

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA-MESTRADO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA INTEGRADA

PRISCILA DE CAMARGO SMOLAREK

**ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA DA ARTICAÍNA  
E MEPIVACAÍNA**

PONTA GROSSA  
2016

PRISCILA DE CAMARGO SMOLAREK

**ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA DA ARTICAÍNA  
E MEPIVACAÍNA**

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre à Universidade Estadual de Ponta Grossa, Mestrado em Odontologia, Área de Concentração de Clínica Integrada.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Cláudia Rodrigues Chibinski.

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi.

PONTA GROSSA  
2016

**Ficha Catalográfica**  
**Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG**

S666 Smolarek, Priscila de Camargo  
Ensaio clínico comparativo da eficácia anestésica da articaína e mepivacaína/  
Priscila de Camargo Smolarek. Ponta Grossa, 2016.  
77f.

Dissertação (Mestrado em Odontologia - Área de Concentração: Clínica Integrada), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Rodrigues Chibinski.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi.

1.Articaína. 2.Mepivacaína.  
3.Vasoconstrição. I.Chibinski, Ana Cláudia Rodrigues. II. Bortoluzzi, Marcelo Carlos. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mestrado em Odontologia. IV. T.

CDD: 617.6

PRISCILA DE CAMARGO SMOLAREK

ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA DA ARTICAÍNA E  
MEPIVACAÍNA

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre à Universidade Estadual de Ponta Grossa, Mestrado em Odontologia, Área de Concentração de Clínica Integrada.

Ponta Grossa, 18 de fevereiro de 2016.

Ana Cláudia Rodrigues Chibinski

Doutorado em Clínica Integrada - Universidade Estadual de Ponta Grossa

Traudi Klein

Doutorado em Ciências Farmacêuticas – Universidade Estadual de Maringá

Shelon Cristina Souza Bandeca

Doutorado em Clínica Integrada – Universidade Estadual de Ponta Grossa

## DEDICATÓRIA

A Deus pelo seu imenso amor e misericórdia,  
por sua presença constante em minha vida  
e por me presentear com os melhores pais  
Antonio e Analia e os melhores irmãos  
André e William.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela minha vida, pelo meu tudo, pois nada seria possível senão fosse por Deus, pela intercessão de Nossa Senhora, São Miguel Arcanjo e toda corte celestial.

Aos meus pais Antonio e Analia por toda a vida dedicada a família, por me amarem, me educarem, pelo carinho, eu tenho orgulho da nossa história.

Aos meus irmãos André e William por todo apoio e companheirismo, pelo amor e pelo carinho, a minha vida é mais feliz e mais divertida por ter vocês ao meu lado.

À todos os que dirigem a sua intercessão em oração em prol da minha vida em qualquer situação, em especial minhas avós Edith e Emília, a tia avó Julia “in memoriam”, ao Frei Chiquinho, meu padrinho Valter, as Irmãs da Copiosa Redenção, aos Padres Servos da Misericórdia e ao Frei Evandro.

Ao Professor Doutor Vitoldo Antonio Kozlowski Junior por ser meu primeiro orientador, por acreditar em mim e principalmente pela amizade.

À Professora Luciana Dorochenko Martins pelo companheirismo, amizade e por acreditar em mim.

À minha orientadora Professora Doutora Ana Claudia Rodrigues Chibinski pela oportunidade de disfrutar de sua sabedoria e experiências, pelos conselhos, orientação e paciência.

Ao meu co-orientador Professor Doutor Marcelo Carlos Bortoluzzi pela oportunidade de disfrutar de sua sabedoria e experiências, pelos conselhos, orientação e paciência.

Ao Professor Doutor Fábio André dos Santos e Professora Marcia Thaís Pochapski pelo apoio a pesquisa.

À Morgana e ao Luís pelo apoio e colaboração em todas as etapas do mestrado.

À aluna Renata Ceccato por todo apoio e companheirismo, pela amizade, sem você nada seria possível.

A todos os voluntários por se disporem a participar desta pesquisa e cumprirem todas as etapas.

## RESUMO

Os anestésicos locais são drogas amplamente utilizadas por cirurgiões - dentistas. O objetivo deste estudo duplo-cego e cruzado foi avaliar a eficácia da articaína 4% (Ar4) comparada a mepivacaína 2% (Me2) ambas associadas com epinefrina 1:100.000, aplicadas ao tecido rico em receptores sensoriais e vascularização, em modelo sem trauma cirúrgico. Uma amostra de 72 voluntários saudáveis foi dividida aleatoriamente em dois grupos que receberam anestesia local com Ar4 e Me2. Foi realizada uma avaliação para identificação do perfil fisiológico dos voluntários, em seguida, eles foram vendados e submetidos a testes de linha de base para a vascularização e sensibilidade do lábio inferior, referentes às fibras A-alpha, A - beta, A - delta e fibra tipo C. A anestesia computadorizada foi realizada posteriormente com volume total de 0,3 mL, na região central do lábio inferior. A dor à anestesia foi avaliada segundo a escala visual analógica (VAS). Após 3, 10, 20 e 30 min do término da anestesia, os testes de vascularização local e sensibilidade das fibras nervosas foram repetidos e medidos segundo a VAS; a área anestesiada foi medida em mm. O efeito residual em 30, 40, 50 e 60 min após a anestesia foi avaliado com VAS, e tempo total de anestesia em min, por uma ficha de auto- avaliação. Após 7 dias o cruzamento foi realizado e toda a sequência do experimento foi repetida. A Me2 demonstrou maior efeito vasoconstritor local, em todos os tempos, em comparação com a Ar4. A Me2 demonstrou melhor efeito anestésico em T20 e T30 ( $p < 0,001$ ). A recuperação da anestesia foi mais rápida para a Ar4 com tempo total médio de anestesia de  $81,51 \pm 29,08$  min contra a Me2 que demonstra  $92,38 \pm 26,82$  min ( $p = 0,001$ , teste Wilcoxon Signed Rank). Conclui-se que Me2 demonstra efeito anestésico mais duradouro que a Ar4, pois o maior efeito vasoconstritor da Me2 confere analgesia mais eficaz por maior tempo.

Palavras – chave: Articaína, Mepivacaína, Vasoconstrição.



## ABSTRACT

Local anesthetics are drugs widely used by dentists. The objective of this doubleblind, crossover clinical trial was to evaluate the efficacy of articaine 4% (Ar4) compared to mepivacaine 2% (Me2) both associated with epinephrine 1: 100,000. The local anesthetics were applied to sound soft tissue (lower lip mucosa) in a model without surgical trauma. After sample size calculation, 72 healthy volunteers were randomly divided in two groups that received local anesthesia with Ar4 and Me2. A initial evaluation was performed to identify the physiological profiles of the volunteers. Then, they were blindfolded and subjected to baseline tests for sensitivity (A-alpha fibers A - beta, A - delta and fiber type C) and vascularization of the lower lip. Computerized anesthesia was subsequently performed. A total volume of 0.3 ml of anesthetic was injected in the central region of the lower lip. Pain during anesthesia was evaluated through the visual analogue scale (VAS). At different periods after anesthesia (3, 10, 20 and 30 min), all the tests were repeated. In addition to that, the diameter of the anaesthetized area was measured in mm, the residual effect of the anesthesia was assessed with the VAS (after 30, 40, 50 and 60 min), and the anesthesia recovery time in minutes (a self-assessment record). After 7 days, the cross-over was performed and the entire sequence of the tests was repeated. When considering the local vasoconstriction after anesthesia, the highest values were achieved after anesthesia with Me2, regardless the evaluation period. The best anesthetic effect was observed for Me2, 20 and 30 minutes after anesthesia ( $p < 0.001$ ). Recovery from anesthesia was faster for Ar4 (average time of recovery =  $81.51 \pm 29.08$  min) compared to Me2 ( $92.38 \pm 26.82$  min) ( $p = 0.001$ , Wilcoxon Signed Rank Test). In conclusion, the data collected in this research showed that the use of mepivacaine promoted a longer lasting anesthetic effect when compared with articaine.

Key - words:, Articaine, Mepivacaine, vasoconstriction

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA – American Society Anesthesiologist

AL – Anestésico Local

AR – Articaína

Ar4 – Articaína 4% com epinefrina 1:100.000

°C – Grau Celcius

cm – centímetro

DP – desvio padrão

EDTA – ácido elitenodiamino tretra-acético

IMC – Índice de Massa Corporal

IPAQ-L - Internacional Physical Activity Questionnaire

Kg – Quilogramas

LD – laser doppler

ME – Mepivacaína

Me2 – Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000

mg - miligramas

min. – minutos

mL - mililitro

mm - milímetro

mN – mili Newton

n – número amostral

NS – não significante

pH – Potencial hidrogeniônico

pKa – Constante de dissociação

PT – pré - teste

s - segundos

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

T3 – 3 minutos após a anestesia

T10 – 10 minutos após a anestesia

T20 – 20 minutos após a anestesia

T30 – 30 minutos após a anestesia

T40 – 40 minutos após a anestesia

T50 –50 minutos após a anestesia

T60 -60 minutos após a anestesia

UEPG – Universidade Estadual de Ponta Grossa

ug - micrograma

UP- Unidade de Perfusão

VAS – Escala Visual Analógica

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação de anestésicos locais.....	23
Figura 2: Estrutura molecular da mepivacaína.....	24
Figura 3: Estrutura molecular da articaína.....	26
Figura 4: Estrutura molecular da adrenalina.....	28
Figura 5: Diagrama representativo do estudo.....	34
Figura 6: Anestesia computadorizada em lábio inferior.....	37
Figura 7: Avaliação da microcirculação do lábio inferior com laser Doppler.....	38
Figura 8: Método de avaliação da difusibilidade.....	39
Figura 9: Brunidor em banho-maria para teste de calor.....	40
Figura 10: Brunidor em recipiente com gelo para teste de frio.....	40
Figura 11: Método de avaliação para sensibilidade à pressão aguda.....	41
Figura 12: Método de avaliação para sensibilidade à pressão de 98,1 mN.....	42
Figura 13: Método de avaliação para sensibilidade à pressão cega.....	42
Figura 14: Método de avaliação para sensibilidade ao toque superficial e leve estático.....	43
Figura 15: Método de avaliação para sensibilidade ao toque superficial e leve dinâmico.....	43
Figura 16: Método de avaliação para propriocepção.....	44

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade a pressão de 98,1 mN para Me2 e Ar4.....	48
Gráfico 2: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade a pressão de profunda e cega para Me2 e Ar4.....	49
Gráfico 3: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade a pressão aguda para Me2 e Ar4..	50
Gráfico 4: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade ao calor para Me2 e Ar4.....	50
Gráfico 5: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade ao frio para Me2 e Ar4.....	51
Gráfico 6: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade ao teste com algodão estático para Me2 e Ar4.....	52
Gráfico 7: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade ao teste dinâmico com algodão para Me2 e Ar4.....	52
Gráfico 8: Média e desvio padrão (VAS) da sensibilidade ao teste de batidas com algodão para Me2 e Ar4.....	53
Gráfico 9: Média e desvio padrão da recuperação da anestesia com Me2 e Ar4.....	54
Gráfico 10: Média e desvio padrão do tempo total do efeito da anestesia com Me2 e Ar4.....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físico químicas dos anestésicos Articaína e Mepivacaína.....	26
Tabela 2: Descrição da composição dos anestésicos.....	36
Tabela 3: Perfil dos voluntários.....	46
Tabela 4: Fase do ciclo menstrual no momento da anestesia com Ar4 e Me2.....	46
Tabela 5: Medidas de fluxo sanguíneo por Laser Doppler e respectivas médias, desvios padrões, porcentagem de redução de fluxo sanguíneo em diferentes tempos após a anestesia de lábio inferior com Mepivacaína 2% (com adrenalina 1:100.000) e Articaína 4% (com adrenalina 1:100.000).....	47
Tabela 6: Média e Desvio Padrão do diâmetro da área anestesiada do lábio inferior por Mepivacaína 2% (com epinefrina 1:100.000) e Articaína 4% (com epinefrina 1:100.000).....	48
Tabela 7: Distribuição de voluntários em resposta ao teste epicrítico após a anestesia com articaína 4% (com epinefrina 1:100.000) e Mepivacaína 2% (com epinefrina 1:100.000).....	54

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1 NEUROANATOMIA .....	16
2.2 FISILOGIA SENSORIAL.....	17
2.3. FISILOGIA SENSORIAL DO LÁBIO INFERIOR .....	20
2.4 ANESTESIA LOCAL EM ODONTOLOGIA.....	21
2.4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS .....	22
2.4.2 MEPIVACAÍNA .....	24
2.4.3 ARTICAÍNA .....	25
2.4.4 VASOCONSTRITORES .....	26
2.4.4.1 ADRENALINA OU EPINEFRINA.....	27
2.5 ESTUDOS ANTERIORES .....	29
<b>3. PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>32</b>
3.1 GERAL.....	32
3.2 ESPECÍFICOS .....	32
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
4.1. COMITÊ DE ÉTICA .....	33
4.2. DESENHO DO ESTUDO .....	33
4.4 CEGAMENTO .....	35
4.5 PREPARO DO LÁBIO INFERIOR.....	35
4.7 ANESTÉSICOS.....	36
4.8 ANESTESIA .....	37
4.10. AVALIAÇÃO DE DIFUSIBILIDADE.....	38
4.11. AVALIAÇÃO DA FIBRA NERVOSA TIPO A – DELTA.....	39
4.12. AVALIAÇÃO DA FIBRA NERVOSA TIPO C .....	41
4.13. AVALIAÇÃO DA FIBRA NERVOSA TIPO A- BETA.....	42
4.14. AVALIAÇÃO DA FIBRA NERVOSA TIPO A – ALFA .....	43
4.15. AVALIAÇÃO DO EFEITO RESIDUAL .....	44
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
5.1 ANÁLISE DA DOR INDUZIDA PELA ANESTESIA.....	46
5.2 ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO E EFEITO VASOCONSTRITOR DOS ANESTÉSICOS.....	46
5.3. ANÁLISE DA EXTENSÃO DA ÁREA ANESTESIADA.....	47
5.4 ANÁLISE DAS FIBRAS A-DELTA E FIBRAS C .....	48
5.5 ANÁLISE DAS FIBRAS A-BETA.....	51
5.6 ANÁLISE DAS FIBRAS A-ALPHA.....	53
5.7 ANÁLISE DO EFEITO RESIDUAL .....	54
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>9. APÊNDICE .....</b>	<b>68</b>
<b>10. ANEXO.....</b>	<b>77</b>

## 1. Introdução

Os anestésicos locais (AL) são as drogas mais comumente usadas em Odontologia (Montan et al.<sup>1</sup> 2007) e há diferentes características farmacocinéticas que precisam ser conhecidas a fim de que a droga selecionada seja a melhor escolha para o procedimento clínico a ser realizado (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006).

A articaína (AR) é classificada como um AL do tipo amida. Sua principal característica molecular é a presença de uma cadeia intermediária de ligação extra em sua estrutura, que lhe confere uma característica de AL do tipo éster, resultando na hidrólise da AR também no plasma, pelas esterases. Como consequência, a AR apresenta tempo de meia vida de 20 minutos, período inferior a outras drogas com metabolização somente hepática (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006, Claffey et al.<sup>3</sup> 2004, Malamed et al.<sup>4</sup> 2000).

Já a mepivacaína (ME) é um AL do tipo amida largamente usado em odontologia, que traz uma estrutura similar a bupivacaína. Seu tempo de meia vida é de aproximadamente 90 minutos com metabolização hepática (Popescu et al.<sup>5</sup> 2008).

Estudos comparativos entre ME e AR são associados com o trauma cirúrgico e possuem métodos heterogêneos para obtenção de resultados (Lima et al.<sup>6</sup> 2010, Colombini et al.<sup>7</sup> 2006, Abdulwahab et al.<sup>8</sup> 2009, Allegretti<sup>9</sup>, Odabas et al.<sup>10</sup> 2012, Cantú Villarreal<sup>11</sup> 2013).

No entanto, a influência dos processos inflamatórios, infecciosos anteriores ou posteriores aos tratamentos, a execução de técnicas anestésicas convencionais e os procedimentos odontológicos exacerbam vieses e podem mascarar ou alterar a percepção do efeito anestésico. Esta problemática, acrescida da divergência entre os métodos de avaliação dificultam comparações e discussões entre os estudos e aumentam as dúvidas dos dentistas para escolher o anestésico mais adequado.

Por essa razão, este estudo propõe um modelo sem trauma cirúrgico ou patologia associada para comparar, através de um ensaio clínico, a eficácia anestésica da articaína e mepivacaína com vasoconstritor e os efeitos vasculares periféricos em uma região rica em receptores sensoriais, sem interferências de fatores inflamatórios locais.



## 2. Revisão de Literatura

### 2.1 Neuroanatomia

O Sistema nervoso central (SNC) é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, o sistema nervoso periférico (SNP) é constituído dos nervos (fibras nervosas unidas por tecido conjuntivo) que vão do encéfalo e medula espinal até músculos, glândulas e órgãos dos sentidos (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Kiernan<sup>13</sup> 2003, Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006, Souza e Gomes<sup>15</sup> 2015).

Os neurônios são as principais células do sistema nervoso. Eles são compostos por corpo celular, dendritos, axônio e terminais axônicos (Kiernan<sup>13</sup> 2003, Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006, Malamed<sup>16</sup> 2014). Os axônios possuem braços, denominados axônios colaterais, que podem sofrer arborizações, quanto mais arborizados, maior a influência das células na ativação dos sinais neuronais (Nakamura<sup>17</sup> 2000).

No axônio ou fibra nervosa, localiza-se o cone axônico, local em que está a zona de disparo, onde o sinal elétrico é gerado e em seguida transmitido pelo corpo axônico e finalmente pela liberação de neurotransmissores no terminal axônico, ocasionando uma sinapse, que é a junção anatomicamente especializada que ocorre entre dois neurônios onde um altera a atividade elétrica e química do outro (Kiernan<sup>13</sup> 2003, Melo<sup>18</sup> 2015).

Os neurônios são classificados segundo a sua função em: neurônios aferentes, interneurônios e neurônios eferentes. Os neurônios aferentes propagam sinais elétricos de seus receptores à medula ou encéfalo (Rocha et al.<sup>19</sup> 2007). Possuem como característica uma única divisão de axônios onde um estende-se ao local receptor e outro até o SNC. Os interneurônios situam-se totalmente no SNC. Os neurônios eferentes conduzem informações do SNC para as células efectoras (Salvador V.G.<sup>20</sup>).

Nos vertebrados, a maioria das fibras nervosas possui uma camada lipídica isolante, a bainha de mielina, que são células de Schwann dispostas em espiral ao redor da fibra nervosa e separadas pelos nodos de Ranvier, locais diretamente expostos ao meio externo celular (Denson et al.<sup>21</sup> 1991, Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997).

## 2.2 Fisiologia sensorial

O sistema sensorial recebe estímulos do ambiente externo ou interno nas vias neurais que conduzem as informações dos receptores ao encéfalo ou à medula espinal e nas partes do encéfalo que processam as informações. Este sistema estende-se por toda pele, músculos, articulações e ao redor dos vasos sanguíneos (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006).

A informação sensorial é um estímulo que consiste em energia sobre um receptor sensorial. Ao atingir a consciência, chama-se sensação: o entendimento dessa sensação é a percepção (da Silva e Ribeiro-Filho<sup>23</sup> 2011).

O processamento sensorial inicia-se na transformação da energia do estímulo em potenciais graduais nos receptores sensoriais, gerando um potencial receptor nas porções terminais dos neurônios aferentes (Nakamura<sup>17</sup> 2000). Em seguida, ocorre a transdução do sinal, transformando-os em potenciais de ação, que são transmitidos por canais iônicos controlados por voltagem (Rang et al.<sup>24</sup> 2012), com alterações no potencial transmembrana até a área de codificação do sinal (Nakamura<sup>17</sup> 2000).

A membrana nervosa constitui-se de uma bicamada lipoproteica. As proteínas são responsáveis pelo transporte transmembrana e são sítios receptores. De acordo com o tipo de proteína ocorre o transporte ativo ou passivo dos íons (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006, Frenhani e Burini<sup>25</sup> 1999). No SNC, ocorre a codificação da informação sensorial. As fibras nervosas aferentes dos receptores somáticos fazem sinapses sobre neurônios que formam as vias ascendentes específicas que vão essencialmente para o córtex somatossensorial (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Almeida et al.<sup>26</sup> 2009).

Os receptores sensoriais possuem especificidade para diferentes modalidades de estímulos (Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997). Os mecanorreceptores respondem aos estímulos mecânicos, de pressão e estiramento (Kiernan<sup>13</sup> 2003, Almeida et al.<sup>26</sup> 2009); os termorreceptores detectam tanto frio quanto calor (Kiernan<sup>13</sup> 2003, Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997); os fotorreceptores respondem a comprimentos de luz específicos; os quimiorreceptores respondem a ligação de elementos químicos à membrana; os nociceptores respondem a diferentes estímulos dolorosos e todas as modalidades de receptores iniciam potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes que trafegam em direção ao sistema nervoso central pelos canais iônicos (Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997, Almeida et al.<sup>26</sup> 2009).

O local onde se encontra o receptor codifica a localização do estímulo, a acuidade pode ser diferente de acordo com o número de convergências das aferências neuronais nas

vias ascendentes específicas, o tamanho do campo receptivo e a quantidade da sobreposição de receptores dos campos vizinhos (Gonçalves et al.<sup>27</sup> 2007). Os receptores podem ser de adaptação lenta ou tônica e de adaptação rápida ou fásico. Os receptores de adaptação lenta são aqueles cujo potencial receptor diminui pouco após atingir a amplitude proporcional ao estímulo, estabiliza-se em pouco tempo, e só termina no momento em que o estímulo é interrompido (Carvalho, V. F. et al.<sup>28</sup> 2009). Esses receptores representam estímulos duradouros, já que o seu potencial receptor diminui pouco, após o início do estímulo, e pode continuar a gerar potenciais de ação com a permanência do estímulo, detectando assim a persistência do estímulo (Tustumi et al.<sup>29</sup> 2012). Os receptores de adaptação rápida são aqueles cujo potencial receptor decresce muito, e rapidamente, após atingir a amplitude máxima da resposta ao estímulo, podendo chegar à zero (Carvalho, V. F. et al.<sup>28</sup> 2009, Tustumi et al.<sup>29</sup> 2012). Quando um estímulo é aplicado, obtém-se um potencial receptor de certo valor, que logo cessa; com a permanência do estímulo, quando o estímulo é retirado, ocorre novamente um pico do potencial receptor, que logo cessa por completo (Palheta Neto et al.<sup>30</sup> 2011). Esses receptores representam bem a sensação dos estímulos vibratórios. Eles respondem apenas no início e no final do estímulo, com picos de potencial receptor que cessam rapidamente. Nos receptores de adaptação rápida não há potencial receptor no espaço de tempo entre o início e o final do estímulo, portanto não há resposta à persistência do estímulo (Carvalho, Viviane Fernandes et al.<sup>31</sup>).

A ativação dos receptores somáticos origina sensações de tato - pressão, aquecimento, frio, dor, consciência da posição nas partes do corpo e seus movimentos (Nascimento<sup>32</sup> 2014).

### 2.2.1 Tato e Pressão

Os estímulos aos mecanorreceptores, são responsáveis pelas sensações de tato e pressão. Estes receptores são terminações nervosas encapsuladas em estruturas celulares elaboradas, geralmente ligadas a redes de fibra de colágeno dentro de uma cápsula, e transmitem a tensão mecânica da cápsula a canais iônicos nos terminais nervosos e os ativam (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Carvalho, V. F. et al.<sup>28</sup> 2009).

A ativação dos receptores, os corpúsculos de Paccini, dá origem a sensações de tato, tanto epicrítico (toque fino) quanto protopático (toque grosseiro) e vibração (Kiernan<sup>13</sup> 2003). Os receptores de toque leve são chamados de discos de Merkel. Os receptores para a sensação de pressão, chamados de corpúsculo de Meissner (Guillen et al.<sup>33</sup> 2014), localizam-

se em maior quantidade na pele glabra. Os receptores de pressão leve são chamados de corpúsculos de Golgi (Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997). Os receptores de adaptação rápida e lenta sinalizam informações sobre estiramento e movimento, porém não respondem a discriminação espacial detalhada, pois isso depende das convergências aferentes dos neurônios.

. As fibras nervosas envolvidas na transmissão do estímulo desses receptores são principalmente as fibras A-beta, A-delta e fibra C (Malamed<sup>16</sup> 2014). A consciência destes estímulos, de tato ou pressão, ocorre a nível talâmico (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006).

### 2.2.2 Temperatura

Os termoreceptores são sensibilizados de acordo com a faixa de temperatura. Os corpúsculos de Krause estão relacionados ao frio e respondem ao decréscimo da temperatura a partir de 25°C, e os corpúsculos de Ruffini são sensíveis ao calor e respondem a uma temperatura 30°C-45°C (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006, Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997, Bunn<sup>34</sup> 2003). A interpretação do sinal térmico faz distinção de frio congelante, menor que 7°C, frio até 25°C, calor de 30- 45°C e calor excessivo acima de 45°C. Tanto para frio congelante, quanto para calor excessivo há uma interpretação de perigo de congelamento ou queimadura respectivamente, gerando um estímulo doloroso (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006). As fibras envolvidas são as fibras A-delta (Rocha et al.<sup>19</sup> 2007) para frio e fibra C para calor (Svensson et al.<sup>35</sup> 2011).

### 2.2.3 Dor

A dor é sentida a partir do estímulo de nociceptores, terminações nervosas livres sem qualquer forma de especialização (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006).

Eles respondem a deformação mecânica intensa, calor excessivo e muitos agentes químicos incluindo neuropeptídeos transmissores do próprio organismo (Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997).

O nível de dor experimentado não depende apenas dos nociceptores estimulados e tradução dos sinais, pois após o primeiro estímulo há uma série de alterações nos componentes da via da dor. Dependendo da quantidade de estímulos, haverá uma modulação da resposta em hiperalgesia ou analgesia, sendo as respostas subsequentes ao primeiro estímulo de maior ou menor sensação dolorosa (Ferreira e Beleza<sup>36</sup> 2007). O fator psicológico, as experiências prévias, as emoções, principalmente a ansiedade influenciam

significativamente na dor e podem alterar a consciência dolorosa. Do ponto de vista exclusivamente fisiológica, as fibras nervosas que conduzem o sinal são principalmente as fibras A-delta e fibras C (Svensson et al.<sup>35</sup> 2011, Ferreira e Beleza<sup>36</sup> 2007).

#### 2.2.4. Propriocepção

A propriocepção é uma condição complexa acompanhada por diferentes tipos de sensações, isto é, senso de posição, velocidade e detecção de movimento e força (Lobato et al.<sup>37</sup> 2005). As fibras nervosas A-alpha, A-delta e C conduzem este sinal (Svensson et al.<sup>35</sup> 2011).

Os receptores divergem nas diferentes regiões corporais específicas e quanto maior o número de convergências, maior será a distância discriminada entre dois pontos distintos. Um exemplo são os lábios e as pontas dos dedos dos pés e das mãos, que são os locais que possuem menor número de convergências (Widmaier et al.<sup>14</sup> 2006, Carvalho, V. F. et al.<sup>28</sup> 2009), portanto menor a distância discriminada entre dois pontos.

#### 2.3. Fisiologia sensorial do lábio inferior

Os lábios possuem esqueleto muscular (músculo orbicular da boca), tecido conjuntivo e são cobertos externamente de tecido epitelial pavimentoso estratificado, uma pele glabra (sem pelos) e internamente por membrana mucosa (Berkovitz et al.<sup>38</sup> 2004, Barlow e Bradford<sup>39</sup> 1996).

A mandíbula possui inervação que parte do V par de nervos cranianos, o trigêmeo. Este nervo possui várias ramificações sendo uma delas o nervo mandibular, responsável pela função sensitiva da área da mandíbula e, por conseguinte, do lábio inferior (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Kiernan<sup>13</sup> 2003).

Dentre os receptores sensitivos do lábio inferior, encontram-se receptores de fibra nervosa tipo C (não-mielinizada) capaz de identificar temperatura e sensibilidade profunda e difusa; receptores de fibra nervosa tipo A-delta (mielina fina), que reconhecem estímulos a sensibilidade superficial, aguda e temperatura; receptores de fibra nervosa tipo A-beta que identificam estímulos a sensibilidade superficial principalmente em relação ao toque e a

direção; receptores de fibra nervosa tipo A-alpha e A-beta que identificam estímulos de sensação de posição, toque fino e discriminante (Guyton e Hall<sup>22</sup> 1997, Akal et al.<sup>40</sup> 2000).

Após o estímulo, um potencial de ação é gerado e percorre a fibra nervosa até a ponte do gânglio trigeminal e segue a via trigeminal exteroceptiva (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Kiernan<sup>13</sup> 2003).

Neste ponto, há recepção do sinal se dá por neurônios pseudo-unipolares cujos prolongamentos periféricos ligam-se aos receptores através dos respectivos nervos. Os prolongamentos centrais penetram no tronco encefálico onde terminam fazendo sinapse com outro neurônio no núcleo sensitivo principal do trigêmeo, ou no núcleo do trato espinhal, ou nos dois núcleos simultaneamente (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993).

As fibras que terminam exclusivamente no núcleo sensitivo principal levam impulsos de tato epicrítico; as que terminam no núcleo do trato espinhal levam impulsos de temperatura e dor e as que se bifurcam relacionam-se com o tato protopático e pressão (Machado e Campos<sup>12</sup> 1993, Kiernan<sup>13</sup> 2003).

A sinapse seguinte ocorre no núcleo ventral póstero-medial do tálamo, suas fibras passam pela cápsula interna e coroa radiada do córtex e terminam na parte inferior do giro pós-central na área somestésica correspondente à cabeça (Kiernan<sup>13</sup> 2003), ocorrendo a interpretação completa do estímulo.

## 2.4 Anestesia Local em Odontologia

A anestesia local é definida como a perda de sensação ou sensibilidade de uma área circunscrita do corpo, de maneira reversível e sem a perda de consciência (Strichartz<sup>41</sup> 1976). Para tanto, lança-se mão dos anestésicos locais, que são fármacos bloqueadores dos canais de sódio controlados por voltagem e que inibem a geração do potencial de ação de maneira reversível (Rang et al.<sup>24</sup> 2012).

As moléculas de anestésico local consistem de uma parte aromática unida a um grupamento amida ou éster associada a uma cadeia lateral básica (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006). Na

atualidade, os fármacos com grupo éster deixaram de ser utilizados, pois as amidas são mais estáveis e apresentam meia vida plasmática mais longa (Rang et al.<sup>24</sup> 2012).

Os anestésicos locais possuem uma porção hidrofílica e uma porção lipofílica (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006). São bases fracas, quase completamente ionizadas em pH fisiológico por possuir pKa entre 7,6 e 8,1 (Haas<sup>42</sup> 2002). Essa característica está relacionada a capacidade de penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio (Rang et al.<sup>24</sup> 2012).

#### 2.4.1 Mecanismo de ação dos anestésicos locais

Os anestésicos locais bloqueiam o início e a propagação dos potenciais de ação por impedirem o aumento de condutância voltagem-dependente (Hille<sup>43</sup> 2001). Inicialmente, ao ser administrada, a solução do anestésico local está na forma molecular ou base sem carga e na forma ionizada ou catiônica com carga. Em ambas as situações, há um equilíbrio de acordo com o pH e pKa da solução (Malamed<sup>44</sup> 2005).

A teoria mais aceita atualmente do mecanismo de ação (Figura 1) consiste em que, no tecido, as bases atravessam a bainha do nervo e atingem o axoplasma (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006). Em pH fisiológico as bases dissociam-se e ocorre um novo equilíbrio entre a forma catiônica e sem carga. A porção ionizada do interior do axoplasma irá ligar-se no canal de sódio, deslocando os íons cálcio do sítio receptor dos canais de sódio. A molécula ionizada do anestésico local liga-se a esse sítio receptor bloqueando assim o canal de sódio (Malamed<sup>16</sup> 2014), sem distinguir o subtipo de canal (Lai et al.<sup>45</sup> 2004) fechando o poro transmembrana e interagindo com resíduos de vários aminoácidos do domínio helicoidal transmembrana S6 da proteína do canal (Ragsdale et al.<sup>46</sup> 1994).

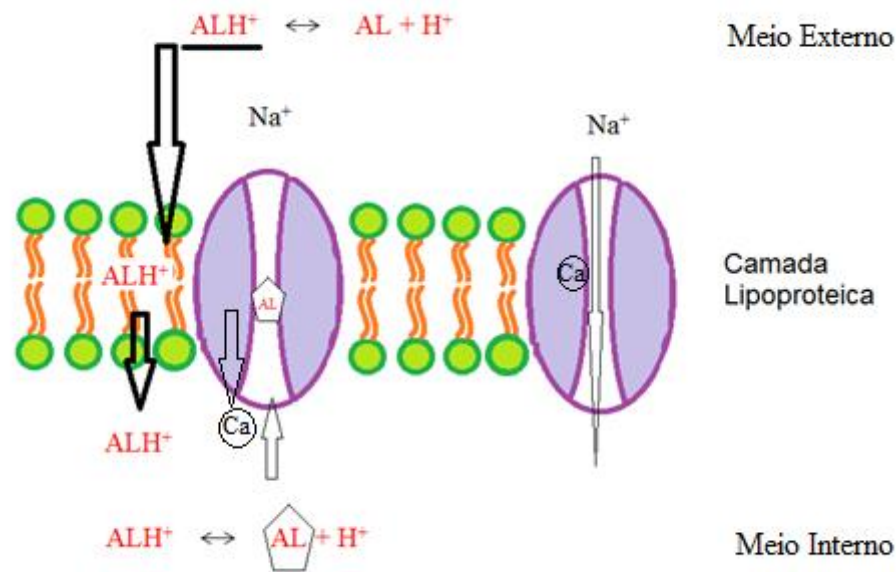


Figura 1: Mecanismo de ação de anestésicos locais

Fonte: o autor

Neste momento, ocorre uma diminuição na condutância do sódio levando a depressão da taxa de despolarização elétrica, de forma que o nível de potencial limiar não é atingido e não se desenvolve o potencial de ação, ou seja, bloqueio de condução (Vandermeulen<sup>47</sup> 1999). Esse processo ocorre até que o anestésico local seja totalmente difundido pelos nervos, vasos sanguíneos e tecidos. A porção do anestésico local externa ao nervo entra em novo equilíbrio assim como na parte interna, diferenciando-se pela porção da molécula, pois no interior está a porção sem carga que se reequilibra e no exterior a porção com carga que também se reequilibra (Malamed<sup>16</sup> 2014).

Os fatores relacionados com a cinética do anestésico local são determinantes para a indução, a difusão e a duração da anestesia (Ramacciato<sup>48</sup> 2004). Após depositada no tecido a solução se difunde em todas as direções. Uma parte do anestésico local é absorvido por tecidos não neurais, outra parte é diluída pelo líquido intersticial, uma parte é removida pelos vasos sanguíneos e linfáticos e uma parte se difunde para o nervo, até que atinja um equilíbrio intra e extra neural (Malamed<sup>16</sup> 2014).

A estrutura de um nervo periférico contém axônios protegidos, sustentados e nutridos por várias camadas de tecido fibroso e elástico. Em toda extensão do nervo acompanham vasos sanguíneos e canais linfáticos (Malamed<sup>44</sup> 2005).



O perilema de um nervo confere a principal barreira à difusão. Ele é parte do perineuro que cobre os fascículos, que são a união das fibras nervosas (Malamed<sup>44</sup> 2005). A difusão depende principalmente do gradiente de concentração da solução anestésica que quanto maior, mais rápida será a difusão e início de ação (Neidle et al.<sup>49</sup> 2000).

A constante de dissociação (pKa) influencia diretamente o início de ação, quanto mais baixo o pKa, mais rápido o início da anestesia (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006).

A lipossolubilidade influencia na potência do anestésico, quanto melhor o grau de solubilidade nos lipídeos mais facilidade o anestésico tem de atravessar a membrana do nervo, respeitando sua estrutura e outras características, será maior a potência do anestésico (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006).

A membrana do nervo também é constituída de proteína, portanto o grau de ligação proteica influencia na duração da anestesia, se a força de ligação proteica de um anestésico for maior que de outro anestésico, mais duradoura será o efeito do anestésico de maior potencial de ligação proteica (Malamed<sup>44</sup> 2005).

Os anestésicos com maior capacidade vasodilatadora possuem menor duração, pois o anestésico é absorvido mais rapidamente (Malamed<sup>16</sup> 2014). Todos anestésicos tem ação vasodilatadora direta (Becker e Reed<sup>2</sup> 2006), que aumenta a taxa em que são absorvidos para a circulação sistêmica, aumentando sua toxicidade em potencial e reduzindo sua ação como anestésico local (Rang et al.<sup>24</sup> 2012).

#### 2.4.2 Mepivacaína

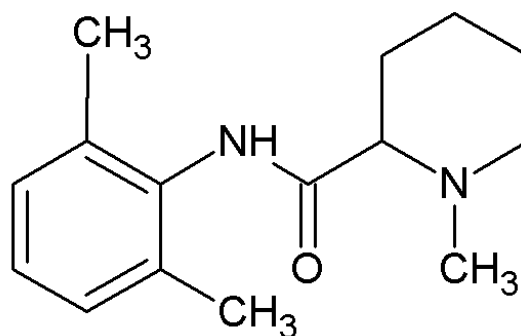


Figura 2: Estrutura molecular da mepivacaína

O cloridrato de 1-metil 2',6'-pipecoloxilidida (Figura 2) é um anestésico local do tipo amida, suas características físico-químicas estão descritas na tabela 1.

Existem controvérsias na literatura com relação às características clínicas da mepivacaína, pois há relatos de a mepivacaína possuir inicialmente uma ação vasoconstritora e posteriormente vasodilatadora, também é menos lipossolúvel que anestésicos como ropivacaína e levobupivacaina (Ok et al.<sup>50</sup> 2011). Para Dantas (2008), apesar da discreta ação vasodilatadora, a mepivacaína sem vasoconstritor possui um efeito de 20 a 40 minutos, em comparação a lidocaína que apresenta um efeito de apenas 5 minutos na apresentação sem vasoconstritor na anestesia pulpar (Dantas et al.<sup>51</sup> 2008). Ela é relatada como tendo uma menor duração da anestesia dos tecidos moles, tornando-se potencialmente útil em odontopediatria em que as crianças comumente mastigam os lábios após procedimentos odontológicos (Said Yekta-Michael et al.<sup>52</sup> 2015). No entanto, uma investigação sugere que, embora as durações pulpares de mepivacaína são mais curtos em comparação à lidocaína a 2% com epinefrina, a duração da anestesia dos tecidos moles para mepivacaína e lidocaína com epinefrina são quase idênticas (Colombini et al.<sup>7</sup> 2006).

Estas controvérsias reforçam a necessidade de uma elucidação do comportamento clínico da mepivacaína, minimizando fatores que possam influenciar os resultados de forma negativa por vieses.

#### 2.4.3 Articaína

O cloridrato de 3-N-propilamino-propionilamino-2 carbometoxi-4-metil-tiofeno é um anestésico local do tipo amida, com grupo éster. A estrutura molecular da articaína é única, possui um anel de tiofeno (contendo enxofre) e uma cadeia lateral de éster (Bortoluzzi et al.<sup>53</sup> 2009) (Figura 3). O anel tiofeno e a cadeia éster conferem à articaína maior lipossolubilidade, aumentando sua capacidade de difusão nos tecidos em comparação aos outros anestésicos que possuem um anel benzênico e apenas amidas (Senes et al.<sup>54</sup> 2015). A articaína também é menos tóxica, pois a cadeia lateral éster permite com que o fármaco seja inativado pelas esterases plasmáticas, conferindo a articaína um tempo de meia vida de 20 a 40 minutos em contraste a 90 minutos de lidocaína e outros anestésicos (Giovannitti et al.<sup>55</sup> 2013), a menor toxicidade foi confirmada em estudos *in vitro* em que a articaína demonstrou

ser o anestésico local com a mais baixa neurotoxicidade em comparação com todos os outros anestésicos locais, comprovando sua segurança (Malet et al.<sup>56</sup> 2015).

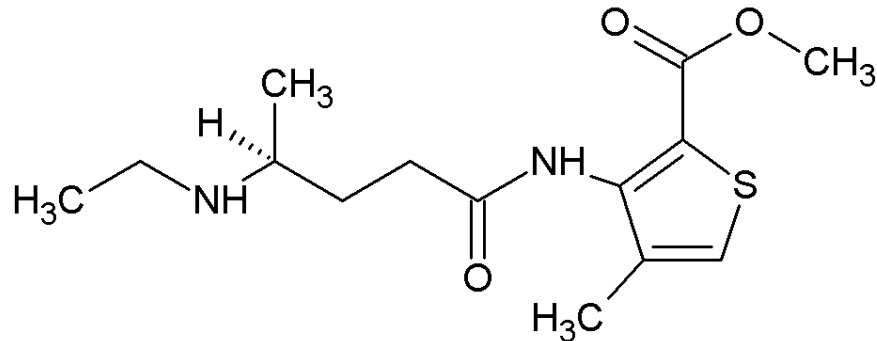


Figura 3: Estrutura molecular da articaína

Fonte: o autor

Tabela 1: Propriedades físico químicas dos anestésicos Articaína e Mepivacaína

Propriedade físico-química	Articaína	Mepivacaína
Classificação química	Amino-éster	Amina
pKa	7,8	7,9
pH com vasoconstritor	3,5 a 4,0	4,0
Tempo de latência (min)	2 a 3	3 a 5
Potência (anestésicos de referência)	1,5 x lidocaína 1,9 x procaína	2 x lidocaína 2 x procaína
Toxicidade (anestésicos de referência)	Semelhante a lidocaína e procaína	2 x lidocaína 2 x procaína
Metabolismo	Plasma e fígado	Fígado
Excreção	Rim	Rim
Classificação de duração	Intermediária	Intermediária
Lipossolubilidade	17	1
Ligação proteica	95	75
Dose máxima (mg/kg)	7	6,6
Dose máxima (mg)	500	400

Adaptação (Claffey et al.<sup>3</sup> 2004, Malamed<sup>16</sup> 2014, Bortoluzzi et al.<sup>53</sup> 2009)

#### 2.4.4 Vasoconstritores

Os anestésicos locais com vasoconstritores são amplamente utilizados (Jeske e Blanton<sup>57</sup> 2006), pois proporcionam uma isquemia local estendendo a ação, a duração e reduzindo a toxicidade (Daublander et al.<sup>58</sup> 2012, Davenport et al.<sup>59</sup> 1990). Agem na

constrição dos vasos sanguíneos, diminuindo o fluxo sanguíneo para o local de administração da droga e reduzindo os níveis sanguíneos do anestésico local, de forma que ele é absorvido mais lentamente. Dessa forma, diminui o potencial de toxicidade sistêmica do anestésico local, assim como proporciona maior absorção pelo nervo, levando a uma maior duração em alguns casos da anestesia.

Os vasos sanguíneos possuem receptores adrenérgicos, que são glicoproteínas que se localizam na superfície das células endoteliais e que após o estímulo irão produzir um efeito de vasoconstrição ou vasodilatação (Ostini et al.<sup>60</sup> 1998). Os receptores alfa e beta possuem dois subtipos cada um (1 e 2). Os receptores alfa 1 localizam-se na parede de vasos periféricos e de mucosa predominantemente, quando estimulados realizam vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Os alfa 2 localizam-se nos vasos sanguíneos realizando vasoconstrição e aumento da pressão arterial, também localizam-se no miocárdio. Os receptores beta produzem efeitos de vasodilatação, quando estimulados, e localizam-se no miocárdio (beta 1) causando aumento da contratilidade cardíaca, frequência e velocidade de condução. Também nos músculos e vasos sanguíneos (beta 2) realizam a vasodilatação (Ostini et al.<sup>60</sup> 1998). Os vasoconstritores ativam esses receptores e a resposta do vaso será segundo esta ativação, pois os agentes vasoconstritores podem agir em todos os receptores (Malamed<sup>44</sup> 2005).

#### 2.4.4.1 Adrenalina ou Epinefrina

A adrenalina (Figura 4) é uma amina simpatomimética ou adrenérgica, do grupo das catecolaminas, com alta potência. Age nos receptores alfa 1, alfa 2, beta 1 e beta 2, com predominância nos receptores beta 2 (Dantas et al.<sup>51</sup> 2008).

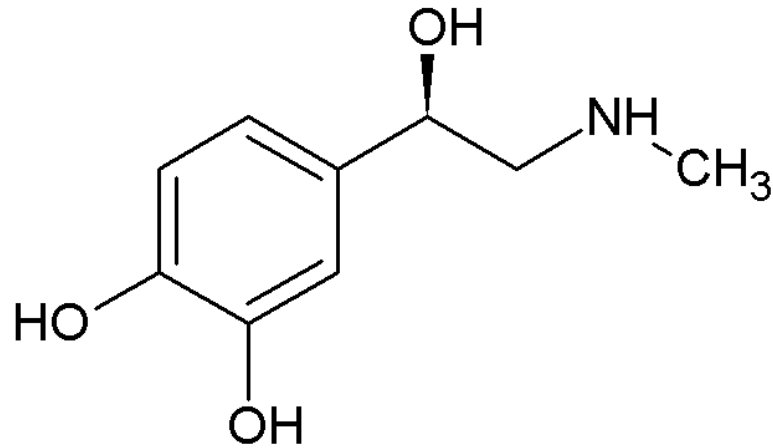


Figura 4: Estrutura molecular da adrenalina

Fonte: o autor

Quando aplicada no tecido epitelial ou mucoso, a adrenalina promove vasoconstrição, pois, os vasos sanguíneos que os nutrem possuem basicamente receptor alfa. Esses tecidos também possuem, em menor quantidade, o receptor beta, portanto ao final da ação, geralmente após a vasoconstrição, haverá vasodilatação por efeito nesses receptores. Quando aplicada no tecido muscular esquelético ela promove dilatação, pois os receptores beta 2 desses vasos sanguíneos são predominantes (Malamed<sup>16</sup> 2014).

Em Odontologia, a adrenalina é utilizada em associação com diferentes anestésicos locais em concentrações de 1: 50 000, 1: 80 000, 1: 100 000, 1: 200 000 e 1: 300 000 (Malamed<sup>44</sup> 2005). Possui a função de diminuir a absorção da solução anestésica para o sistema cardiovascular principalmente e para todos os outros sistemas, aumenta a profundidade e duração da anestesia local (Dantas et al.<sup>51</sup> 2008).

A adrenalina pode também ser utilizada para promover hemostasia no momento cirúrgico minimizando a hemorragia (Niwa et al.<sup>61</sup> 2000). Doses máximas de adrenalina para pacientes normais devem ser respeitadas, sendo indicado 0,2 mg de adrenalina por sessão. Em pacientes com doença cardiovascular classificados como ASA III ou mais e todos os pacientes classificados como ASA IV, é indicado no máximo 0,04 mg de adrenalina por sessão (Malamed<sup>16</sup> 2014).

## 2.5 Estudos anteriores

Com relação às pesquisas existentes que comparam estes fármacos, há diferentes estudos que envolvem a comparação de ME e AR. Colombini e colaboradores (2006) realizaram um estudo duplo-cego, cruzado comparativo da dor pós-operatória para exodontia de terceiros molares inferiores após a anestesia local com ME e AR, em uma amostra de 20 pacientes que necessitavam deste procedimento. As cirurgias foram realizadas por um mesmo profissional, os pacientes permaneceram na clínica até após 1 hora do término do procedimento e foram avaliados os seguintes critérios: O volume total de anestésico utilizado durante a cirurgia; o início da ação do anestésico, tempo cirúrgico, duração da anestesia pós-operatória; duração da analgesia pós-operatória, reações adversas durante a cirurgia e durante a primeira hora de pós-operatório; abertura bucal; avaliação subjetiva da dor com o auxílio de escala visual analógica (VAS); quantidade total de resgate analgésico durante o período pós-operatório e alterações em parâmetros hemodinâmicos (Colombini et al.<sup>7</sup> 2006).

Odabas et al (2012) comparam articaína 4% e mepivacaína 3% em 50 crianças, de 7 a 13 anos, submetidas a exodontia de dentes decíduos em um estudo duplo-cego, de boca dividida e randomizado. Eles avaliaram a reação à dor durante a injeção de anestésico local com a escala de dor Wong-Baker FACES e a duração da dormência em tecido mole de responsabilidade dos pais que pediram para as crianças gravarem o momento em que a sensação de dormência desapareceu (Odabas et al.<sup>10</sup> 2012).

Há também um estudo que analisa a analgesia pulpar de seis formulações incluindo AR e ME. Os autores realizaram um estudo clínico randomizado, duplo-cego para avaliar a anestesia pulpar alcançada após a infiltração mandibular dos anestésicos locais em 18 pacientes. Os investigadores administraram 0,9 mL de anestésico na dobra vestibular adjacente à raiz distal do primeiro molar inferior e determinaram a eficácia anestésica em um período de 20 minutos, medindo mudanças no limiar sensorial com teste de estimulação pulpar elétrico (Abdulwahab et al.<sup>8</sup> 2009).

Outro estudo analítico, do tipo ensaio clínico randomizado, prospectivo, quantitativo, comparativo, descritivo, duplo-cego, de amostras pareadas, analisa a eficácia da anestesia infiltrativa palatina com ME e AR. Os pesquisadores realizaram 100 cirurgias, em

50 pacientes com necessidade de extração de terceiros molares superiores bilaterais. A solução anestésica utilizada foi diferente de um lado para o outro no mesmo paciente, em períodos de tempo distintos, e avaliaram a efetividade da anestesia palatina através da anestesia do sulco vestibular, dos anestésicos mepivacaína a 2% com 1:100.000 de adrenalina e articaína a 4% com 1:100.000 de adrenalina. Os pacientes se submeteram ao teste de sensibilidade dolorosa pós-anestesia através de um exame clínico transoperatório com uma sonda exploradora, para os períodos nos tempos de 30 segundos, 1 min, 1,5 min, 2 min, 2,5 min e 3 min, o tempo superior a 3 min foi considerado sem efeito, sendo os pacientes anestesiados na região palatina (Lima et al.<sup>6</sup> 2010).

Para comparar a eficácia da lidocaína 2% e 4%, mepivacaína 3% e articaína 2% e 4% foi desenvolvida uma pesquisa em modelo animal em que se avaliou a depressão da amplitude do potencial de ação das fibras nervosas sensoriais, do nervo sural em ratos. Após a aplicação de uma solução anestésica, a estimulação do nervo foi realizada por um estímulo elétrico supra máximo, e o potencial de ação era observado (Potocnik et al.<sup>62</sup> 2006).

Uma comparação dos anestésicos articaína 4%, lidocaína 2% e mepivacaína 2%, todos associados à epinefrina 1:100.000 na pulpite irreversível em molares mandibulares foi realizada com 66 pacientes. Foram avaliados o sinal subjetivo de anestesia do lábio por indagação ao paciente, a presença de anestesia pulpar por meio do aparelho estimulador pulpar elétrico e a ausência de dor por escala analógica verbal, todos durante uma pulpectomia (Allegretti<sup>63</sup> 2012)

Crianças de 4 a 12 anos que necessitavam de pulpotomias, restaurações e extrações nos dois quadrantes inferiores, participaram de um estudo duplo-cego, comparativo da ME e AR. Os pacientes foram anestesiados e avaliados por alunos de um curso de pós-graduação em odontopediatria. Foi utilizada a técnica anestésica regional inferior e para avaliar a dor que sentia durante o tratamento e quanto o paciente estava anestesiado, foi utilizada a escala visual de Wong-Baker de dor (Cantú Villarreal<sup>11</sup> 2013).

Não há estudo comparando AR e ME sem trauma cirúrgico, analisando apenas o efeito de ambos anestésicos, com grande controle de vieses. Para a utilização mais segura dos anestésicos locais é preciso conhecer os efeitos sobre o tecido e as implicações destes, sem a interferência de alterações fisiológicas ou mecânicas que podem incorrer em conclusões contrárias a realidade do uso de um anestésico local com vasoconstritor. Para a prática clínica de cirurgiões-dentistas, o erro na escolha do anestésico local pode acarretar em prejuízos

durante os procedimentos, com relação ao efeito e ao tempo de analgesia, e pode causar maior estresse ao paciente, tornando a experiência odontológica mais traumática. Ainda, não se pode deixar de considerar as indicações e contra indicações inerentes as condições clínicas individuais de cada paciente.



### 3. Proposição

#### 3.1 Geral

Comparar a eficácia clínica da anestesia local em tecido mole com mepivacaína e articaína com vasoconstritor em pacientes adultos.

#### 3.2 Específicos

Após a anestesia local do lábio inferior com os diferentes fármacos, buscou-se:

- Verificar a dor induzida pela injeção anestésica;
- Verificar o fluxo sanguíneo na região anestesiada;
- Verificar a extensão da anestesia;
- Verificar o efeito vascular periférico local das drogas testadas;
- Verificar o grau de sensibilidade relacionada às fibras nervosas tipo A-delta, C, A-beta e A-alpha;
- Verificar o efeito residual anestésico;
- Verificar o tempo total de anestesia;
- Comparar o efeito entre os anestésicos.

## 4. Material e Métodos

### 4.1. Comitê de Ética

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e obteve parecer favorável número 745.219 em 31 de julho de 2014 (Anexo 1).

### 4.2. Desenho do estudo

Este é um estudo experimental, tipo ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo-cego, não controlado por placebo.

### 4.3. Seleção de voluntários

Foram convidados a participar da pesquisa 100 voluntários, e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir, 72 voluntários foram selecionados a pesquisa. Este número foi definido de acordo com o cálculo amostral realizado no programa Bioestat, utilizando-se a média das diferenças dos 10 primeiros resultados (Kotrlík e Higgins<sup>64</sup> 2001), com poder de 80% e  $\alpha$  de 95%, com resultado do n amostral de 73.

Os critérios de inclusão de pacientes foram: ausência de comprometimento ou doença sistêmica (ASA I); paciente não estar fazendo uso de medicações analgésicas, antiinflamatórias, sedativos, tranquilizantes ou outras drogas de atuação sobre o sistema nervoso central; sem histórico de acidentes alérgicos; com história prévia de uso de anestésicos locais.

Os pacientes foram excluídos da amostra caso apresentassem: infecção ou processo inflamatório no local de aplicação da anestesia; doenças sistêmicas; histórico de hipersensibilidade as drogas testadas (AR ou ME) ou qualquer componente das soluções anestésicas; história de hipersensibilidade à medicamento ou alimentos. Também foram excluídas pacientes gestantes ou que não concordaram com sua participação na pesquisa, deixando de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

Os voluntários selecionados foram questionados sobre seus dados de identificação pessoal (nome, telefone, data de nascimento, idade, gênero) e dados relevantes para a pesquisa (IMC, atividade física, uso de anticoncepcional, dia do ciclo menstrual, doenças sistêmicas, uso de tabaco, dimensões labiais) e as informações foram registradas em uma ficha de cadastro (APÊNDICE B).

Os pacientes foram randomizados de forma cega por lançamento de dados. Convencionou-se que resultados pares seriam designados para o Grupo 1 e receberiam o anestésico 1 e voluntários com resultados ímpares constituiriam o Grupo 2 e seriam anestesiados com o anestésico 2. A identificação dos anestésicos 1 e 2 era conhecida apenas por um pesquisador auxiliar (acadêmico de iniciação científica), responsável pelo cegamento do estudo. Após conclusão de todos os testes componentes da pesquisa, cumpriu-se um período de 7 dias de wash-out e procedeu-se o cruzamento. Desta forma, numa segunda etapa, os pacientes do Grupo 1 receberam anestesia com o anestésico 2 e os pacientes do Grupo 2 com o anestésico 1 (Figura 5). Em ambas as fases, tanto o operador quanto o paciente encontravam-se cegos em relação à solução anestésica que estava sendo testada.

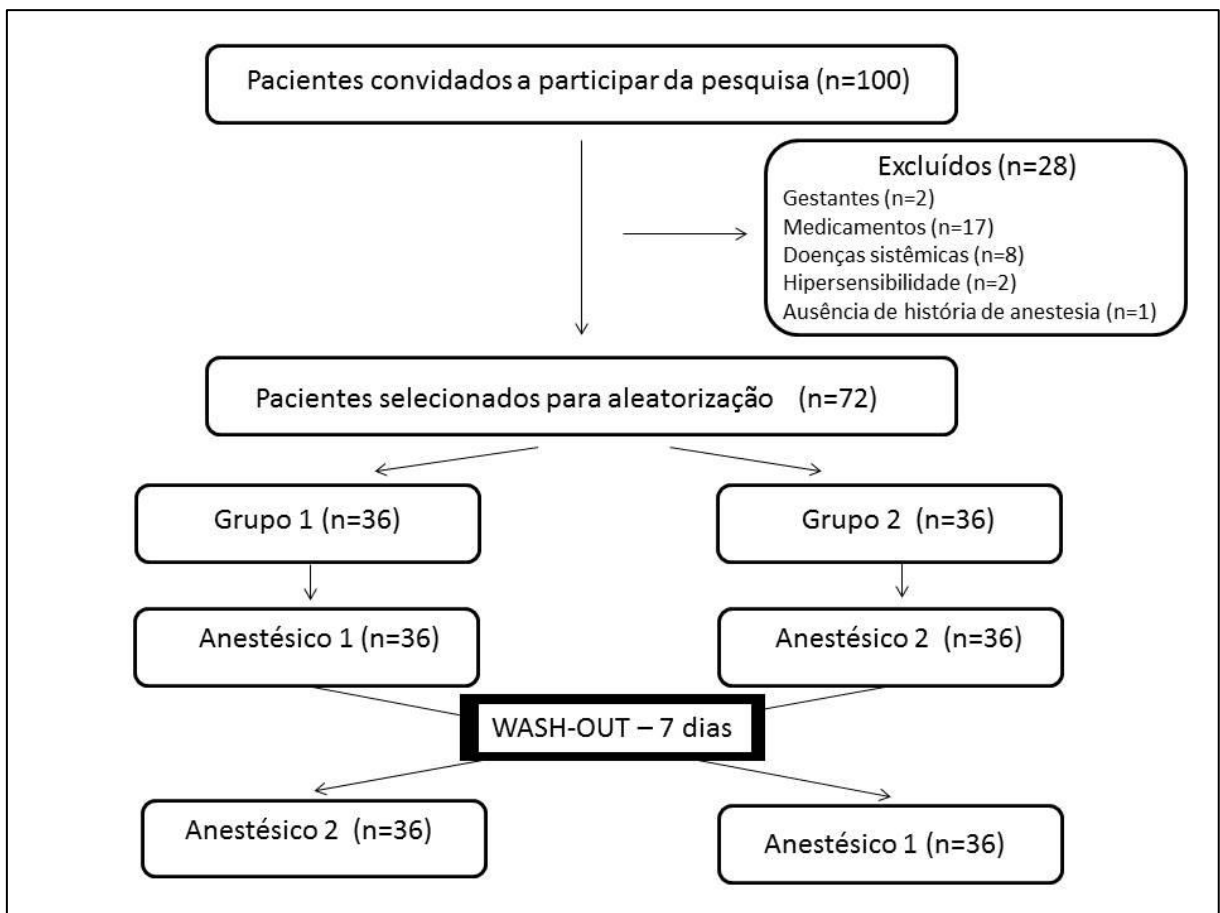


Figura 5: Diagrama representativo do estudo.

#### 4.4 Cegamento

Para que se efetivasse o cegamento das soluções anestésicas, em sala separada o pesquisador auxiliar realizou um sorteio, que definiu o anestésico 1 como sendo a mepivacaína e a articaína como anestésico 2.

Duas caixas plásticas com tampa foram identificadas com os números 1 e 2 para armazenamento dos tubetes anestésicos, de acordo com o resultado do sorteio. De cada tubete foi retirado o rótulo e uma fita adesiva na cor verde foi aplicada na parte superior e inferior de maneira a não identificar o anestésico pela cor do embolo e da porção metálica.

Após a aplicação da fita, o anestésico foi depositado na caixa correspondente ao seu código e as caixas com os anestésicos ficaram disponíveis no local do experimento seguindo as orientações do fabricante para correto armazenamento.

#### 4.5 Preparo do lábio inferior

Foi recomendado aos voluntários não utilizarem cosméticos no lábio anteriormente ao experimento. Não foi utilizado anestésico tópico, ou qualquer outro produto sobre o lábio para não interferir no tecido ou na sensação anestésica.

#### 4.6. Sequência de procedimentos

Todas as etapas clínicas da pesquisa foram realizadas no consultório odontológico do Laboratório de Histologia e Cultura Celular da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Este ambiente foi selecionado por se tratar de um local calmo, com pouca circulação de pessoas, o que proporcionou privacidade e tranquilidade ao voluntário durante o experimento. Previamente a injeção do anestésico, os sujeitos foram submetidos a uma sequência de testes que consistiam em estímulos e medidas a fim de conscientizar o voluntário e verificar a sua sensibilidade normal antes da anestesia (condições baseline), qualificando a sensibilidade normal em 10, se considerar uma escala visual analógica de 0 a 10. Todos estes testes foram realizados antes e após a injeção do anestésico e foram baseados no QST (teste sensorial quantitativo) (Porporatti et al.<sup>65</sup> 2015) com adaptações.

Com o paciente vendado, os testes foram em sequência: teste de fluxo sanguíneo, pressão definida 98,1 mN, pressão cega, pressão aguda, calor, frio, toque com algodão, toque

direcional com algodão, batidas com algodão, dois pontos discriminantes (Porporatti et al.<sup>65</sup> 2015, Cornelissen et al.<sup>66</sup>, Ahmad et al.<sup>67</sup>). Depois da anestesia, foram realizados todos os testes já mencionados mais o de difusibilidade.

Foi realizada a anestesia computadorizada na região mediana do vermelhão do lábio inferior. A hora do término do procedimento, anunciada pelo equipamento para anestesia computadorizada, foi anotada segundo o relógio do voluntário, que também foi questionado quanto à dor à anestesia (percepção individual numa escala de 0 a 10).

Após anestesia local, as avaliações recomeçaram com a mesma sequência de testes após 3, 10, 20, 30 minutos. Todos os dados obtidos foram registrados no instrumento de pesquisa 1 (APÊNDICE C).

Ao final de 30 minutos, o voluntário recebeu o instrumento de pesquisa 2 (APÊNDICE D) para auto-registro da recuperação da anestesia em 30, 40, 50 e 60 minutos e a hora final (momento em que o efeito anestésico não era mais sentido). Os voluntários foram instruídos a preencher um questionário (escala visual analógica - VAS), qualificando de 0 a 10 o quanto os mesmos sentiam-se recuperados da anestesia. Este instrumento era devolvido para a equipe de pesquisadores. Após um intervalo de 7 dias (wash-out), onde o voluntário não recebeu nenhum outro tipo de anestesia ou medicação, o paciente retornava ao consultório para a segunda fase da pesquisa, com o cruzamento dos grupos e a realização da mesma sequência de procedimentos, porém com outro anestésico.

#### 4.7 Anestésicos

Os anestésicos utilizados e sua composição química estão descritos na Tabela 2, selecionados pela disponibilidade comercial no Brasil.

Tabela 2: Descrição da composição dos anestésicos

Anestésico	Concentração Sal anestésico	Concentração Vasoconstritor	Excipientes	Fabricante
Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000	Cloridrato de mepivacaína 20 mg/mL	Epinefrina 10 ug/mL	Cloreto de sódio, Metabissulfito de potássio, EDTA dissódico e água.	DFL
Articaína 4% com epinefrina 1:100.000	Cloridrato de articaína 40 mg/mL	Epinefrina 10 ug/mL	Metabissulfito de sódio, cloreto de sódio e água	DFL

Fonte: Bula Mepiadre® e Articaine®

#### 4.8 Anestesia

A anestesia foi realizada utilizando o equipamento MORPHEUS<sup>®</sup> (MeibachTech, São Paulo- Brasil) de anestesia computadorizada. O tubete anestésico foi posicionado no equipamento segundo as orientações do fabricante. A vazão de injeção foi de 0,1 mL/min e volume de 0,2 mL, resultando em 0,3 mL de volume total e agulha extra-curta inserida 0,5 mm no tecido, medida com régua milimetrada e cursor. Cada paciente quando anestesiado por Me2 recebeu uma dose de 6 mg de mepivacaína e 3 µg de epinefrina e quando anestesiado por Ar4 recebeu uma dose de 12 mg de articaína e 3µg de epinefrina.

Todas as injeções foram realizadas na mucosa especializada do lábio inferior no sulco labial mediano, em uma distância equivalente entre a mucosa bucal e pele (Figura 6). A aspiração foi realizada para evitar vasos sanguíneos, opção disponível conforme o equipamento MORPHEUS<sup>®</sup>.



Figura 6: Anestesia computadorizada em lábio inferior

Fonte: o autor

#### 4.9 Avaliação de alterações vasculares

O fluxo sanguíneo da região anestesiada foi monitorado por meio de laser doppler (moorVMS,LDF – Moor instruments, Axminster, Reino Unido), por permitir a avaliação de fluxo de sangue microvascular de forma não invasiva e disponibiliza o volume de sangue em movimento, intensidade de luz e temperatura, através da velocidade e concentração média das células do sangue da amostra (MoorVMS-LDF User Manual, 2009).

Para obter medidas consistentes, foi utilizada a sonda óptica, que permitiu analisar o fluxo sanguíneo dos capilares, veias e arteríolas, responsáveis pela nutrição e termoregulação do tecido.

A sonda óptica foi posicionada na região central do lábio inferior (Figura 7). Após estabilização da sonda no lábio pelo operador, não havendo deslocamento ou vibração da sonda, com recomendação ao paciente para permanecer com o lábio entreaberto para não ter interferência na vascularização do lábio superior, sem contraí-lo e manter a respiração nasal, a leitura foi realizada durante um minuto. O intervalo de 20 a 50 segundos foi selecionado para análise pelo programa, pois neste intervalo de tempo a estabilidade da sonda foi mantida de maneira mais homogênea. Média e desvio padrão do fluxo sanguíneo local em unidade de perfusão (UP) foram obtidas e valores foram registrados na ficha de pesquisa de cada voluntário (Apêndice A).



Figura 7: Avaliação da microcirculação do lábio inferior com laser Doppler

Fonte: o autor

#### 4.10. Avaliação de difusibilidade

Para verificar a extensão da anestesia, foi realizado estímulo de toque no lábio inferior com utilização de paquímetro deslocando os cursores simultaneamente para direita e esquerda partindo do ponto de anestesia (Figura 8). O voluntário sinalizava quando sentia o estímulo. A distância entre esses pontos foi medida, obtendo-se o diâmetro da área anestesiada em milímetros, pois a anestesia difunde-se em todas as direções.



Figura 8: Método de avaliação da difusibilidade

Fonte: o autor

#### 4.11. Avaliação da fibra nervosa tipo A – delta

A avaliação dos estímulos às fibras tipo A – delta foi realizada utilizando uma escala visual analógica (VAS) com escores de 0 (anestesia total ou profunda sem qualquer sensibilidade) a 10 (ausência de sensação de anestesia ou lábio inferior com sensibilidade normal) (Bortoluzzi et al.<sup>53</sup> 2009). Após questionado pelo pesquisador, o voluntário classificava a sensação experimentada em cada um dos estímulos testados. As respostas foram anotadas em ficha individual do paciente.

Esta fibra responde a estímulo térmico e de pressão aguda. Para avaliar a sensibilidade ao calor, uma ponta romba de brunidor foi aquecida a uma temperatura entre 45°C a 47°C em banho-maria com temperatura regulada (Figura 9) e encostada no lábio inferior do paciente por 4s. Para avaliar a sensibilidade ao frio outra ponta romba de brunidor foi refriada a uma temperatura de 0°C em recipiente com gelo picado (Figura 10), controlado com termômetro e encostada no lábio inferior do paciente por 4s. O estímulo de pressão aguda foi realizado com um alfinete de ponta cega, mantido em contato com o lábio inferior pelo operador por 4s (Figura 11). Os testes foram sequenciais.





Figura 9: Brunidor em banho-maria para teste de calor

Fonte: o autor



Figura 10: Brunidor em recipiente com gelo para teste de frio

Fonte: o autor



Figura 11: Método de avaliação para sensibilidade à pressão aguda

Fonte: o autor

#### 4.12. Avaliação da fibra nervosa tipo C

A avaliação da dessensibilização da fibra C incluiu verificar a pressão profunda e difusa e a temperatura. Os testes térmicos seguiram o protocolo descrito acima.

Para avaliação da pressão, foram realizados dois testes com a utilização de estesiômetro (SORRI-BAURU, Bauru, Brasil) e brunidor.

Uma pressão conhecida de 98,1mN foi aplicada no lábio inferior com o monofilamento do kit estesiômetro durante 4 s (Figura 12).

Posteriormente, uma pressão aleatória foi aplicada pelo operador, utilizando-se de um terceiro brunidor com a ponta romba (Figura 13).

Para estes testes foi utilizada a mesma escala visual analógica (VAS) de 0 a 10 e os dados anotados na ficha individual do paciente.



Figura 12: Método de avaliação para sensibilidade à pressão de 98,1 mN

Fonte: o autor



Figura 13: Método de avaliação para sensibilidade à pressão cega

Fonte: o autor

#### 4.13. Avaliação da fibra nervosa tipo A- beta

Esta fibra responde aos estímulos de toque superficial e leve, o voluntário recebeu um estímulo estático na área central do lábio inferior durante 4 s (Figura 14) e um estímulo dinâmico por três batidas leves com escova de algodão durante 4 s (Figura 15), e respondeu por meio de VAS, o quanto estava sentindo de cada estímulo.

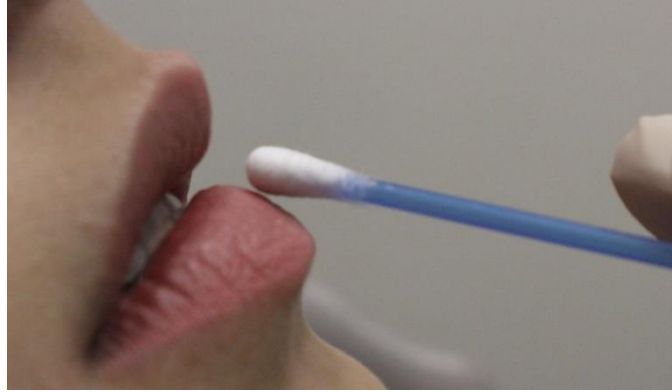


Figura 14: Método de avaliação para sensibilidade ao toque superficial e leve estático

Fonte: o autor

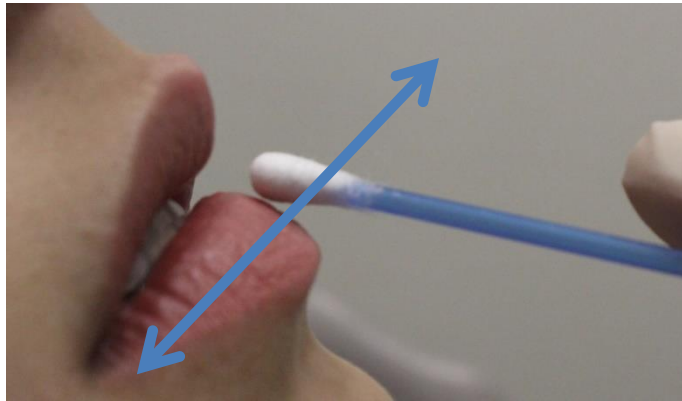


Figura 15: Método de avaliação para sensibilidade ao toque superficial e leve dinâmico

Fonte: o autor

#### 4.14. Avaliação da fibra nervosa tipo A – alfa

A fibra nervosa tipo A-alpha responde aos estímulos de propriocepção (localização e orientação). O procedimento teste consistiu em um estímulo direcional (0,5 cm para esquerda e para a direita) com escova de algodão na região anestesiada (figura 16), após o qual o voluntário informava verbalmente ao pesquisador, por meio de VAS, em quanto classificava a sensação percebida.

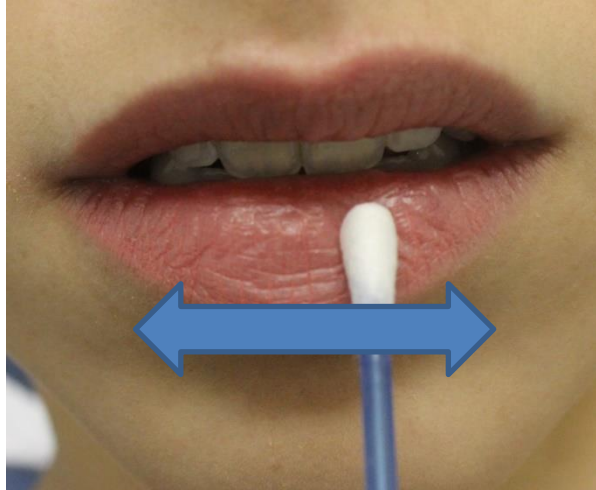


Figura 16: Método de avaliação para propriocepção

Fonte: o autor

Numa segunda etapa, o voluntário respondeu sobre a discriminação de dois pontos. Para tanto, o operador tocou o lábio inferior com um compasso de ponta seca e abertura de 1 cm. A seguir, o voluntário deveria responder segundo os escores: 0- não sente o toque e não discrimina os dois pontos, 1- sente o toque, mas não discrimina os dois pontos e 2- sente o toque e discrimina os dois pontos.

#### 4.15. Avaliação do efeito residual

Para avaliar o efeito residual do anestésico, os voluntários, ao final do experimento receberam o instrumento de pesquisa 2 (APÊNDICE D), onde o voluntário acompanhou após 30, 40, 50 e 60 minutos do momento da anestesia, a eliminação gradativa do efeito anestésico.

Para tanto, uma escala visual analógica (VAS) de 0 a 10 foi utilizada sendo: 0 totalmente anestesiado e 10 totalmente recuperado. Após esse período o voluntário deveria marcar a hora final, momento em que o voluntário não sentiu mais nenhum efeito do anestésico.

#### 4.16 Análise de dados

Para a análise de dados foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics 18.0, considerando-se para os testes um nível de significância menor ou igual a 0,05. Todos os dados foram submetidos ao teste Wilcoxon Signed Rank. A análise de correlação entre os testes realizados (dor a anestesia, microcirculação e fibras) e as informações fisiológicas (IMC, Anticoncepcional, fase do ciclo menstrual, IPAQ, sexo, idade) foi realizada pelo teste de correlação de Spearman.

## 5. Resultados

A análise do perfil dos voluntários está descrita na tabela 3. A distribuição do ciclo menstrual das mulheres que receberam anestesia de Me2 e Ar4 está descrita na tabela 4.

Tabela 3: Perfil dos voluntários

Característica	Total
Total de voluntários (n)	72
Homens (%)	30,6
Mulheres (%)	69,4
Idade (anos)	23±6,5
IMC	22,27±2,99
IPAQ-L	2,7±1,2
Fumantes (%)	2,77
Mulheres/Anticoncepcional (n)	38
Mulheres/Não Anticoncepcional (n)	12

Tabela 4: Fase do ciclo menstrual no momento da anestesia com Me2 e Ar4

Ciclo menstrual	Me2	Ar4
Fase menstrual (%)	10	14
Fase folicular (%)	22	20
Fase ovulatória (%)	14	20
Fase lútea (%)	20	18
Fase pré-menstrual (%)	14	8

### 5.1 Análise da dor induzida pela anestesia

Com relação a dor a anestesia não houve diferença entre Ar4 e Me2 (teste de Wilcoxon Signed Rank), os valores médios na escala de dor foi de 3,62 ±2,29 para Ar4 e de 3,69±2,36 para Me2 em escala de 0 a 10.

### 5.2 Análise do fluxo sanguíneo e efeito vasoconstritor dos anestésicos

A avaliação do fluxo do tecido sanguíneo através do LD comparando Me2 e Ar4 mostrou que a Me2 possui efeito vasoconstritor superior e estatisticamente significante

quando comparado á Ar4 nos tempos de 3 minutos (T3), 10 minutos (T10), 20 minutos (T20) e 30 minutos (T30). Os dados podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5: Medidas de fluxo sanguíneo por Laser Doppler e respectivas médias, porcentagem de redução de fluxo sanguíneo em diferentes tempos após a anestesia de lábio inferior com Me2 e Ar4.

Tempo	Média ± DP Me2	Média ± DP Ar4	Redução do fluxo sanguíneo (%) Me2	Redução do fluxo sanguíneo (%) Ar4	Teste de Wilcoxon Signed Rank (IC95%)
PT	371,6±144,7	393,1±134,2	--	--	--
T3	248,5±120,3	392,9±140,6	-33%	-0,05%	P< 0,001
T10	111,3±60,2	217,8±103,3	-70%	-44%	P< 0,001
T20	84,1±40,7	160,1±96,9	-77%	-59%	P< 0,001
T30	106,9±84,6	188,5±168,0	-71%	-52%	P< 0,001

A análise de correlação de Spearman demonstrou uma correlação moderada entre a anestesia e o fluxo sanguíneo, pois, após a anestesia independente do anestésico, quanto maior o fluxo sanguíneo medido pelo LD, menor é o tempo de anestesia (T3;  $p=0,03$ / T10;  $p=0,001$ / T20;  $p<0,001$ / T30;  $p<0,001$ ).

### 5.3. Análise da extensão da área anestesiada

Com relação ao diâmetro da área anestesiada entre os tempos de 3 a 20 minutos após a anestesia Ar4 e Me2 não houve diferença significativa e o diâmetro diminuiu progressivamente. Após 30 minutos de anestesia o diâmetro da área anestesiada diminuiu para ambos os anestésicos, sendo que Me2 manteve o maior diâmetro ( $8,22\pm 3,36$  mm) comparado a Ar4 ( $6,58\pm 4,49$  mm) ( $p=0,001$  teste de Wilcoxon Signed Rank). Os valores estão expressos na Tabela 6.



Tabela 6: Médias do diâmetro da área anestesiada do lábio inferior por Me2 e Ar4.

Anestésico	Diâmetro (mm) Ar4	Diâmetro (mm) Me2
T3	13,67±4,95	13,33±4,08
T10	11,66±3,73	11,66±3,78
T20*	8,88±4,28	9,42±3,27
T30**	6,58±4,49	8,22±3,36

\* não significativa: Teste Wilcoxon Signed Rank.

\*\* diferença significativa  $p=0,001$  Teste Wilcoxon Signed Rank.

#### 5.4 Análise das fibras A-delta e fibras C

##### 5.4.1 Pressão de 98,1 mN

Em resposta a pressão de 98,1 mN, em 3 minutos 68,5% (n=49) dos voluntários declararam perda total de sensibilidade para Ar4 e 62,5% (n=45) para Me2. Para ambos os anestésicos, a sensibilidade foi aumentando com o passar do tempo. Os anestésicos não apresentaram diferença significativa nas médias de sensibilidade a pressão de 98,1 mN no tempo de 3 e 10 minutos após a anestesia. Nos tempos 20 e 30 minutos, houve diferença entre os anestésicos ( $p \leq 0,001$  teste Wilcoxon Signed Rank), sendo que a Me2 apresentou melhor efeito (Gráfico 1).

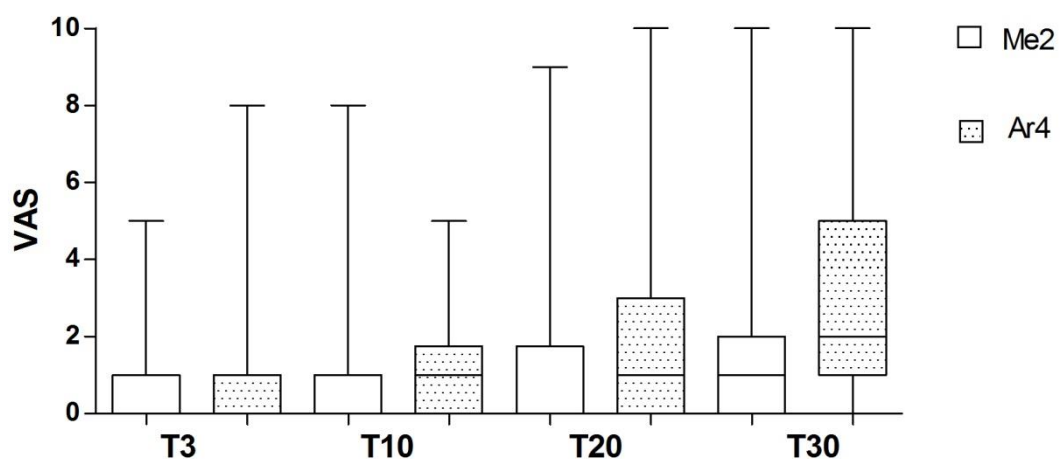


Gráfico 1: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade a pressão de 98,1 mN para Me2 e Ar4.

#### 5.4.2 Pressão profunda e cega

Após 3 minutos de anestesia 29,2% (n=21) dos voluntários declararam perda total da sensibilidade para Ar4 e 47,2% (n=34) para Me2. Para ambos anestésicos, a sensibilidade aumentou com o passar do tempo. Houve diferença significativa entre as médias de sensibilidade a pressão profunda e cega para todos os tempos (teste de Wilcoxon Signed Rank) sendo que a Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 2).

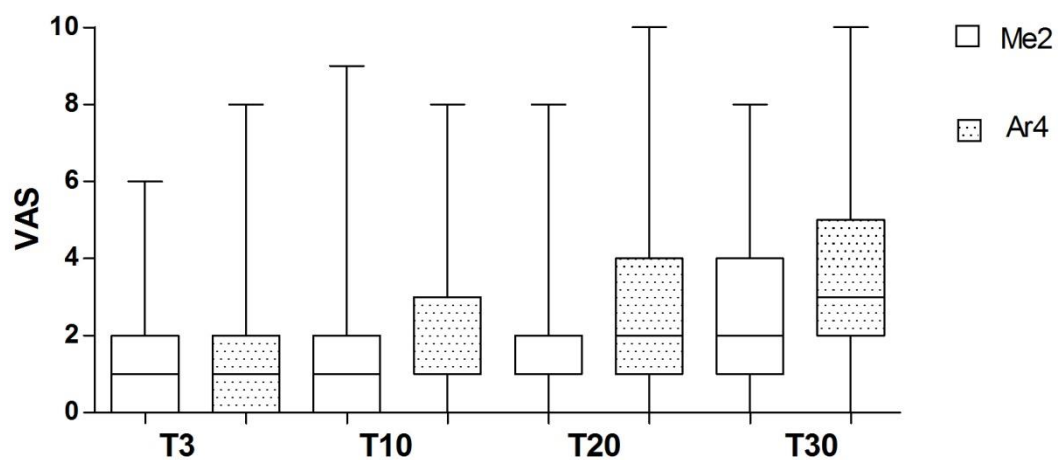


Gráfico 2: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade a pressão de profunda e cega para Me2 e Ar4.

#### 5.4.3 Pressão aguda

Ao teste de pressão aguda com alfinete de ponta cega, 56,9% (n=41) dos voluntários anestesiados com Me2 declararam perda total de sensibilidade em 3 minutos e 48,6% (n=35) quando anestesiados com Ar4. Apenas em T3 não observou-se diferença significativa entre os anestésicos, em T10 ( $p=0,021$ ), T20 e T30 ( $p<0,001$ ) (teste de Wilcoxon Signed Rank), sendo que a Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 3).

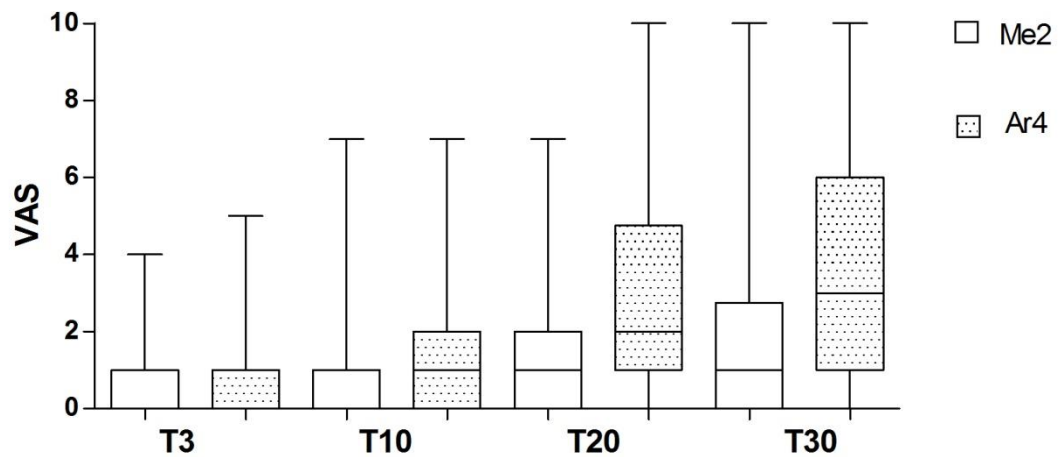


Gráfico 3: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade a pressão aguda para Me2 e Ar4.

#### 5.4.4 Calor

Houve perda total de sensibilidade em 94,4% (n=68) dos voluntários quando anestesiados por Me2, e 93,1% (n=67) com Ar4. Diferenças estatísticas entre Ar4 e Me2 foram observadas após 20 (p=0,01) e 30 (p<0,001) minutos de anestesia (teste de Wilcoxon Signed Rank), sendo que Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 4).

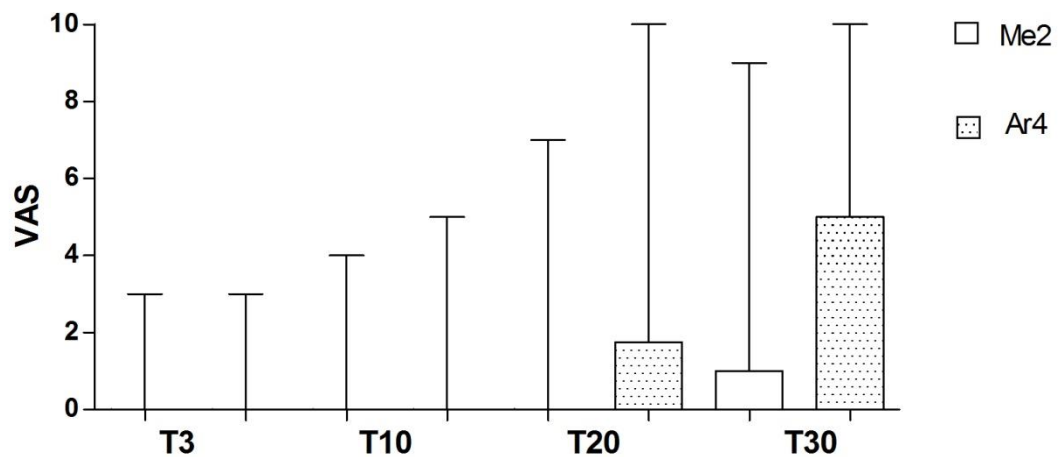


Gráfico 4: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade ao calor para Me2 e Ar4.

### 5.4.5 Frio

Em relação ao frio de 0°, 94,4% (n=68), dos voluntários relataram perda total de sensibilidade ao frio quando anestesiados por Me2 e quando anestesiados por Ar4 94,4% (n=68) perderam a sensibilidade totalmente. Diferença estatística só foi observada após 20 e 30 minutos ( $p < 0,001$  teste de Wilcoxon Signed Rank), sendo que Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 5).

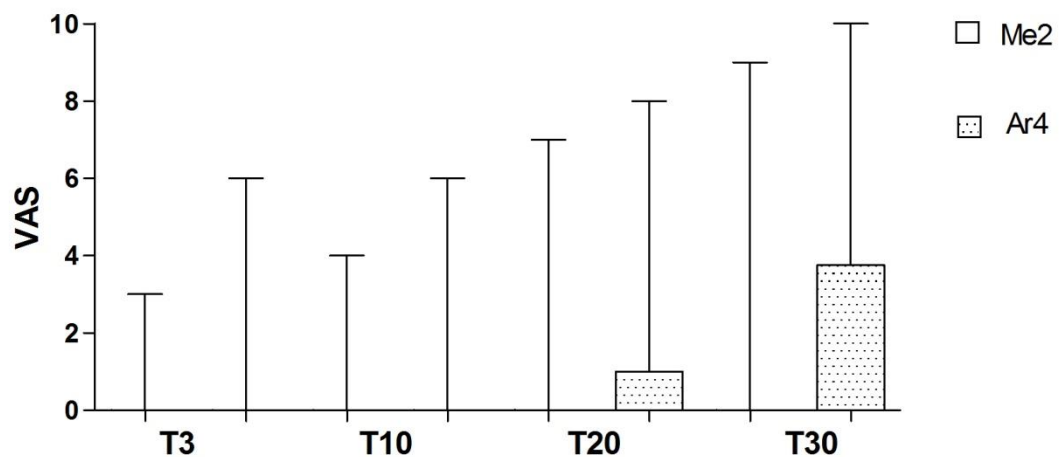


Gráfico 5: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade ao frio para Me2 e Ar4.

## 5.5 Análise das fibras A-beta

### 5.5.1 Teste com algodão estático

A perda de sensibilidade total após 3 minutos da ocorreu em 79,2% (n=57) dos pacientes anestesiados com Me2 e 80,6% (n=58) com Ar4. Diferença estatística foi observada apenas para T20 ( $p = 0,018$ ) e T30 ( $p < 0,001$ ) entre os anestésicos (teste Wilcoxon Signed Rank) sendo que Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 6).

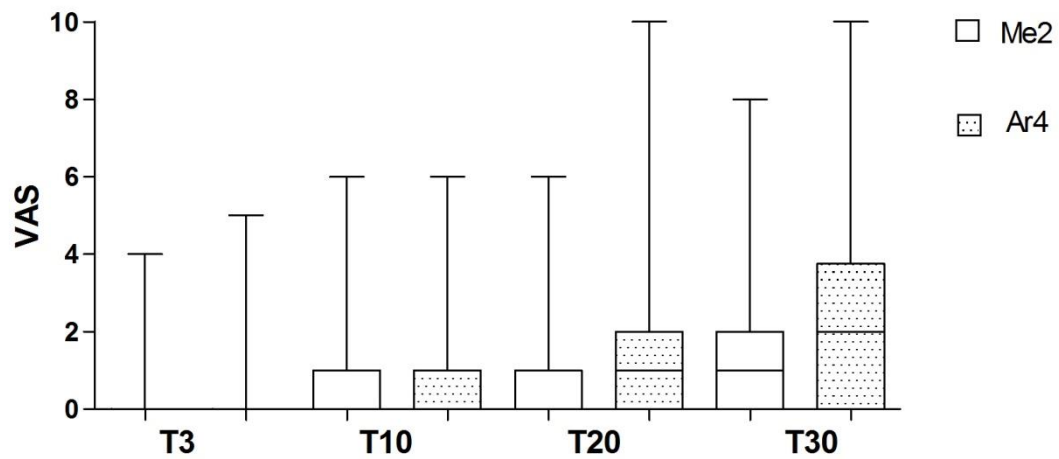


Gráfico 6: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade ao teste com algodão estático para Me2 e Ar4.

### 5.5.2 Teste dinâmico com algodão

Ao teste de toque direcional com algodão, Ar4 e Me2 apresentam diferença em T20 e T30 ( $p \leq 0,001$  teste Wilcoxon Signed Rank). A perda total de sensibilidade ocorreu em 44,4% ( $n=32$ ) dos voluntários na anestesia com Ar4 e 41,7% ( $n=30$ ) com Me2 em T3, sendo que Ar4 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 7).

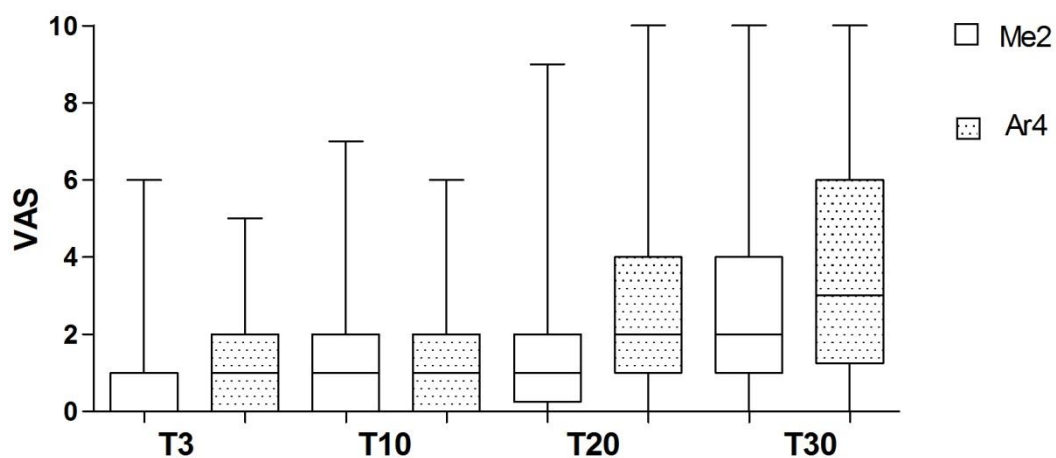


Gráfico 7: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade ao teste dinâmico com algodão para Me2 e Ar4.

### 5.5.3 Teste batidas com algodão

Não foi observada diferença entre Ar4 e Me2 em T3 e T10. Já após 20 e 30 minutos de anestesia, houve diferença entre os anestésicos ( $p < 0,001$ , teste Wilcoxon Signed Rank) sendo que Me2 demonstrou melhor efeito anestésico (Gráfico 8).

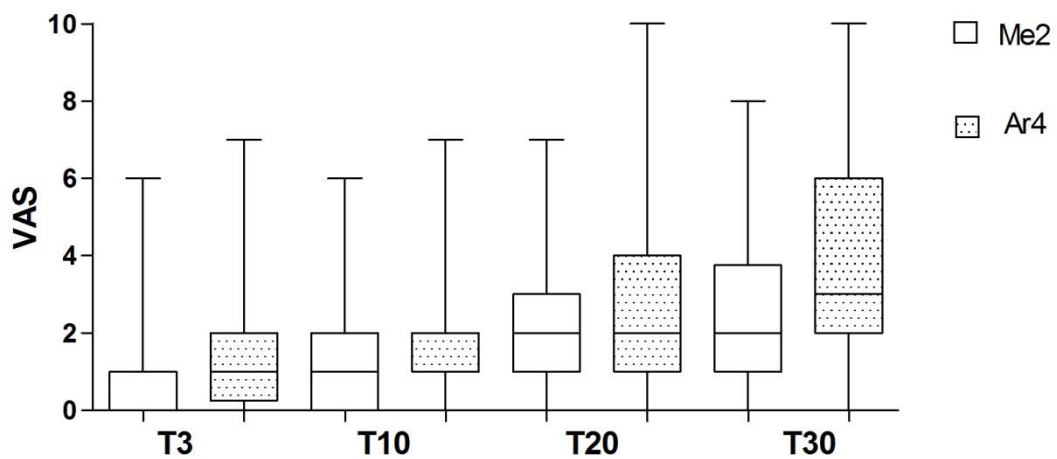


Gráfico 8: Médias (VAS) e desvio-padrão da sensibilidade ao teste de batidas com algodão para Me2 e Ar4.

## 5.6 Análise das fibras A-alpha

### 5.6.1 Dois pontos discriminantes

O teste em resposta ao estímulo epicrítico referente à fibra tipo A alpha, de dois pontos discriminantes não demonstrou diferença entre os anestésicos. Os resultados estão expressos na Tabela 7.

Tabela 7: Distribuição de voluntários em resposta ao teste epicrítico após a anestesia com Me2 e Ar4.

Tempo – Anestésico *	Não sente o toque. (%) – (n) *	Sente o toque e não discrimina os dois pontos. (%) – (n)*	Sente o toque e discrimina os dois pontos. (%) – (n)*
T3 – Me2	15,3% (n=11)	44,4% (n=32)	40,3% (n=29)
T3 – Ar4	16,7% (n=12)	37,5% (n=27)	45,8% (n=33)
T10 – Me2	11,1% (n=8)	44,4% (n=32)	40,3% (n=29)
T10 – Ar4	11,1% (n=8)	37,5% (n=27)	51,4% (n=37)
T20 – Me2	5,6% (n=4)	25% (n=18)	69,4% (n=50)
T20 – Ar4	4,2% (n=3)	30,6% (n=22)	65,3% (n=47)
T30 – Me2	1,4% (n=1)	20,8% (n=15)	77,8% (n=56)
T30 – Ar4	1,4% (n=1)	8% (n=15)	77,8% (n=56)

\*Sem diferença significativa.

### 5.7 Análise do efeito residual

A respeito do efeito residual dos anestésicos em 30, 40, 50 e 60 minutos (Gráficos 9), houve diferença entre as médias de recuperação da anestesia ( $p < 0,001$ , teste Wilcoxon Signed Rank), sendo que Me2 demonstrou melhor efeito anestésico. Com relação ao tempo total de anestesia, houve diferença entre os anestésicos ( $p = 0,001$ , teste Wilcoxon Signed Rank); Me2 apresentou maior tempo de anestesia com média de  $92,38 \pm 26,82$  minutos comparado a Ar4 que apresentou média de  $81,51 \pm 29,08$  minutos (Gráfico 10).

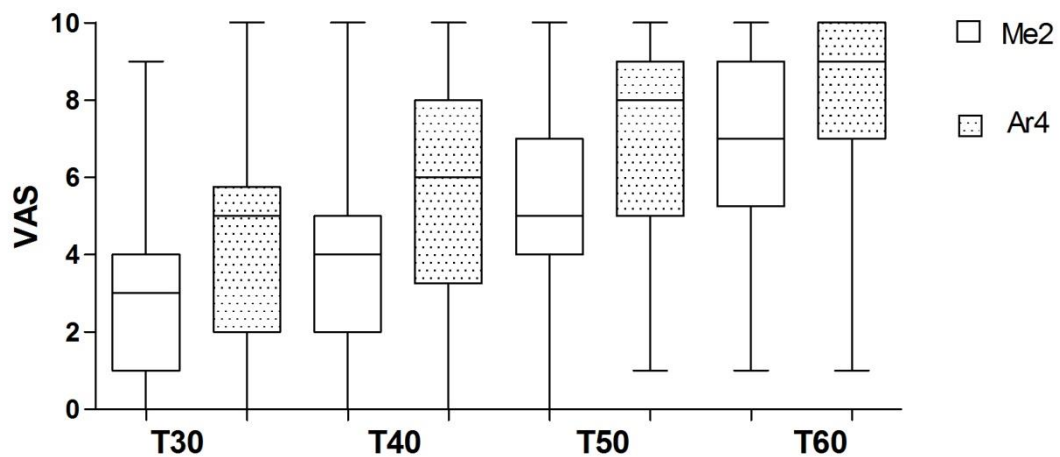


Gráfico 9: Médias (VAS) e desvio padrão da recuperação da anestesia com Me2 e Ar4.

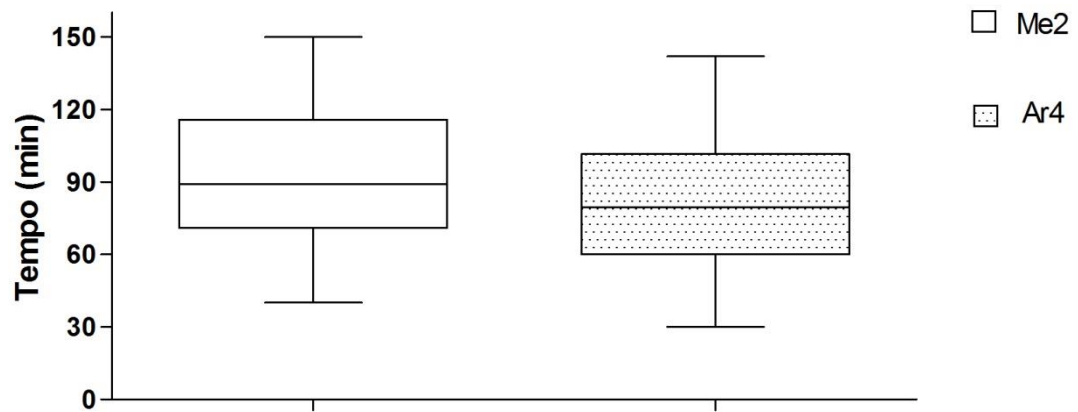


Gráfico 10: Médias (min) e desvio-padrão do tempo total do efeito da anestesia com Me2 e Ar4.

Com relação à efetividade anestésica geral, verificou-se que ambos os anestésicos Me2 e Ar4 apresentaram efeito anestésico semelhante após 3 e 10 minutos de anestesia. Contudo, após 20 e 30 minutos, a Me2 demonstrou efeito anestésico mais duradouro.



## 6. Discussão

Frente às diferentes possibilidades de anestésicos locais comercialmente disponíveis no Brasil, é fundamental que o profissional baseie sua escolha em evidências de pesquisas científicas. No presente estudo, observou-se que na maioria dos aspectos testados, a eficácia anestésica da Me2 é maior do que da Ar4. Os estudos comparativos de efeito anestésico existentes, na sua grande maioria utilizam um modelo cirúrgico operatório para determinar qual o melhor anestésico a ser utilizado. Contudo, quando existe uma alteração fisiológica local, esta pode gerar um fator de confusão na resposta do paciente referente à analgesia. O presente estudo utilizou um modelo sem trauma cirúrgico, ou seja, nenhum fator local foi alterado, como a realização de procedimento mais ou menos invasivo, pela habilidade do profissional para realização do procedimento, a ansiedade do paciente relativa ao procedimento, dor causada pelo tratamento odontológico ou doença de qualquer natureza. Esse aspecto confere menor possibilidade da inclusão de vieses nos resultados obtidos em comparação a outros estudos.

A opção de escolher o lábio para a condução dos testes se deu por dois motivos fundamentais. O lábio inferior está entre as áreas do corpo de fácil acessibilidade e com maior densidade de receptores periféricos que agem através do Sistema Lemniscal e, portanto, gera uma sensibilidade somática discriminativa, o que implica em uma acurada capacidade de identificar a qualidade (tipo), amplitude, localização e padrão do estímulo (Akal et al.<sup>40</sup> 2000) (Barlow e Bradford<sup>39</sup> 1996). O segundo é que evita a interferência de dor prévia, o trauma cirúrgico, o efeito de analgésicos, ou a condição de dor pré-existente.

A anestesia executada manteve-se uniforme para todos os pacientes, pois se utilizou de uma anestesia computadorizada para que a técnica anestésica fosse o mais homogênea possível, na utilização do método manual convencional há variação da técnica quanto à vazão, pressão e dose, causando um viés, portanto para estudos de comparação de efeito anestésico não recomendamos a técnica manual convencional.

A dor e a sensibilidade são fatores subjetivos e variam de acordo com o indivíduo, por isso o estudo é cruzado, pois o mesmo indivíduo avalia a dor e perda de sensibilidade própria na utilização de Ar4 e Me2. Utilizou-se de um wash-out de 7 dias para que o anestésico fosse eliminado totalmente, considerando sete meias vidas dos anestésicos (Baños et al.<sup>68</sup> 1998) e para que o tecido retorne a sua fisiologia e integridade normais, pois por

menor que seja a agressão causada pela anestesia, ainda assim ocorre uma resposta inflamatória, mesmo com a aplicação da anestesia em tecido saudável.

Considerando a expectativa da resposta do paciente e o efeito anestésico esperado, para que não houvesse interferência do operador e do paciente por experiências prévias e conhecimento, o estudo foi duplo-cego. O controle selecionado foi o estado normal de cada voluntário, isentando-o de uma nova anestesia que causaria dor e desconforto da expansão dos tecidos sem ser um anestésico, para tanto não se utilizou de um controle placebo.

O efeito do anestésico local não se limita ao bloqueio da dor, pois não é possível bloquear a sensibilidade dolorosa sem afetar as outras modalidades sensitivas (Rang et al.<sup>24</sup> 2012). Essas drogas bloqueiam a condução mais rapidamente de neurofibras de pequeno diâmetro do que fibras de diâmetros maiores. Como os impulsos nociceptivos são conduzidos por fibras A-delta e C, a sensação de dor é bloqueada mais rapidamente que os estímulos de toque ou pressão (Rang et al.<sup>24</sup> 2012). Sendo assim, analisar a perda de sensibilidade a diversos estímulos após a anestesia com diferentes drogas contribui para verificar a potência do anestésico local.

Yekta-Michael et al (2015) estudaram o efeito da mepivacaína e articaína ambas sem vasoconstritor sobre as fibras A-beta, A-delta e fibra C, utilizando 7 dos 13 parâmetros do QST (teste sensorial quantitativo) analisando a região de pele infra-orbital, no presente estudo o método utilizado é de baixo custo e semelhante aos parâmetros de QST (Porporatti et al.<sup>65</sup> 2015), exceto pelo estímulo elétrico (Said Yekta-Michael et al.<sup>52</sup> 2015).

A dor à anestesia foi semelhante para Me2 e Ar4, mesma conclusão obtida em um estudo comparativo de lidocaína 2%, mepivacaína 2% e articaína 4% em que não houve diferença significativa (Srisurang et al.<sup>69</sup> 2011). Outros pesquisadores (Wahl et al.<sup>70</sup> 2006) também não encontraram diferença na dor da anestesia entre articaína e mepivacaína em uma análise de 1391 indivíduos. Gazal (2015) estudou a dor causada pela injeção do anestésico induzida pela infiltração de tecido com mepivacaína 2% contra articaína 4% em bloqueio mandibular e os pacientes relataram maior dor com a mepivacaína 2% discordando deste estudo em que não houve diferença na dor causada pela anestesia (Gazal<sup>71</sup> 2015), porém não utilizaram a anestesia computadorizada. Os pacientes possuem maior desconforto com relação à anestesia do que com os procedimentos odontológicos em si como exemplo, na cirurgia de extração dentária (Bortoluzzi M.C. et al.<sup>72</sup> 2016) e raspagem periodontal (Siqueira et al.<sup>73</sup> 2006).

A Me2 e Ar4 obtiveram difusibilidades semelhantes, com diferença apenas aos 30 minutos, permanecendo a Me2 com maior extensão. Para (Srisurang et al.<sup>69</sup> 2011) a articaína

atinge uma extensão maior de anestesia em comparação a lidocaína e mepivacaína em contraste com os resultados encontrados. Porém, eles analisaram a extensão por testes em tecidos duros e moles ocasionando a discrepância de resultados.

Aos testes relativos às fibras A –alfa, A-beta, A -delta e C em âmbito geral a anestesia difere-se após 20 minutos, permanecendo a Me2 mais eficaz. Os resultados estão de acordo com o estudo de Said Yekta-Michael (2015) que ao submeter o paciente a pressão mecânica, o lado de anestesia com mepivacaína 3% sem vasoconstritor suportou maiores pressões em mN. Com relação à sensação de calor entre os 2 minutos a 128 minutos após a anestesia, também a mepivacaína 3% sem vasoconstritor demonstrou ser mais eficaz com diferença significativa. Ainda no mesmo estudo, encontraram diferença significativa entre os anestésicos para a sensação de frio, sendo a mepivacaína 3% mais eficaz do que a articaína 4% entre os 16 minutos a 100 minutos (Said Yekta-Michael et al.<sup>52</sup> 2015), corroborando com esta pesquisa.

No presente estudo, ao comparar a microcirculação da área anestesiada antes da anestesia, verificou-se que a vascularização local foi equivalente. Todavia, após 3,10, 20 e 30 minutos a microcirculação no lábio inferior foi maior na anestesia com articaína, interferindo no tempo de duração do efeito anestésico, pois quanto maior a vascularização local, mais rápida é a remoção do anestésico local (Burns et al.<sup>74</sup> 1990). A partir de 20 minutos após a anestesia, a ação do anestésico decresce devido à ação de receptores beta, que fazem uma vasodilatação no tecido, permitindo um maior fluxo sanguíneo no local, para ambos anestésicos, pois ocorreu uma vasodilatação, devido à baixa concentração do vasoconstritor, gerando um aumento do fluxo sanguíneo e uma diminuição da anestesia.

O efeito na microcirculação da mepivacaína e articaína foi verificado pela utilização do LD, as médias do LD foram aumentadas por uma maior concentração e velocidade de eritrócitos, representando uma diminuição do efeito anestésico e do vasoconstritor. O LD é um método que tem sido usado para aferir a microcirculação tecidual em diversos estudos, análises periodontais (Anisimova e Bukengol'ts<sup>75</sup> 2013), de anestésicos locais (Wiles et al.<sup>76</sup> 2010), de anestesia peribulbar (Lung et al.<sup>77</sup> 2006), anestesia com suplementação de adrenalina nas cirurgias de orelha e nariz (Hafner et al.<sup>78</sup> 2005), já foi utilizado para leitura de fluxo sanguíneo microvascular da pele em uma pesquisa sobre o efeito vasodilatador da anestesia regional com mepivacaína (Kalman et al.<sup>79</sup> 1998) entre outras análises de microcirculação (Fromy et al.<sup>80</sup> 2000, Arildsson et al.<sup>81</sup> 2000, Findl et al.<sup>82</sup> 1999). O *laser Doppler imaging* é um método que permite uma medida objetiva do fluxo sanguíneo microvascular (Yilmaz et al.<sup>83</sup> 2007), pois a fluxometria por *Laser Doppler* (FLD)

realiza uma avaliação sensível, contínua, não invasiva e em tempo real de variáveis relacionadas com a circulação (Takiwaki<sup>84</sup> 1995) este avalia o fluxo perto da superfície da pele, nas arteríolas e vênulas (Shiogai et al.<sup>85</sup> 2010). Quando se movem partículas, especialmente eritrócitos, a luz é parcialmente absorvida e refletida. Isso é convertido em sinal de fluxo de Laser Doppler, relacionado com o fluxo sanguíneo na microcirculação (Bonner e Nossal<sup>86</sup> 1981). O sinal de fluxo é a concentração e velocidade de células, utilizando o termo unidade de perfusão (Matthews e Vongsavan<sup>87</sup> 1993). Segundo Malamed (2014) a injeção de adrenalina gera uma contração tecidual vascular elevada, ativando os receptores alfas e gerando hemostasia (Malamed<sup>16</sup> 2014). Com o passar do tempo, é observado uma diminuição dos níveis teciduais gerando um aumento na vasodilatação, predominando posteriormente a ação de receptores beta. Assim, no decorrer da anestesia a taxa de vasoconstrição se eleva e após alguns minutos começa a diminuir.

A Me2 foi mais duradoura do que Ar4, o intervalo de tempo necessário para o controle da dor e a necessidade de hemostasia durante o tratamento são importantes fatores a serem considerados na seleção do anestésico local (Malamed<sup>44</sup> 2005). Os anestésicos articaína e mepivacaína com vasoconstritor são considerados de média duração (Malamed<sup>16</sup> 2014), por essa razão deveriam ser equivalentes, contudo esta classificação discorda com este estudo, pois Me2 e Ar4 apresentaram tempo de duração da anestesia diferente.

Odabas (2012) ao comparar articaína 4% e mepivacaína 3% obteve um resultado oposto do presente estudo, sendo que a articaína 4% permaneceu mais tempo com efeito no tecido mole. Entretanto, o método utilizado para essa avaliação é contestável, na pesquisa a responsabilidade esta dividida entre a criança e o responsável para referir o término da anestesia, nestas circunstâncias se uma das partes, por ocasião de eventualidades, falhar na verificação do término do efeito, o resultado está comprometido, pois não houve diferença na eficácia entre os anestésicos para o procedimento de extração dentária (Odabas et al.<sup>10</sup> 2012) .

Também em oposição aos resultados obtidos, Colombini e pesquisadores descrevem a maior duração de anestesia pela articaína. Porém, apenas 20 pacientes foram submetidos à cirurgia de extração de terceiros molares inferiores, e a análise envolve o amplo âmbito do trauma cirúrgico, que essencialmente pode alterar a percepção sensitiva local. Contudo, relataram que a eficácia dos anestésicos para o procedimento foi a mesma (Colombini et al.<sup>7</sup> 2006).

A mepivacaína demonstrou melhor duração do que a articaína em um estudo em que foi realizado bloqueio do plexo supraclavicular para comparação dos anestésicos. A mepivacaína manteve o bloqueio motor e sensorial após 16 min (Eulefeld e Rach<sup>88</sup> 1980).

Yekta-Michael et al (2015) estudaram o efeito da mepivacaína e articaína ambas sem vasoconstritor. Levando-se em consideração a duração da anestesia, aos 128 minutos após a anestesia, a mepivacaina 3% sem vasoconstritor manteve-se mais eficaz. Esta diferença está relacionada com o efeito vasoconstritor, a mepivacaína possui uma maior vasoconstricção do que a articaína, que faz com que a articaína seja absorvida mais rapidamente do que a mepivacaína que mantem-se mais tempo no tecido.

Os anestésicos do tipo amida apresentam pequeno efeito vasodilatador contribuindo favoravelmente para a sua própria absorção nos vasos sanguíneos (Morgan et al.<sup>89</sup> 2002) aumentando a possibilidade de toxicidade e diminuição da duração da anestesia. Porém, a lipossolubilidade (Kopacz et al.<sup>90</sup> 1989) e, em parte, outras propriedades físico-químicas, incluindo a potência e pKa (Sung et al.<sup>91</sup> 2012) interferem muito na taxa de absorção da droga . A Ar4 possui uma maior lipossolubilidade em relação a Me2, devido ao anel tiofênico (Malamed et al.<sup>92</sup> 2001), permitindo maior potência e difusão através de todos os tecidos moles e duros (Vree e Gielen<sup>93</sup> 2005), possibilitando uma permeabilidade maior na membrana biológica e, conseqüentemente, maior atuação no nervo, diminuindo a quantidade de anestésico que será absorvido vascularmente. Assim, as concentrações plasmáticas da mepivacaína são maiores que a articaína. A mepivacaína é considerada a mais vasoconstritora e por isso é recomendada para odontopediatria sem vasoconstritor (Schulman et al.<sup>94</sup> 2012). O tempo total de anestesia está diretamente relacionado ao fluxo sanguíneo do local anestesiado (Malamed<sup>16</sup> 2014). Quando injetado no tecido, o anestésico age também sobre os vasos sanguíneos. Como a opção foi o lábio e este, apresenta uma grande vascularização, é correto afirmar que o mesmo tenderá a um aumento da velocidade de absorção sanguínea (Carvalho, Barbara et al.<sup>95</sup> 2013). Assim, grande quantidade de anestésico local será distribuída para todos os tecidos do corpo, gerando ligação com proteínas plasmáticas que diminui a ação anestésica à medida que sua concentração plasmática aumenta (Paiva e Cavalcanti<sup>96</sup> 2009). A manipulação do tecido durante o tratamento aumenta a resposta inflamatória e eventos vasculares (Silveira et al.<sup>97</sup> 2012), tornando a absorção do anestésico mais rápida, influenciando na duração da anestesia.

Com relação aos fatores associados aos voluntários não foram encontradas influencias e relações entre as características IMC, IPAQ-L, uso de anticoncepcional, fase do ciclo menstrual e a efetividade dos anestésicos. Não foram encontrados trabalhos publicados que relacionem IPAQ-L com testes sensoriais. Também não foi encontrada relação entre a percepção de dor e o IMC de indivíduos chineses (Ji Ri Mu Tu et al.<sup>98</sup> 2013). O uso de contraceptivos orais parece estar relacionado a maiores sensações de dor (Sivolella et al.<sup>99</sup>

2011). A diferença do nível de progesterona durante as fases do ciclo menstrual não interfere na percepção da dor (Bartley e Rhudy<sup>100</sup> 2012), porém, na fase ovulatória, as mulheres toleram mais o estímulo doloroso por elevados níveis de progesterona (Rezaii et al.<sup>101</sup> 2012).

Considerando todos os testes realizados, pode-se afirmar que a mepivacaína 2% com vasoconstritor apresentou melhor eficácia na anestesia de tecido mole. Deve-se, no entanto, antes de qualquer indicação clínica, lembrar que todos os testes foram feitos em voluntários saudáveis e em tecido sadio. Apesar da Me2 ter demonstrado melhor eficácia, não significa que este é o anestésico de escolha para todos os procedimentos, e para qualquer paciente. A anestesia local no consultório odontológico é rotineira (Carvalho, Barbara et al.<sup>95</sup> 2013) se houver despreparo do cirurgião-dentista no seu emprego, o mesmo estará correndo o risco de causar danos ao paciente, incluindo óbito (Montan et al.<sup>1</sup> 2007). Alguns autores têm descrito casos de alergia relacionados ao uso da mepivacaína (Porto et al.<sup>102</sup> 2012). Por isso, o melhor anestésico será sempre o mais indicado ao paciente, segundo sua história pregressa, condição sistêmica e o procedimento odontológico.

## 7. Conclusão

A partir dos dados obtidos neste estudo, é possível concluir que:

-Nos intervalos de tempo testados, a mepivacaína e articaína possuem eficácia clínica de anestesia local em tecido mole.

-Ambas promovem dor á injeção de anestesia.

-As fibras nervosas tipo A-alfa, A-beta, A-delta e C são susceptíveis ao efeito dos anestésicos estudados.

-A mepivacaína demonstra efeito anestésico mais duradouro que a articaína, pois o maior efeito vasoconstritor da mepivacaína confere analgesia mais eficaz por maior tempo.

## 8. Referências

1. Montan MF, Cogo K, Bergamaschi CdC, Volpato MC, Andrade EDD. Mortalidade relacionada ao uso de anestésicos locais em odontologia. RGO. 2007 55(2):197-202.
2. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog. 2006 Fall;53(3):98-108; quiz 09-10.
3. Claffey E, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. J Endod. 2004 Aug;30(8):568-71.
4. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. J Am Dent Assoc. 2000 May;131(5):635-42.
5. Popescu SM, Nechifor M, Baniceru M, Croitoru O, Popescu F. Effect of propranolol on mepivacaine serum concentrations in dental practice. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2008 105(4):e19-e23.
6. Lima RLdFX, Araújo AMAd, Morais HHAd, Vasconcellos RJdH. Análise comparativa entre articaína e mepivacaína na anestesia da região palatina: estudo-piloto. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial. 2010 10(4):111-16.
7. Colombini BL, Modena KC, Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Dionisio TJ, 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. 2006 Aug;102(2):169-74.
8. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifikar S, Al-Jazzaf A, Alshuraidah A, et al. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. J Am Dent Assoc. 2009 Aug;140(8):1018-24.
9. Allegretti CE. Eficácia da articaína da lidocaína e da mepivacaína associadas à epinefrina em pacientes com pulpite irreversível em molares mandibulares: Universidade de São Paulo.
10. Odabas ME, Cinar C, Deveci C, Alacam A. Comparison of the anesthetic efficacy of articaine and mepivacaine in pediatric patients: a randomized, double-blind study. Pediatr Dent. 2012 Jan-Feb;34(1):42-5.
11. Cantú Villarreal Y. Estudio comparativo de la articaina contra la mepivacaina en procedimientos odontologicos en pacientes infantiles. Monterrey: Universidad Autonoma de Nuevo León - Facultad de Odontologia; 2013.
12. Machado ABM, Campos GB. Neuroanatomia funcional: Atheneu Belo Horizonte; 1993.
13. Kiernan JA. Neuroanatomia humana de Barr: Editora Manole Ltda; 2003.
14. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Paulo AFD, Covolan L. Vander, Sherman & Luciano fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais: Guanabara Koogan; 2006.
15. Souza MCd, Gomes C. Neurociencia e o deficit intelectual: aportes para a avaliação pedagógica. Revista Psicopedagogia. 2015 32(97):104-14.
16. Malamed SF. Handbook of local anesthesia: Elsevier Health Sciences; 2014.
17. Nakamura EK. Um ambiente orientado a objetos para modelagem neuromorfica: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2000.
18. Melo BMRd. Medicina física e reabilitação de paraplegias de grau 0 em animais de companhia. Portugal: Lusofona; 2015.
19. Rocha AP, Kraychete DC, Lemonica L, de Carvalho LR, de Barros GA, Garcia JB, et al. Pain: current aspects on peripheral and central sensitization. Rev Bras Anesthesiol. 2007 Feb;57(1):94-105.
20. Salvador V.G. Plasticidade induzida do meio condicionado de nervo isquiático na presença da metilprednisolona em cultura de medula espinal de ratos neonatos
21. Denson DD, Mazoit JX, Raj P. Physiology, pharmacology, and toxicity of local anesthetic: adult and pediatric concentrations. In: Book M Y, editor. Clinical Practice of Regional Anesthesia New York, NY: Churchill Livingstone1991.
22. Guyton A, Hall J. Receptores sensoriais, circuitos neuronais para o processamento da informação. In: Kogan G, editor. Tratado de fisiologia médica. 9. Rio de Janeiro1997. p. 493-503.



23. da Silva JA, Ribeiro-Filho NP. Pain as a psychophysical problem. *Revista Dor*. 2011 12(2):138-51.
24. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale farmacologia: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
25. Frenhani PB, Burini RC. Mechanisms of amino acids and oligopeptides absorption in humans. *Arquivos de gastroenterologia*. 1999 36(4):227-37.
26. Almeida LF, Camargos GV, Correa CL. Mudanças reorganizacionais nos cortices somatossensorial e motor em amputados: revisão da literatura. *Rev Neurocienc*. 2009 17(2):146-55.
27. Gonçalves RN, Ordenes IEU, Rodrigues-Bigaton D. Efeito indireto da TENS sobre os músculos cervicais em portadores de DTM. *Fisioter Mov*. 2007 20(2):83-90.
28. Carvalho VF, Ferreira MC, Vieira SA, Ueda T. Cutaneous sensibility threshold in the feet of diabetic patients with pressure specified sensory device: an assessment of the neuropathy. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 Jan-Feb;55(1):29-34.
29. Tustumi F, Nakamoto HA, Tuma Junior P, Milcheski DA, Ferreira MC. Prospective study on tactile sensitivity in the hands of a brazilian population using the pressure-specified sensory device. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2012 47(3):344-47.
30. Palheta Neto FX, Targino MN, Peixoto VS, Alcantara FB, Jesus CCd, Araujo DCd, et al. Sensorial abnormalities: smell and taste. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*. 2011 15(3):350-58.
31. Carvalho VF, Coltro PS, Ferreira MC. Feridas em pacientes diabéticos. *Revista de Medicina*. 89(3/4):164-69.
32. Nascimento LP. Desenvolvimento do teste de sensibilidade tátil da mão. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
33. Guillen K, Feitosa F, Nascimento P, Vinha R, Castro M, Benko P. Estimulador eletrotátil para percepção tátil. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. 2014 CBEB 2014(1241-44).
34. Bunn L. Avaliação sensorial em pacientes com Acidente Vascular Encefálico (AVE): análise comparativa entre o método convencional e o de monofilamentos. Tubarão- SC: Unisul; 2003.
35. Svensson P, Baad-Hansen L, Pigg M, List T, Eliav E, Ettlin D, et al. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions--a taskforce report. *J Oral Rehabil*. 2011 May;38(5):366-94.
36. Ferreira CHJ, Beleza ACS. Abordagem fisioterapêutica na dor pós-operatória: a eletroestimulação nervosa transcutânea (ENT). *Rev Col Bras Cir*. 2007 34(2):128-30.
37. Lobato D, Santos GM, Coqueiro K, Mattiello-Rosa S, Terruggi-Junior A, Bevilacqua-Grossi D, et al. Avaliação da propriocepção do joelho em indivíduos portadores de disfunção femoropatelar. *Rev Bras Fisioter*. 2005 9(1):57-62.
38. Berkovitz B, Holland G, Moxham B, Fajardo AP, Dobrinski F, de Souza FL, et al. Anatomia, embriologia e histologia bucal: Artmed; 2004.
39. Barlow SM, Bradford PT. Comparison of perioral reflex modulation in the upper and lower lip. *J Speech Hear Res*. 1996 Feb;39(1):55-75.
40. Akal UK, Sayan NB, Aydogan S, Yaman Z. Evaluation of the neurosensory deficiencies of oral and maxillofacial region following surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Oct;29(5):331-6.
41. Strichartz G. Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology*. 1976 45(4):421-41.
42. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. *Journal-Canadian Dental Association*. 2002 68(9):546-52.
43. Hille B. Ion channels of excitable membranes: Sinauer Sunderland, MA; 2001.
44. Malamed SF. Manual de anestesia local: Elsevier Brasil; 2005.
45. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004 44(371-97).
46. Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na<sup>+</sup> channels by local anesthetics. *Science*. 1994 Sep 16;265(5179):1724-8.

47. Vandermeulen E. Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure. *Revue belge de médecine dentaire*. 1999 55(1):29-40.
48. Ramacciato JC. Avaliação da estabilidade química das soluções anestésicas locais comerciais e das propriedades físicas dos tubetes sob diferentes condições de armazenamento. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); 2004.
49. Neidle EA, Yagiela JA, Dowd FJ, Voeux PJ. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*: Guanabara Koogan; 2000.
50. Ok SH, Sohn JT, Baik JS, Kim JG, Park SS, Sung HJ, et al. Lipid emulsion reverses Levobupivacaine-induced responses in isolated rat aortic vessels. *Anesthesiology*. 2011 Feb;114(2):293-301.
51. Dantas M, Gabrielli M, Hochuli Vieira E. Effect of mepivacaine 2% with adrenaline 1: 100.000 in blood pressure. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2008 37(3):4-4.
52. Said Yekta-Michael S, Stein JM, Marioth-Wirtz E. Evaluation of the anesthetic effect of epinephrine-free articaine and mepivacaine through quantitative sensory testing. *Head Face Med*. 2015 11(2).
53. Bortoluzzi M, Manfro R, Kafer G. Comparative study of the efficacy of articaine and mepivacaine: a double-blind, randomized, clinical trial. *The Internet Journal of Dental Science*. 2009 7(1):
54. Senes AM, Calvo AM, Colombini-Ishikiriyama BL, Goncalves PZ, Dionisio TJ, Sant'ana E, et al. Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. *J Dent Res*. 2015 Sep;94(9 Suppl):166S-73S.
55. Giovannitti JA, Rosenberg MB, Phero JC. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2013 25(3):453-65.
56. Malet A, Faure M-O, Deletage N, Pereira B, Haas J, Lambert G. The Comparative Cytotoxic Effects of Different Local Anesthetics on a Human Neuroblastoma Cell Line. *Anesthesia & Analgesia*. 2015 120(3):589-96.
57. Jeske AJ, Blanton PL. Selection of local anesthetics in dentistry: clinical impression versus scientific assessment. *J Am Coll Dent*. 2006 Fall;73(3):21-4.
58. Daublander M, Kammerer PW, Willershausen B, Leckel M, Lauer HC, Buff S, et al. Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments--a multicenter study. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1289-95.
59. Davenport RE, Porcelli RJ, Iacono VJ, Bonura CF, Mallis GI, Baer PN. Effects of anesthetics containing epinephrine on catecholamine levels during periodontal surgery. *J Periodontol*. 1990 Sep;61(9):553-8.
60. Ostini FtM, Antoniazzi P, Pazin Filho A, Bestetti R, Cardoso MCM, Basile-Filho A. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 1998 31(3):400-11.
61. Niwa H, Satoh Y, Matsuura H. Cardiovascular responses to epinephrine-containing local anesthetics for dental use: a comparison of hemodynamic responses to infiltration anesthesia and ergometer-stress testing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000 90(2):171-81.
62. Potocnik I, Tomaia M, Sketelj J, Bajrovi F. Articaine is more effective than lidocaine or mepivacaine in rat sensory nerve conduction block in vitro. *Journal of dental research*. 2006 85(2):162-66.
63. Allegretti CE. Eficácia da articaína da lidocaína e da mepivacaína associadas à epinefrina em pacientes com pulpíte irreversível em molares mandibulares: Universidade de São Paulo; 2012.
64. Kotrlik J, Higgins C. Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research appropriate sample size in survey research. *Information technology, learning, and performance journal*. 2001 19(1):43.
65. Porporatti AL, Costa YM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Conti PC. Effect of topical anaesthesia in patients with persistent dentoalveolar pain disorders: A quantitative sensory testing evaluation. *Arch Oral Biol*. 2015 Jul;60(7):973-81.

66. Cornelissen L, Donado C, Kim J, Chiel L, Zurakowski D, Logan DE, et al. Pain hypersensitivity in juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 12(39).
67. Ahmad S, De Oliveira GS, Jr., Bialek JM, McCarthy RJ. Thermal quantitative sensory testing to predict postoperative pain outcomes following gynecologic surgery. *Pain Med.* May;15(5):857-64.
68. Baños J-E, Brotons C, Farré M. *Glosario de investigación clínica y epidemiológica.* Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1998.
69. Srisurang S, Narit L, Prisana P. Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration. *J Investig Clin Dent.* 2011 Feb;2(1):23-8.
70. Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA. Injection pain of prilocaine plain, mepivacaine plain, articaine with epinephrine, and lidocaine with epinephrine. *Gen Dent.* 2006 May-Jun;54(3):168-71.
71. Gazal G. Comparison of speed of action and injection discomfort of 4% articaine and 2% mepivacaine for pulpal anesthesia in mandibular teeth: A randomized, double-blind cross-over trial. *European Journal of Dentistry.* 2015 9(2):201.
72. Bortoluzzi M.C. , Dorochenko L. , Takahashi A. , Martins L. , MHB. P. , . Desconfortos associados às cirurgias de extração dentária e construção de instrumento de medida (QCirDental). Parte I: Impactos e consistência interna *Revista Ciência & Saúde Coletiva da Associação Brasileira de Saúde Coletiva.* 2016 1(50/2016):
73. Siqueira AMP, Oliveira PC, Shcaira VRL, Ambrosano GMB, Ranali J, Volpato MC. Relação entre ansiedade e dor em anestesia local e procedimentos periodontais. *Revista de Odontologia da UNESP.* 2006 35(2):171-74.
74. Burns S, Quist T, Sowell RK. Study of the sympathetic effects of polocaine in a regional hallux block. *J Foot Surg.* 1990 Mar-Apr;29(2):114-8.
75. Anisimova EN, Bukengol'ts AA. Efficiency and safety of local anesthesia in teeth with mild and moderate periodontal disease. *Stomatologii (Mosk).* 2013 93(5):36-9.
76. Wiles MD, Dobson SA, Moppett IK. The effect of a new topical local anaesthetic delivery system on forearm skin blood flow reactivity. *Anaesthesia.* 2010 Feb;65(2):178-83.
77. Lung S, Luksch A, Weigert G, Georgopoulos M, Menapace R, Polska E, et al. Influence of infusion volume on the ocular hemodynamic effects of peribulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Sep;32(9):1509-12.
78. Hafner HM, Rocken M, Breuninger H. Epinephrine-supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: clinical use without complications in more than 10,000 surgical procedures. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Mar;3(3):195-9.
79. Kalman S, Linderfalk C, Wardell K, Eintrei C, Lisander B. Differential effect on vasodilatation and pain after intradermal capsaicin in humans during decay of intravenous regional anesthesia with mepivacaine. *Reg Anesth Pain Med.* 1998 Jul-Aug;23(4):402-8.
80. Fromy B, Abraham P, Saumet JL. Progressive calibrated pressure device to measure cutaneous blood flow changes to external pressure strain. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2000 Apr;5(2):198-203.
81. Arildsson M, Nilsson GE, Stromberg T. Effects on skin blood flow by provocation during local analgesia. *Microvasc Res.* 2000 Jan;59(1):122-30.
82. Findl O, Dallinger S, Menapace R, Rainer G, Georgopoulos M, Kiss B, et al. Effects of peribulbar anesthesia on ocular blood flow in patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jun;127(6):645-9.
83. Yilmaz H, Sahin S, Sayar N, Tangurek B, Yilmaz M, Nurkalem Z, et al. Effects of folic acid and N-acetylcysteine on plasma homocysteine levels and endothelial function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2007 Dec;62(6):579-85.
84. Takiwaki H. Measurement of transcutaneous oxygen tension, in"" *Hand Book of Non-Invasive Methods and the Skin"* Ed. J. Serup & GBE Jemec. CRC Press, Boca Raton; 1995.
85. Shiogai Y, Stefanovska A, McClintock PVE. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics reports.* 2010 488(2):51-110.
86. Bonner R, Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Applied optics.* 1981 20(12):2097-107.

87. Matthews B, Vongsavan N. Advantages and limitations of laser Doppler flow meters. *International endodontic journal*. 1993 26(1):9-9.
88. Eulefeld F, Rach S. Articaine and mepivacaine. a double blindstudy on longterm and diffusion action during blockade of the brachial plexus Anaesthesist. 1980 Jan;29(1):1-3.
89. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Kleinman W, Nitti GJ, Nitti JT, et al. *Clinical anesthesiology*: McGraw-hill New York; 2002.
90. Kopacz D, Carpenter R, Mackey D. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*. 1989 71(1):69-74.
91. Sung HJ, Ok SH, Sohn JY, Son YH, Kim JK, Lee SH, et al. Vasoconstriction potency induced by aminoamide local anesthetics correlates with lipid solubility. *J Biomed Biotechnol*. 2012 2012(1-7).
92. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc*. 2001 Feb;132(2):177-85.
93. Vree TB, Gielen MJ. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005 19(2):293-308.
94. Schulman J, Strichartz G, Golan D, Tashjian Jr A, Armstrong E, Armstrong A. Local anesthetic pharmacology. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 147-62.
95. Carvalho B, Fritzen EL, Parodes AG, Santos RBD, Gedoz L. O emprego dos anestésicos locais em Odontologia: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Odontologia*. 2013 70(2):178-81.
96. Paiva LCdA, Cavalcanti AL. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura. *Publicatio UEPG: Ciencias Biologicas e da Saude*. 2009 11(2):
97. Silveira FP, Nicoluzzi JE, Saucedo Júnior NS, Silveira F, Nicollelli GM, Maranhão BSDA. Evaluation of serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2012 39(1):33-40.
98. Ji Ri Mu Tu Y, Yin Y, Zhu T. Determination of electrical stimulation pain perception and analysis of the related factors. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2013 Dec;30(6):1200-3, 08.
99. Sivoilella S, Boccuzzo G, Franco M, Stellini E, Di Fiore A, Berengo M. Influence of estroprogestinic therapy on the postoperative course following impacted third molar extraction. *Minerva Stomatol*. 2011 Nov-Dec;59(11-12):611-23.
100. Bartley EJ, Rhudy JL. Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain*. 2012 Feb;29(2):154-61.
101. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlstrom K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J Pain*. 2012 Jul;13(7):646-55.
102. Porto AN, Semenoff TA, Borges AIH, Pedro FL, Silva PC, Segundo AS, et al. Reação Alérgica a Mepivacaina: relato de caso clínico. *ROBRAC*. 2012 21(56):

## 9. APÊNDICE

## APÊNDICE A

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

Você \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar do estudo **“ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO E DUPLO CEGO COMPARATIVO DA EFICÁCIA DA ARTICAÍNA COMPARADA À MEPIVACAÍNA”** que compara dois anestésicos comercialmente disponíveis. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia de dois anestésicos através de procedimentos clínicos na faculdade de Odontologia da UEPG. Todos os procedimentos serão realizados de acordo com o protocolo da disciplina na qual você está sendo atendido, não havendo nenhuma modificação em relação ao seu tratamento.

A sua participação neste estudo pode gerar algum tipo de desconforto quanto receber a injeção de 0,3 ml de anestésico em duas ocasiões e os riscos incluem desconforto e eventual dor leve. Somente serão aceitos pacientes que já receberam injeções prévias com anestésicos locais, portanto o risco de acidente alérgico é extremamente reduzido, mas não impossível. O benefício não ocorrerá de forma direta mas avanços na indicação e entendimento sobre o uso de anestésicos locais poderá beneficiar todos os pacientes odontológicos.

Você poderá solicitar esclarecimento sobre a pesquisa em qualquer etapa do estudo. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento, seja por motivo de constrangimento e ou outros motivos. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa serão informados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este consentimento está impresso e assinado em duas vias, uma cópia será fornecida a você e a outra ficará com o pesquisador(es) responsável(is). Termo de consentimento livre, após esclarecimento.

**DECLARAÇÃO DO SUJEITO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO SUJEITO PARTICIPANTE:**

Eu, ....., Idade:..... anos;  
 RG:....., Endereço:.....,  
 Telefone:.....; fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e ou retirar meu consentimento. Em caso de dúvidas poderei chamar a mestrandia Priscila de Camargo Smolarek, pelo telefone: 42-99290452 e o

pesquisador responsável Prof. Marcelo Carlos Bortoluzzi pelo telefone: 49- 99262438 ou email: [mbortoluzzi@gmail.com](mailto:mbortoluzzi@gmail.com) ou ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEPG (Av. Carlos Cavalcanti, 4748 – Uvaranas Bloco M - Sala 100 - Campus Universitário CEP: 84030-900 - Ponta Grossa - PR Página: [www.uepg.br/coep](http://www.uepg.br/coep) e-mails: [coep@uepg.br](mailto:coep@uepg.br) (Coordenação) [seccoep@uepg.br](mailto:seccoep@uepg.br) (Secretaria) Fone: (42) 3220-3108 FAX: (42) 3220-3102 , ou ainda no seguinte endereço Campus de Uvaranas - Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - CEP 84.030-900 , Departamento de Odontologia, Faculdade de Odontologia, BLOCO M - Ponta Grossa - Paraná - Brasil. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

Ass. Pesquisador

---

Ass. Participante

Ponta Grossa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

## APÊNDICE B

Ficha de cadastro – Pesquisa: Ensaio clínico aleatorizado duplo-cego comparativo da eficácia da articaina comparada a mepivacaina

Código: \_\_\_\_\_ Data 1 : \_\_\_\_\_ Hora 1: \_\_\_\_\_ Data 2: \_\_\_\_\_ H2: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Sexo: (F) (M) Atividade física: ( ) sim ( ) não .

Qual a frequência? 1 2 3 4 5 6 7 dias por \_\_\_\_\_ minutos. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Usa analgésico? ( ) sim ( ) não.

Usa anti-inflamatório? ( ) sim ( ) não.

Usa antidepressivo ou ansiolítico? ( ) sim ( ) não.

Usa relaxante muscular ( ) sim ( ) não

Possui história de alergia a anestesia ou medicamento? ( ) sim ( ) não.

Já tomou anestesia? ( ) sim ( ) não.

Possui doença sistêmica? ( ) sim ( ) não.

Lábio saudável? ( ) sim ( ) não

Fumante ( ) sim ( ) não. Quantos cigarros / dia? \_\_\_\_\_

Se, do sexo feminino: Dia do ciclo menstrual: 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

Toma anticoncepcional? ( ) sim ( ) não

Qual? \_\_\_\_\_.

( ) grupo 1 ( ) grupo 2 ( ) instrumento 1 dia 1 ( ) instrumento 1 dia 2  
instrumento 2 dia 1 ( ) instrumento 2 dia 2 ( ) TCLE

Dimensões labiais Espessura: \_\_\_\_\_ Largura: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

Nome:

Telefones:

Sexo:

Idade:

1. Medicamento utilizado: (1) ou (2)

*OBS: para que o paciente possa fazer a distinção clara, realizar os testes previamente a anestesia (conhecer o normal da sensibilidade individual aos testes).*

. Pré-testes: ( ) Sim

Laser Doppler – em 50s, selecionar a área após 20s.

Média:

DesvPad:

Max:

Min:

Mediana:

T MIN:

T MAX:

. Anestesia: Hora exata:\_\_:\_\_ (imediatamente após a anestesia- usar relógio do paciente, pesquisador usa cronômetro)

Dor à Anestesia

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0= nenhuma dor

10= máxima possível para uma anestesia

Iniciar testes após 3 minutos (período de latência)

Laser Doppler em 50s, selecionar a área após 20s.

Média:

DesvPad:

Max:

Min:

Mediana:

T min:

T max:

. Teste - **ÁREA ANESTESIADA:** (com agulha procurar área aonde existe sensibilidade, em ambas as direções a partir do centro da anestesia. Marcar áreas sensíveis e medir em milímetros o maior **diâmetro**) **Diâmetro em milímetros:** \_\_\_\_\_

OBS: Zero representa ausência total de sensibilidade ao teste ou anestesia profunda. O 10 representa o normal da sensibilidade do lábio ou a não anestesia.

. Teste- **PRESSÃO:** sensibilidade a pressão (aparelho de pressão contínua controlada - APCC) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0=TOTALMENTE ANESTESIADO

10= TOTALMENTE RECUPERADO DA ANESTESIA

. Teste- **PRESSÃO CEGA:** (BRUNIDOR/ CABO DE ESPELHO) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. Teste - **TOQUE DE ALFINETE:** pressão leve, deformar mas não perfurar (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----



**. Teste - CALOR:** Cabo aquecido a 45-47° (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**. Teste - FRIO:** Cabo resfriado 0° - em GELO picado (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- TOQUE COM ALGODÃO:** toque leve com algodão estático (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- TOQUE DIRECIONAL COM ALGODÃO:** toque leveda direita para a esquerda (0,5 cm para cada lado do sulco labial mediano) com algodão (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- BATIDA COM ALGODÃO:** toque leve com algodão (3 BATIDAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- DOIS PONTOS DISCRIMINANTES:** toque leve com compasso de ponta seca aberto em 1 cm. (perguntar sente o toque? Se sim, em um ou dois pontos?) (4s)

(0) Não sente o toque

(1) Sente o toque mas não discrimina os dois pontos

(2) Sente o toque dos dois pontos - discriminante

**REPETIR TESTES EM 10 minutos (após a anestesia)**

**Laser Doppler em 50s, selecionar a área após 20s.**

**Média:            DesvPad:            Max:            Min:            Mediana:            T Min:            T Max:**

**. Teste - ÁREA ANESTESIADA:** (com agulha procurar área aonde existe sensibilidade, em ambas as direções a partir do centro da anestesia. Marcar áreas sensíveis e medir em milímetros o maior **diâmetro**) **Diâmetro em milímetros:** \_\_\_\_\_

OBS: Zero representa ausência total de sensibilidade ao teste ou anestesia profunda. O 10 representa o normal da sensibilidade do lábio ou a não anestesia.

**. Teste- PRESSÃO:** sensibilidade a pressão (aparelho de pressão contínua controlada - APCC) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**0=TOTALMENTE ANESTESIADO**

**10= TOTALMENTE RECUPERADO DA ANESTESIA**

**. Teste- PRESSÃO CEGA:** (BRUNIDOR/ CABO DE ESPELHO) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**. Teste - TOQUE DE ALFINETE:** pressão leve, deformar mas não perfurar (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - CALOR:** Cabo aquecido a 45-47° (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - FRIO:** Cabo resfriado 0° - em GELO picado (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- TOQUE COM ALGODÃO:** toque leve com algodão estático (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- TOQUE DIRECIONAL COM ALGODÃO:** toque leveda direita para a esquerda (0,5 cm para cada lado do sulco labial mediano) com algodão (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- BATIDA COM ALGODÃO:** toque leve com algodão (3 BATIDAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- DOIS PONTOS DISCRIMINANTES:** toque leve com compasso de ponta seca aberto em 1 cm. (perguntar sente o toque? Se sim, em um ou dois pontos?) (4s)

(0) Não sente o toque

(1) Sente o toque mas não discrimina os dois pontos

(2) Sente o toque dos dois pontos - discriminante

**REPETIR TESTES EM 20 minutos (após a anestesia)**

**Laser Doppler em 50s, selecionar a área após 20s.**

**Média:          DesvPad:          Max:          Min:          Mediana:          T min:          T max:**

. **Teste - ÁREA ANESTESIADA:** (com agulha procurar área aonde existe sensibilidade, em ambas as direções a partir do centro da anestesia. Marcar áreas sensíveis e medir em milímetros o maior **diâmetro**) **Diâmetro em milímetros:** \_\_\_\_\_

OBS: Zero representa ausência total de sensibilidade ao teste ou anestesia profunda. O 10 representa o normal da sensibilidade do lábio ou a não anestesia.

. **Teste- PRESSÃO:** sensibilidade a pressão (aparelho de pressão contínua controlada - APCC) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**0=TOTALMENTE ANESTESIADO**

**10= TOTALMENTE RECUPERADO DA ANESTESIA**

. **Teste- PRESSÃO CEGA:** (BRUNIDOR/ CABO DE ESPELHO) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - TOQUE DE ALFINETE:** pressão leve, deformar mas não perfurar (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - CALOR:** Cabo aquecido a 45-47° (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - FRIO:** Cabo resfriado 0° - em GELO picado (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- TOQUE COM ALGODÃO:** toque leve com algodão estático (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- TOQUE DIRECIONAL COM ALGODÃO:** toque leveda direita para a esquerda (0,5 cm para cada lado do sulco labial mediano) com algodão (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- BATIDA COM ALGODÃO:** toque leve com algodão (3 BATIDAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste- DOIS PONTOS DISCRIMINANTES:** toque leve com compasso de ponta seca aberto em 1 cm. (perguntar sente o toque? Se sim, em um ou dois pontos?) (4s)

(0) Não sente o toque

(1) Sente o toque mas não discrimina os dois pontos

(2) Sente o toque dos dois pontos - discriminante

**REPETIR TESTES EM 30 minutos (após a anestesia)**

**Laser Doppler em 50s, selecionar a área após 20s.**

**Média:            DesvPad:            Max:            Min:            Mediana:            T min:**  
**T max:**

. **Teste - ÁREA ANESTESIADA:** (com agulha procurar área aonde existe sensibilidade, em ambas as direções a partir do centro da anestesia. Marcar áreas sensíveis e medir em milímetros o maior **diâmetro**) **Diâmetro em milímetros:** \_\_\_\_\_

OBS: Zero representa ausência total de sensibilidade ao teste ou anestesia profunda. O 10 representa o normal da sensibilidade do lábio ou a não anestesia.

. **Teste- PRESSÃO:** sensibilidade a pressão (aparelho de pressão contínua controlada - APCC) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**0=TOTALMENTE ANESTESIADO**

**10= TOTALMENTE RECUPERADO DA ANESTESIA**

. **Teste- PRESSÃO CEGA:** (BRUNIDOR/ CABO DE ESPELHO) (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - TOQUE DE ALFINETE:** pressão leve, deformar mas não perfurar (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

. **Teste - CALOR:** Cabo aquecido a 45-47° (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**. Teste - FRIO:** Cabo resfriado 0° - em GELO picado (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- TOQUE COM ALGODÃO:** toque leve com algodão estático (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- TOQUE DIRECIONAL COM ALGODÃO:** toque leveda direita para a esquerda (0,5 cm para cada lado do sulco labial mediano) com algodão (4S)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- BATIDA COM ALGODÃO:** toque leve com algodão (3 BATIDAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**.Teste- DOIS PONTOS DISCRIMINANTES:** toque leve com compasso de ponta seca aberto em 1 cm. (perguntar sente o toque? Se sim, em um ou dois pontos?) (4s)

(0) Não sente o toque

(1) Sente o toque mas não discrimina os dois pontos

(2) Sente o toque dos dois pontos - discriminante

## APÊNDICE D

## INSTRUMENTO 2

## TESTES AUTO-REFERIDOS (TOMADOS PELO PACIENTE)

Nome:

Medicamento: (1) ou (2)

**Pesquisador:** Marcar o horário em que o paciente deve fazer suas medidas.**Hora exata:**\_\_:\_\_:\_\_ (imediatamente após a anestesia- usar relógio do paciente)

Em uma escala entre 0 (zero) a 10 (dez), o Sr.(a) deve marcar **o quanto sente (sensibilidade)** o lábio anestesiado, sendo: **zero (0), a área do lábio está totalmente anestesiada, e dez (10) ocorreu o retorno completo da sensibilidade ou lábio está normal.** Para estes testes você poderá tocar o lábio ou beliscar levemente para melhor avaliar a sensação de anestesia.

**OBS: Zero representa ausência total de sensibilidade ao teste ou anestesia profunda. O 10 representa o normal da sensibilidade do lábio ou a não anestesia.**

**1. Teste 30 minutos: Hora: \_\_\_/\_\_\_ (30 minutos da hora inicial- relógio do paciente)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**0=TOTALMENTE ANESTESIADO**

**10= TOTALMENTE RECUPERADO DA ANESTESIA**

**2. Teste 40 minutos: Hora: \_\_\_/\_\_\_ (40 minutos da hora inicial- relógio do paciente)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**3. Teste 50 minutos: Hora: \_\_\_/\_\_\_ (50 minutos da hora inicial- relógio do paciente)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**4. Teste 60 minutos: Hora: \_\_\_/\_\_\_ (1 hora da hora inicial- relógio do paciente)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**5. HORA FINAL: \_\_\_/\_\_\_ (hora em que sentiu o lábio completamente normal)**

**6. Você sentiu algum desconforto que queira relatar, descreva:**

## 10. ANEXO

## ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO E DUPLO CEGO COMPARATIVO DA EFICÁCIA DA ARTICAÍNA COMPARADA À MEPIVACAÍNA

**Pesquisador:** Marcelo Carlos Bortoluzzi

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34033114.9.0000.0105

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Ponta Grossa

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 745.219

**Data da Relatoria:** 31/07/2014