. 390-396, May 2011.

TZERMPOS, F. H. et al. Transient delayed facial nerve palsy after inferior alveolar nerve block anesthesia. **Anesth Prog**, Bronx, v. 59, n. 1, p. 22-27, Spring 2012.

UCKAN, S.; DAYANGAC, E.; ARAZ, K. Is permanent maxillary tooth removal without palatal injection possible? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 102, n. 6, p. 733-735, Dec. 2006.

ÜSTÜN, Y. et al. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 96, n. 5, p. 535-539, Nov. 2003.

VAN OSS, G. E. et al. Clinical effects and pharmacokinetics of articainic acid in one volunteer after intravenous administration. **Pharm Weekbl Sci**, Utrecht, v. 10, n. 6, p. 284-286, Dec. 1988.

VOLPATO, M. C. et. al. Anesthetic efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. **Anesth Prog**, Bronx, v. 52, n. 4, p. 132-135, Winter 2005.

VREE, T. B.; GIELEN, M. J. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, Amsterdam, v. 19, n. 2, p.293-308, June 2005.

WINTHER, J. E.; NATHALANG, B. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. **Scand J Dent Res**, Copenhagen, v. 80, n. 4, p.272-278, 1972.

WINTHER, J. E.; PATIRUPANUSARA, B. Evaluation of carticaine - a new local analgesic. **Int J Oral Surg**, Copenhagen, v. 3, n. 6, p. 422-427, 1974.

WRIGHT, G. Z. et al. Use of articaine local anesthesia in children under 4 years of age - a retrospective report. **Anesth Prog**, Bronx, v. 36, n. 6, p. 268-271, Nov./Dec. 1989.

YAGIELA, J. A. Recent developments in local anesthesia and oral sedation. **Compend Contin Educ Dent**, Jamesburg, v. 25, n. 9, p. 697-706, Sept. 2004.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação no Comitê de Ética



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa (14)3235-8356
mferrari@fob.usp.br

Processo nº 105/2009

Bauru, 18 de novembro de 2009.

Senhor Professor,

O projeto de pesquisa "Análise comparativa entre Articaína 2% e Articaína 4% ambas com drenalina 1:200.000: avaliação da eficácia anestésica, sangramento intra-operatório e parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores" de autoria de Andrea de Melo Senes, sob sua orientação, novamente encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa, foi analisado por um Relator e considerado **APROVADO** em reunião deste Colegiado, realizada no dia 28 de outubro de 2009.

Informamos que qualquer alteração efetuada no trabalho de pesquisa, o pesquisador/orientador deverá comunicar ao CEP-FOB/USP, bem como ao final do trabalho enviar um Relatório para novo parecer, o qual será utilizado para publicação científica.



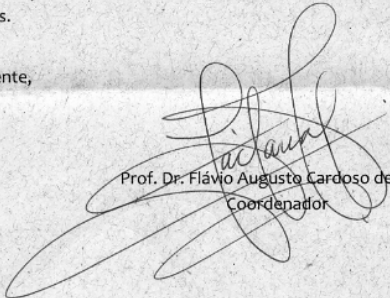
Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª Maria Teresa Atta
Coordenadora

Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos
Docente do Departamento de Ciências Biológicas

Anexo B – Aprovação no Comitê de Ética

Inclusão do cirurgião

	Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru	
Comitê de Ética em Pesquisa		
Processo nº105/2009		
Bauru, 12 de março de 2012.		
Senhor Professor,		
A solicitação de Vossa Senhoria para inclusão do Cirurgião-Dentista Paulo Zupelari Gonçalves no projeto de pesquisa Análise comparativa entre Articaína 2% e Articaína 4% ambas com adrenalina 1:200.000: avaliação da eficácia anestésica, sangramento intra-operatório e parâmetros hemodinâmicos em exodontias de terceiros molares inferiores , de autoria Andrea de Melo Senes, sob sua orientação foi aprovada por este Colegiado em reunião realizada no dia 29 de fevereiro de 2012 .		
No entanto, lembramos aos pesquisadores:		
<ul style="list-style-type: none">- que sejam encaminhados ao CEP-FOB/USP relatórios anuais sobre o andamento da pesquisa (parciais e finais), conforme o cronograma apresentado;- que sejam notificados ao CEP-FOB/USP, com a devida justificativa, qualquer modificação na metodologia e/ou título e a inclusão ou exclusão de autores;- na apresentação do relatório final, sejam incluídos todos os TCLEs devidamente assinados e rubricados.		
Atenciosamente,		
 Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria Coordenador		
Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos Docente do Departamento de Ciências Biológicas		
<hr/> <small>Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-101 – C.P. 73 e-mail: cep@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 3235-8356 http://www.fob.usp.br</small>		

Anexo C – Comprovante pagamento da TFVS

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária Guia de Recolhimento da União - GRU Cobrança	Vencimento	16/03/2012
	Número da Guia	102058/2012
	Nº Guia Referência	-
	Valor da Taxa	R\$ 10.000,00
Nome ou Razão Social/Endereço/Fone Faculdade de odontologia de bauru fob BAURU - SP 17012901 32358281	Taxa Complementar	-
	Valor Multa	-
	Acréscimo Multa	-
CNPJ/CPF: 63.025.530/0029-05	Descontos Multa	-
Tipo da Guia: Normal	Total da Guia	R\$ 10.000,00
Instruções Esta guia é pessoal e intransferível. O uso irregular pode causar, dentre outras implicações, a não identificação do recolhimento. Os valores emitidos por este boleto não são passíveis de descontos. Caso o valor apresentado não corresponda ao enquadramento do porte da empresa, providencie a atualização dos dados conforme a RDC 222/2006.		
Porte: GRANDE - GRUPO I	Classe:	
Nº Embarcação:	Modalidade:	Número: Qt. Itens:
Fato Gerador: 4685-ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica - Medicamentos		
Nome Embarcação:		Bandeira:
Número da Transação: 1322392012	00194.59171 60000.000202 12102.058216 1 52740001000000	
Válido somente com autenticação bancária.		

BANCO DO BRASIL 001-9 | 00194.59171 60000.000202 12102.058216 1 52740001000000

LOCAL DE PAGAMENTO Pagável em qualquer banco até o vencimento					VENCIMENTO	16/03/2012
CLIENTE ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária					Atribuição: CLIENTE	1607-1/0333030-3
DATA DO DOCUMENTO	Nº DO DOCUMENTO	Emissão DOCUMENTO	ACEITE	DATA PRECIS.	NOSSO NUMERO	0000002012102058
15/02/2012	102058/2012			15/02/2012		
USO DO BANCO	CATEGORIA	ESPECIE	QUANTIDADE	VALOR	(*) VALOR DO DOCUMENTO	10.000,00
	18	REAL		10.000,00		
INSTRUÇÕES NÃO RECEBER ESTE TÍTULO APÓS A DATA DO VENCIMENTO ATENÇÃO: ESTA GUIA É PESSOAL E INTRANSFERÍVEL. O USO IRREGULAR PODE CAUSAR A NÃO IDENTIFICAÇÃO DO SEU PAGAMENTO Número da Transação: 1322392012					(-) DESCONTOS/ABATIMENTO	
					(-) OUTRAS DEDUÇÕES	
					(-) DESCONTO MULTA	
					(-) OUTROS ACRÉSCIMOS	
					(*) VALOR COBRADO	10.000,00
 Governo Federal - Guia de Recolhimento da União - GRU - Cobrança.						

SICOR:
 Faculdade de odontologia de bauru
 BAURU - SP - 17012901

SACOR/ANEXISTA



0019459171600000020212102058216152740001000000
 653317013 BANCO DO BRASIL 1400120 0298

OUVIDORIA 08 0800 729 5678
 COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE TÍTULOS

BANCO DO BRASIL S.A.

0019459171600000020212102058216152740001000000
 NOSSO NUMERO 2012102058
 CONVENIO 06459176
 AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA
 AGENCIA/COD. CEDENTE 1607/0033030
 DATA DE VENCIMENTO 16/03/2012
 DATA DO PAGAMENTO 15/02/2012
 VALOR DO DOCUMENTO 10.000,00
 VALOR COBRADO 10.000,00
 NR. AUTENTICACAO C.737.789.B/9.AE9.855

Anexo D – Ficha de coleta de dados das cirurgias

Ficha para anotação de dados pelos membros da equipe nos períodos pré, intra e pós-cirúrgico.

PACIENTE: _____ GÊNERO: _____ DATA: _____

LADO OPERADO: _____ NUMERAÇÃO DO TUBETE DE ANESTÉSICO LOCAL: _____

1) ABERTURA DE BOCA PRÉ-OPERATÓRIA: _____ ABERTURA DE BOCA APÓS 7 DIAS: _____

2) PRESSÃO ARTERIAL, FREQUÊNCIA CARDÍACA, OXIMETRIA E ÍNDICE DE SANGRAMENTO:

	Antes da cirurgia			1º tubete			Incisão			Retalho			Osteotomia			Extração			Limpeza			Sutura		
	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM	PS	PD	PM
Pulso Arterial																								
Frequência cardíaca																								
Oximetria																								
Índice de sangramento																								

3) HORÁRIO DA 1ª INSERÇÃO DA AGULHA PARA A ANESTESIA LOCAL: _____

4) HORÁRIO DO INÍCIO DA AÇÃO DO ANESTÉSICO LOCAL: _____

5) TOTAL DE TUBETES PARA ANESTESIA LOCAL: _____

6) HORÁRIO DA 1ª INCISÃO COM A LÂMINA DE BISTURI: _____

7) HORÁRIO EM QUE TERMINOU A SUTURA: _____

8) INCIDÊNCIA, TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS: _____

9) FOI REALIZADA OSTEOTOMIA? _____

10) DIFICULDADE DA CIRURGIA: _____

11) QUALIDADE DA ANESTESIA: _____

12) QUALIDADE DA CICATRIZAÇÃO NO MOMENTO DA RETIRADA DE PONTOS (APÓS 7 DIAS): _____

Anexo E - Ficha para coleta de dados do Pós-operatório

ANOTAR O HORÁRIO EM QUE TOMAR O PRIMEIRO COMPRIMIDO PARA O ALÍVIO DA DOR E FAZER UM X NA ESCALA. NOS 3 DIAS SEGUINTE, TOMAR O COMPRIMIDO NO MESMO HORÁRIO E FAZER UM X NA ESCALA.

DIA: HORÁRIO: (Remédio)	-----
	AUSÊNCIA DE DOR PIOR DOR POSSÍVEL
Remédio da cartela (socorro)	{ ----- ----- -----

DIA: HORÁRIO: (Remédio)	-----
	AUSÊNCIA DE DOR PIOR DOR POSSÍVEL
Remédio da cartela (socorro)	{ ----- ----- -----

DIA: HORÁRIO: (Remédio)	-----
	AUSÊNCIA DE DOR PIOR DOR POSSÍVEL
Remédio da cartela (socorro)	{ ----- ----- -----

DIA: HORÁRIO: (Remédio)	-----
	AUSÊNCIA DE DOR PIOR DOR POSSÍVEL
Remédio da cartela (socorro)	{ ----- ----- -----

-OBS: SE PRECISAR TOMAR O OUTRO REMÉDIO (AQUELE DA CARTELA) ANOTAR O HORÁRIO E FAZER UM X NA ESCALA

- QUALQUE DÚVIDA, LIGAR PARA A Dr. PAULO (8111-3780), Drª ADRIANA (9111 0074) ou THIAGO (91419222).

- QUANDO O LÁBIO VOLTOU AO NORMAL?

DIA:

HORÁRIO:

Anexo F – Cadastro na Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos

ICTRP Search Portal UTN Validation

06/09/11 10:46

International Clinical Trials
Registry Platform
Search Portal



[Home](#) [Advanced Search](#) [Search Tips](#) [UTN](#) [ICTRP website](#) [Contact us](#)

Universal Trial Number validation

U1111-1120-3074

[Validate](#)

[Clear](#)

[Help](#)

This utn number is valid.

Disclaimer: Trials posted on this search portal are not endorsed by WHO, but are provided as a service to our users. In no event shall the World Health Organization be liable for any damages arising from the use of the information linked to in this section. None of the information obtained through use of the search portal should in any way be used in clinical care without consulting a physician or licensed health professional. WHO is not responsible for the accuracy, completeness and/or use made of the content displayed for any trial record.

[Copyright - World Health Organization - Version 3.2 - Version history](#)

Apêndice A – Medicamentos utilizados na pesquisa sem custos aos voluntários.

Nome genérico	Nome comercial	Fabricante	Forma de apresentação	Nº do lote
Cloridrato de articaína 2% com adrenalina 1:200.000	Articaine 1:200.000	DFL Indústria e Comércio Ltda, Brasil	Caixa com 50 tubetes de 1,8 mL	LP0411
Cloridrato de articaína 4% com adrenalina 1:200.000	Articaine 1:200.000	DFL Indústria e Comércio Ltda, Brasil	Caixa com 50 tubetes de 1,8 mL	LP0411B
Piroxicam	Piroxicam	Laboratório EMS	Caixa com 10 cápsulas de 20 mg	452546
Paracetamol	Paracetamol	Laboratório EMS	Caixa com 20 comprimidos de 750 mg	474255

Apêndice B – Iniciais do nome, gênero e idade dos 46 participantes da pesquisa

Nome	Gênero	Idade
AB	21	Feminino
ACB	21	Masculino
ACVB	18	Feminino
AFRNR	30	Feminino
APG	25	Feminino
AQA	21	Feminino
ARGA	30	Masculino
ASS	23	Masculino
AVP	29	Feminino
BCR	19	Feminino
CAA	23	Masculino
CAP	19	Feminino
DGM	27	Feminino
EMT	22	Masculino
FCEF	18	Feminino
FCVT	31	Feminino
FRS	22	Feminino
GO	34	Feminino
HSS	28	Masculino
JAMO	24	Feminino
JBC	26	Masculino
JEZ	33	Masculino
JGP	24	Feminino
JM	17	Feminino
JPIBK	19	Masculino
JSLM	16	Feminino
KLLR	25	Masculino
LFO	21	Feminino
LMP	19	Feminino
LPA	23	Masculino
LSN	19	Masculino
MAS	23	Masculino
MGS	17	Feminino
MLV	17	Masculino
MMF	28	Feminino
MRIP	44	Feminino
NDO	20	Feminino
RDF	17	Masculino
RGM	25	Masculino
RPS	21	Feminino
RRS	27	Masculino
RSO	26	Feminino
SCB	22	Feminino
TLG	20	Feminino
VNC	20	Feminino
VNP	22	Masculino
Média	23,39	
DP	4,12	

Apêndice C– Valores individuais do tempo para o início de ação (latência, segundos) das duas soluções anestésicas locais utilizadas na pesquisa.

Latência (segundos)		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	97	165
ACB	100	135
ACVB	120	70
AFRNR	80	110
APG	60	70
AQA	70	120
ARGA	140	65
ASS	150	70
AVP	80	70
BCR	40	90
CAA	60	50
CAP	50	70
DGM	100	134
EMT	60	45
FCEF	80	89
FCVT	60	80
FRS	127	100
GO	78	60
HSS	65	60
JAMO	100	120
JBC	195	50
JEZ	50	70
JGP	40	143
JM	90	86
JPIBK	77	80
JSLM	100	60
KLLR	100	75
LFO	66	57
LMP	104	90
LPA	95	82
LSN	115	90
MAS	145	135
MGS	100	40
MLV	70	90
MMF	89	75
MRIP	45	70
NDO	31	85
RDF	100	95
RGM	60	92
RPS	69	51
RRS	95	120
RSO	165	85
SCB	60	45
TLG	89	40
VNC	70	250
VNP	60	115
MÉDIA	86,89	87,91
DP	34,22	38,13

Apêndice D – Valores individuais de qualidade da anestesia proporcionada pelas duas soluções anestésicas locais utilizadas na pesquisa.

Qualidade da anestesia		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	2	2
ACB	3	2
ACVB	1	1
AFRNR	1	2
APG	2	1
AQA	1	1
ARGA	1	3
ASS	1	1
AVP	1	1
BCR	2	1
CAA	1	1
CAP	1	1
DGM	1	2
EMT	1	1
FCEF	2	1
FCVT	2	1
FRS	1	1
GO	1	1
HSS	1	1
JAMO	1	1
JBC	1	1
JEZ	2	3
JGP	1	1
JM	1	3
JPIBK	1	1
JSLM	2	1
KLLR	1	1
LFO	3	2
LMP	1	1
LPA	2	3
LSN	1	1
MAS	1	1
MGS	2	2
MLV	1	1
MMF	1	1
MRIP	1	1
NDO	1	2
RDF	3	1
RGM	1	1
RPS	1	3
RRS	1	1
RSO	1	1
SCB	1	2
TLG	1	1
VNC	1	1
VNP	1	2
MÉDIA	1,33	1,41
DP	0,60	0,69

Apêndice E - Valores individuais de dificuldade de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com as duas soluções anestésicas utilizadas na pesquisa.

Dificuldade das Cirurgias		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	2	2
ACB	3	2
ACVB	2	2
AFRNR	2	2
APG	2	2
AQA	2	2
ARGA	2	2
ASS	2	2
AVP	3	3
BCR	2	2
CAA	2	3
CAP	2	2
DGM	3	3
EMT	2	2
FCEF	2	2
FCVT	2	2
FRS	2	2
GO	2	2
HSS	2	2
JAMO	2	3
JBC	3	3
JEZ	3	3
JGP	2	2
JM	2	3
JPIBK	3	2
JSLM	2	2
KLLR	2	2
LFO	3	2
LMP	2	2
LPA	2	3
LSN	2	2
MAS	3	2
MGS	2	2
MLV	2	2
MMF	2	2
MRIP	2	3
NDO	2	2
RDF	2	2
RGM	2	2
RPS	2	2
RRS	2	3
RSO	2	3
SCB	2	2
TLG	2	2
VNC	2	2
VNP	2	3
MÉDIA	2,17	2,26
DP	0,38	0,44

Apêndice F - Valores individuais do tempo de duração (min) de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com as duas soluções anestésicas utilizadas na pesquisa.

Duração das Cirurgias		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	17	15
ACB	17	19
ACVB	8	11
AFRNR	10	14
APG	21	11
AQA	13	10
ARGA	13	11
ASS	7	11
AVP	22	24
BCR	8	6
CAA	16	17
CAP	10	10
DGM	20	21
EMT	11	8
FCEF	19	15
FCVT	21	13
FRS	8	14
GO	8	9
HSS	8	9
JAMO	13	10
JBC	14	24
JEZ	18	25
JGP	22	8
JM	17	10
JPIBK	12	15
JSLM	9	9
KLLR	8	7
LFO	16	12
LMP	17	13
LPA	10	15
LSN	11	7
MAS	19	16
MGS	14	17
MLV	8	11
MMF	10	18
MRIP	18	18
NDO	9	13
RDF	12	16
RGM	14	12
RPS	7	8
RRS	14	24
RSO	11	19
SCB	12	11
TLG	10	11
VNC	11	15
VNP	13	16
MÉDIA	13,17	13,65
DP	4,44	4,86

Apêndice G - Valores individuais do tempo de analgesia pós-cirúrgica (min) proporcionado pelas duas soluções anestésicas locais utilizadas nesta pesquisa em exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas.

Analgesia Pós-cirúrgica (minutos)		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	88	56
ACB	228	163
ACVB	113	13
AFRNR	156	103
APG	243	219
AQA	102	199
ARGA	103	173
ASS	73	98
AVP	111	89
BCR	214	49
CAA	20	71
CAP	5	67
DGM	90	156
EMT	24	110
FCEF	164	115
FCVT	112	60
FRS	120	134
GO	155	147
HSS	201	112
JAMO	170	152
JBC	341	244
JEZ	123	12
JGP	74	74
JM	111	25
JPIBK	98	271
JSLM	59	26
KLLR	18	32
LFO	124	100
LMP	443	100
LPA	67	27
LSN	162	213
MAS	620	580
MGS	28	28
MLV	33	190
MMF	107	20
MRIP	88	189
NDO	170	82
RDF	75	28
RGM	148	56
RPS	40	209
RRS	124	26
RSO	71	139
SCB	170	188
TLG	18	314
VNC	125	65
VNP	185	211
MÉDIA	132,91	124,67
DP	110,75	102,67

Apêndice H - Valores individuais do tempo de anestesia pós-cirúrgica (min) proporcionado pelas duas soluções anestésicas locais utilizadas nesta pesquisa em exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas.

Anestesia Pós-cirúrgica (minutos)		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	188	166
ACB	513	223
ACVB	110	198
AFRNR	236	208
APG	223	229
AQA	202	214
ARGA	98	193
ASS	283	338
AVP	301	269
BCR	260	249
CAA	6	154
CAP	205	182
DGM	220	306
EMT	164	205
FCEF	164	90
FCVT	267	260
FRS	30	187
GO	245	136
HSS	201	112
JAMO	106	220
JBC	205	264
JEZ	288	177
JGP	284	284
JM	169	130
JPIBK	98	271
JSLM	119	206
KLLR	138	118
LFO	244	220
LMP	193	220
LPA	42	102
LSN	140	196
MAS	95	259
MGS	53	368
MLV	43	130
MMF	235	198
MRIP	268	274
NDO	215	222
RDF	120	328
RGM	222	285
RPS	200	248
RRS	184	286
RSO	203	194
SCB	120	158
TLG	249	104
VNC	245	455
VNP	185	61
MÉDIA	186,50	215,15
DP	89,98	77,51

Apêndice I - Valores individuais de sangramento em diversas fases de exodontias, sem osteotomia, de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Índice de sangramento – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000							
	Após 1 ^a tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	1	1	1	1	1	1	1
ACB	1	1	1	1	1	1	1
ACVB	1	1	1	1	1	1	1
AFRNR	1	1	1	1	1	1	1
APG	1	2	1	1	1	1	1
AQA	1	1	1	1	1	1	1
ARGA	1	1	1	1	1	1	1
ASS	1	1	1	1	1	1	2
AVP	1	1	1	1	1	1	1
BCR	1	1	1	1	1	1	1
CAA	1	2	1	1	1	1	1
CAP	1	2	1	1	1	1	1
DGM	1	1	1	1	1	1	1
EMT	1	1	1	1	2	2	2
FCEF	1	2	1	1	1	1	1
FCVT	1	1	1	1	1	1	1
FRS	1	1	1	1	1	1	1
GO	1	1	1	1	1	1	1
HSS	1	1	1	1	2	2	1
JAMO	1	1	1	1	1	1	1
JBC	1	1	1	1	2	1	1
JEZ	1	1	1	1	1	1	1
JGP	1	2	1	1	1	1	1
JM	1	2	1	1	1	1	1
JPIBK	1	1	1	1	1	1	1
JSLM	1	1	1	1	1	1	1
KLLR	1	1	1	1	1	1	1
LFO	1	1	1	1	1	1	1
LMP	1	1	1	1	1	1	1
LPA	1	1	1	1	1	1	1
LSN	1	1	1	1	1	1	2
MAS	1	1	1	1	1	1	1
MGS	1	1	1	1	1	1	1
MLV	1	1	1	1	1	1	1
MMF	1	1	1	1	1	1	1
MRIP	1	1	1	1	1	1	1
NDO	1	1	1	1	1	1	1
RDF	1	1	1	1	1	1	1
RGM	1	1	1	1	1	1	1
RPS	1	1	1	1	1	1	1
RRS	1	2	2	1	1	1	1
RSO	1	1	1	1	1	1	1
SCB	1	2	1	1	1	1	1
TLG	1	1	1	1	1	1	1
VNC	1	2	2	1	1	1	1
VNP	1	1	1	1	1	1	1
MÉDIA	1,00	1,20	1,04	1,00	1,07	1,04	1,07
DP	0,00	0,40	0,21	0,00	0,25	0,21	0,25

Apêndice J - Valores individuais de sangramento em diversas fases de exodontias, sem osteotomia, de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Índice de sangramento – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000							
	Após 1º tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	1	1	1	1	1	1	1
ACB	1	2	2	1	1	1	1
ACVB	1	2	1	1	1	1	1
AFRNR	1	1	1	1	1	1	1
APG	1	1	1	1	1	1	1
AQA	1	1	1	1	1	1	1
ARGA	1	1	2	1	1	1	1
ASS	1	1	2	1	1	1	1
AVP	1	2	1	2	1	1	1
BCR	1	2	1	1	1	1	1
CAA	1	2	1	1	1	1	1
CAP	1	1	2	2	1	1	1
DGM	1	1	1	1	1	1	1
EMT	1	1	1	1	1	1	1
FCEF	1	1	1	1	1	1	1
FCVT	1	2	1	1	1	1	1
FRS	1	1	1	1	1	1	1
GO	1	1	1	1	1	1	1
HSS	1	1	2	2	1	1	1
JAMO	1	1	1	1	1	1	1
JBC	1	1	1	1	3	2	2
JEZ	1	1	1	1	1	1	1
JGP	1	1	1	1	1	1	1
JM	1	1	1	1	1	1	1
JPIBK	1	1	1	1	1	1	1
JSLM	1	2	1	1	1	1	1
KLLR	1	2	2	1	1	1	1
LFO	1	2	3	3	1	1	1
LMP	1	1	1	1	1	1	1
LPA	1	1	1	1	1	1	1
LSN	1	1	1	1	1	1	1
MAS	1	1	1	1	1	1	1
MGS	1	2	1	1	1	1	1
MLV	1	1	1	1	1	1	1
MMF	1	1	1	1	1	1	1
MRIP	1	1	1	1	1	1	1
NDO	1	1	1	1	1	1	1
RDF	1	2	1	1	2	1	1
RGM	1	2	1	1	1	1	1
RPS	1	2	1	1	1	1	1
RRS	1	1	1	1	1	1	1
RSO	1	2	1	1	1	1	1
SCB	1	1	1	1	1	1	1
TLG	1	1	1	2	1	1	1
VNC	1	1	1	1	1	1	1
VNP	1	2	2	1	1	1	1
MÉDIA	1,00	1,33	1,20	1,13	1,07	1,02	1,02
DP	0,00	0,47	0,45	0,40	0,33	0,15	0,15

Apêndice K - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) em diversas fases de exodontias, de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Sistólica (mmHg) – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	114	118	114	115	115	112	111	115
ACB	111	110	110	114	114	111	109	115
ACVB	126	127	128	126	126	129	122	118
AFRNR	95	104	102	103	97	102	104	102
APG	111	98	101	98	99	95	99	97
AQA	88	133	124	126	121	131	116	127
ARGA	123	134	133	128	132	140	129	129
ASS	128	126	126	131	131	124	124	125
AVP	138	136	129	129	127	147	138	133
BCR	105	111	117	120	121	112	112	105
CAA	121	123	129	124	131	135	137	132
CAP	127	127	135	134	133	128	116	125
DGM	135	134	135	131	132	129	129	125
EMT	148	142	148	149	144	152	139	142
FCEF	109	112	107	110	114	111	110	111
FCVT	133	144	134	134	137	131	127	139
FRS	115	137	144	142	138	137	130	132
GO	120	126	125	127	137	133	133	131
HSS	138	127	143	141	139	144	135	133
JAMO	114	119	120	120	130	122	113	119
JBC	118	118	117	117	122	133	128	121
JEZ	114	117	116	105	119	117	117	120
JGP	120	123	133	130	130	124	128	124
JM	124	122	124	125	119	121	121	120
JPIBK	126	120	115	114	117	111	114	113
JSLM	116	128	126	126	143	121	120	121
KLLR	118	106	129	131	130	130	130	135
LFO	121	107	107	107	109	105	106	110
LMP	112	113	115	112	114	119	113	109
LPA	145	149	142	145	145	136	132	133
LSN	135	133	128	136	126	134	123	122
MAS	127	120	127	127	127	144	136	132
MGS	104	116	112	114	112	108	109	114
MLV	111	113	106	108	116	120	120	116
MMF	125	131	130	130	131	125	120	128
MRIP	139	130	141	130	134	127	123	122
NDO	117	117	114	123	118	112	111	117
RDF	119	122	119	120	120	124	120	120
RGM	111	116	122	122	115	119	119	114
RPS	120	116	122	120	123	119	109	118
RRS	135	128	129	129	130	134	126	128
RSO	145	148	150	142	140	143	146	150
SCB	95	101	106	109	100	119	116	109
TLG	129	116	124	131	131	128	121	127
VNC	133	127	125	127	124	118	125	117
VNP	118	115	113	113	115	113	110	112
MÉDIA	121,22	122,61	123,83	123,80	124,52	124,54	121,22	121,89
DP	13,16	11,75	12,10	11,51	11,51	12,44	10,42	10,60

Apêndice L - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) em diversas fases de exodontias, de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Sistólica (mmHg) – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	116	108	110	114	110	110	111	116
ACB	134	120	120	138	119	119	116	122
ACVB	108	117	120	118	115	112	112	111
AFRNR	102	110	111	111	153	128	114	113
APG	111	106	97	97	97	100	102	102
AQA	136	116	113	111	109	120	110	110
ARGA	139	129	126	137	147	129	131	131
ASS	124	123	122	126	126	132	117	123
AVP	128	133	130	139	142	133	137	145
BCR	117	116	121	121	115	115	115	111
CAA	125	113	116	116	117	117	121	121
CAP	124	130	136	135	131	132	122	118
DGM	141	136	132	130	136	136	137	133
EMT	123	138	150	154	147	135	128	126
FCEF	113	113	121	117	120	118	119	112
FCVT	149	134	145	153	153	138	138	136
FRS	132	131	136	136	137	130	130	128
GO	126	119	118	138	126	119	137	123
HSS	133	135	135	146	143	141	135	129
JAMO	119	115	116	119	124	121	114	114
JBC	125	126	128	132	135	131	132	125
JEZ	118	115	116	116	119	147	131	129
JGP	114	113	130	124	128	119	116	120
JM	122	112	107	105	106	99	110	102
JPIBK	133	122	126	125	118	123	118	117
JSLM	116	131	125	129	129	131	130	126
KLLR	138	131	136	136	141	142	127	137
LFO	119	124	122	116	124	119	113	122
LMP	116	113	119	126	122	119	120	119
LPA	138	137	131	131	147	133	130	137
LSN	128	123	125	125	125	124	119	117
MAS	124	115	118	118	123	117	121	116
MGS	130	112	133	108	123	117	97	97
MLV	118	116	103	106	105	122	112	115
MMF	117	122	124	124	125	130	123	120
MRIP	137	131	129	126	127	133	123	126
NDO	114	102	104	113	112	116	106	108
RDF	130	132	133	130	128	143	131	130
RGM	114	113	128	124	121	119	124	118
RPS	127	108	123	123	125	132	122	128
RRS	147	131	125	124	146	158	134	130
RSO	130	135	137	141	143	136	136	142
SCB	103	110	101	101	100	100	108	103
TLG	135	127	133	136	140	151	140	139
VNC	115	109	114	118	118	116	123	123
VNP	117	111	109	110	144	144	127	118
MÉDIA	124,46	120,93	122,91	124,41	126,98	126,22	122,15	121,48
DP	10,84	9,91	11,38	12,83	14,00	12,91	10,41	10,81

Apêndice M- Valores individuais de pressão arterial média (mmHg) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Média (mmHg) – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	81	93	91	89	91	84	85	84
ACB	84	80	82	89	85	83	81	83
ACVB	89	90	91	90	90	94	90	82
AFRNR	85	74	75	79	73	75	78	67
APG	83	76	76	73	75	72	74	75
AQA	75	98	93	91	92	95	84	93
ARGA	90	86	93	91	91	95	88	89
ASS	96	91	88	91	91	89	89	92
AVP	100	98	97	100	96	107	104	106
BCR	82	87	90	91	91	84	84	82
CAA	90	82	89	87	96	101	99	95
CAP	94	92	97	97	96	92	87	84
DGM	91	101	93	96	94	94	94	94
EMT	111	102	106	108	106	104	101	97
FCEF	84	88	83	82	86	81	82	84
FCVT	98	129	98	99	103	91	93	85
FRS	84	100	107	106	101	98	97	99
GO	92	95	97	99	103	98	98	98
HSS	108	96	104	106	104	104	99	100
JAMO	85	87	80	80	93	88	81	83
JBC	84	84	80	80	80	86	84	81
JEZ	79	80	82	77	81	78	80	83
JGP	88	90	94	93	88	87	86	97
JM	90	81	89	90	84	97	97	81
JPIBK	91	88	83	84	83	81	81	79
JSLM	83	85	93	93	97	87	87	87
KLLR	94	81	98	100	95	95	92	94
LFO	83	78	77	77	76	78	74	74
LMP	82	79	83	87	84	86	83	83
LPA	111	106	101	100	100	100	101	100
LSN	90	93	90	93	90	93	88	87
MAS	88	82	88	92	92	101	97	91
MGS	80	85	82	81	82	79	78	81
MLV	80	75	77	77	78	77	77	79
MMF	96	97	98	98	95	89	89	98
MRIP	100	96	104	94	96	91	92	90
NDO	90	87	85	90	84	80	82	84
RDF	80	84	80	74	83	83	82	85
RGM	76	82	83	83	76	78	78	76
RPS	87	85	85	86	84	81	77	84
RRS	102	97	95	96	101	101	93	90
RSO	115	113	114	110	109	107	111	113
SCB	74	77	81	84	81	91	86	82
TLG	99	88	92	94	98	93	87	89
VNC	85	85	89	89	85	81	90	85
VNP	88	87	82	82	81	80	80	82
MÉDIA	89,50	89,35	89,89	90,17	90,00	89,33	87,83	87,54
DP	9,56	10,43	9,08	9,05	8,95	9,12	8,49	8,82

Apêndice N - Valores individuais de pressão arterial média (mmHg) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Média (mmHg) – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^a tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	88	76	81	80	78	81	79	89
ACB	100	85	86	98	85	85	85	88
ACVB	79	84	83	84	78	76	76	73
AFRNR	73	83	78	78	114	87	85	91
APG	77	81	76	75	75	76	75	78
AQA	96	83	80	80	78	84	79	79
ARGA	98	94	89	94	93	89	88	92
ASS	94	89	89	89	89	85	83	87
AVP	100	98	98	102	104	101	109	102
BCR	87	86	92	92	82	82	84	85
CAA	91	83	83	85	83	83	86	86
CAP	93	99	98	95	96	89	89	88
DGM	106	99	100	94	96	94	94	90
EMT	86	96	102	109	102	96	93	87
FCEF	87	87	87	88	86	89	89	81
FCVT	104	100	113	109	109	98	99	86
FRS	94	95	99	99	101	94	92	93
GO	93	89	86	107	89	87	101	88
HSS	105	99	105	112	110	104	96	97
JAMO	87	87	86	90	91	89	84	87
JBC	93	88	85	90	87	87	87	87
JEZ	81	78	79	79	80	101	92	91
JGP	84	81	92	88	87	81	81	87
JM	96	79	77	75	79	76	73	70
JPIBK	90	86	91	86	83	85	82	82
JSLM	83	97	89	91	91	88	94	91
KLLR	101	97	99	99	106	101	94	99
LFO	90	85	84	82	84	86	84	85
LMP	93	83	86	87	84	86	85	86
LPA	96	97	95	94	102	92	95	92
LSN	89	80	83	87	87	84	83	84
MAS	83	78	88	88	87	83	85	81
MGS	98	86	95	60	52	49	69	69
MLV	79	75	72	74	74	78	76	77
MMF	89	96	90	90	97	95	90	91
MRIP	99	96	96	94	91	92	89	94
NDO	83	76	76	81	83	81	78	83
RDF	90	91	96	90	96	96	88	87
RGM	83	79	85	89	79	81	85	81
RPS	87	74	85	87	82	89	83	87
RRS	103	96	90	92	111	120	99	101
RSO	96	106	108	108	104	108	108	117
SCB	77	80	73	76	75	72	76	78
TLG	109	97	98	101	102	106	104	98
VNC	82	81	82	84	83	85	82	84
VNP	87	79	80	80	106	106	92	89
MÉDIA	90,85	87,70	88,80	89,39	89,80	88,63	87,39	87,35
DP	8,47	8,33	9,27	10,60	12,29	11,42	8,86	8,45

Apêndice O - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Diastólica (mmHg) – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	64	80	79	76	79	69	72	69
ACB	71	66	68	77	71	69	67	67
ACVB	70	71	72	72	72	76	73	64
AFRNR	80	59	61	67	61	62	64	49
APG	70	64	63	60	64	60	62	65
AQA	69	80	77	74	77	77	67	76
ARGA	73	62	73	72	71	72	68	69
ASS	80	73	69	70	70	72	72	75
AVP	81	79	81	85	81	87	87	42
BCR	70	75	77	77	75	70	70	71
CAA	75	62	70	68	78	84	81	76
CAP	78	75	78	74	77	74	72	64
DGM	69	84	72	78	75	77	77	79
EMT	93	82	85	88	87	80	82	75
FCEF	72	76	70	68	71	66	67	71
FCVT	81	113	80	82	85	71	76	58
FRS	69	81	89	88	82	78	80	82
GO	77	79	82	85	87	81	81	82
HSS	93	81	84	89	86	84	80	84
JAMO	71	70	60	60	75	71	65	65
JBC	67	68	61	61	59	63	63	62
JEZ	62	61	65	63	62	59	62	64
JGP	72	74	74	75	67	69	65	83
JM	74	60	72	72	67	85	85	61
JPIBK	74	72	66	69	66	66	64	62
JSLM	66	63	77	76	74	70	71	70
KLLR	82	68	83	84	78	78	72	74
LFO	65	64	62	62	60	64	58	56
LMP	67	62	68	74	69	69	68	70
LPA	93	85	81	77	77	82	86	84
LSN	68	73	71	72	71	72	71	69
MAS	68	64	69	74	74	80	78	71
MGS	67	69	67	65	68	64	62	64
MLV	64	56	61	61	59	56	56	61
MMF	82	79	82	82	77	71	73	83
MRIP	80	80	85	77	77	73	76	74
NDO	77	73	71	74	67	64	67	67
RDF	61	65	61	52	64	63	63	68
RGM	59	65	64	64	57	58	58	57
RPS	71	70	66	68	65	62	61	67
RRS	85	81	78	80	87	84	77	71
RSO	100	96	97	95	93	90	93	95
SCB	63	65	69	71	71	77	72	69
TLG	84	74	77	76	82	75	70	70
VNC	61	64	70	70	65	63	72	69
VNP	73	73	66	66	64	64	65	67
MÉDIA	73,72	72,52	72,89	73,26	72,70	71,76	71,11	69,37
DP	9,31	10,38	8,51	8,90	8,67	8,45	8,37	9,58

Apêndice P - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Pressão Arterial Diastólica (mmHg) – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	74	62	67	63	63	67	64	76
ACB	84	68	69	78	68	68	69	71
ACVB	64	67	64	66	60	58	58	54
AFRNR	59	69	61	61	95	67	71	80
APG	60	68	65	64	64	64	62	66
AQA	77	66	63	64	62	66	63	63
ARGA	77	76	71	73	66	70	66	73
ASS	79	71	72	71	71	62	66	70
AVP	86	81	81	84	84	85	96	81
BCR	73	71	77	77	66	66	69	73
CAA	74	67	67	69	66	66	68	68
CAP	78	83	79	75	78	68	72	73
DGM	88	80	84	76	75	73	72	69
EMT	68	75	78	86	79	77	75	67
FCEF	75	75	70	73	69	75	74	65
FCVT	82	83	97	87	87	78	80	61
FRS	75	77	80	80	82	77	72	76
GO	76	74	70	92	71	71	83	70
HSS	90	81	90	94	94	85	76	80
JAMO	71	74	71	76	74	73	68	73
JBC	78	68	64	69	63	66	64	67
JEZ	63	59	61	61	60	79	72	71
JGP	69	65	74	70	67	62	64	71
JM	83	62	63	60	65	65	55	54
JPIBK	68	68	73	67	65	66	64	64
JSLM	66	79	72	72	72	67	75	73
KLLR	83	80	81	81	88	81	77	80
LFO	76	66	65	65	65	69	69	67
LMP	82	67	69	67	64	69	68	70
LPA	75	77	77	75	79	72	78	70
LSN	70	70	69	69	69	63	65	67
MAS	63	59	73	73	69	66	67	63
MGS	81	73	76	37	40	37	55	55
MLV	59	54	56	57	59	57	58	57
MMF	76	82	73	73	84	78	74	77
MRIP	80	79	80	78	72	72	72	78
NDO	67	63	62	65	69	64	65	71
RDF	70	71	77	71	80	73	66	65
RGM	67	62	63	71	59	61	66	62
RPS	66	56	68	69	61	68	64	67
RRS	81	78	73	76	94	100	82	86
RSO	79	92	94	92	84	94	94	102
SCB	64	65	63	63	62	60	60	65
TLG	93	82	81	83	83	83	86	78
VNC	66	67	66	66	65	69	61	65
VNP	73	63	65	65	87	87	75	74
MÉDIA	74,09	71,20	72,04	71,83	71,72	70,52	70,00	70,17
DP	8,32	8,25	8,78	10,24	11,26	10,39	8,88	8,65

Apêndice Q - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos/min) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Frequência Cardíaca (batimentos/min) – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	84	81	93	65	67	61	67	65
ACB	93	87	96	96	94	89	91	89
ACVB	93	88	84	90	88	83	87	82
AFRNR	61	61	65	66	74	70	68	70
APG	81	79	93	90	96	84	77	85
AQA	121	124	121	120	115	111	105	107
ARGA	75	59	75	76	74	67	69	62
ASS	83	67	87	75	78	76	74	97
AVP	81	75	80	84	81	72	70	67
BCR	57	68	82	80	84	73	62	68
CAA	70	66	77	64	66	61	59	69
CAP	87	78	104	95	93	89	87	84
DGM	100	100	110	97	91	96	90	89
EMT	79	95	102	94	92	79	68	68
FCEF	100	99	97	95	90	90	91	94
FCVT	80	75	90	81	79	69	59	54
FRS	74	80	83	82	80	85	73	79
GO	106	83	80	85	83	84	85	85
HSS	70	57	65	66	63	65	66	69
JAMO	88	91	103	95	112	92	86	83
JBC	61	63	76	74	78	79	71	70
JEZ	79	74	67	71	71	67	65	68
JGP	79	84	100	95	83	80	74	86
JM	94	104	102	103	105	89	95	94
JPIBK	96	97	99	100	98	98	97	99
JSLM	89	88	107	98	90	93	92	94
KLLR	70	75	76	81	87	77	74	67
LFO	73	84	97	98	88	80	81	76
LMP	95	85	92	80	98	86	90	84
LPA	73	69	79	76	75	74	74	76
LSN	78	97	91	83	81	99	79	80
MAS	73	65	76	79	79	63	60	61
MGS	88	86	95	88	88	79	79	82
MLV	65	71	71	72	80	68	72	72
MMF	96	110	127	118	124	111	114	101
MRIP	83	79	92	89	89	76	70	70
NDO	81	83	82	80	83	73	88	80
RDF	58	66	59	68	76	62	61	52
RGM	52	52	65	66	54	60	57	59
RPS	95	104	97	91	99	90	90	97
RRS	71	72	73	75	75	74	73	80
RSO	72	65	78	77	79	74	71	67
SCB	61	70	93	76	98	75	73	69
TLG	88	96	97	100	99	97	99	97
VNC	105	93	103	96	87	86	86	88
VNP	75	63	68	65	67	71	65	66
MÉDIA	81,15	80,61	88,02	84,67	85,46	79,93	77,91	78,28
DP	14,43	15,42	15,13	13,47	13,63	12,59	13,21	13,26

Apêndice R - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos/min) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Frequência Cardíaca (batimentos/min) – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	74	90	83	73	72	68	66	65
ACB	94	91	101	99	97	93	96	89
ACVB	99	79	98	103	90	82	80	77
AFRNR	64	69	73	71	86	69	67	74
APG	105	80	84	83	88	82	87	83
AQA	130	123	117	110	110	112	109	109
ARGA	64	57	62	61	58	64	58	58
ASS	72	72	88	67	66	62	61	64
AVP	82	66	79	78	77	72	70	67
BCR	79	72	87	80	87	85	79	83
CAA	80	89	76	75	78	66	64	73
CAP	70	82	89	94	88	86	76	76
DGM	97	96	98	97	96	93	96	92
EMT	72	93	91	92	93	73	69	79
FCEF	100	100	100	100	100	99	100	100
FCVT	98	88	88	88	84	89	75	88
FRS	70	60	79	78	69	58	57	58
GO	64	73	65	72	67	68	65	66
HSS	71	78	74	67	71	70	64	63
JAMO	92	74	104	100	99	88	75	81
JBC	65	64	82	80	76	69	72	73
JEZ	88	78	71	73	77	69	68	71
JGP	85	86	98	99	102	106	100	99
JM	87	84	95	81	92	92	82	83
JPIBK	105	94	99	94	93	95	89	86
JSLM	83	89	93	94	87	93	86	89
KLLR	106	97	97	98	102	100	95	87
LFO	80	92	106	104	100	94	99	94
LMP	97	88	105	99	99	100	95	96
LPA	76	81	84	89	87	81	83	78
LSN	67	86	82	81	83	91	80	77
MAS	69	64	75	79	77	65	66	64
MGS	78	79	101	96	48	48	69	69
MLV	65	91	77	77	75	70	74	72
MMF	79	95	101	102	101	94	85	93
MRIP	94	100	82	80	80	70	75	75
NDO	85	81	90	90	95	94	83	83
RDF	88	71	87	85	78	77	72	76
RGM	61	61	64	58	75	66	63	62
RPS	102	99	103	104	108	101	96	95
RRS	66	66	77	73	76	67	64	74
RSO	65	68	76	80	73	65	65	72
SCB	77	84	83	89	76	95	72	80
TLG	109	108	115	117	125	125	122	114
VNC	70	76	100	87	96	77	74	66
VNP	53	53	59	57	59	59	55	52
MÉDIA	82,11	81,89	87,78	85,96	85,13	81,35	78,22	78,80
DP	16,04	14,27	13,69	13,94	15,01	16,26	14,88	13,56

Apêndice S - Valores individuais de saturação de oxigênio (%) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 2% com adrenalina 1:200.000.

Saturação de oxigênio (%) – Articaína 2% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	100	98	98	99	99	100	100	100
ACB	97	99	98	98	98	99	99	99
ACVB	97	98	98	98	99	100	100	100
AFRNR	99	99	98	98	99	99	100	100
APG	99	98	99	99	98	98	99	100
AQA	100	100	100	100	99	100	100	99
ARGA	98	98	98	98	98	98	98	99
ASS	97	99	99	99	98	99	99	99
AVP	99	100	100	100	100	100	100	100
BCR	99	99	100	100	100	100	100	100
CAA	100	99	100	100	100	99	99	98
CAP	100	100	100	100	100	100	100	100
DGM	100	100	100	100	100	100	100	100
EMT	100	99	97	98	97	98	99	100
FCEF	100	99	99	99	99	99	98	99
FCVT	97	98	96	97	96	96	96	96
FRS	100	100	100	100	100	100	100	100
GO	98	98	98	98	98	97	97	98
HSS	98	98	99	99	99	99	99	100
JAMO	100	100	100	100	100	100	100	100
JBC	100	100	100	100	100	100	100	100
JEZ	98	99	100	100	100	99	99	99
JGP	99	100	100	100	100	100	100	99
JM	100	100	100	100	100	100	100	100
JPIBK	80	80	92	87	94	81	84	88
JSLM	100	99	100	98	100	100	100	100
KLLR	97	97	97	98	97	97	97	97
LFO	100	99	99	98	100	99	97	98
LMP	99	98	98	100	98	99	97	100
LPA	98	98	97	97	98	96	97	97
LSN	98	99	100	100	99	99	100	99
MAS	100	98	100	99	99	100	100	100
MGS	100	100	100	100	100	100	100	100
MLV	99	98	99	99	100	99	99	99
MMF	100	100	100	100	99	100	100	99
MRIP	99	100	100	100	100	100	100	100
NDO	100	100	100	100	99	100	100	100
RDF	97	98	99	99	100	99	99	100
RGM	99	99	98	99	99	100	99	99
RPS	100	100	100	100	100	100	100	100
RRS	97	98	98	98	99	98	98	99
RSO	100	100	100	100	97	100	100	100
SCB	99	100	100	100	100	100	100	100
TLG	94	100	116	115	100	107	102	89
VNC	99	99	99	100	100	100	100	100
VNP	97	98	98	98	98	98	97	98
MÉDIA	98,41	98,61	99,28	99,24	98,98	98,96	98,87	98,85
DP	3,08	2,94	2,93	3,12	1,29	3,13	2,55	2,43

Apêndice T - Valores individuais de saturação de oxigênio (%) em diversas fases de exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com articaína 4% com adrenalina 1:200.000.

Saturação de oxigênio (%) – Articaína 4% + adrenalina 1:200.000								
	Antes	Após 1 ^o tubete	Incisão	Retalho	Ostectomia	Extração	Limpeza	Sutura
AB	96	99	100	100	99	100	100	100
ACB	97	98	98	98	98	99	99	97
ACVB	98	100	98	99	99	99	100	99
AFRNR	100	99	99	99	100	99	100	100
APG	100	100	99	97	98	98	98	99
AQA	100	100	100	100	100	100	100	100
ARGA	100	98	99	99	99	98	98	98
ASS	96	97	100	100	100	100	100	100
AVP	100	100	99	100	100	100	100	100
BCR	99	100	100	100	100	100	100	100
CAA	98	98	99	98	98	98	98	99
CAP	100	100	100	100	100	99	100	100
DGM	100	100	100	100	100	100	100	100
EMT	100	99	99	99	99	98	93	98
FCEF	91	91	89	96	96	99	93	92
FCVT	98	100	98	98	97	99	98	97
FRS	100	100	100	100	100	100	100	100
GO	97	96	98	98	97	97	97	98
HSS	94	97	98	98	99	99	98	98
JAMO	100	100	100	100	100	100	100	100
JBC	100	100	100	100	100	100	100	100
JEZ	99	99	99	96	100	100	100	100
JGP	100	100	100	100	100	98	100	100
JM	98	100	100	100	100	100	100	100
JPIBK	99	98	99	98	98	99	98	98
JSLM	97	99	100	99	100	100	100	99
KLLR	96	96	97	96	96	96	94	95
LFO	100	100	100	100	100	100	100	99
LMP	99	98	98	98	98	100	99	100
LPA	97	97	98	98	98	98	97	97
LSN	97	100	100	98	98	99	99	99
MAS	100	100	99	99	99	100	99	100
MGS	97	98	99	98	100	99	97	97
MLV	99	100	99	99	99	100	99	100
MMF	100	100	100	100	99	100	99	99
MRIP	99	82	100	100	100	100	100	99
NDO	97	97	98	98	98	97	98	98
RDF	100	100	100	100	100	100	100	100
RGM	98	99	100	100	98	100	100	100
RPS	100	100	100	100	100	100	100	99
RRS	98	97	97	97	98	99	99	99
RSO	100	99	100	100	99	100	100	100
SCB	100	100	100	100	100	100	100	100
TLG	100	99	100	99	100	99	99	99
VNC	100	100	100	100	99	100	100	100
VNP	96	97	98	97	99	99	99	98
MÉDIA	98,48	98,41	99,00	98,89	99,02	99,24	98,87	98,91
DP	1,93	3,01	1,76	1,25	1,13	0,99	1,76	1,56

Apêndice U - Valores individuais de abertura de boca (mm) antes e após (7o dia) exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com as duas soluções anestésicas utilizadas na pesquisa.

	Abertura de boca (mm)			
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000		Articaína 4% + adrenalina 1:200.000	
	Pré-operatório	Pós-operatório (7 ^o dia)	Pré-operatório	Pós-operatório (7 ^o dia)
AB	40	40	34	20
ACB	49	45	49	45
ACVB	55	55	50	50
AFRNR	40	33	41	27
APG	45	27	45	45
AQA	45	15	41	17
ARGA	45	41	44	40
ASS	52	34	55	50
AVP	42	40	40	25
BCR	54	48	54	54
CAA	48	35	45	45
CAP	40	32	38	25
DGM	35	29	37	30
EMT	55	26	48	47
FCEF	48	38	43	36
FCVT	38	33	41	26
FRS	43	43	50	20
GO	40	39	39	39
HSS	55	54	50	49
JAMO	38	33	38	33
JBC	55	24	43	43
JEZ	60	54	60	42
JGP	40	37	48	42
JM	37	27	45	28
JPIBK	42	22	48	46
JSLM	30	17	39	30
KLLR	60	47	52	48
LFO	39	29	45	30
LMP	45	31	40	19
LPA	48	26	46	26
LSN	48	40	50	37
MAS	35	33	39	17
MGS	47	47	47	47
MLV	50	46	59	33
MMF	50	20	51	26
MRIP	41	30	45	28
NDO	50	50	50	27
RDF	50	18	48	46
RGM	48	47	52	34
RPS	48	44	43	41
RRS	50	39	50	40
RSO	42	31	42	29
SCB	50	45	39	27
TLG	40	40	45	45
VNC	40	23	44	16
VNP	51	31	52	47
MÉDIA	45,72	35,61	45,74	35,15
DP	6,77	10,23	5,80	10,63

Apêndice V - Valores individuais de qualidade de cicatrização da área operada, no momento da retirada de pontos (7o dia), após exodontias de dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes, em sessões cirúrgicas distintas, após anestesia local com as duas soluções anestésicas utilizadas na pesquisa.

Cicatrização		
	Articaína 2% + adrenalina 1:200.000	Articaína 4% + adrenalina 1:200.000
AB	1	1
ACB	1	1
ACVB	1	1
AFRNR	1	1
APG	1	1
AQA	1	1
ARGA	1	2
ASS	1	1
AVP	1	2
BCR	1	1
CAA	1	2
CAP	1	1
DGM	1	1
EMT	1	1
FCEF	2	3
FCVT	2	3
FRS	1	3
GO	1	1
HSS	1	1
JAMO	1	1
JBC	1	1
JEZ	1	3
JGP	2	1
JM	1	1
JPIBK	2	2
JSLM	1	1
KLLR	1	1
LFO	1	1
LMP	2	1
LPA	1	1
LSN	1	2
MAS	2	2
MGS	1	1
MLV	1	1
MMF	1	1
MRIP	1	1
NDO	1	1
RDF	1	1
RGM	1	1
RPS	1	1
RRS	1	1
RSO	1	1
SCB	1	2
TLG	3	2
VNC	1	2
VNP	1	1
MÉDIA	1,17	1,37
DP	0,44	0,64

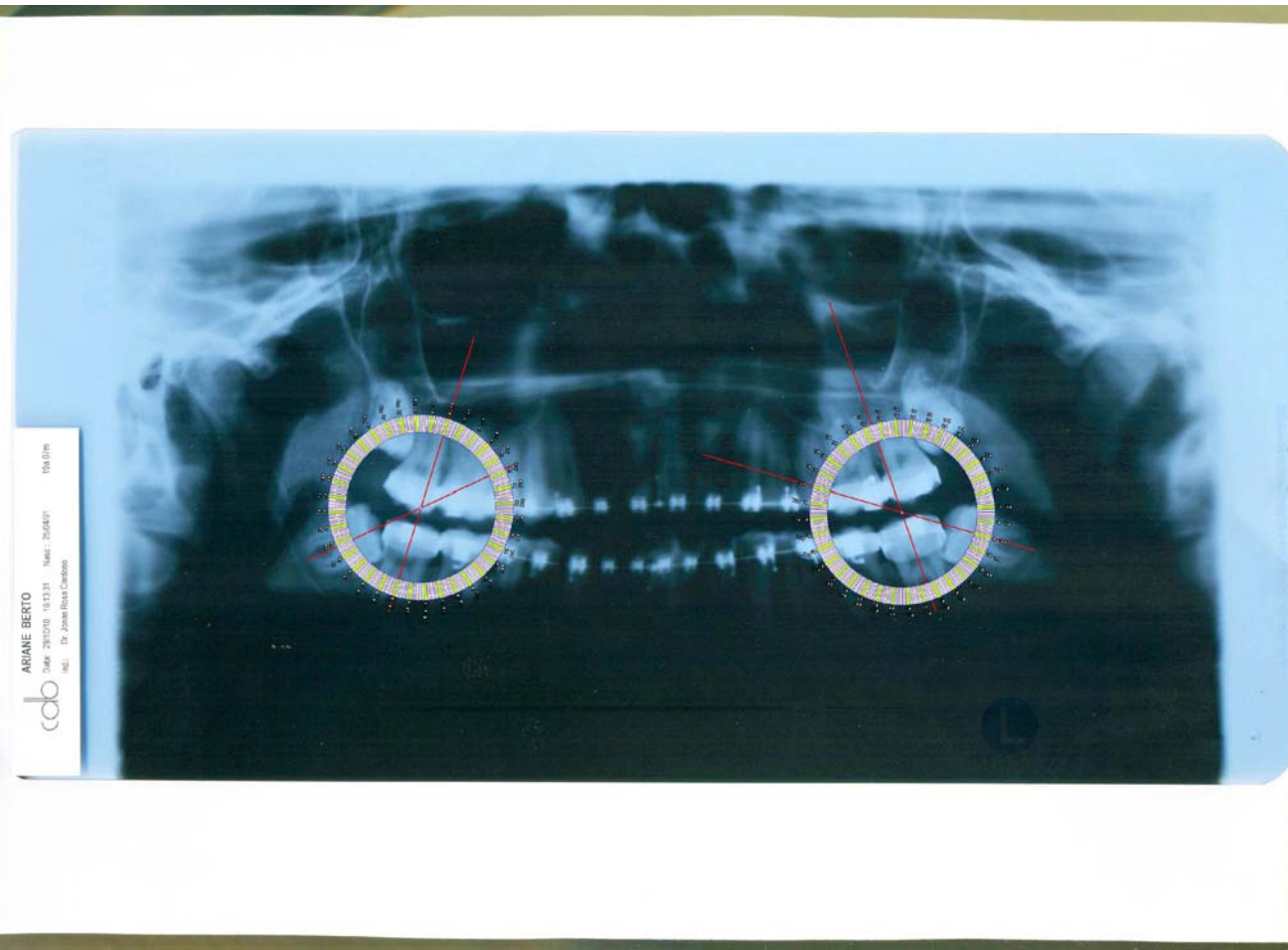
Apêndice W – Classificação individual da posição do terceiro molar inferior, seguindo a classificação de Winter.

Paciente	Dente avaliado	Valor angular	Classificação de Winter
AB	48	48°	Mesioangulado
AB	38	55°	Mesioangulado
ACB	48	37	Mesioangulado
ACB	38	39°	Mesioangulado
ACVB	48	-21°	Distoangulado
ACVB	38	-14°	Distoangulado
AFRNR	48	4°	Vertical
AFRNR	38	-19°	Distoangulado
APG	48	24°	Mesioangulado
APG	38	-3°	Vertical
AQA	48	89°	Horizontal
AQA	38	81°	Horizontal
ARG	48	-10°	Distoangulado
ARG	38	-9°	Distoangulado
ASS	48	-10°	Distoangulado
ASS	38	12°	Mesioangulado
AVP	48	0°	Vertical
AVP	38	-10°	Distoangulado
BC	48	-16°	Distoangulado
BC	38	-6°	Distoangulado
CAA	48	-10°	Distoangulado
CAA	38	0°	Vertical
CAP	48	-11°	Distoangulado
CAP	38	-11°	Distoangulado
DGM	48	89°	Horizontal
DGM	38	65°	Horizontal
EMT	48	-14°	Distoangulado
EMT	38	-6°	Distoangulado
FCS	48	35°	Mesioangulado
FCS	38	39°	Mesioangulado
FRS	48	-4°	Vertical
FRS	38	-5°	Vertical
GO	48	-21°	Distoangulado
GO	38	-16°	Distoangulado
HSS	48	-17°	Distoangulado
HSS	38	-16°	Distoangulado
JAMO	48	72°	Horizontal
JAMO	38	69°	Horizontal
JBC	48	90°	Horizontal
JBC	38	76°	Horizontal
JEZ	48	-15°	Distoangulado
JEZ	38	-15°	Distoangulado
JGP	48	5°	Vertical
JGP	38	-12°	Distoangulado
JM	48	40°	Mesioangulado
JM	38	43°	Mesioangulado
JPBK	48	34°	Mesioangulado
JPBK	38	64°	Horizontal
JSLM	48	13°	Mesioangulado
JSLM	38	16°	Mesioangulado
KLLR	48	-15°	Distoangulado
KLLR	38	-20°	Distoangulado
LFO	48	-20°	Distoangulado
LFO	38	35°	Mesioangulado
LMP	48	37°	Mesioangulado

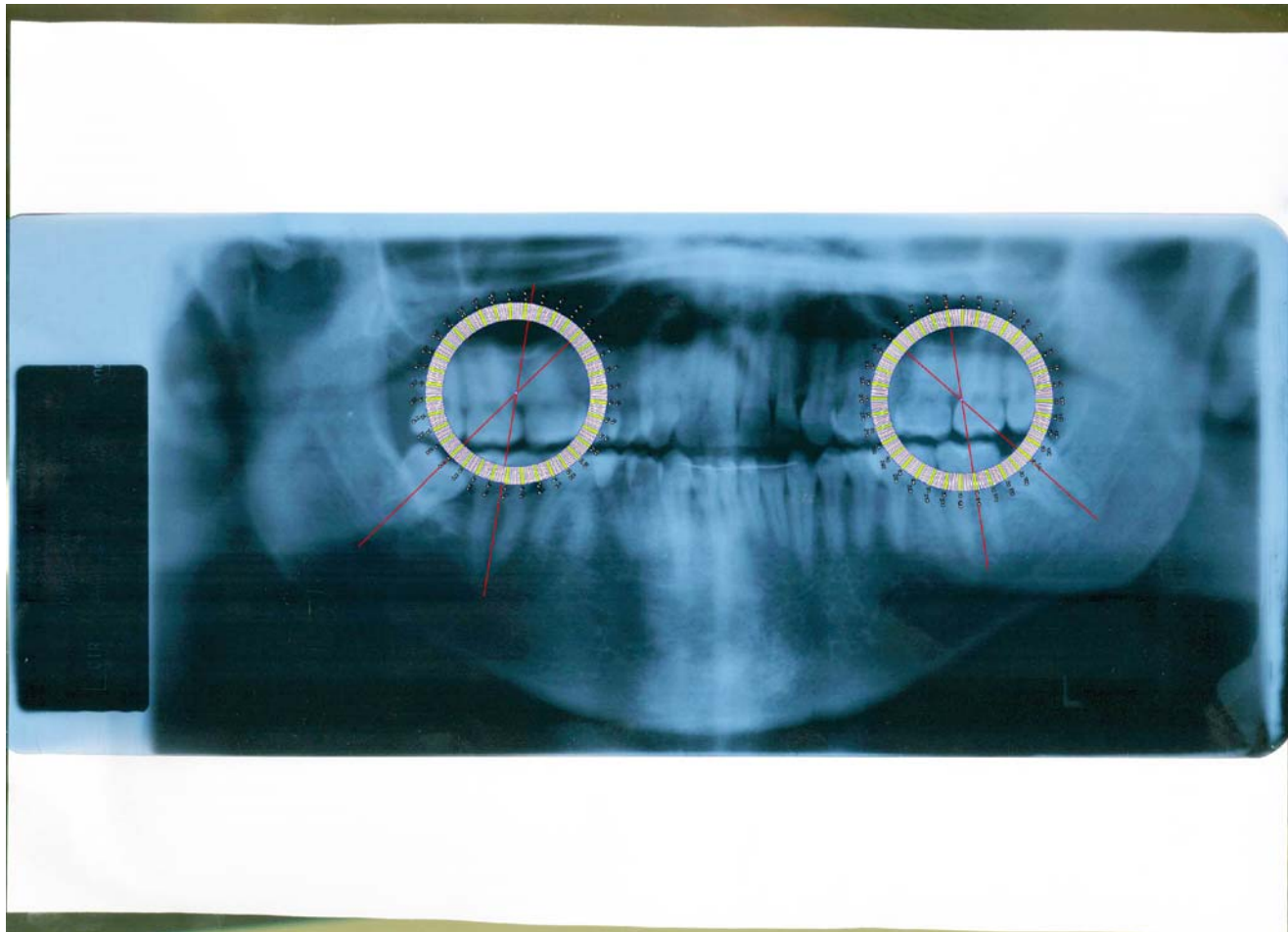
LMP	38	39°	Mesioangulado
LPA	48	-9°	Distoangulado
LPA	38	-10°	Distoangulado
LSN	48	54°	Mesioangulado
LSN	38	56°	Horizontal
MAS	48	85°	Horizontal
MAS	38	80°	Horizontal
MGS	48	5°	Vertical
MGS	38	15°	Mesioangulado
MMF	48	104°	Horizontal
MMF	38	85°	Horizontal
MRIP	48	59°	Mesioangulado
MRIP	38	50°	Horizontal
MTV	48	-11°	Distoangulado
MTV	38	-15°	Distoangulado
NKPAF	48	18°	Mesioangulado
NKPAF	38	16°	Mesioangulado
NSO	48	53°	Mesioangulado
NSO	38	39°	Mesioangulado
RDF	48	84°	Horizontal
RDF	38	86°	Horizontal
RGM	48	12°	Mesioangulado
RGM	38	-9°	Distoangulado
RPS	48	12°	Mesioangulado
RPS	38	-6°	Distoangulado
RRS	48	55°	Horizontal
RRS	38	69°	Horizontal
RSO	48	80°	Horizontal
RSO	38	70°	Horizontal
SCB	48	9°	Mesioangulado
SCB	38	9°	Mesioangulado
TLG	48	34°	Mesioangulado
TLG	38	38°	Mesioangulado
VNC	48	45°	Mesioangulado
VNC	38	46°	Mesioangulado
VNP	48	75°	Horizontal
VNP	38	80°	Horizontal

Apêndice Y – Traçados radiográficos individuais da posição do terceiro molar inferior, seguindo a classificação de Winter.

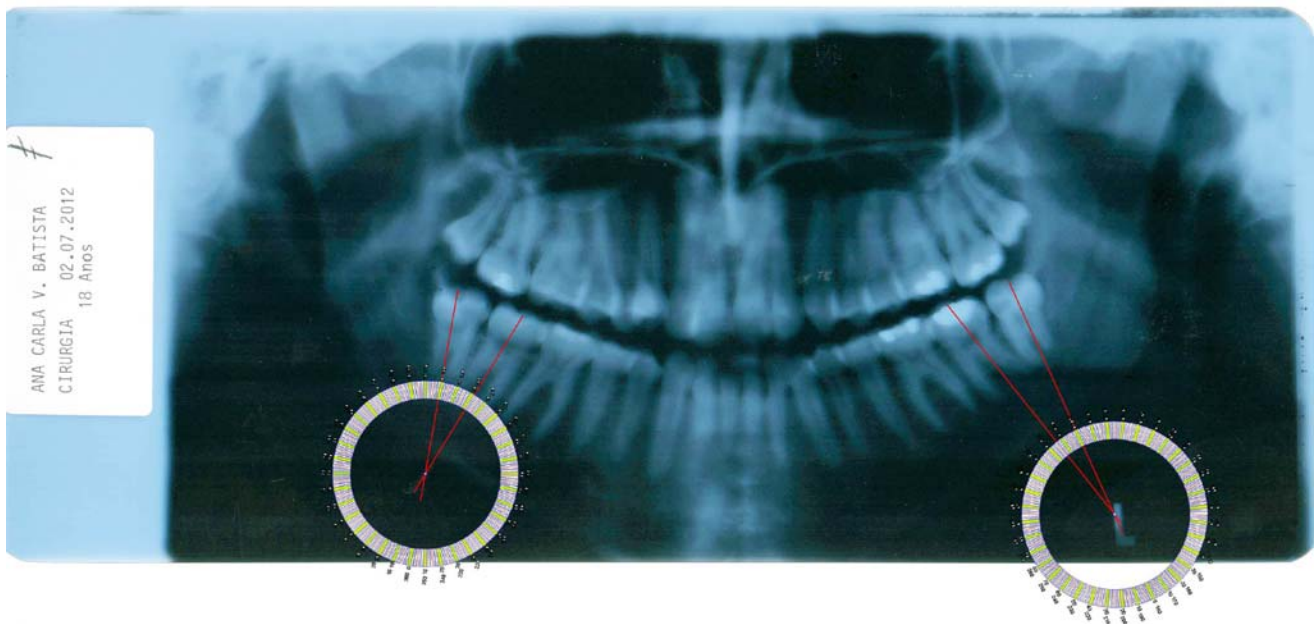
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
AB		
48	48°	Mesioangulado
38	55°	Mesioangulado



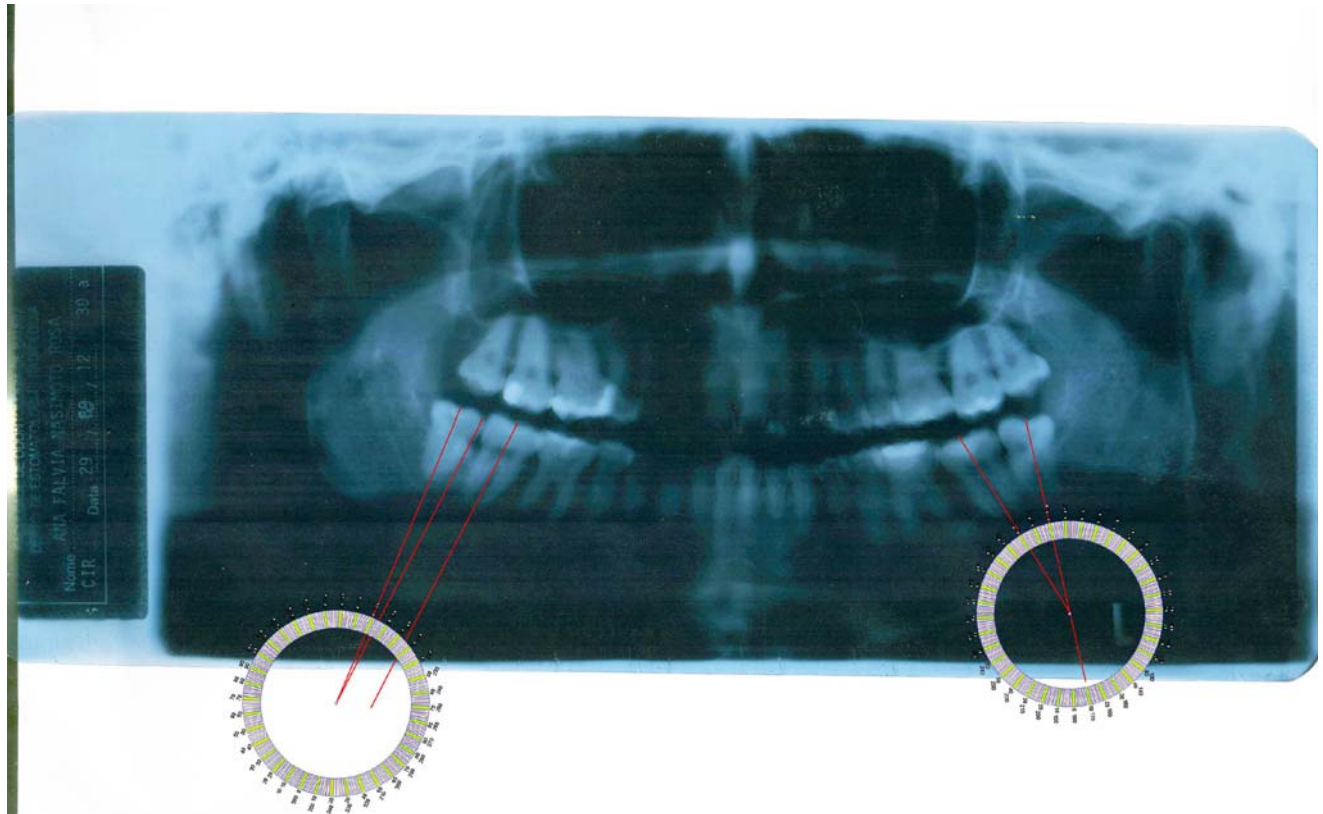
DENTE AVALIADO ACB	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	37	Mesioangulado
38	39°	Mesioangulado



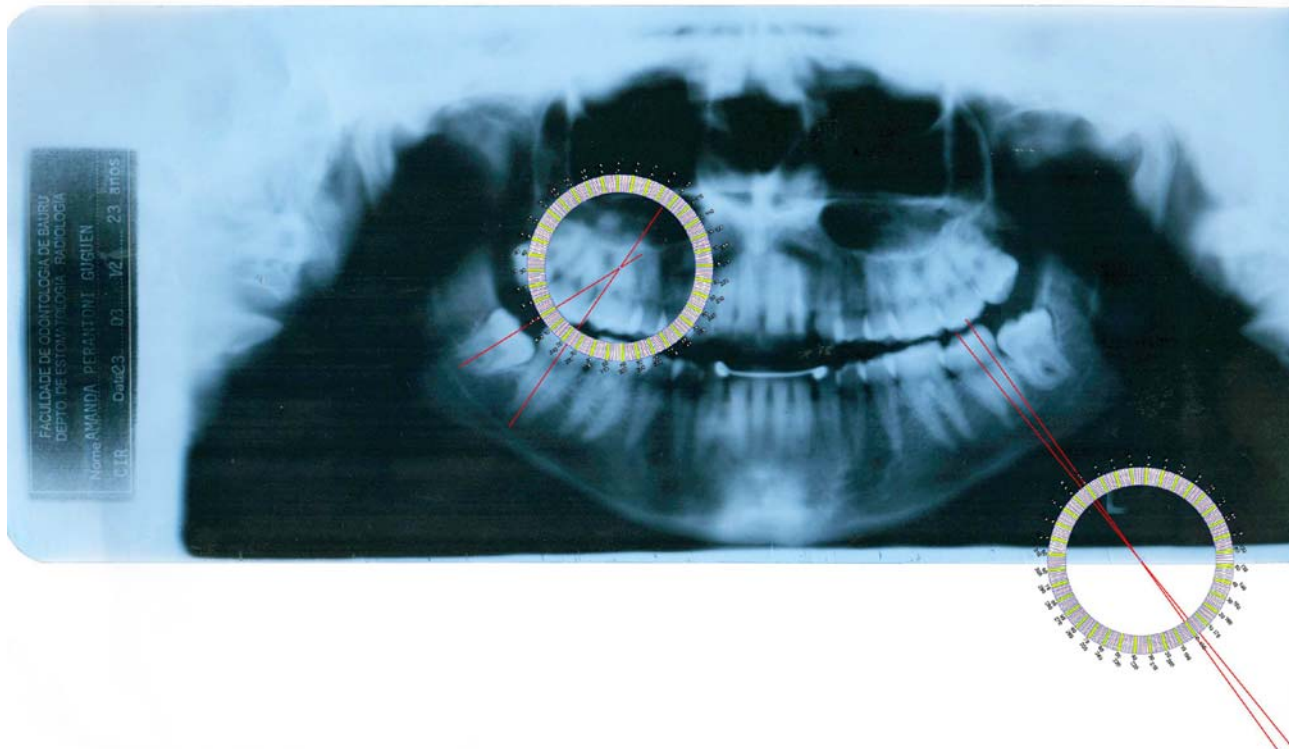
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
ACVB		
48	-21°	Distoangulado
38	-14°	Distoangulado



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
AFRNR		
48	4°	Vertical
38	-19°	Distoangulado



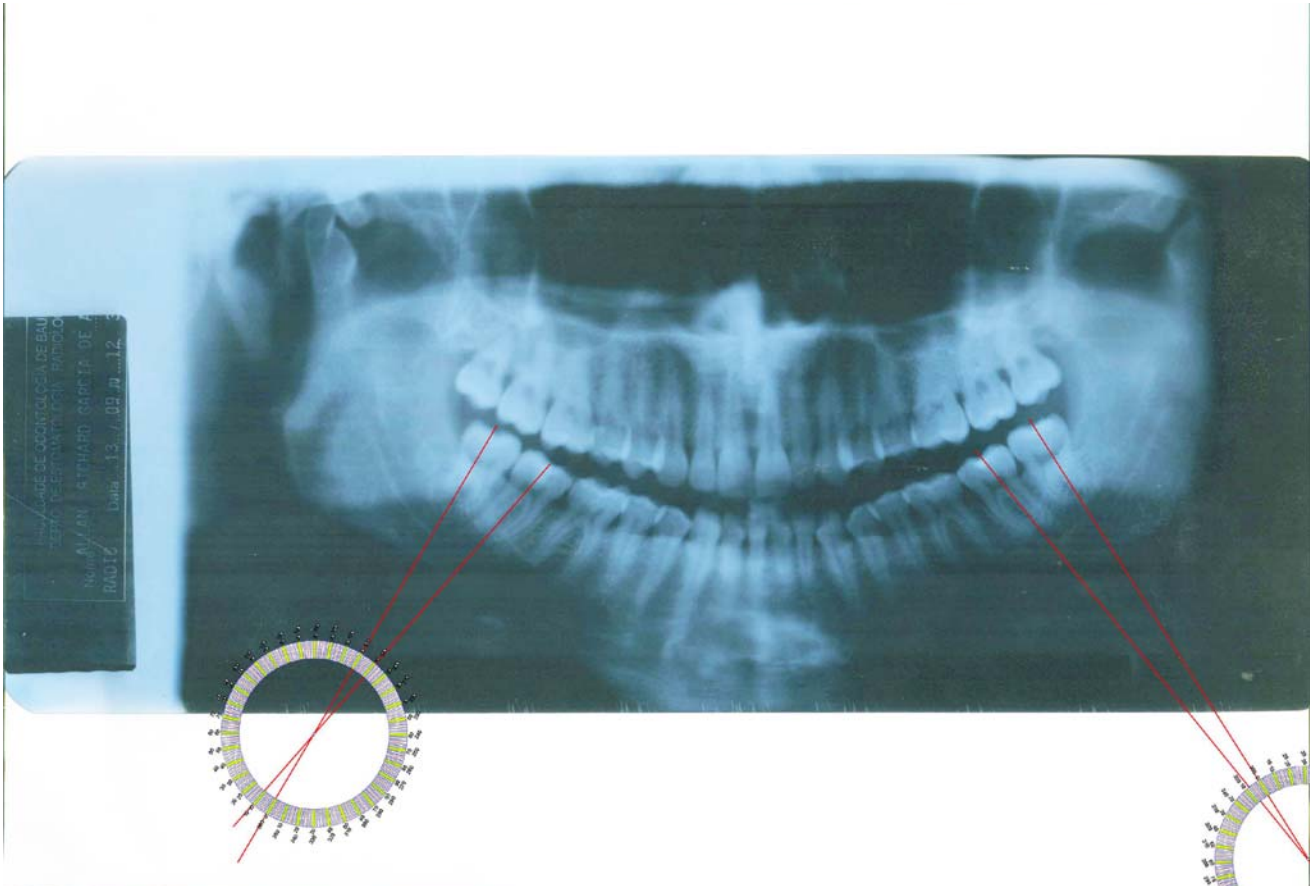
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	24°	Mesioangulado
38	-3°	Vertical



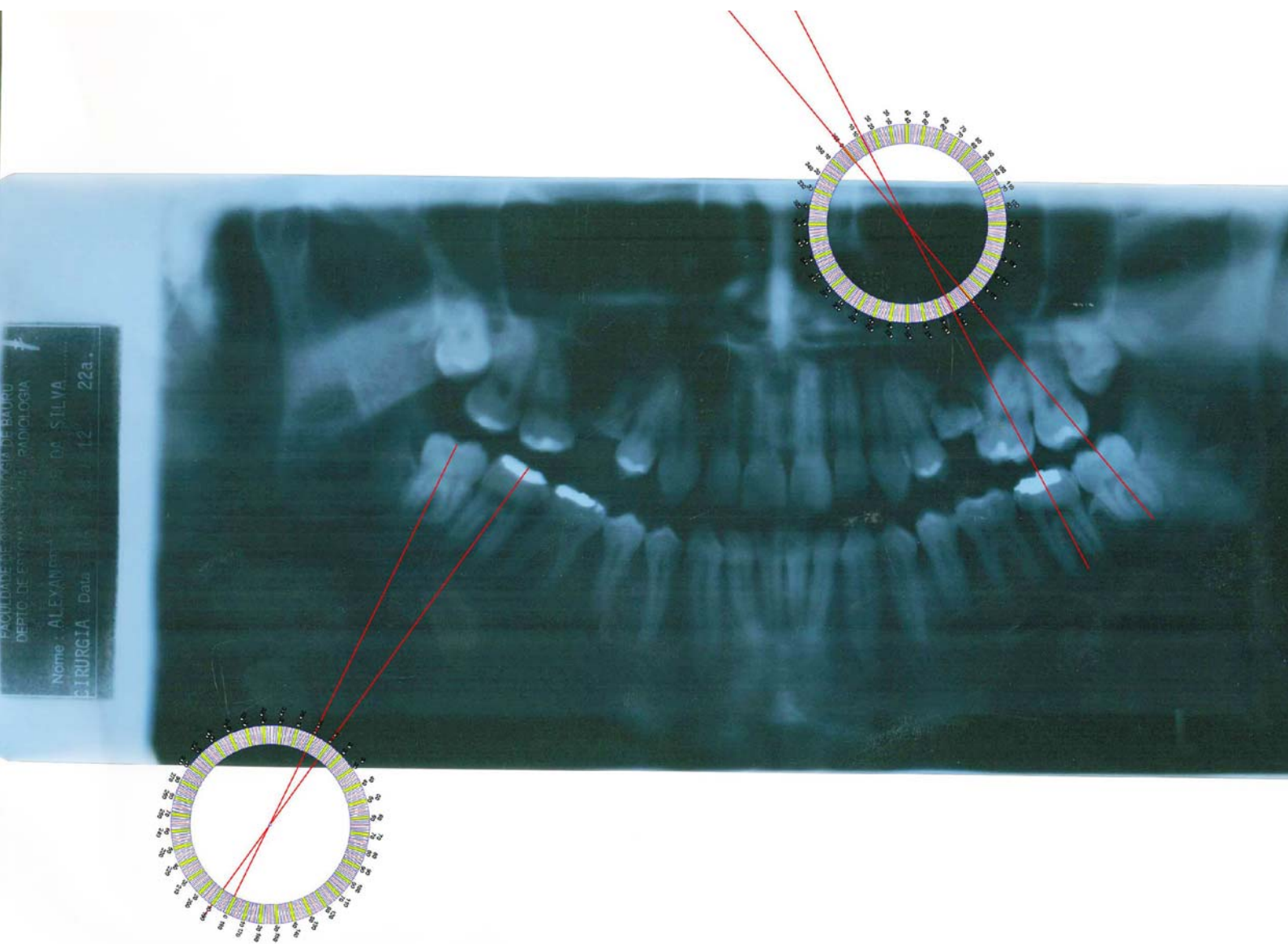
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
AQA		
48	89°	Horizontal



DENTE AVALIADO ARG	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	-10°	Distoangulado
38	-9°	Distoangulado

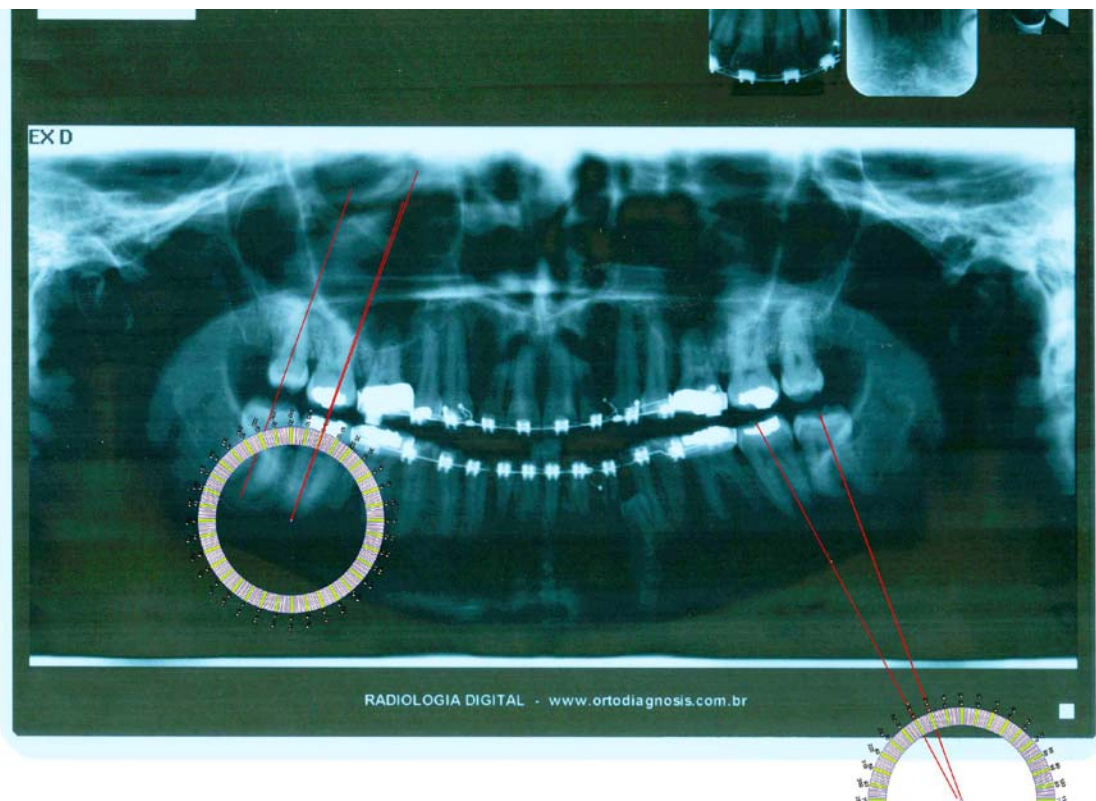


DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
ASS		
48	-10°	Distoangulado
38	12°	Mesioangulado

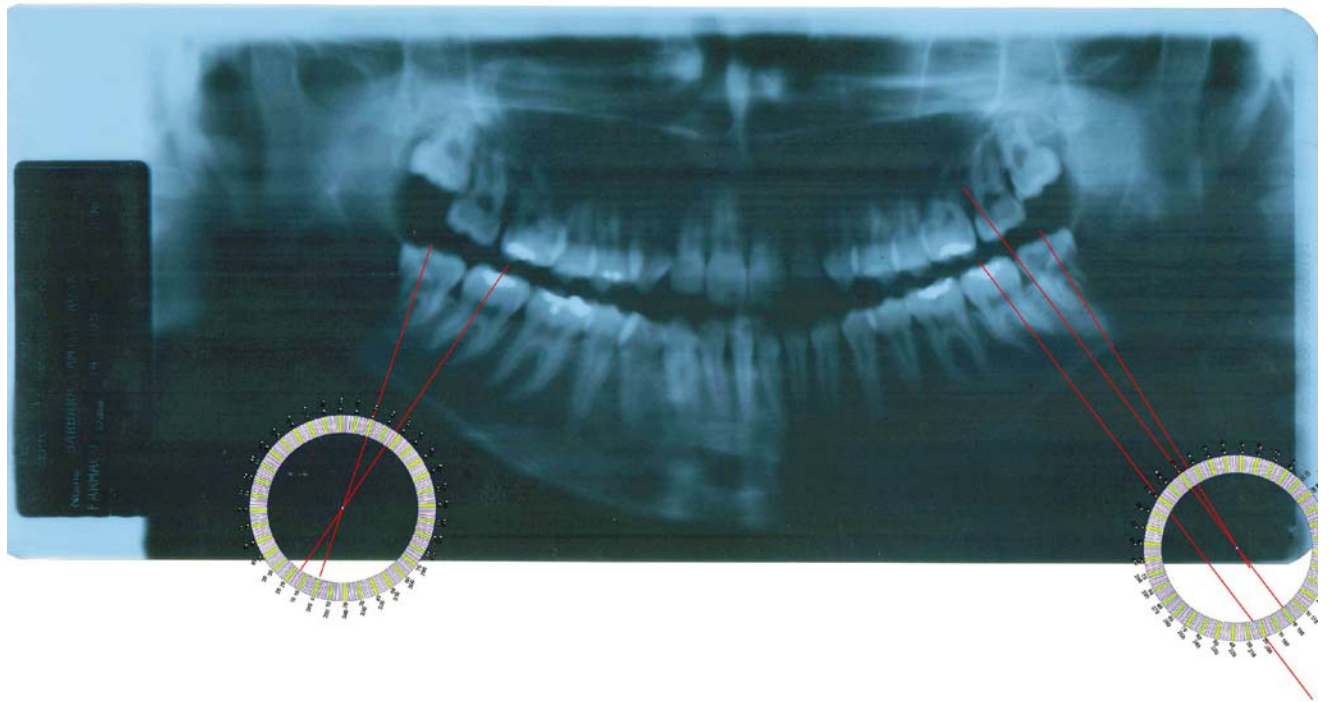


FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BRUNO
 DEPTO. DE ESTOMATOLOGIA PATIOLÓGICA
 Nome: ALEXANDRE DA SILVA
 Data: 12/02/2022

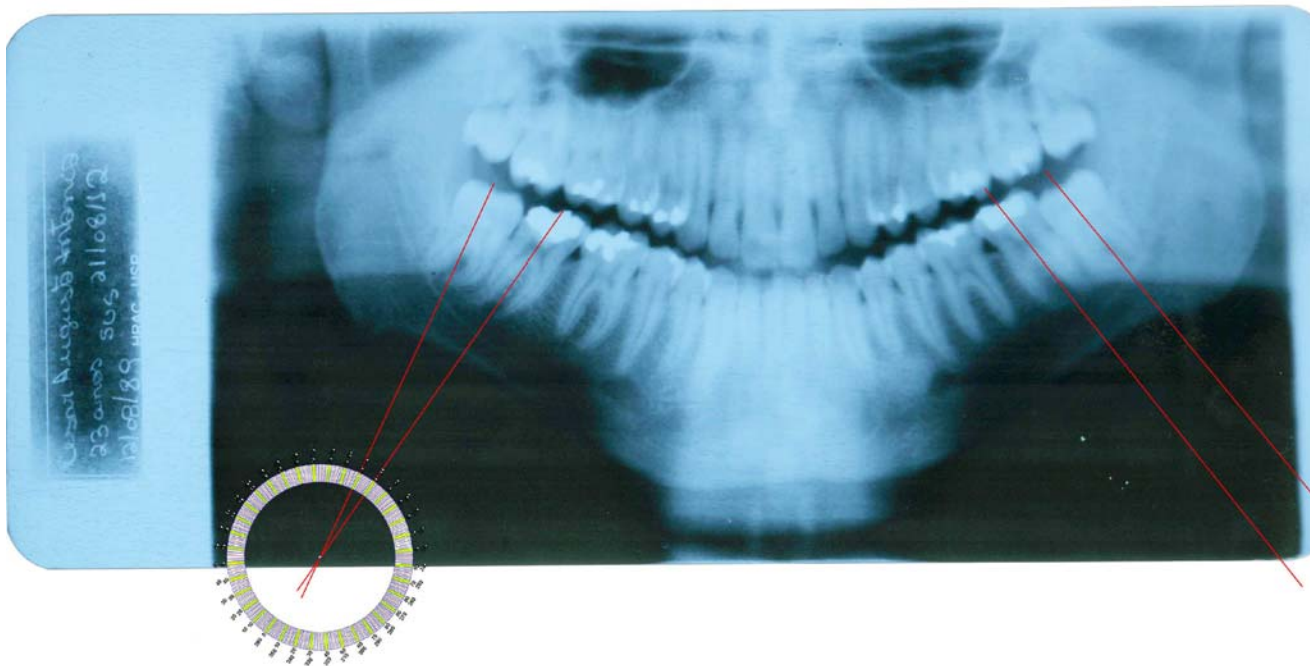
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
AVP		
48	0°	Vertical
38	-10°	Distoangulado



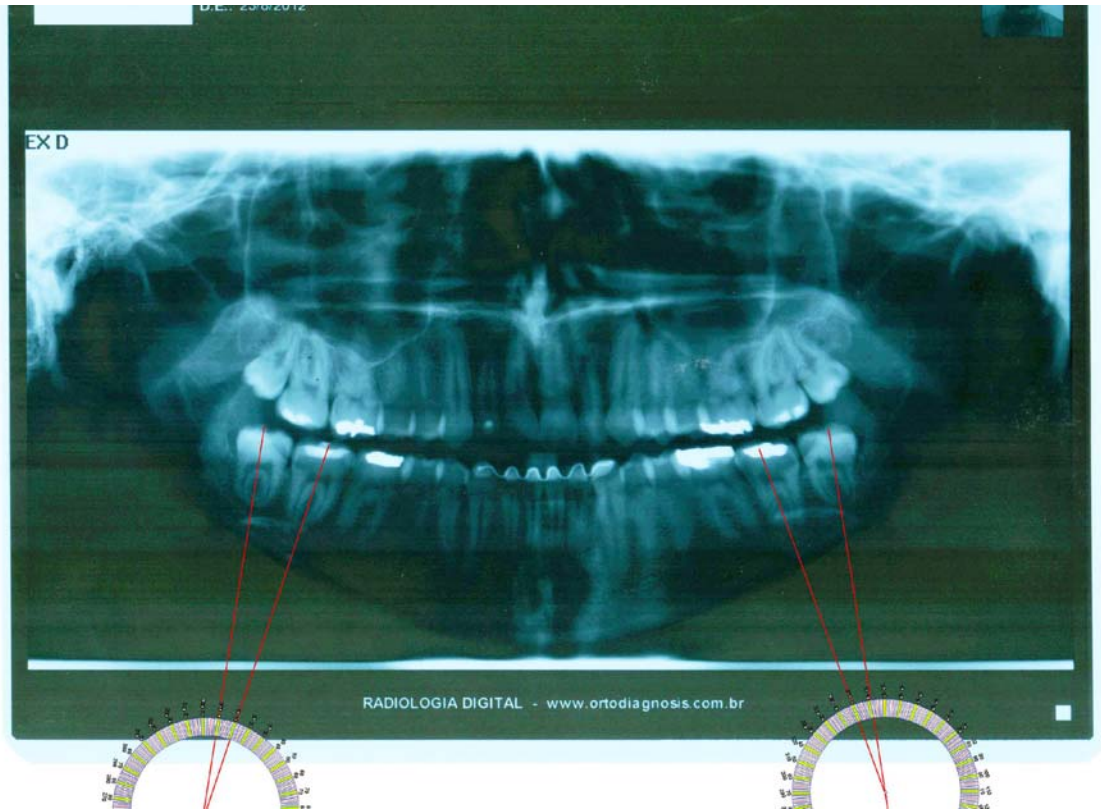
DENTE AVALIADO BC	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	-16°	Distoangulado
38	-6°	Distoangulado



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
CAA		
48	-10°	Distoangulado
38	0°	Vertical



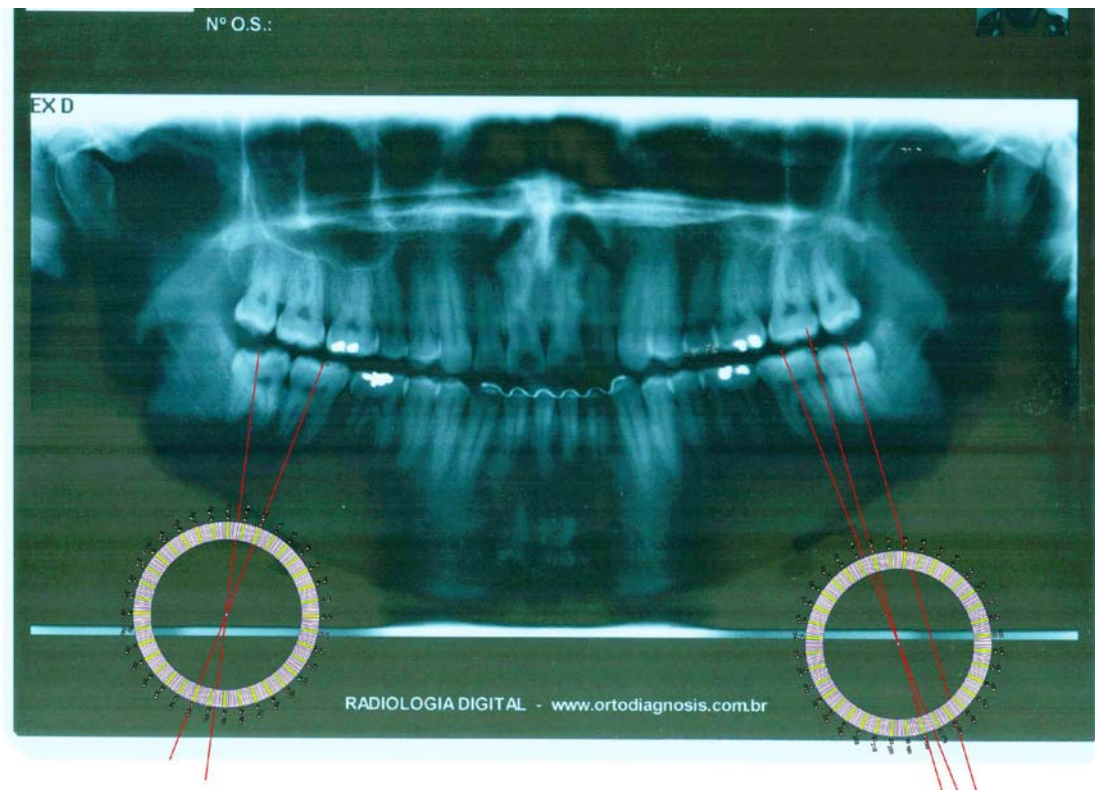
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
CAP		
48	-11°	Distoangulado
38	-11°	Distoangulado



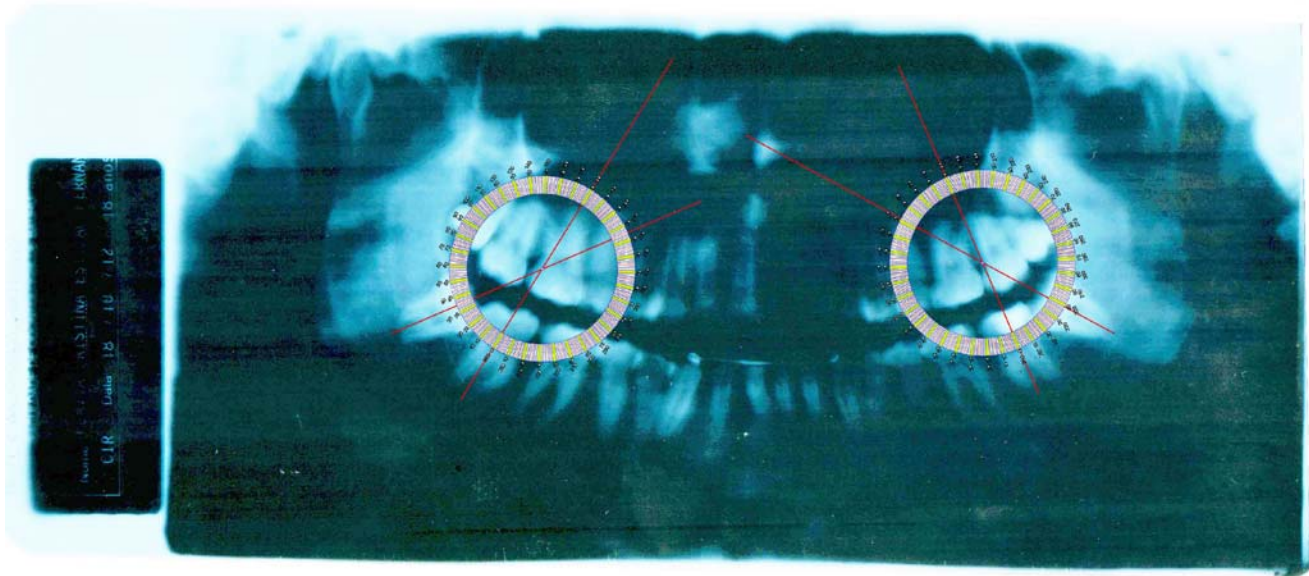
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO
DGM		WINTER
48	89°	Horizontal
38	65°	Horizontal



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
EMT		
48	-14°	Distoangulado
38	-6°	Distoangulado

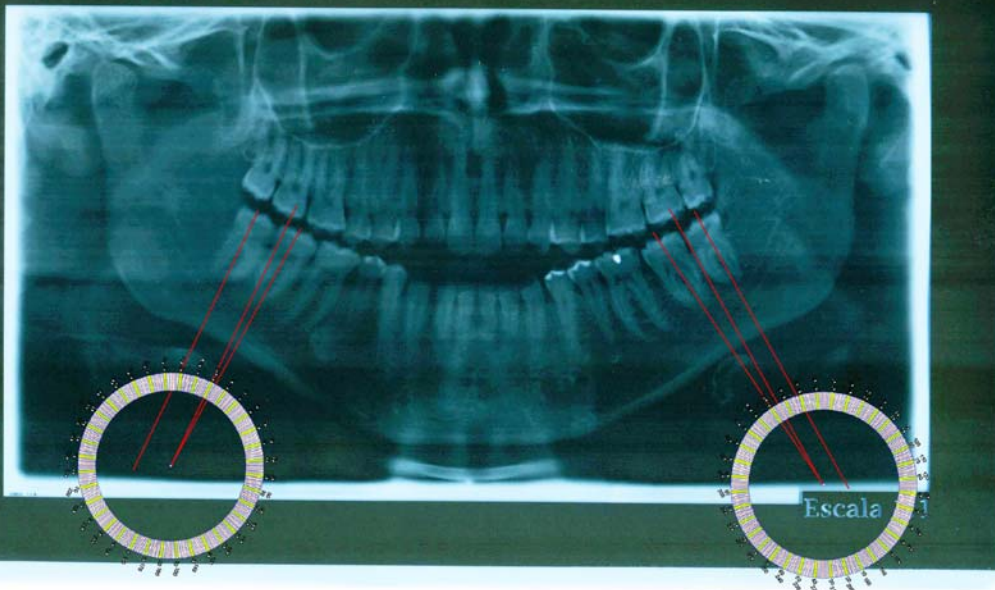


DENTE AVALIADO FCS	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	35°	Mesioangulado
38	39°	Mesioangulado

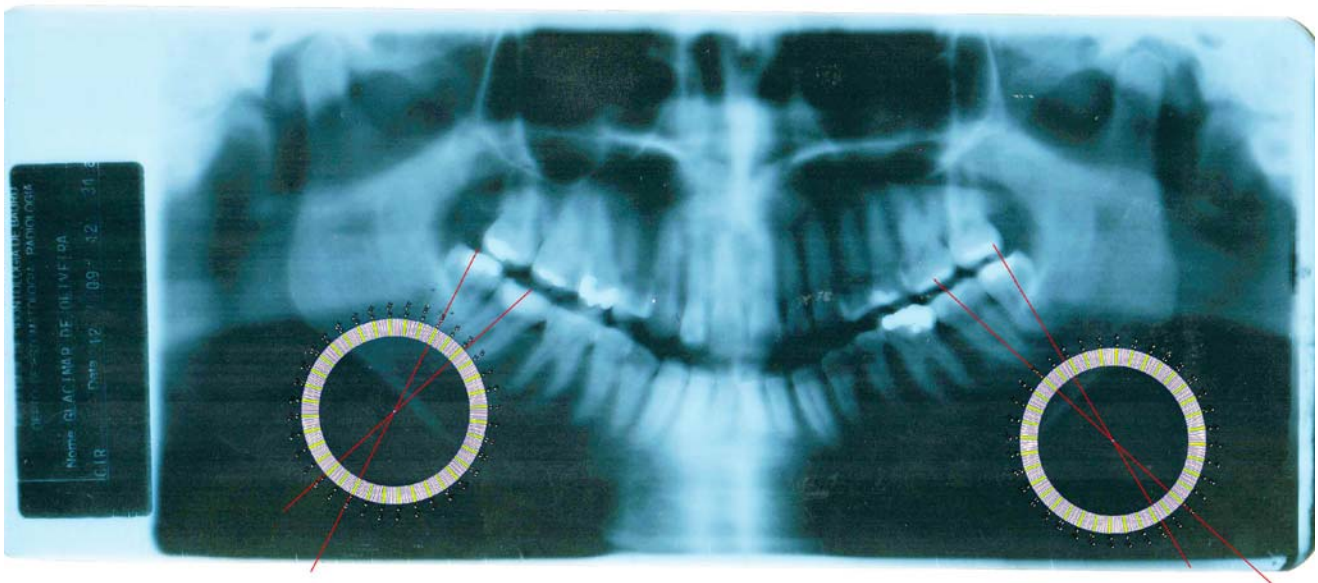


DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
FRS		
48	-4°	Vertical
38	-5°	Vertical

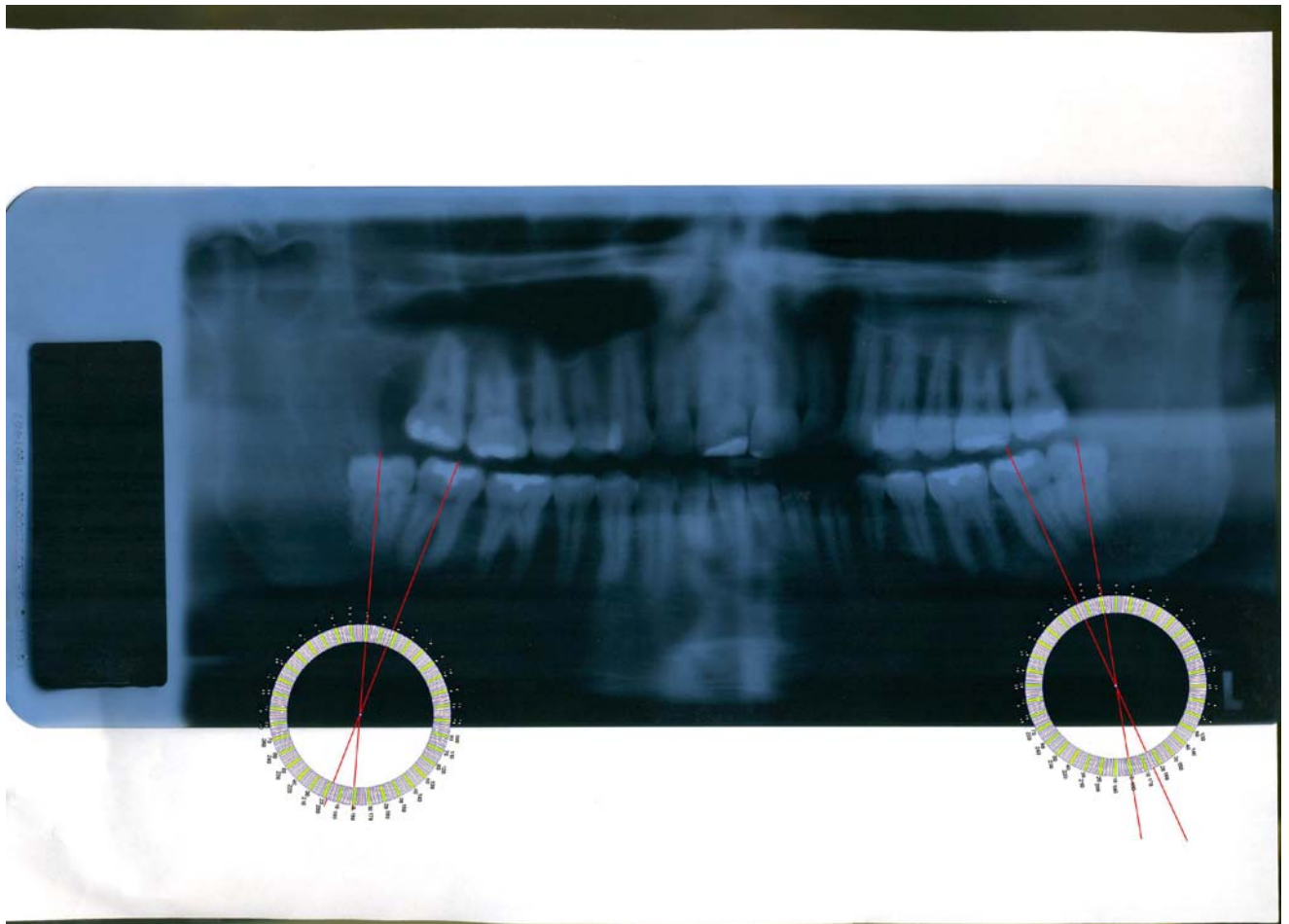
Francielen Ribeiro de Souza . - 20.01.1990 (22a 1m)
 17.03.2012 11:38 - Dr(a) Tatiana Cast



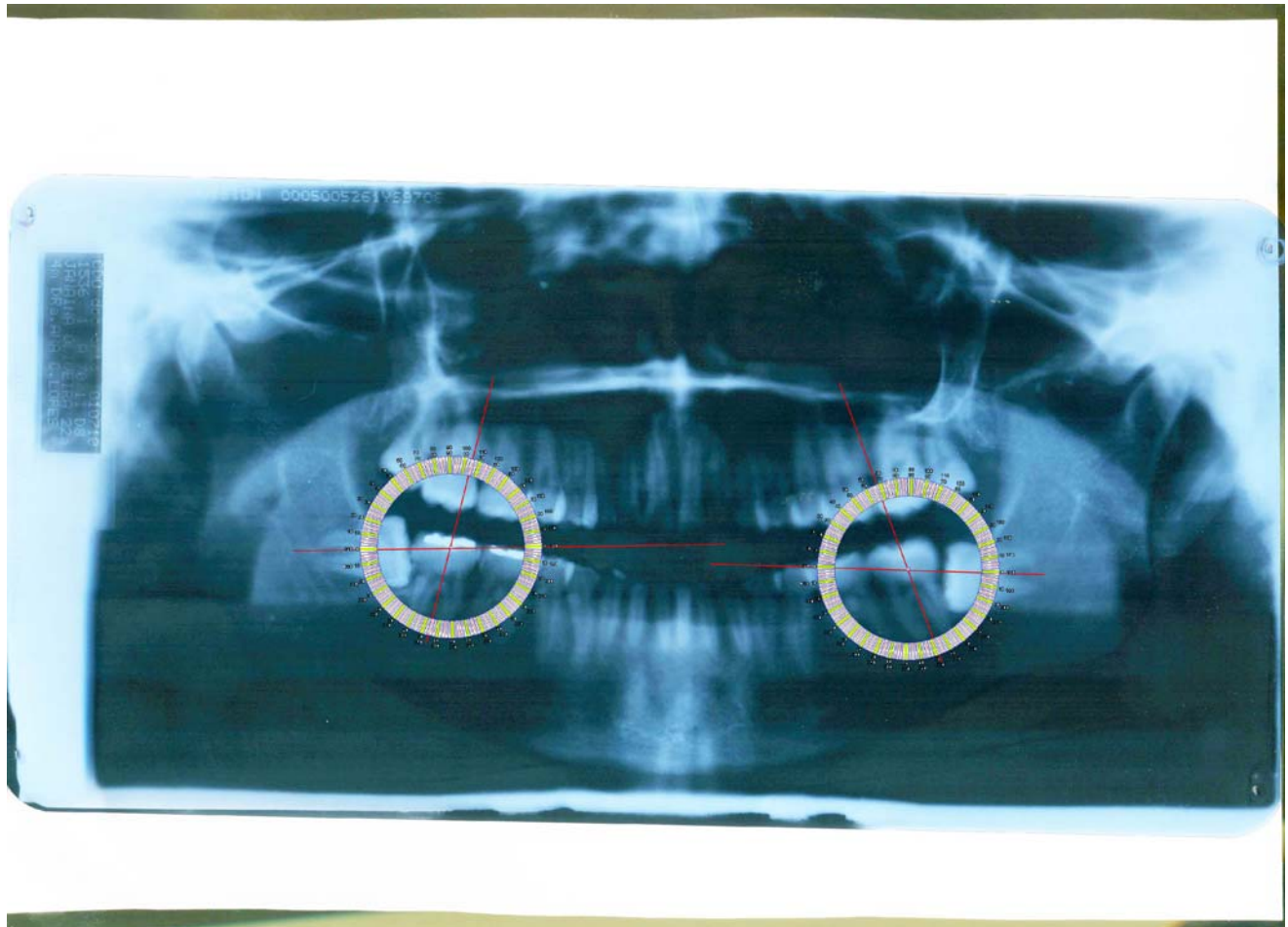
DENTE AVALIADO GO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	-21°	Distoangulado
38	-16°	Distoangulado



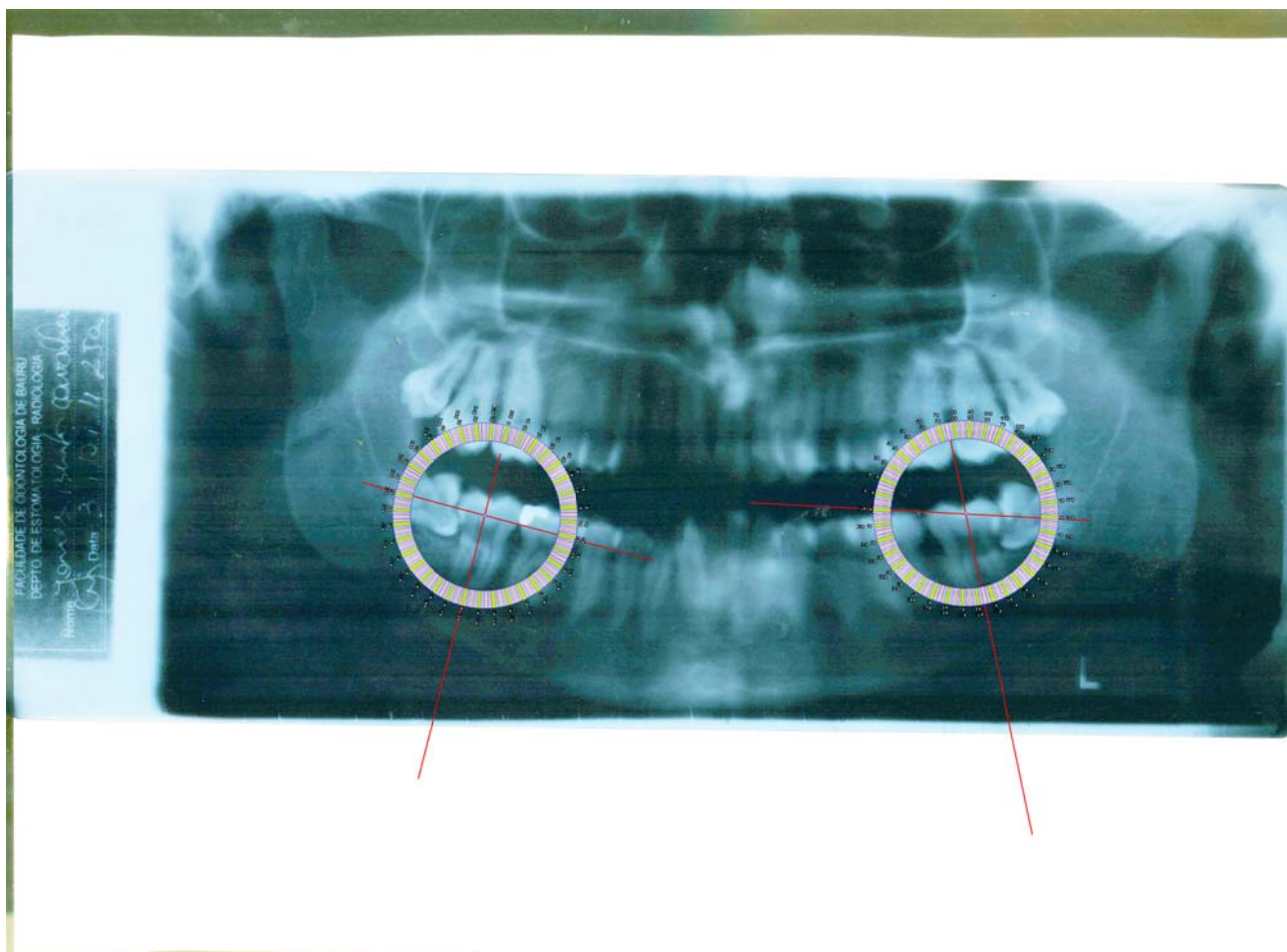
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
HSS		
48	-17°	Distoangulado
38	-16°	Distoangulado



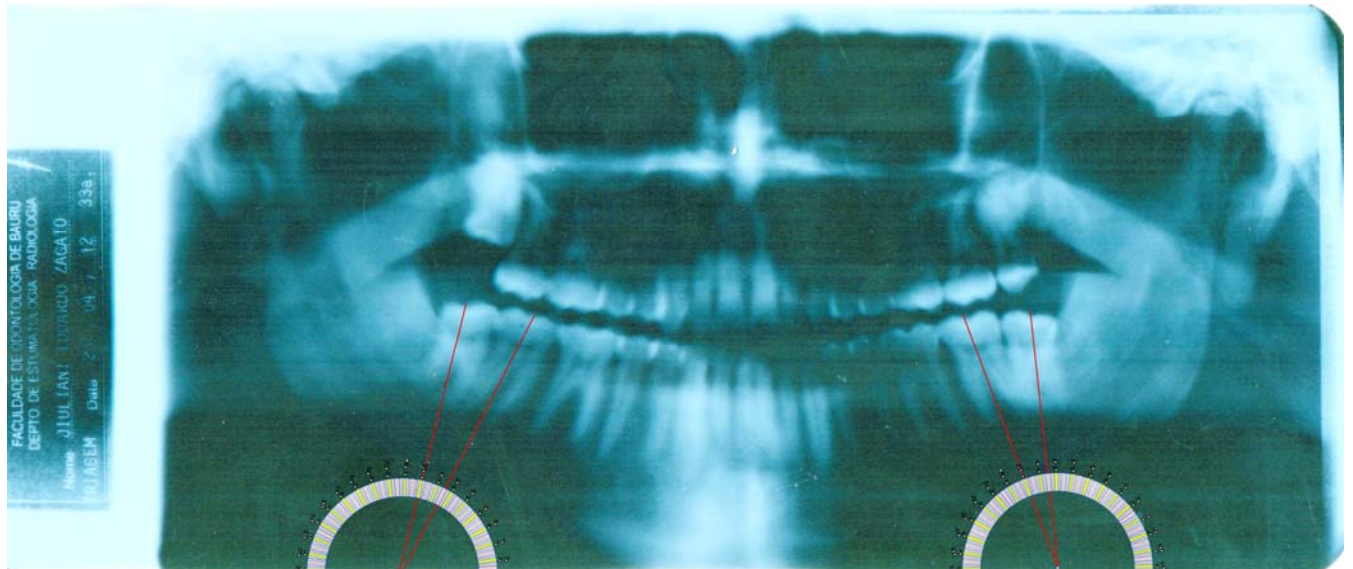
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO
JAMO		WINTER
48	72°	Horizontal
38	69°	Horizontal



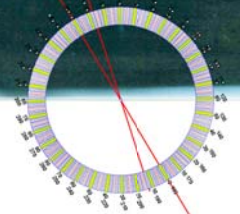
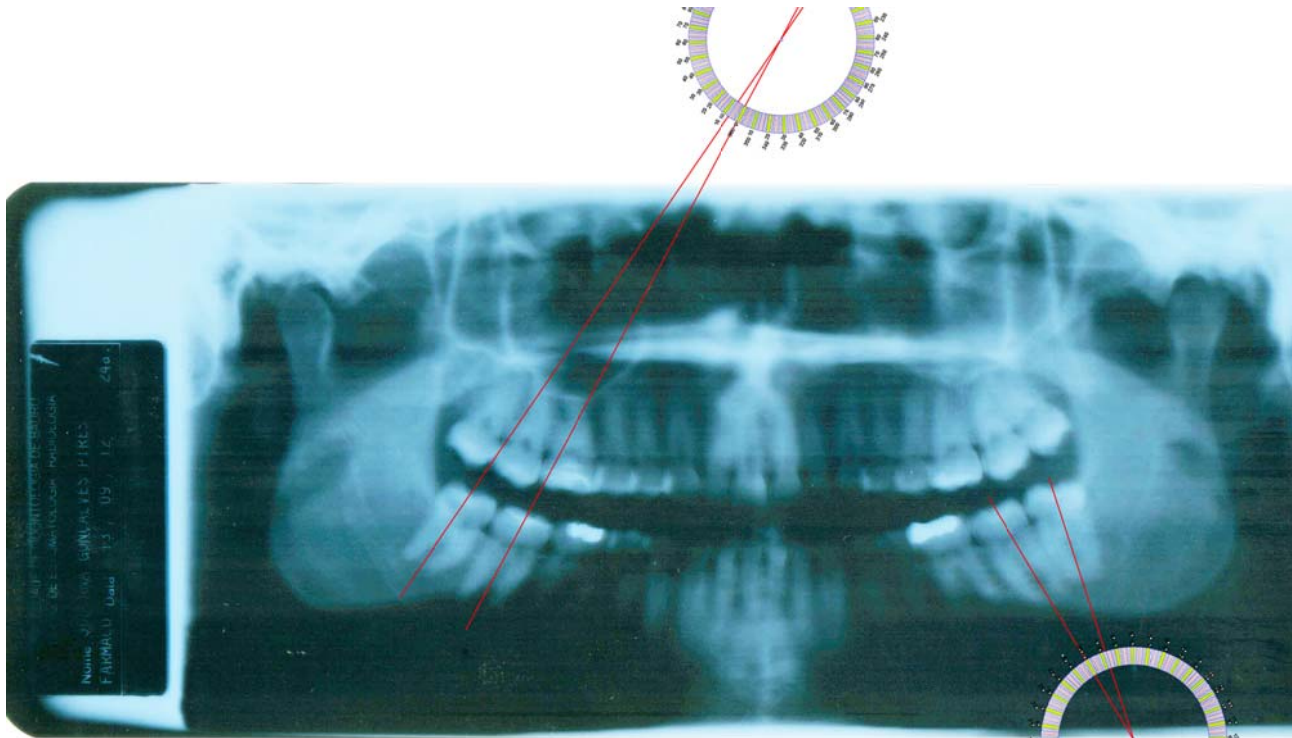
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
JBC 48	90°	Horizontal
38	76°	Horizontal



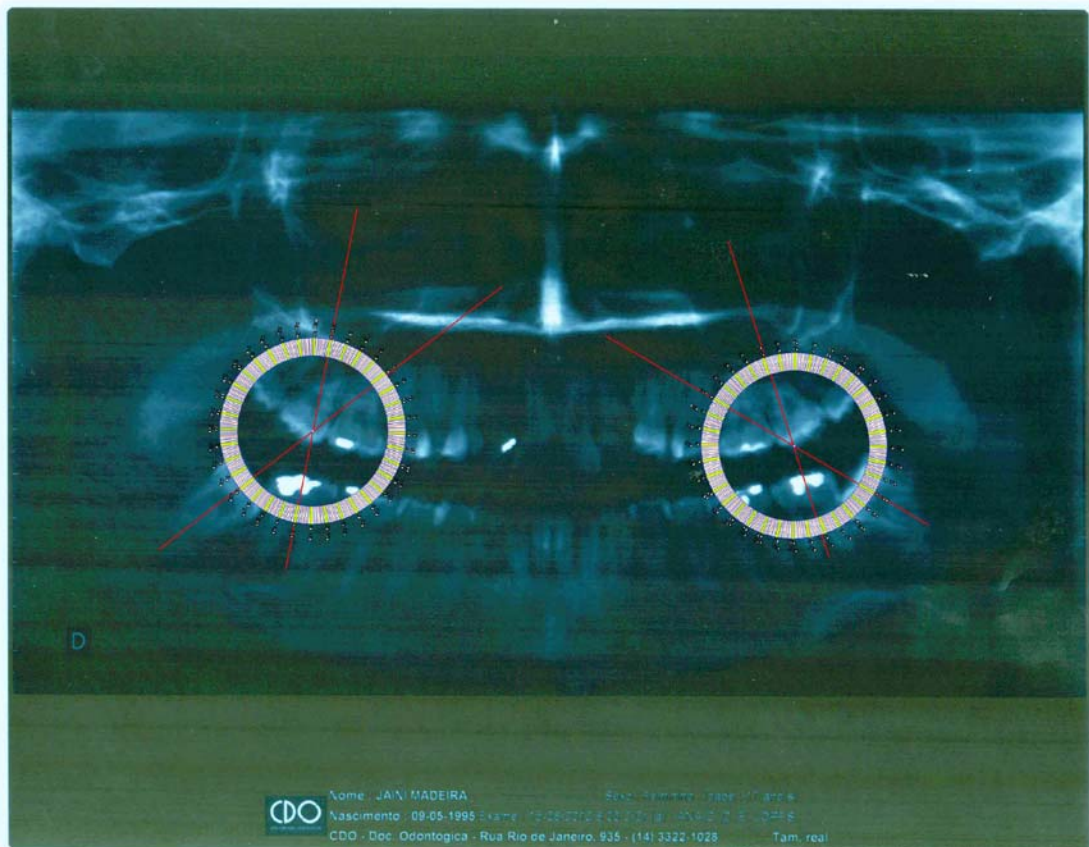
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	-15°	Distoangulado
38	-15°	Distoangulado



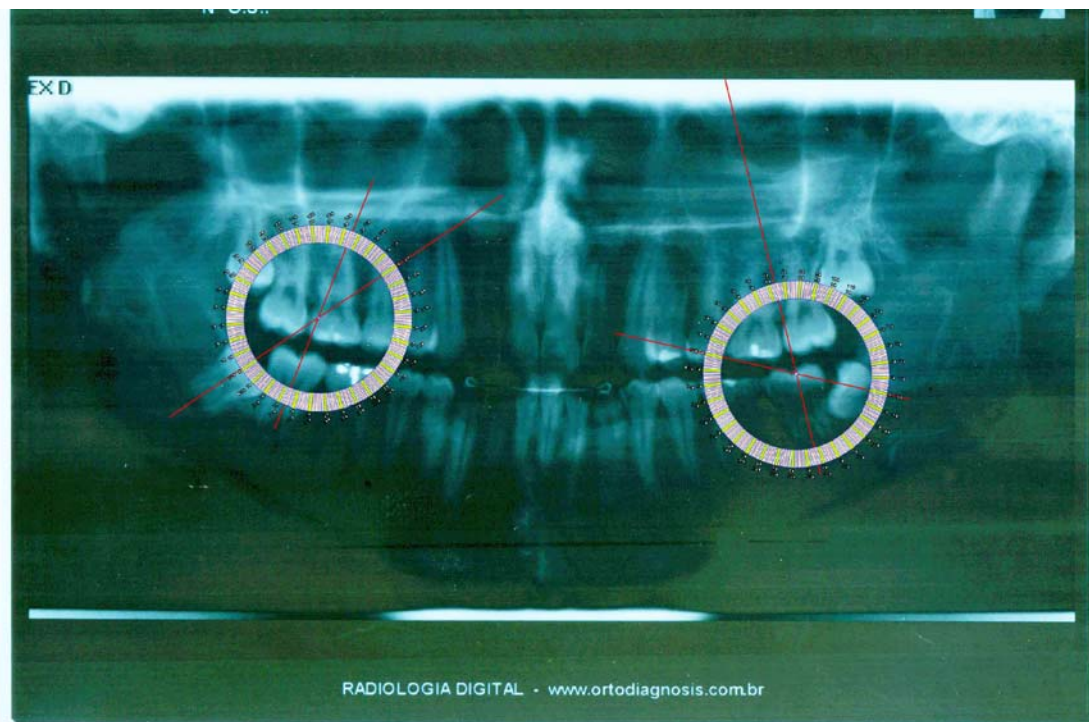
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
JGP		
48	5°	Vertical
38	-12°	Distoangulado



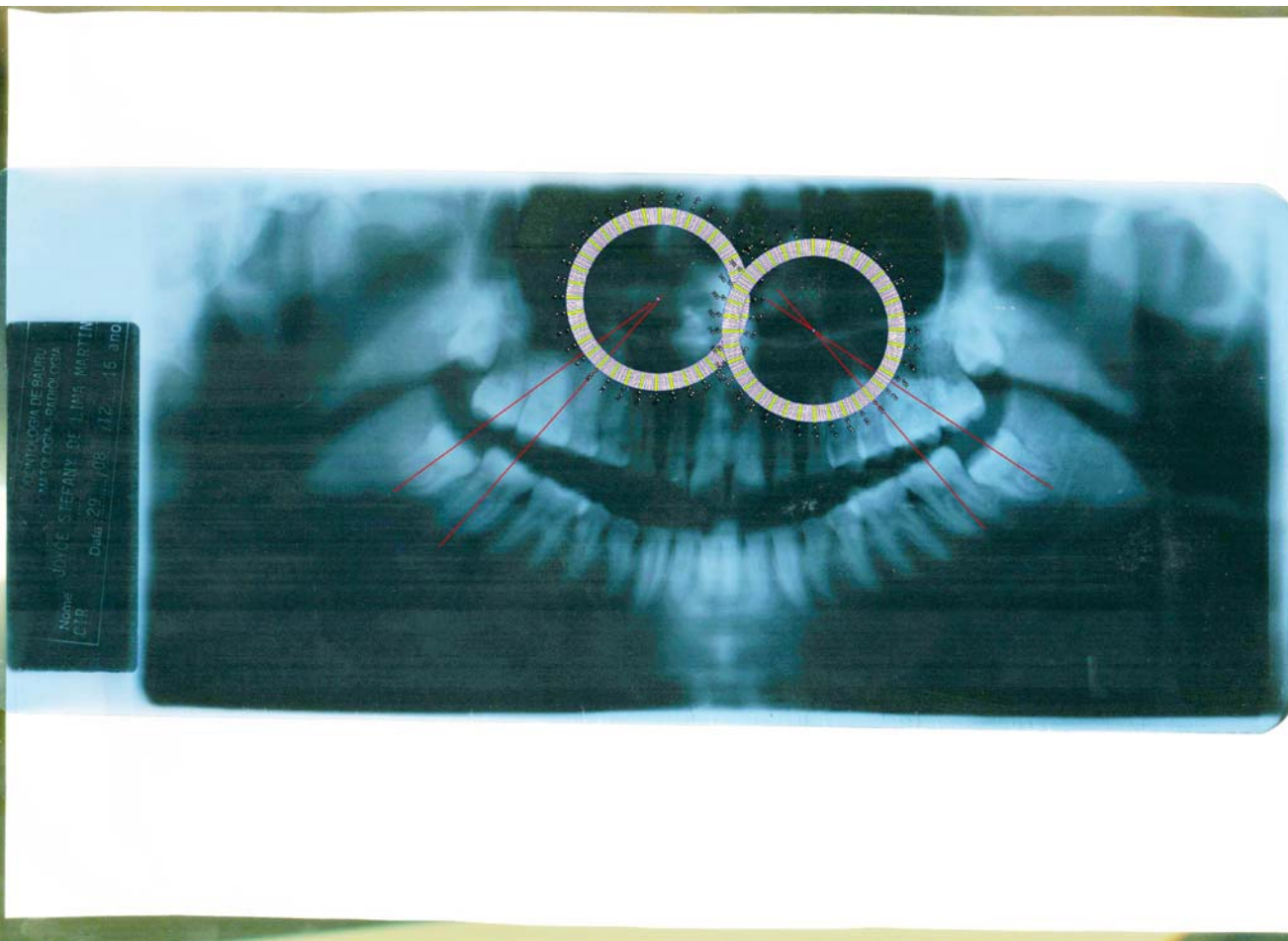
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
JM		
48	40°	Mesioangulado
38	43°	Mesioangulado



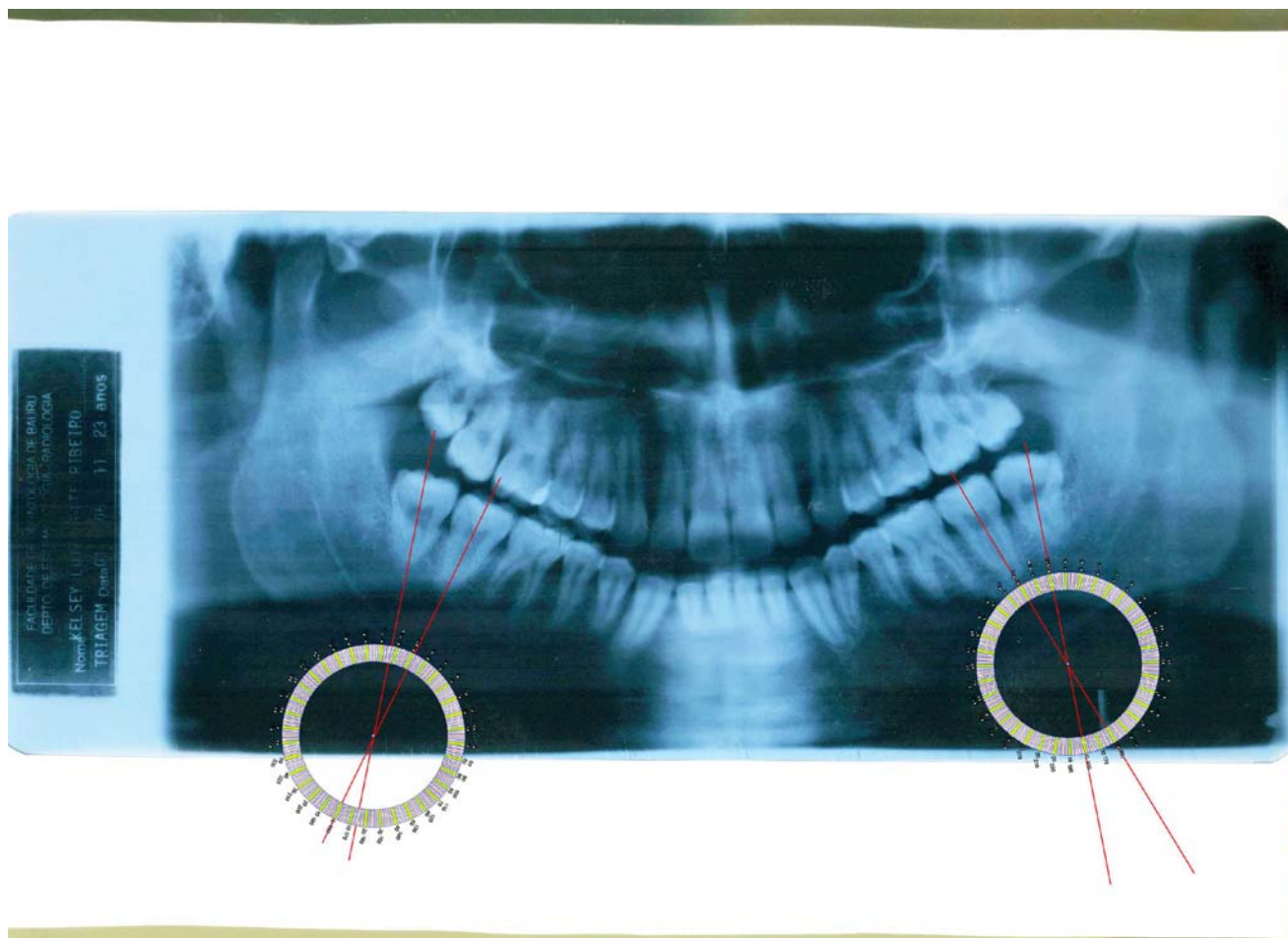
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
JPBK		
48	34°	Mesioangulado
38	64°	Horizontal



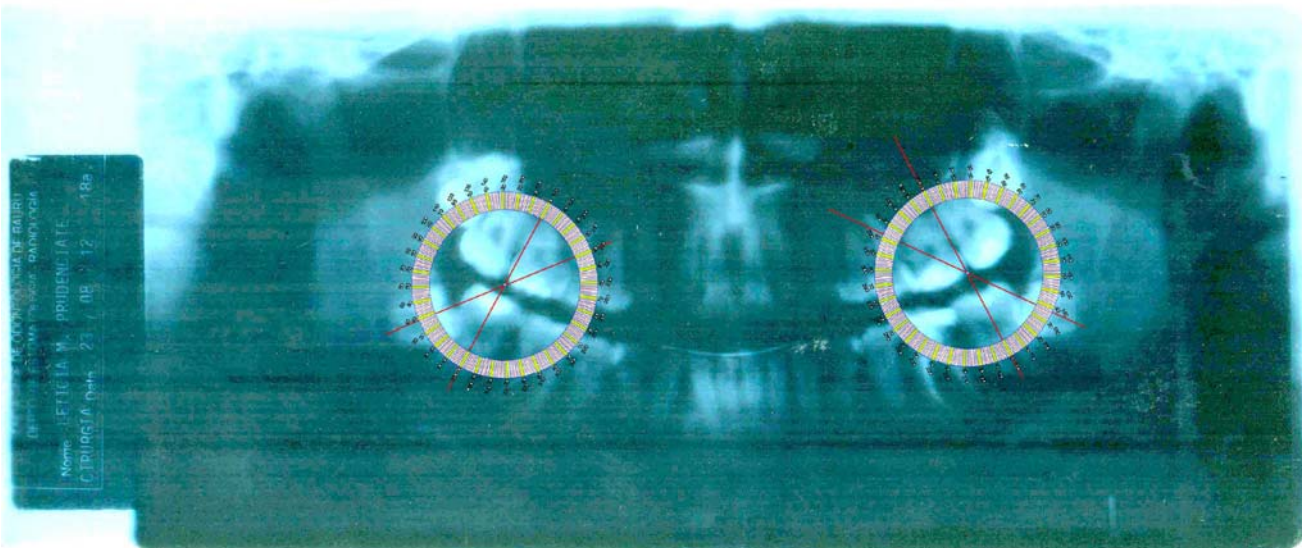
DENTE AVALIADO JSLM	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	13°	Mesioangulado
38	16°	Mesioangulado



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
KLLR		
48	-15°	Distoangulado
38	-20°	Distoangulado

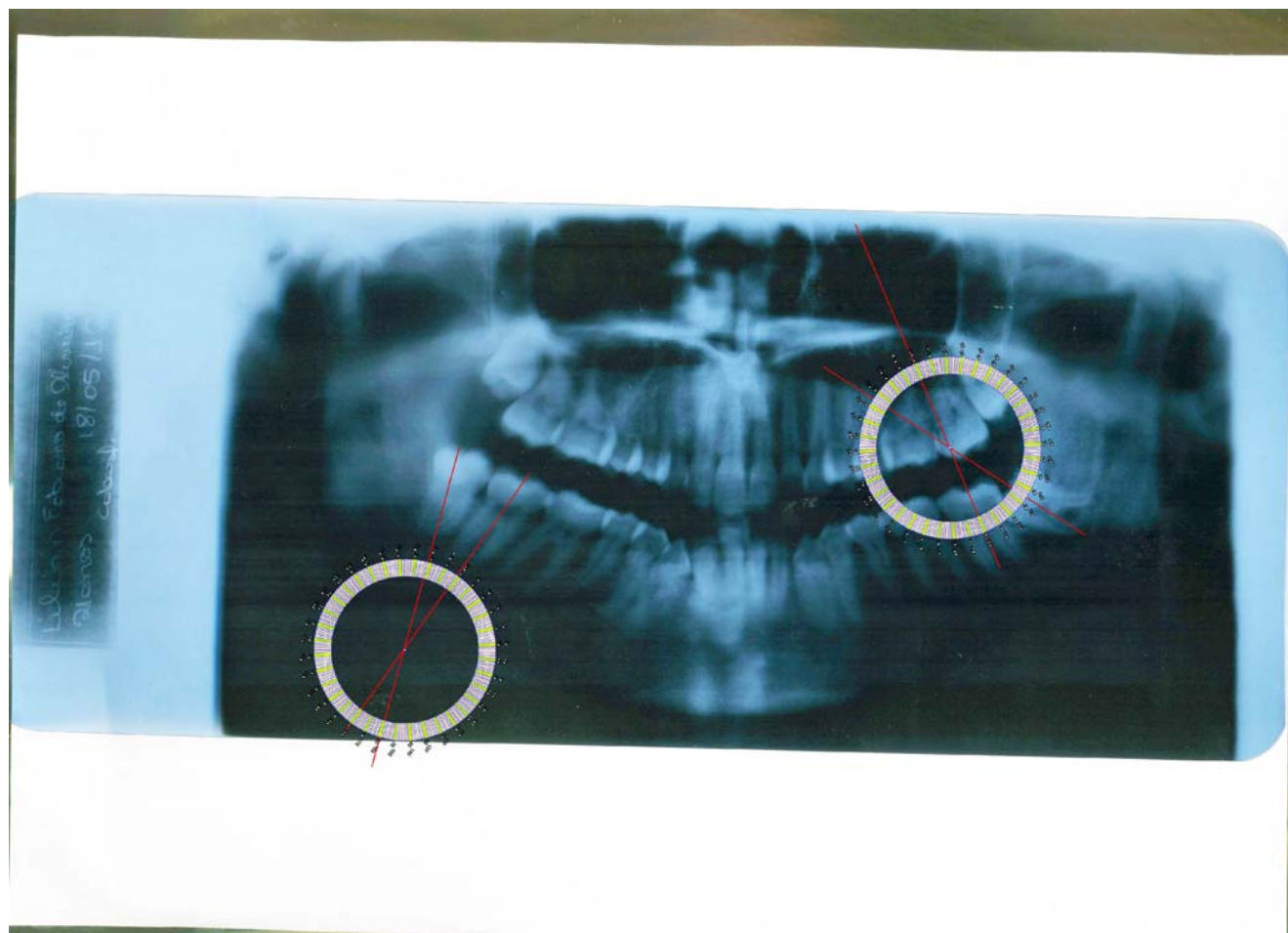


DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
LMP		
48	37°	Mesioangulado
38	39°	Mesioangulado

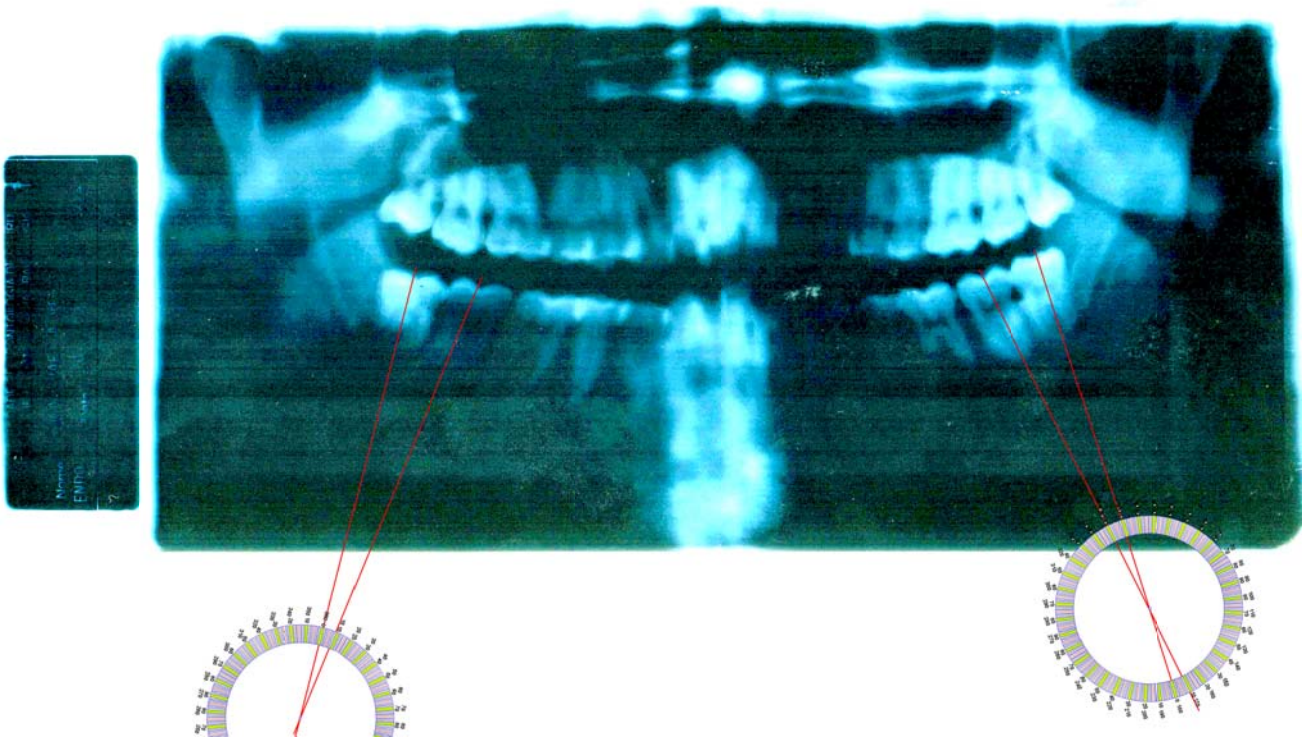


INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO GRANDE DO NORTE
 DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 Nome: LETÍCIA M. PRUDENTE LATE
 CIPIDISTA Data: 23 / 08 / 12 / 18a

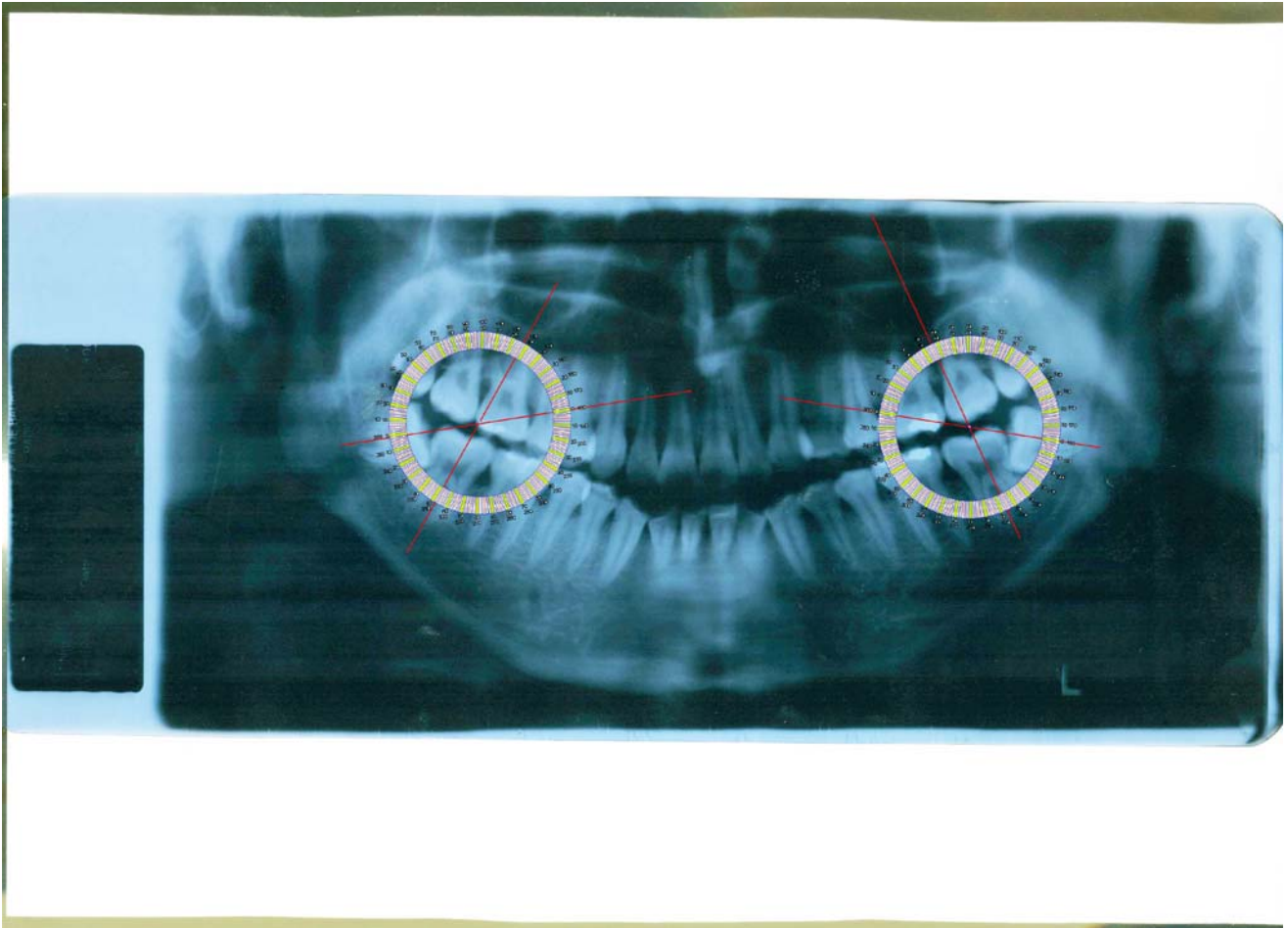
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
LFO		
48	-20°	Distoangulado
38	35°	Mesioangulado



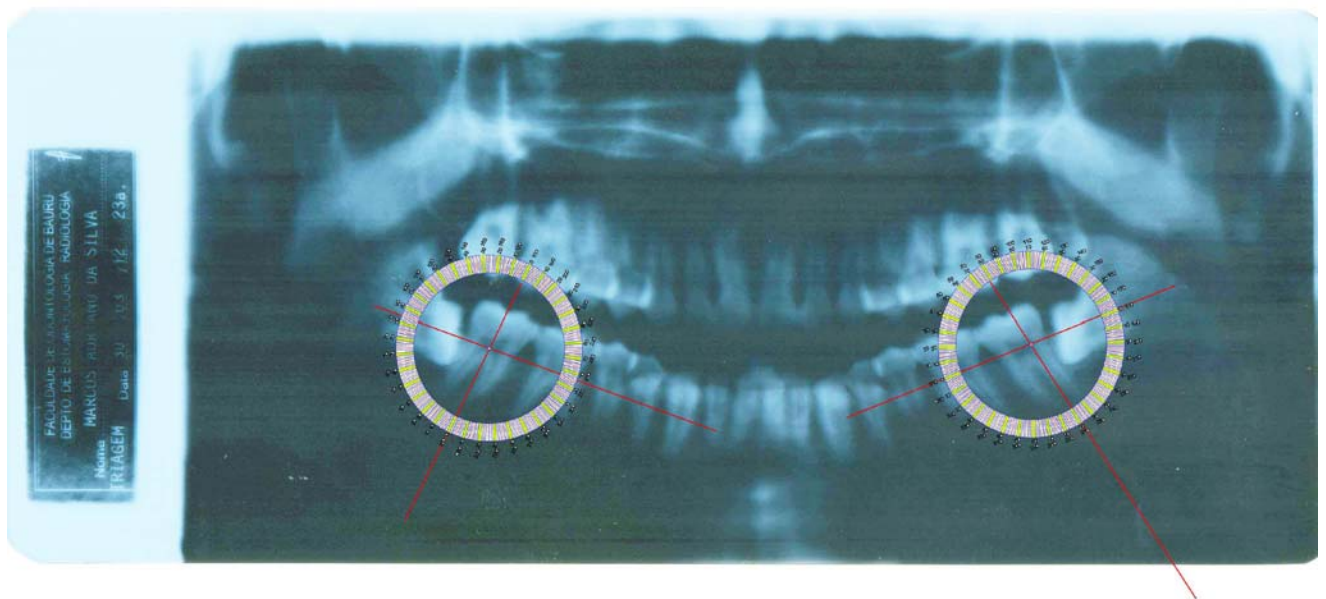
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
LPA		
48	-9°	Distoangulado
38	-10°	Distoangulado



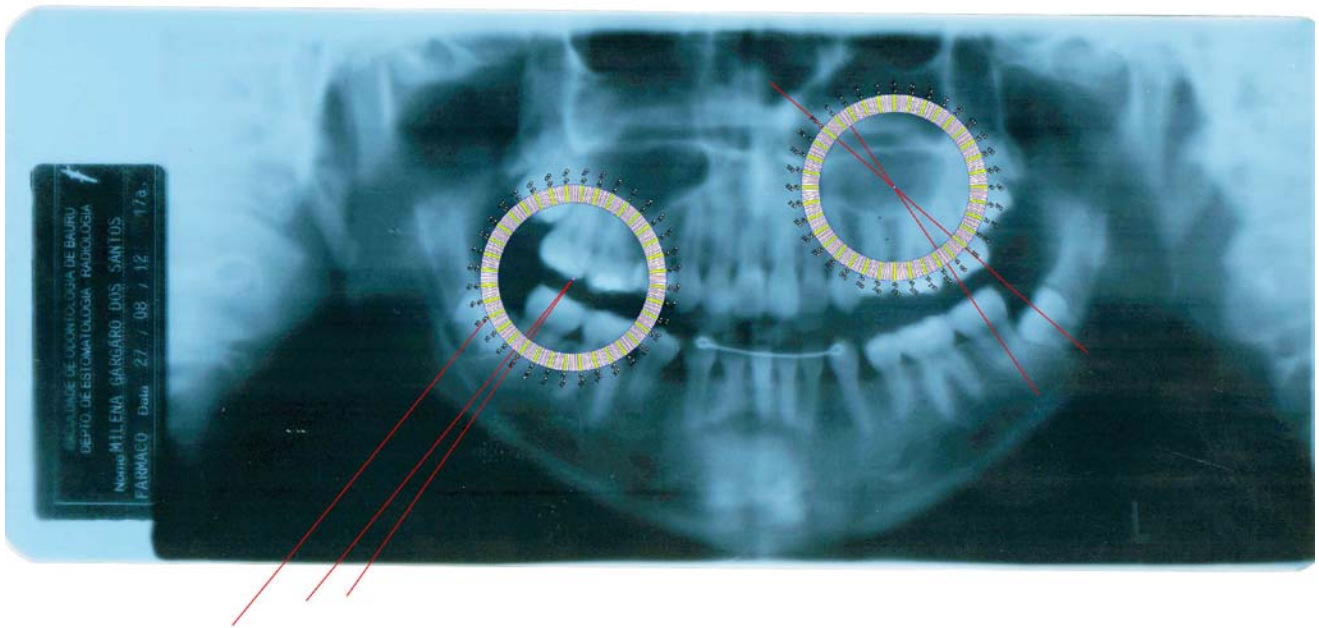
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
LSN 48	54°	Mesioangulado
38	56°	Horizontal



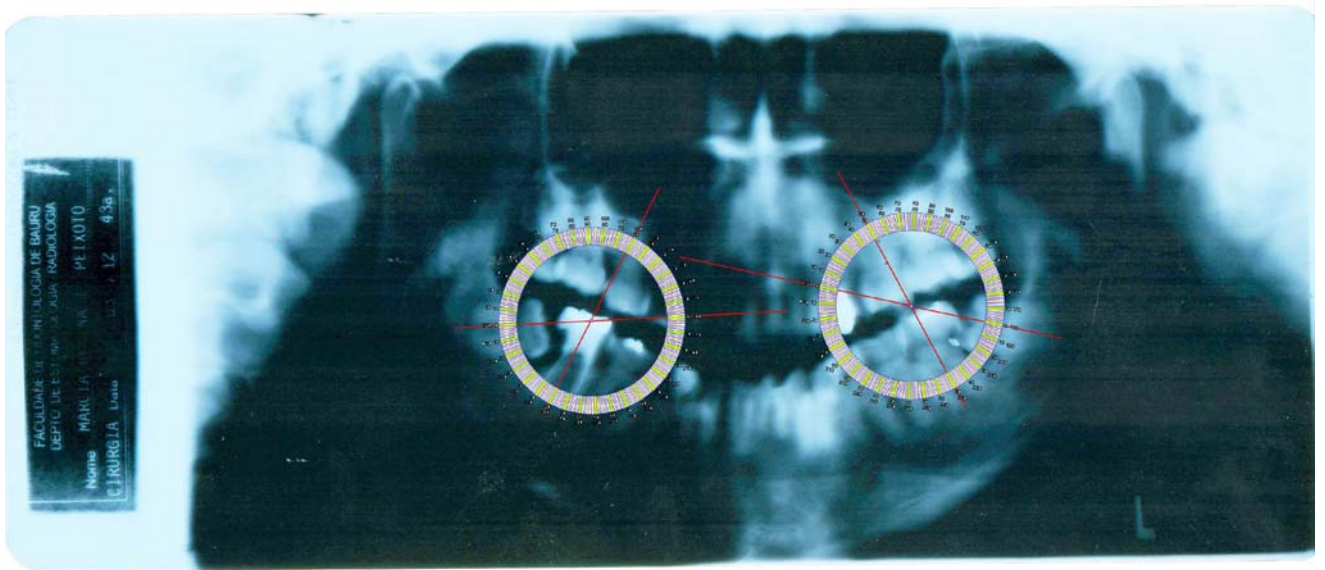
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
MAS		
48	85°	Horizontal
38	80°	Horizontal



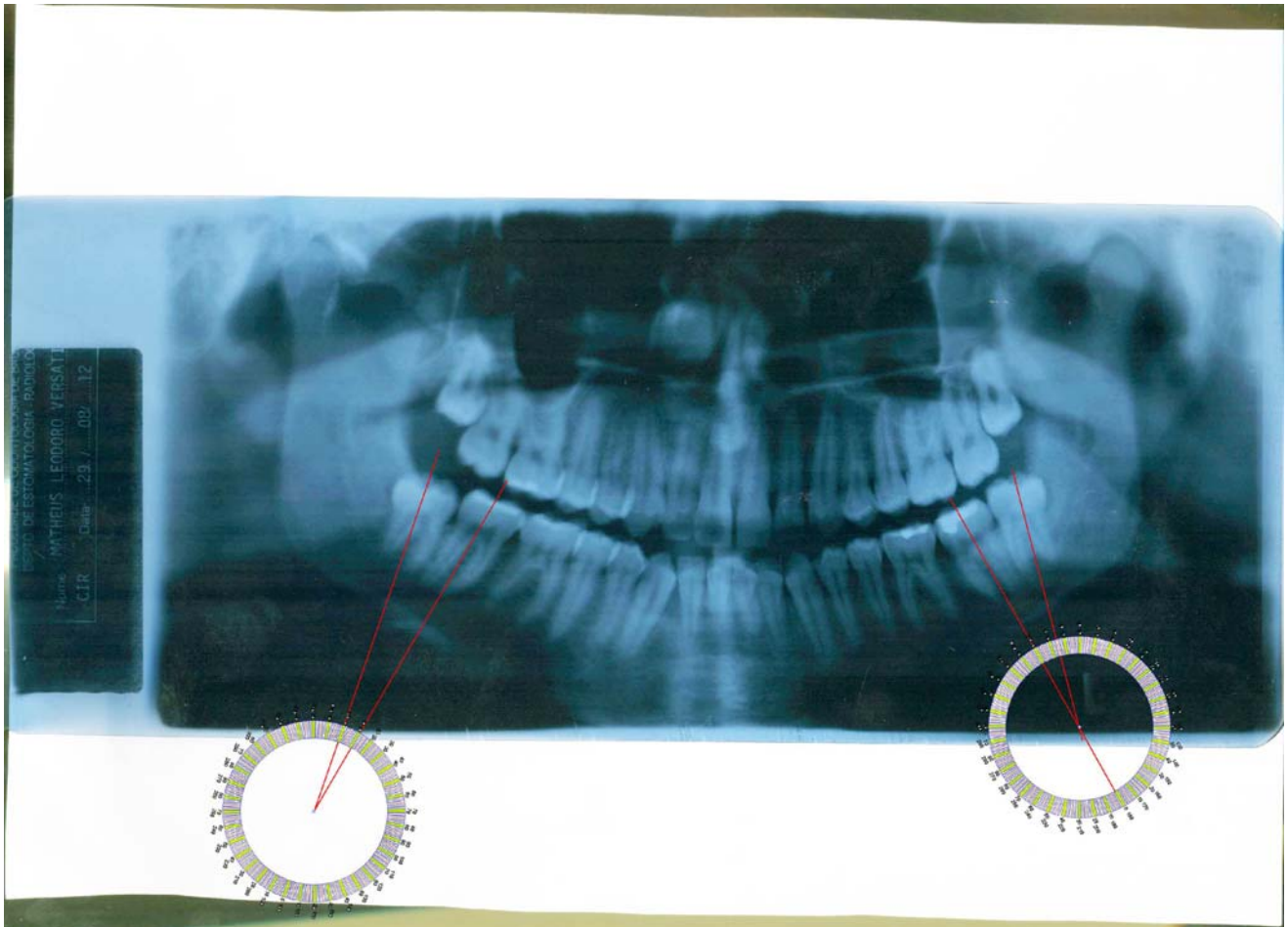
DENTE AVALIADO MGS	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	5°	Vertical
38	15°	Mesioangulado



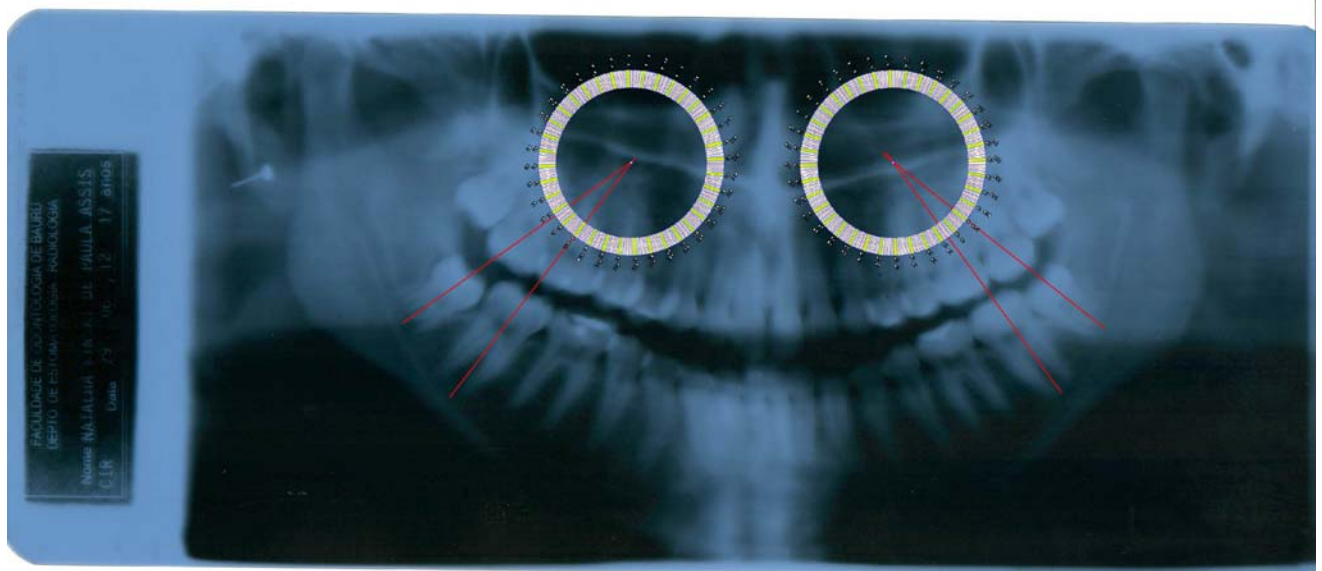
DENTE AVALIADO MRIP	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	59°	Mesioangulado
38	50°	Horizontal



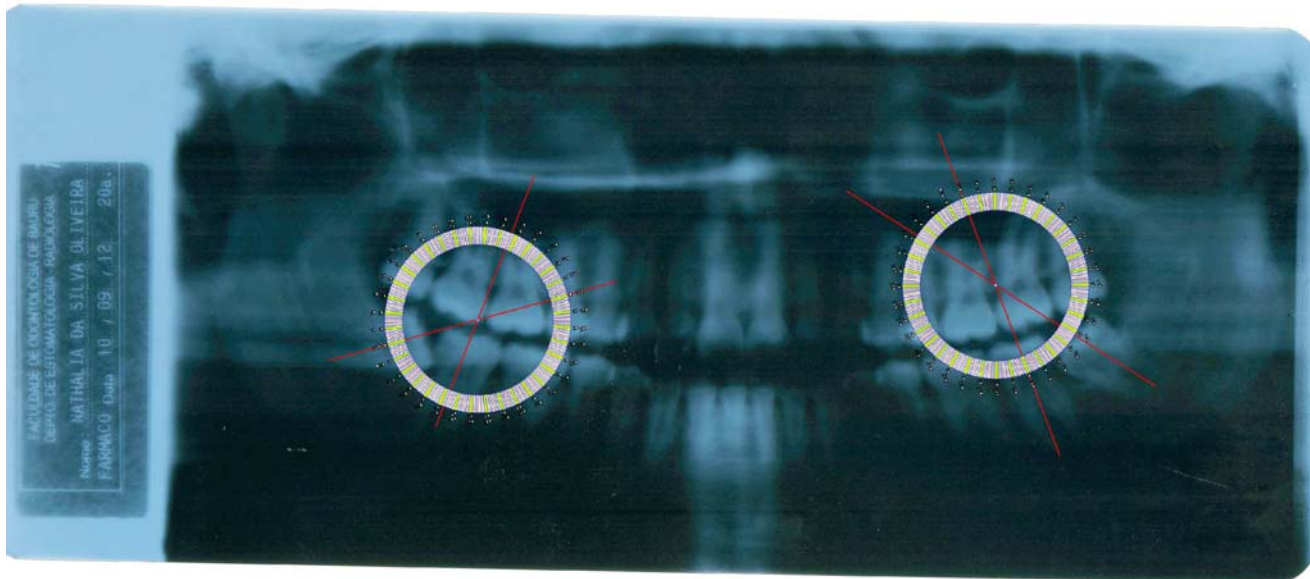
DENTE AVALIADO MTV	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	-11°	Distoangulado
38	-15°	Distoangulado



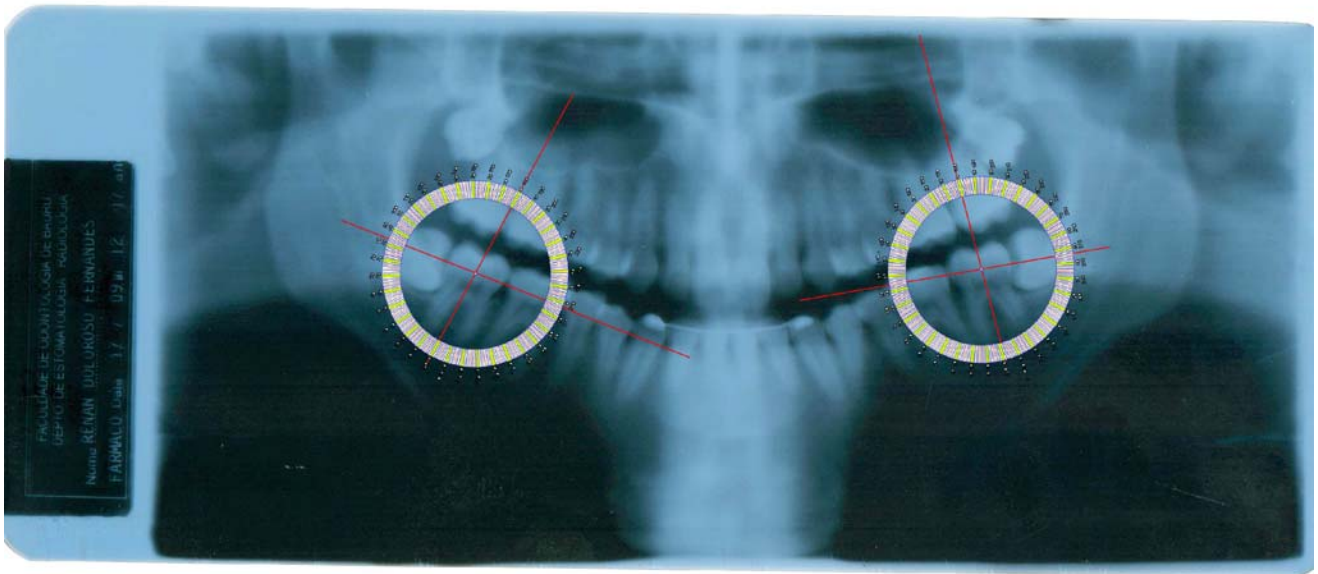
DENTE AVALIADO NKPAF	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	18°	Mesioangulado
38	16°	Mesioangulado



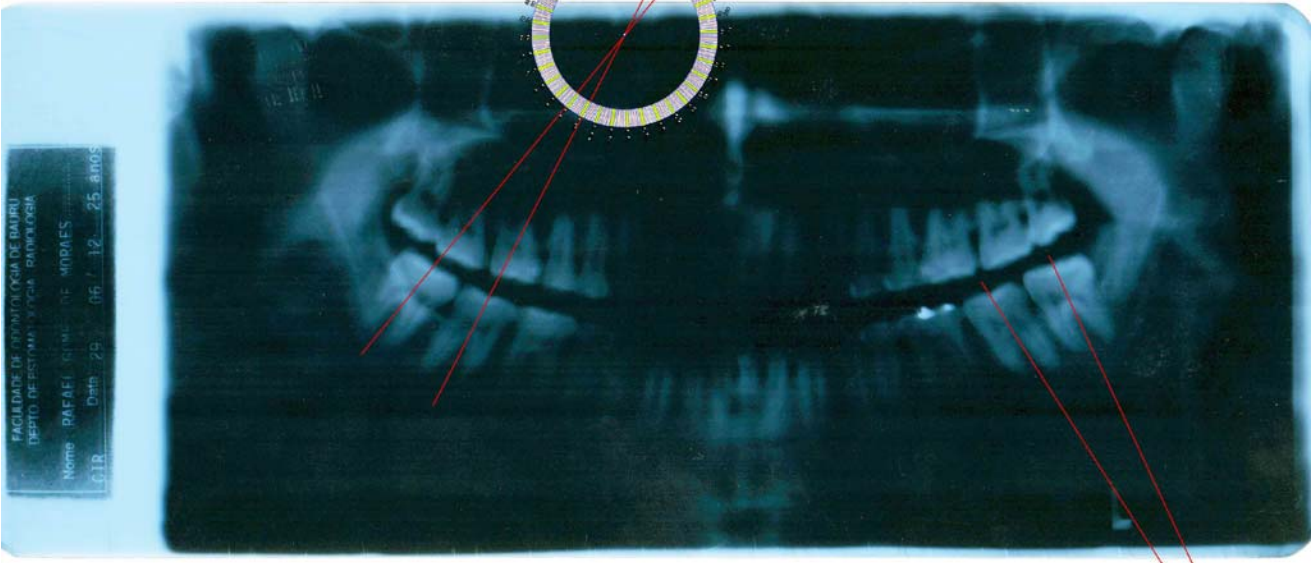
DENTE AVALIADO NSO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	53°	Mesioangulado
38	39°	Mesioangulado



DENTE AVALIADO RDF	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	84°	Horizontal
38	86°	Horizontal



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
RGM		
48	12°	Mesioangulado
38	-9°	Distoangulado



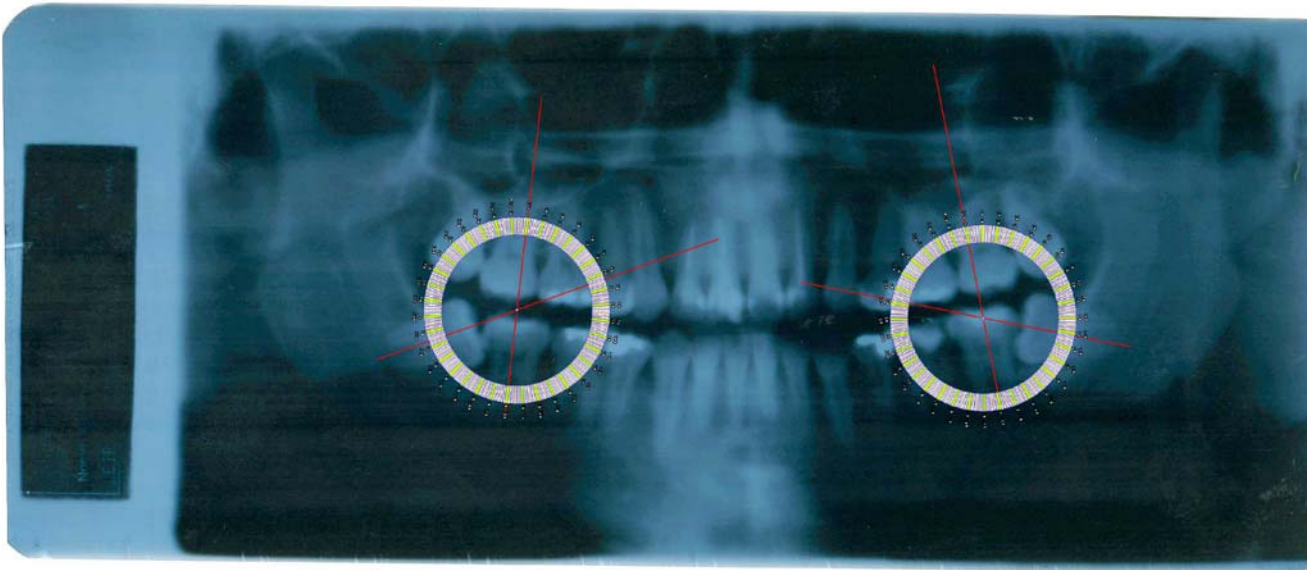
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURURI
 DEPTO. DE ESTOMATOLOGIA - RADIOLOGIA
 Nome: RAFAEL GILBERTO MORAES
 Data: 29/06/12 25 ANOS
 P.R.



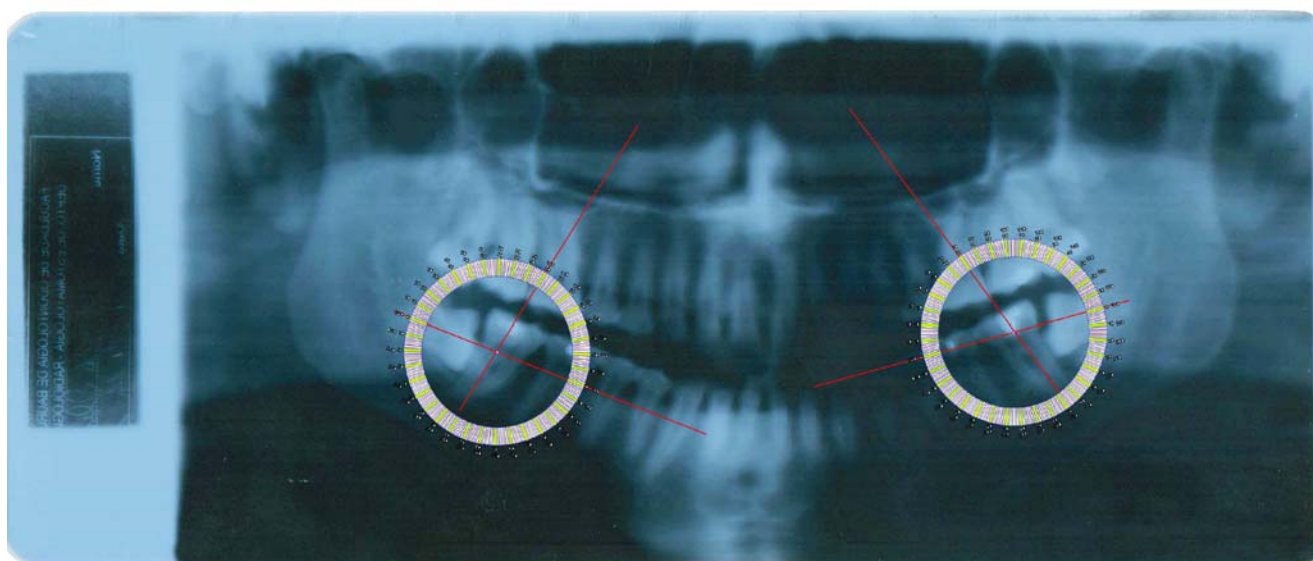
DENTE AVALIADO RPS	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	12°	Mesioangulado
38	-6°	Distoangulado



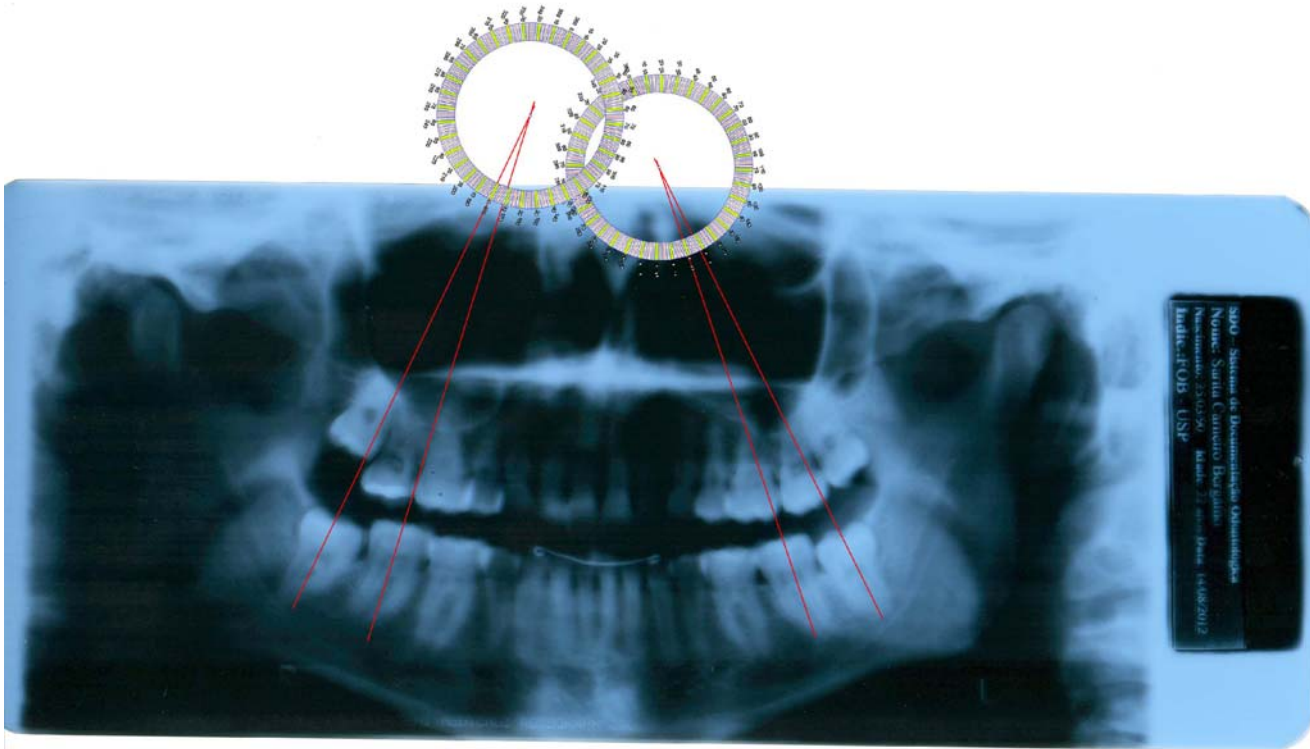
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO
RRS		WINTER
48	55°	Horizontal
38	69°	Horizontal



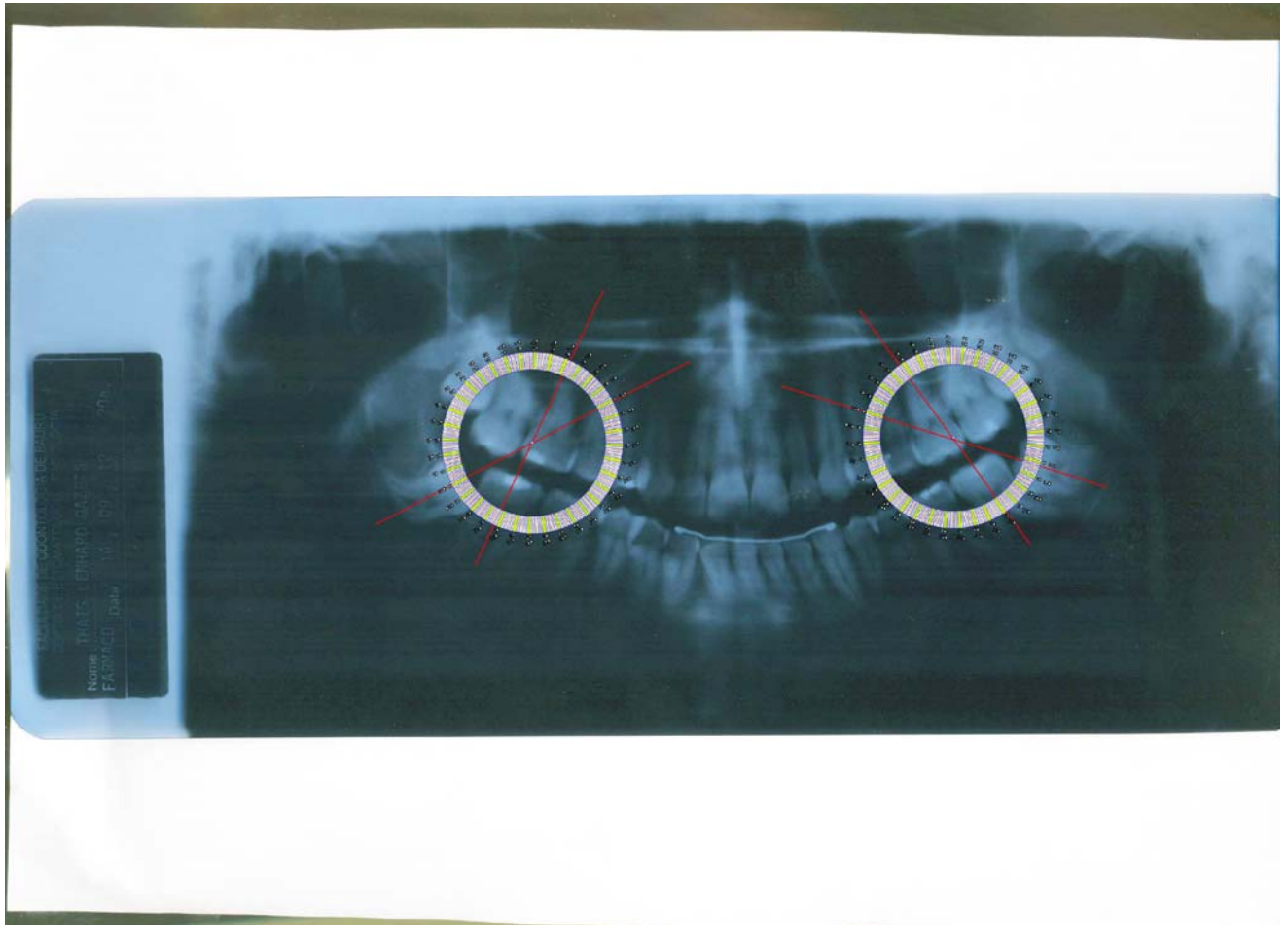
DENTE AVALIADO RSO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	80°	Horizontal
38	70°	Horizontal



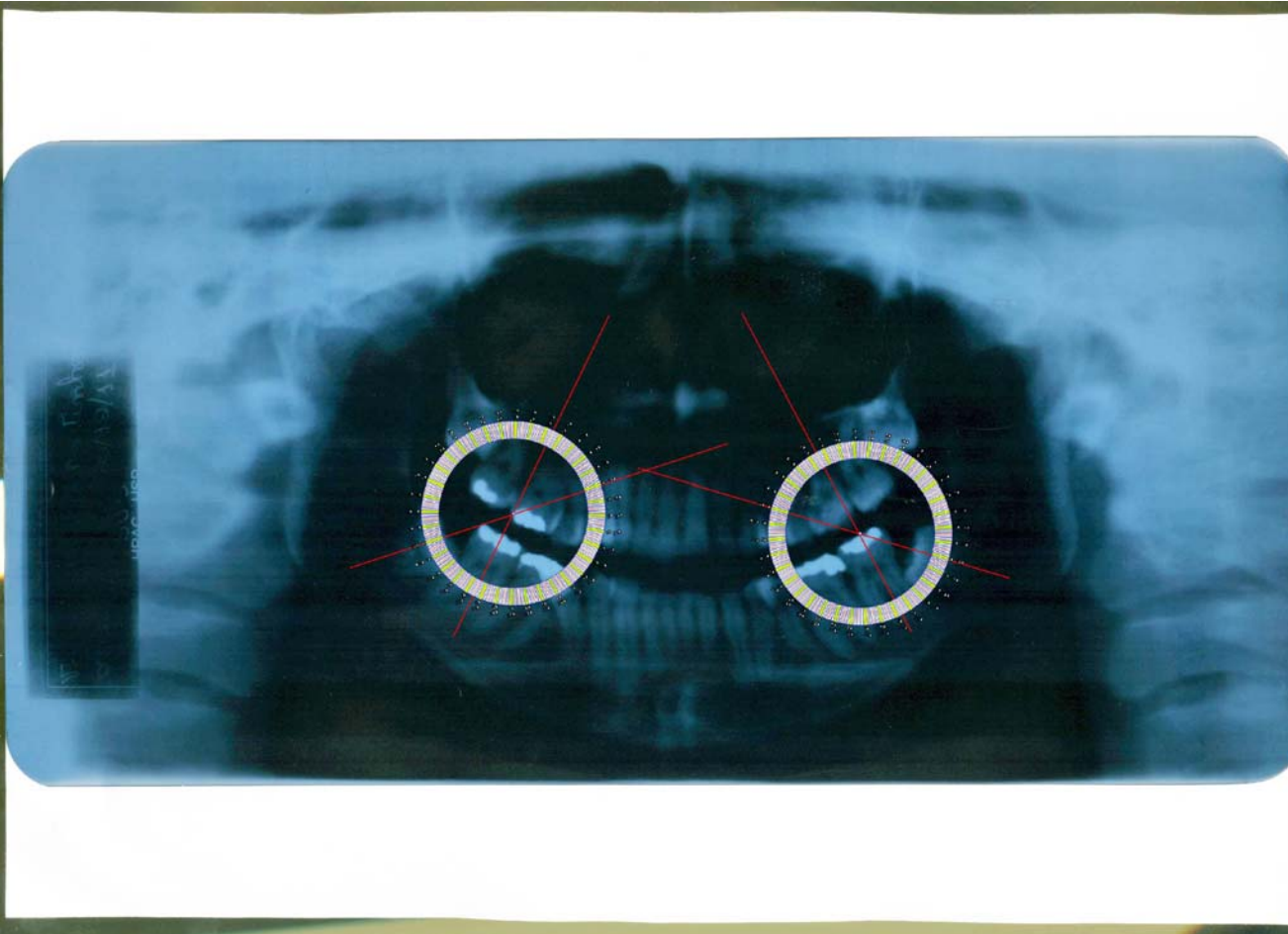
DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	9°	Mesioangulado
38	9°	Mesioangulado



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
TLG		
48	34°	Mesioangulado
38	38°	Mesioangulado



DENTE AVALIADO	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
VNC 48	45°	Mesioangulado
38	46°	Mesioangulado



DENTE AVALIADO VNP	VALOR ANGULAR	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO WINTER
48	75°	Horizontal
38	80°	Horizontal

