

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LARISSA KNYSAK RANTHUM

EFEITOS SISTÊMICOS DA ANESTESIA LOCAL ODONTOLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE

PONTA GROSSA
2023

LARISSA KNYSAK RANTHUM

EFEITOS SISTÊMICOS DA ANESTESIA LOCAL ODONTOLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Investigação laboratorial, pré-clínica e clínica de doenças.

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Thaís Pochapski.
Co-orientadora: Prof. Dra. Dionizia Xavier Scomparin.

PONTA GROSSA
2023

R21 Ranthum, Larissa Knysak
Efeitos sistêmicos da anestesia local odontológica em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: revisão sistemática e meta-análise / Larissa Knysak Ranthum. Ponta Grossa, 2023.

87 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Márcia Thaís Pochapski.

Coorientador: Prof. Dr. Dionizia Xavier Scomparin.

1. Diabetes mellitus. 2. Anestesia local. 3. Agentes vasoconstritores. 4. Revisão sistemática. 5. Meta-análise. I. Pochapski, Márcia Thaís. II. Scomparin, Dionizia Xavier. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atenção Interdisciplinar em Saúde. IV.T.

CDD:

LARISSA KNYSAK RANTHUM

EFEITOS SISTÊMICOS DA ANESTESIA LOCAL ODONTOLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre na Universidade Estadual
de Ponta Grossa, Área de Ciências da Saúde

Ponta Grossa, 08 de maio de 2023



Márcia Thaís Pochapski – Orientadora
Doutora em Odontologia
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Reila Tainá Mendes
Doutora em Odontologia
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Patrícia Mathias Doll Boscardin
Doutora em Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual de Ponta Grossa

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser meu guia e me sustentar em todos os momentos da minha vida. “Amar a Deus sobre todas as coisas, eis o primeiro mandamento”.

À minha mãe Ângela, minha base, consolo e incentivadora número um. Todo o meu amor e gratidão, por tudo. Minha caminhada foi muito mais fácil tendo ao meu lado um exemplo de mãe.

Ao meu irmão Lucas, responsável direto pela minha conclusão da graduação e da pós-graduação. Seus esforços por mim nunca serão esquecidos, meu irmão e amigo de todas as horas.

Ao meu pai Geraldo e minha tia Marly, pelo apoio e incentivo.

Ao Marlon, por sonhar os meus sonhos e tornar tão mais fácil realizá-los. Por acreditar em mim em todas as circunstâncias e me amar incondicionalmente. Meu companheiro de vida.

À professora Márcia Thaís Pochapski, por sua brilhante profissão e maestria orientação. Pela amizade construída, pelos bons conselhos, pelo apoio integral, por me ensinar Odontologia, Farmacologia e sobre a vida. Não poderia ter ao meu lado pessoa melhor nesta etapa da minha vida.

À professora Dionizia Xavier Scomparin, por me acolher tão bem no PPGCS e coordenar nosso programa com muita dedicação e carinho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela excelência do curso e do corpo docente.

À Sabrina Brigola, por compartilhar seus ensinamentos comigo e me direcionar constantemente durante esse trabalho.

À professora Marcela Claudino, por dedicar palavras tão gentis e vivências certamente provindas de Deus. Pela compreensão desde a graduação, pela profissional brilhante e inspiradora que é.

À banca examinadora, professoras Reila Tainá Mendes e Patrícia Doll Boscardin, pela disponibilidade e gentileza.

Aos colegas do PPGCS, por tornarem nossos dias mais divertidos e leves.

À CAPES, pela concessão de bolsas de estudo.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para esse trabalho.

E por fim, a mim mesma, por singularmente saber tudo que foi necessário para essa conclusão.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica multifatorial, caracterizada por alterações metabólicas e falha na ação e/ou produção de insulina. Embora diferentes classificações sejam adotadas, todas as formas de diabetes apresentam riscos de complicações. Na prática odontológica, o manejo desses pacientes refere-se principalmente ao controle da dor com soluções anestésicas durante a realização dos diferentes procedimentos clínicos. Considerando os riscos associados ao uso dessas substâncias contendo ou não vasoconstritores, é de grande importância avaliar o efeito desses fármacos em indivíduos com alterações sistêmicas. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos sistêmicos da anestesia local odontológica em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, desenvolvida de acordo com a declaração PRISMA. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados recuperados de bancos de dados eletrônicos e literatura cinzenta. Os riscos de viés dos estudos foram avaliados, bem como o viés de publicação e a qualidade da evidência. Ao total, 2189 estudos foram recuperados. Após avaliação, 11 estudos foram selecionados e 9 compuseram a meta-análise. Não houve diferenças significativas nos parâmetros sistêmicos de pacientes diabéticos quando utilizadas diferentes soluções anestésicas (anestésicos locais com vasoconstritores simpatomiméticos, com vasoconstritores não simpatomiméticos e sem vasoconstritores), em ambos os períodos avaliados (pós-operatório mediato e imediato). Não obstante as limitações deste estudo e a qualidade de evidência gerada, a anestesia local odontológica em pacientes com diabetes apresenta segurança clínica, se respeitadas as doses reduzidas de administração.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Anestesia Local; Agentes Vasoconstritores; Revisão Sistemática; Meta-análise

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a multifactorial chronic disease, characterized by metabolic alterations and failure in the action and/or production of insulin. Although different classifications are adopted, all forms of diabetes carry risks of complications. In dental practice, the management of these patients mainly refers to pain control with anesthetic solutions during different clinical procedures. Considering the risks associated with the use of these substances with or without vasoconstrictors, it is of great importance to evaluate the effect of these drugs in individuals with systemic alterations. Thus, the aim of this study was to evaluate the systemic effects of local dental anesthesia in patients with Diabetes Mellitus. This is a systematic literature review with meta-analysis, developed in accordance with the PRISMA statement. Randomized clinical trials retrieved from electronic databases and gray literature were included. Risks of study bias were assessed, as well as publication bias and quality of evidence. In total, 2189 studies were retrieved. After evaluation, 11 studies were selected and 9 composed the meta-analysis. There were no significant differences in the systemic parameters of diabetic patients when different anesthetic solutions were used (local anesthetics with sympathomimetic vasoconstrictors, with non-sympathomimetic vasoconstrictors and without vasoconstrictors) in both evaluated periods (medial and immediate postoperative period). Despite the limitations of this study and the quality of evidence generated, local dental anesthesia in patients with diabetes is clinically safe, if the reduced administration doses are respected.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Anesthesia, Local; Vasoconstrictor Agents; Systematic Review; Meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Sistemática.....	34
Figura 2 - Julgamento do Risco de Viés (sumário).....	48
Figura 3 - Julgamento do Risco de Viés (gráfico).....	49
Figura 4 - Gráfico floresta do nível glicêmico nos grupos controle (saudáveis) e experimental (diabéticos).....	50
Figura 5 - Gráfico floresta do nível glicêmico nos períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis e diabéticos.....	51
Figura 6 - Gráfico floresta da pressão arterial (PAS e PAD) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	52
Figura 7 - Gráfico floresta da frequência cardíaca (FC) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	52
Figura 8 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	53
Figura 9 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório imediato).....	53
Figura 10 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório mediato).....	54
Figura 11 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório imediato).....	55
Figura 12 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório mediato).....	55
Figura 13 - Gráfico funil do nível glicêmico nos grupos controle (saudáveis) e experimental (diabéticos).....	56
Figura 14 - Gráfico funil do nível glicêmico nos períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis e diabéticos.....	57
Figura 15 - Gráfico funil da pressão arterial (PAS e PAD) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	58
Figura 16 - Gráfico funil da frequência cardíaca (FC) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	59
Figura 17 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório.....	60
Figura 18 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes	

vasoconstritores (pós-operatório imediato)	61
Figura 19 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório imediato)	62
Figura 20 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório imediato)	63
Figura 21 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório imediato)	64
Quadro 1 - Estratégia de Busca via PubMed (Dez/2021).....	29
Quadro 2 - Perfil de evidência GRADE	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos	37
Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
AGEs	Produtos Finais de Glicosilação Avançada
AL	Anestésico Local
BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
DARE	Databse of Abstracts of Reviews of Effects
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DOAJ	Directory of Open Access Journals
DP	Doença Periodontal
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HIF-1a	Fator Induzível por Hipóxia
IC	Insuficiência Cardíaca
IC	Intervalo de Confiança
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
OnlineMeSH	Medical Subject Headings
ON	Óxido Nítrico
OpenGrey	System for Information on Grey Literature in Europe

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PROSPERO	Prospective Register of Systematic Reviews
RAGEs	Receptores dos Produtos Finais de Glicosilação Avançada
RevMan	Review Manager
RS	Revisão Sistemática
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO2	Saturação Arterial de Oxihemoglobina
SUS	Sistema Único de Saúde
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Sumário

1	Introdução	13
2	Revisão de Literatura: Diabetes Mellitus	16
2.1	Definição E Etiologia	16
2.2	Epidemiologia	17
2.3	Fisiopatologia E Complicações	17
2.4	Diabetes Mellitus E Odontologia	19
3	Revisão de Literatura: Anestésicos Locais	20
3.1	Definição E Mecanismo De Ação	21
3.2	Classificação	22
3.3	Toxicidade E Efeitos Adversos	23
3.4	Vasoconstritores	23
3.5	Anestesia Local E Diabetes Mellitus	24
4	Objetivos	26
4.1	Objetivo Geral	26
4.2	Objetivos Específicos	26
5	Materiais e Métodos	27
5.1	Protocolo E Registro	27
5.2	Critérios De Elegibilidade	27
5.3	Bases De Dados	28
5.4	Pesquisa E Estratégia De Busca	29
5.5	Seleção Dos Estudos	29
5.6	Processo De Coleta De Dados	30
5.7	Itens Da Coleta De Dados	30
5.8	Avaliação Do Risco De Viés	31
5.9	Sumarização Dos Resultados	31
5.10	Avaliação Do Viés De Publicação	32
5.11	Avaliação Da Qualidade Da evidência	32
6	Resultados	33
6.1	Seleção Dos Estudos	33
6.2	Características Dos Estudos Incluídos	34
6.3	Avaliação Do Risco de Viés	47
6.4	Meta-Análise	49

6.4.1 Pacientes saudáveis x diabéticos	49
6.4.2 Pacientes diabéticos – parâmetros sistêmicos	51
6.4.3 Pacientes diabéticos – glicemia com epinefrina x outros vasoconstritores	53
6.4.4 Pacientes diabéticos – glicemia com e sem vasoconstritores	54
6.5 Viés De Publicação.....	55
6.6 Avaliação Da Qualidade Da Evidência	64
7 Discussão	68
8 Conclusão.....	73
Referências.....	74
Apêndice A - Estratégias de Busca.....	80
Apêndice B - Formulário de extração de dados	83
Apêndice C - Avaliação do risco de viés	85
Apêndice D - Razões para exclusões dos estudos	87

1 Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica multifatorial, caracterizada por alterações metabólicas e falha na ação e/ou produção de insulina. Mediante mecanismo autoimune, as células pancreáticas responsáveis pela produção de insulina podem ser danificadas, resultando no tipo 1 da doença. Já o Diabetes tipo 2 é associado à resistência à insulina, geralmente pela falha da ação do hormônio. Ademais, existem estados pré-diabéticos, DM gestacional, DM relacionada à fibrose cística e Síndromes Monogênicas. Embora diferentes classificações sejam adotadas, todas as formas de diabetes apresentam os mesmos riscos de complicações, variando as terapias empregadas e a progressão da doença (FARHAT et al., 2019; ADA, 2019; DE MELLO et al., 2016; PONTES et al., 2018).

Pacientes diabéticos têm hiperglicemia persistente, sendo um fator importante para complicações microvasculares e macrovasculares (FARHAT et al., 2019; PONTES et al., 2018; HARDING et al., 2019). Complicações agudas como cetoacidose, hipoglicemia e estado hiperglicêmico hiperosmolar também são relatadas, sendo responsáveis pelo aumento de custo do tratamento da doença (HARDING et al., 2019). Mundialmente, o DM afeta aproximadamente 415 milhões de pessoas. No Brasil, até 10 milhões de indivíduos portam a patologia (FARHAT et al., 2019; DE MELLO et al., 2016). Devido sua etiologia complexa e multifatorial, o tratamento do Diabetes requer uma equipe multidisciplinar, visando o controle da glicemia, o sucesso dos cuidados preventivos e diminuição das taxas de morbimortalidade (FARHAT et al., 2019; HARDING et al., 2019).

Na prática odontológica, a demanda de atendimento de pacientes com alterações sistêmicas, incluindo portadores de Diabetes Mellitus, é eminente. O manejo destes pacientes refere-se principalmente ao controle de dor e ansiedade, a fim de evitar mudanças fisiológicas abruptas e efeitos sistêmicos adversos. A secreção de catecolaminas frente ao estresse durante o tratamento dentário provoca efeitos cardiovasculares e variações nos níveis glicêmicos (DE MELLO et al., 2016; BORTOLUZZI et al., 2010). O uso de anestésicos locais na Odontologia representa uma medida eficaz no manejo de dor, além de apresentarem segurança clínica (DE MELLO et al., 2016). O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se no bloqueio reversível da condução neural, através da despolarização dos canais de sódio. Os anestésicos ligam-se aos canais, prejudicando a propagação do potencial de ação e

permitindo a passagem dos íons (JUNIOR GIOVANNITTI et al., 2013; BECKER e REED, 2006).

Os efeitos sistêmicos dessa ação podem incluir agitação, desorientação, convulsões e tontura, caso a dose administrada seja maior que a recomendada ou ocorra injeção vascular acidental (JUNIOR GIOVANNITTI et al., 2013). No sistema cardiovascular, os anestésicos afetam a condução cardíaca, o débito cardíaco e o volume sistólico, mesmo em doses terapêuticas (BORTOLUZZI et al., 2010). Pela ação vasodilatadora periférica, podem contribuir para a hipotensão. No sistema nervoso central, possuem ação depressora, sendo os efeitos observados dose-dependentes (BECKER e REED, 2006). As maiores complicações sistêmicas resultam da injeção intravascular da solução anestésica, da escolha inadequada do sal ou do vasoconstritor, de interações medicamentosas e da falha na identificação de pacientes com comorbidades e estabelecimento de riscos durante a intervenção odontológica (DE MELLO et al., 2016).

Agentes vasoconstritores são substâncias incorporadas às soluções anestésicas a fim de reduziros efeitos tóxicos sistêmicos pelo retardo da absorção. Ademais, promovem hemostasia local e aumentam a duração do efeito anestésico (JUNIOR GIOVANNITTI et al., 2013; BECKER e REED, 2006; HAJI et al., 2012). Os vasoconstritores são aminas simpatomiméticas (como a epinefrina, norepinefrina, levonordefrina e fenilefrina) ou não simpatomiméticas (como a felipressina) (MENESES-SANTOS et al., 2020). As aminas simpatomiméticas atuam em receptores adrenérgicos, como os receptores alfa-1, presentes nas paredes das artérias, o que explica a vasoconstrição significativa. A função cardiovascular também é influenciada (DE MELLO et al., 2016; BECKER e REED, 2006). Não obstante, a secreção de hormônios catabólicos e de insulina pode ser afetada. As catecolaminas são envolvidas nos mecanismos metabólicos, podendo elevar o nível sanguíneo de glicose, mesmo a níveis de administração terapêutica exogéna (BORTOLUZZI et al., 2010; HAJI et al., 2012; TILY e THOMAS, 2007).

Ainda controverso, a hiperglicemia pelo uso de agentes anestésicos em pacientes com DM pode ser explicada pela supressão da secreção de insulina induzida pela adrenalina (HAJI et al., 2012). Outros aspectos como o estresse do atendimento odontológico (o qual resulta em ansiedade e alterações dos processos hormonais) e o uso incorreto dos agentes hipoglicemiantes anteriormente às consultas (diabéticos tipo 2), também são relatados como contribuintes para as alterações dos

níveis de glicose sanguíneas e seus seguimentos (como crises hiperglicêmicas e hipoglicêmicas) (HAJI et al., 2012; TILY e THOMAS, 2007).

Considerando a necessidade do controle da dor durante a realização dos procedimentos odontológicos e riscos associados ao uso de soluções anestésicas, é de grande importância avaliar o efeito dessas substâncias em indivíduos com alterações sistêmicas. Dessa forma, o objetivo geral deste estudo foi avaliar os efeitos da anestesia local odontológica nos parâmetros sistêmicos de pacientes com Diabetes Mellitus, por meio de revisão sistemática e meta-análise.

2 Revisão de Literatura: Diabetes Mellitus

2.1 Definição E Etiologia

O Diabetes Mellitus é uma doença metabólica ocasionada pelas falhas na ação da insulina ou mesmo em sua produção. Essas falhas são responsáveis por hiperglicemia constante e intolerância à glicose. O metabolismo de carboidratos e lipídios é afetado, podendo ocasionar uma série de complicações (DIACONU et al., 2020; BALCI YUCE et al., 2018).

As diferentes falhas da ação da insulina classificam o Diabetes em subtipos. O tipo 1 da doença configura-se pela interrupção na produção do hormônio, devido à destruição das células beta-pancreáticas. Esse processo é imunomediado, o que leva o indivíduo à administração constante de insulina exógena para sua sobrevivência. Apesar de apresentar-se comumente na infância, o curso clínico da DM 1 é variado. Poliúria, polidipsia e perda de peso são sinais triviais, inclusive em pacientes adultos. (FARSANI et al., 2017).

Diabetes Mellitus tipo 2, por sua vez, tem etiologia multifatorial, associada a fatores habituais como falta de atividade física, alimentação desregrada, falta de nutrientes, sobrepeso e obesidade e fatores emocionais como aumento do estresse (KALRA et al., 2011; LEUNG et al., 2016). A secreção de insulina pelas células beta é afetada e tem curso progressivo, levando à resistência à insulina (MUNIYAPPA et al., 2020; ADA, 2021). É uma deficiência de insulina relativa, o que significa que o paciente pode apresentar níveis de insulina normais ou elevados. Mesmo em nível normal, a glicose sanguínea não é regularizada (ADA, 2021).

A *American Diabetes Association* (ADA) classifica outros tipos da doença: diabetes mellitus gestacional (DMG), diabetes relacionada à fibrose cística, síndromes monogênicas da diabetes, diabetes induzida por medicamentos (relacionada ao uso de medicamentos antirretrovirais, diuréticos tiazídicos, imunossupressores e glicocorticoides) e estados pré-diabéticos, onde há metabolismo deficiente de carboidratos mesmo que os níveis glicêmicos não atendam aos critérios diagnósticos (ADA, 2021; ADA, 2023).

2.2 Epidemiologia

Mundialmente, a incidência do DM é emergente, caracterizando-se como uma epidemia (KAKIZAWA et al., 2004; GLOVACI; FAN; WONG, 2019). Em 1980, cerca de 108 milhões de pessoas possuíam a doença. Não obstante, em 2014 esse número chegou a 422 milhões (KHAN et al., 2020; MALEK et al., 2020; LEUNG et al., 2016).

Há probabilidade desses números continuarem a aumentar em todo o planeta, e as estratégias de promoção de saúde e prevenção da doença não parecem suficientes (KHAN et al., 2020). Esse aumento drástico foi correlacionado com a mudança de estilo de vida da população ao longo dos anos em função de dietas menos saudáveis, alimentos processados e sedentarismo (KAKIZAWA et al., 2004; KHAN et al., 2020).

A condição aumenta o risco de doenças cardiovasculares e morte associada de 2 a 4 vezes, além de apresentar altos custos para os sistemas de saúde, especialmente os latino-americanos (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2020; GLOVACI; FAN; WONG, 2019; PARK, 2021). Apesar de nem todos os pacientes diabéticos desenvolverem doenças cardiovasculares, principalmente a insuficiência cardíaca, o DM impacta diretamente em piores desfechos na IC, comparado a indivíduos sem diabetes (PARK, 2021).

O Brasil representa o quarto país entre os 10 com maior número de pacientes com DM, entre a faixa etária de 20 a 79 anos. Em 2017, cerca de 12 milhões de indivíduos brasileiros foram diagnosticados com a doença (SIQUEIRA et al., 2020). O SUS indicou a prevalência de 6,2% (DUNCAN et al., 2020). Os fatores de risco mais consideráveis para o DM incluem sedentarismo, excesso de peso, obesidade, hipertensão, tabagismo e alcoolismo (SIQUEIRA et al., 2020).

2.3 Fisiopatologia E Complicações

A insulina tem papéis fisiológicos importantes, sendo um hormônio essencial no equilíbrio metabólico. Órgãos como cérebro, fígado, pâncreas, tecidos muscular esquelético, adiposo e endotélio vascular são dependentes da ação da insulina para manterem-se em homeostase. Dentre as principais funções, a insulina tem ação vasodilatadora pela estimulação da produção de óxido nítrico (ON) no endotélio, aumentando o fluxo sanguíneo e permitindo a captação de glicose para o músculo

esquelético. Um endotélio saudável participa da homeostase pela promoção de um fluxo sanguíneo adequado, entrega de nutrientes e ativação/inibição de proteínas de coagulação (MUNYAPA et al., 2020; SABOOR; MOINUDDIN; AJMAL; ILYAS, 2014).

Nos estados de resistência à insulina, a bioatividade do ON é diminuída, promovendo a disfunção endotelial. A principal alteração do endotélio vascular relaciona-se com a vasoconstrição, aumentando a produção de vasoconstritores como prostaglandinas, endotelinas, proteínas glicadas e fatores de crescimento vascular. Essas condições resultam numa sinalização deficiente da insulina em seus tecidos alvo, o que explica as complicações metabólicas e cardiovasculares (MUNIYAPPA et al., 2020; (SABOOR; MOINUDDIN; AJMAL; ILYAS, 2014).

Essas complicações podem atingir diferentes órgãos (olhos, rins, coração e cérebro), as quais podemos citar: retinopatia, nefropatia, neuropatia, comprometimento da circulação periférica, hipóxia tecidual e aumento da susceptibilidade a infecções bacterianas por microorganismos anaeróbios. A hipóxia é coordenada pelo fator induzível por hipóxia (HIF-1a) e resulta na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), participando de eventos teciduais essenciais, como angiogênese, sobrevivência celular, metabolismo de glicose e adaptação metabólica. O HIF-1a também é responsável pela regulação do metabolismo de colágeno, e uma vez em estado disfuncional, como na presença de diabetes, essa regulação é afetada podendo interferir na cicatrização de feridas (BALCI YUCE et al., 2018).

Complicações orais também são observadas, como candidose, hipossalivação, abscessos periapicais, síndrome da ardência bucal e lesões cáries mais severas (DA SILVA, 2007). A Doença Periodontal (DP) é mais grave e prevalente. As evidências demonstram que o tratamento periodontal intensivo foi associado a um melhor controle glicêmico nesses pacientes, com redução dos marcadores inflamatórios. Os cuidados odontológicos são imprescindíveis para o controle da DM e dessas complicações, sendo o cirurgião-dentista proficiente também no rastreamento de pacientes com pré-diabetes e diabetes. Até 30% dos pacientes em consultas odontológicas foram identificados com alterações na glicemia (ADA, 2023).

2.4 Diabetes Mellitus E Odontologia

A relação entre Diabetes e saúde bucal é bidirecional. Enquanto a doença sistêmica mal controlada aumenta o risco de doença periodontal e perda do elemento dentário, a periodontite afeta negativamente o controle glicêmico (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020). A DP é uma doença inflamatória crônica, com etiologia associada ao biofilme dental disbiótico. A interação entre fatores como a resposta imune do hospedeiro, fatores ambientais como hábitos de higiene bucal e alimentares, fatores genéticos e microorganismos subgengivais específicos desencadeiam uma resposta inflamatória, que pode evoluir de gengivite até à periodontite (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020; LICCARDO et al., 2019).

Esses microorganismos ativam a resposta imune do hospedeiro, que recruta neutrófilos e macrófagos para a região. Esse processo ocorre pela liberação de mediadores químicos pelo epitélio gengival, tais como interleucinas, prostaglandinas e fatores de necrose tumoral (especialmente TNF-alfa) (LICCARDO et al., 2019). Se não paralisado, novos mediadores são liberados (interleucina-12, interleucina-18, prostaglandina-E2), e juntamente com metaloproteinases de matriz, inicia-se a reabsorção óssea e consequente danos irreversíveis aos tecidos de suporte (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020; LICCARDO et al., 2019). Dessa forma, as endotoxinas e lipopolissacarídeos dos periodontopatógenos chegam à circulação sistêmica, desenvolvendo-se um quadro de disseminação bacteriana e um estado inflamatório sistêmico. Se a DP não é controlada, os níveis séricos desses mediadores, fatores de necrose e proteína C reativa ficam elevados, contribuindo para a resistência à insulina e dificuldade de controle do DM (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020). Por outro lado, a hiperglicemia constante também contribui para um estado inflamatório sistêmico, com estresse oxidativo e apoptose de células (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020; LICCARDO et al., 2019).

A formação dos produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), pela hiperglicemia constante, explica a severidade da DP nestes pacientes. Os lipídios que participam da aldose do açúcar são expostos a esse processo e à oxidação, formando os AGEs que se acumulam no plasma e no tecido gengival. A interação dos AGEs com seus receptores (RAGEs, presentes em células variadas) gera um ambiente pró-inflamatório pela alteração do fenótipo celular (especialmente de macrófagos e

leucócitos). Essa alteração celular eleva ainda mais as citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa. Além de aumentar a permeabilidade endotelial, ativar osteoclastos e reduzir a função de fibroblastos (processos inerentes à DP), essa interação AGE-RAGE aumenta as taxas de infecções e altera o processo cicatricial (DA SILVA, 2007; DA SILVA, 2010).

Para o controle de ambas as doenças, Genco e colaboradores (2020) demonstraram a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com DM, com redução estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina glicada em 3 meses (GENCO; GRAZIANI; HASTURK, 2020) O tratamento odontológico minimiza o estado inflamatório sistêmico e é elucidado como uma medida de saúde pública para melhora da qualidade desses pacientes (LICCARDO et al., 2019; BAEZA et al., 2020).

Apesar da DP ser a principal complicação odontológica relacionada ao diabetes, patologias como cárie, lesões periapicais, hipossalivação, xerostomia, candidose oral, necrose pulpar, abscessos periodontais e alterações no paladar também são prevalentes nesses pacientes. As causas incluem diminuição da capacidade regenerativa periodontal, fluxo salivar reduzido devido à poliúria, comprometimento do sistema imune, isquemia pulpar devido aos danos vasculares, resposta ao tratamento endodôntico deficiente e reabsorção óssea, estimulada pela hiperglicemia constante (MAURI-OBRAJORS et al., 2017).

3 Revisão de Literatura: Anestésicos Locais

3.1 Definição E Mecanismo De Ação

O anestésico local é um fármaco utilizado para anestesia temporária de uma parte específica do corpo humano. Sua ação é reversível, com perda da sensibilidade, mas sem perda da consciência (SOARES et al., 2006; OGLE e MAHJOUBI, 2012; BAHAR e YOON, 2021). Na Odontologia, a principal função da administração de um anestésico é o controle da dor (experiência sensorial e psicológica, ocasionada em resposta a algum dano tecidual) e conseqüentemente do estresse (MATHISON e PEPPER, 2022; PIERNON et al., 2020).

Além dos procedimentos invasivos inerentes à área (cirurgia oral, periodontia, endodontia, tratamentos protéticos e restauradores), a consulta odontológica costuma gerar altos níveis de ansiedade, o que induz a liberação de catecolaminas endógenas de maneira acentuada. Os anestésicos permitem um tratamento eficaz e seguro (KUBOTA et al., 2019; MATHISON e PEPPER, 2022).

O seu mecanismo de ação concentra-se no bloqueio reversível e temporário da condução nervosa (inibição dos fluxos iônicos necessários à propagação dos impulsos neurais pelo impedimento da entrada de sódio nas células) (PAIVA e CAVALCANTI, 2005; SOARES et al., 2006; OGLE e MAHJOUBI, 2012; MATHISON e PEPPER, 2022). Desta forma, os impulsos nociceptivos não são interpretados pelo cérebro e o paciente não percebe a dor. No Sistema Nervoso Central (SNC), a ação dos anestésicos locais é semelhante à dos anestésicos gerais, gerando depressão das funções. É por esse motivo que sobredosagens são prejudiciais (PAIVA e CAVALCANTI, 2005; MATHISON e PEPPER, 2022).

Após absorção sistêmica pela corrente sanguínea, o anestésico é distribuído pelos tecidos e órgãos, como cérebro, fígado, rins e pulmão. O tempo de meia-vida plasmática depende do tipo da droga, podendo durar horas (PAIVA e CAVALCANTI, 2005). Após o término do efeito anestésico, as fibras nervosas recuperam sua função completamente, sem danos estruturais (SOARES et al., 2006).

3.2 Classificação

Os anestésicos locais são classificados de acordo com sua estrutura química. A molécula divide-se em três partes: grupamento amínico, responsável pela hidrossolubilidade; grupo aromático que confere propriedades lipofílicas importantes para a ação nas fibras nervosas e cadeia intermediária, que classifica os anestésicos em amidas e ésteres, além de determinar a potência do fármaco (PAIVA e CAVALCANTI, 2005; BAHAR e YOON, 2021).

As amidas são mais utilizadas em Odontologia, variando entre a lidocaína, mepivacaína, bupivacaína e prilocaína. A articaína é uma amida com um grupamento éster. Essas drogas são menos tóxicas e com potencial alergênico menor se comparadas aos anestésicos tipo éster. Dos ésteres, apenas a benzocaína é utilizada (como apresentação tópica) (PAIVA e CAVALCANTI, 2005; BAHAR e YOON, 2021; MATHISON e PEPPER, 2022).

A lidocaína possui um perfil de segurança elevado, e quando associada a vasoconstritores, sua toxicidade sistêmica é ainda mais reduzida (BAHAR e YOON, 2021; MATHISON e PEPPER, 2022). As contraindicações para uso da Lidocaína incluem doença hepática grave e reações adversas conhecidas a anestésicos do tipo amida (OGLE e MAHJOUBI, 2012).

A Prilocaína é um anestésico local (AL) utilizado principalmente na técnica infiltrativa pelo tempo operatório reduzido, com ação maior em tecidos moles (até 3h). É contraindicada em pacientes com histórico de anemia idiopática, congênita, crônica ou falciforme, com insuficiência cardíaca, respiratória ou hepática graves e mulheres gestantes (OGLE e MAHJOUBI, 2012).

A Articaína é um AL com elevada propriedade de lipossolubilidade, o que confere um poder de difusão através dos ossos maxilares e mandíbula superior. Essa característica é conferida pelo anel tiofeno em sua estrutura molecular (MATHISON e PEPPER, 2022). É um AL de elevada segurança terapêutica, com baixa toxicidade sistêmica, baixo potencial alérgico e ampla faixa terapêutica (KAMMERER et al., 2013). A principal contraindicação de uso é em gestantes (OGLE e MAHJOUBI, 2012).

A mepivacaína é um sal com maior duração de ação que a lidocaína e maior facilidade em ultrapassar a membrana nervosa devido seu pH maior, sendo uma boa opção de AL quando há infecção instalada. A bupivacaína, por sua vez, é um agente potente e com duração de ação bastante longo (até 12h). Não deve ser utilizada em

pacientes em uso de betabloqueadores, crianças e mulheres grávidas (OGLE e MAHJOURI, 2012).

3.3 Toxicidade e Efeitos Adversos

Apesar de seguros e eficazes, os agentes anestésicos podem gerar efeitos adversos, reações de hipersensibilidade e de toxicidade. Quando um paciente relata alergia conhecida a um AL ou a seus ingredientes, seu uso é contraindicado. Por outro lado, contraindicações relativas existem referentes ao sal anestésico, ao agente vasoconstritor e à saúde sistêmica do paciente. A toxicidade ocorre, principalmente quando a dose máxima anestésica é excedida, sendo responsabilidade do profissional o cálculo da dose para cada paciente e administração cautelosa (MATHISON e PEPPER, 2022).

Não obstante, esses efeitos nem sempre podem ser controlados pelo profissional apenas com a administração da dose correta. Injeções intravasculares acidentais, hipersensibilidade não conhecida, medo e ansiedade do paciente ao tratamento odontológico (efeitos psicogênicos), disfunções hepáticas e renais e interações medicamentosas incomuns são fatores de difícil controle (BAHAR e YOON, 2021).

3.4 Vasoconstritores

Os anestésicos locais possuem uma característica própria de vasodilatação. Quanto maior a vasodilatação, mais rapidamente o fármaco é absorvido, sua ação é diminuída, o risco de toxicidade sistêmica e de sangramento aumentam e a efetividade da anestesia é comprometida. A duração da ação de um AL depende de quanto tempo este conserva-se próximo às fibras nervosas. Por esse motivo, os sais anestésicos receberam a adição de vasoconstritores (SOARES et al., 2006).

Os vasoconstritores são classificados em dois grupos: aminas simpatomiméticas e derivados da vasopressina, ou aminas não simpatomiméticas. As aminas simpatomiméticas são representadas pela epinefrina, norepinefrina, levonordefrina e fenilefrina, com atuação em receptores do sistema nervoso simpático alfa-1 e beta, presentes principalmente nas paredes das artérias, justificando a vasoconstrição significativa (PAIVA e CAVALCANTI, 2005). A principal amina não

simpatomimética é representada pela felipressina, vasoconstritor associado exclusivamente ao sal anestésico prilocaína. Sua ação parece não induzir a alterações na pressão arterial, no pulso ou volume cardíaco, com menor ação vasoconstritora e limitada hemostasia. O principal uso da felipressina está indicado para pacientes com diferentes condições sistêmicas não controladas, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertireoidismo, usuários de anfetaminas e drogas ilícitas (SOARES et al., 2006; KATAGIRI et al., 2020).

3.5 Anestesia Local E Diabetes Mellitus

O uso de soluções anestésicas com vasoconstritores é essencial para um atendimento odontológico eficaz. A adição de vasoconstritores aos AL aumentou a eficácia no controle de sangramento nos campos operatórios e o tempo de ação (YOUSAF et al., 2018; BYAKODI et al., 2017; AHMAD et al., 2019). Apesar disso, muitos pacientes possuem doenças sistêmicas e comorbidades que necessitam de atendimento especializado e ajustes na administração de AL. DM é uma doença comum no consultório, e muitas vezes é desconhecida ou não controlada. Quanto mais delicada é a saúde sistêmica do paciente, mais imperativo é o manejo de dor e ansiedade (YOUSAF et al., 2018).

O controle de dor ineficaz produz desconforto e estresse durante o atendimento, com liberação de catecolaminas endógenas (YOUSAF et al., 2018; BORTOLUZZI et al., 2010). As catecolaminas estão envolvidas em processos metabólicos de lipídios, carboidratos e proteínas. Mesmo de maneira fisiológica, o aumento dos níveis plasmáticos de epinefrina estimula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, induzindo a gliconeogênese (no fígado) e a glicogenólise (no músculo esquelético), resultando em hiperglicemia. No fígado, a adrenalina induz a produção e armazenamento de glicogênio por meio da regulação de fatores de transcrição e receptores celulares, com consequente expressão de enzimas gliconeogênicas. No músculo esquelético, a hiperglicemia resulta da degradação do glicogênio armazenado e resultante liberação de compostos e moléculas de glicose para a corrente sanguínea (BORTOLUZZI et al., 2010; HAJI et al., 2012, KUO et al., 2015; DUFOUR et al., 2009).

O uso de vasoconstritores adrenérgicos em pacientes diabéticos é alvo de controvérsias na literatura. Apesar de alterações glicêmicas serem observadas nesses

pacientes, ainda não há evidências conclusivas (BORTOLUZZI et al., 2010; KHAWAJA et al., 2014; AHMAD et al., 2019). A adrenalina endógena que é liberada durante o atendimento odontológico (situação de estresse) parece contribuir mais significativamente na variação dos níveis glicêmicos do que a adrenalina exógena contida nas soluções anestésicas (AHMAD et al., 2019).

4 Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Este estudo visa avaliar os efeitos da anestesia local odontológica nos parâmetros sistêmicos de pacientes portadores de Diabetes Mellitus, por meio de revisão sistemática e meta-análise.

4.2 Objetivos Específicos

Verificar se:

- Há alteração de parâmetros glicêmicos quando administrada anestesia local em pacientes diabéticos, se comparados a pacientes saudáveis;
- Há alteração de parâmetros glicêmicos e cardiovasculares de pacientes diabéticos com uso de diferentes soluções anestésicas;
- Há diferença nos parâmetros sistêmicos de pacientes diabéticos com administração de anestésicos locais com vasoconstritores se comparado a anestésicos locais sem vasoconstritores;
- Há diferença nos parâmetros sistêmicos de pacientes diabéticos com administração de anestésicos locais com epinefrina se comparado a anestésicos com outros vasoconstritores.

5 Materiais e Métodos

5.1 Protocolo E Registro

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, conduzida de acordo com as normas contidas no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.2, 2021) e seus guias para revisões (HIGGINS et al., 2021). Essa revisão foi protocolada e registrada no Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o parecer CRD42022368836.

5.2 Critérios De Elegibilidade

A pergunta de pesquisa elencada buscou esclarecer os efeitos da anestesia local utilizada em procedimentos odontológicos em pacientes portadores de Diabetes Mellitus, observando se há alteração de parâmetros cardiovasculares e glicêmicos durante administração do fármaco. Essa pergunta foi norteada pelo acrônimo “PICOT”:

P (população): pacientes com Diabetes Mellitus tipo I ou tipo II submetidos a tratamento odontológico

I (intervenção): anestesia local

C (comparação): pacientes saudáveis submetidos a tratamento odontológico

O (desfecho): variação dos parâmetros sistêmicos após anestesia

T (tipo de estudo): ensaios clínicos randomizados (ECR)

Quaisquer procedimentos odontológicos que necessitavam de anestesia local foram considerados, sendo os anestésicos investigados com vasoconstritores (adrenérgicos e não adrenérgicos) e sem vasoconstritores. Os tipos de estudo incluídos na revisão foram ensaios clínicos randomizados, os quais apresentam alto nível de evidência científica inicialmente (GUIMARÃES et al., 2021). Além disso, não houve restrição de idioma ou data de publicação dos estudos (pesquisados até novembro de 2021).

A questão da RS concentrou-se em: “Há alterações dos parâmetros físicos e/ou sistêmicos de pacientes com Diabetes Mellitus após administração de anestesia local em procedimentos odontológicos?”

Para tanto, incluíram-se ECR's paralelos e cegos, com administração de diferentes tipos e doses anestésicas em intervenções variadas, como exodontias, tratamentos periodontais, cirurgias periodontais, endodontias e procedimentos restauradores.

Os fármacos anestésicos como intervenção incluíram os sais Lidocaína 2%, Lidocaína 3%, Prilocaína 3%, Mepivacaína 2%, Mepivacaína 3% e Articaína 4%. Os vasoconstritores compreenderam Epinefrina 1:100.000, Epinefrina 1:80.000, Epinefrina 1:200.000, Felipressina 0,03 UI/mL ou agente anestésico sem vasoconstritor, nos seguintes regimes posológicos:

Lidocaína 2% + epinefrina 1:80.000

Lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000

Lidocaína 3% sem vasoconstritor

Mepivacaína 2% + epinefrina 1:100.000

Mepivacaína 3% sem vasoconstritor

Articaína 4% + epinefrina 1:100.000

Articaína 4% + epinefrina 1:200.000

Prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/mL

Excluíram-se os estudos que tiveram: intervenções odontológicas sem uso de anestesia local; intervenções médicas com uso de anestesia local; ensaios com animais; estudos de coorte, revisões de literatura, relatos de caso e série de casos.

5.3 Bases De Dados

As bases de dados eletrônicas selecionadas para essa RS foram: MEDLINE via PubMed; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Embase; SciELO (Scientific Electronic Library Online); Cochrane Library; Scopus; BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia); Web of Science; Science Direct e Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).

Para abranger e recuperar a literatura cinzenta, utilizamos o Directory of Open Access Journals (DOAJ), o catálogo de dissertações e teses da CAPES (Brasil), o sistema OpenGrey (The System for Information on Grey Literature in Europe) e o banco de dados WorldCat Library Catalog. Para ensaios em andamento pesquisamos em bases de registros de ensaios clínicos (Clinical Trials Register (BR); ISRCTN Registry e Internacional Clinical Trials Registry Platform).

5.4 Pesquisa E Estratégia De Busca

A estratégia de busca foi definida pelos termos MeSH (Medical Subject Headings): “*Diabetes Mellitus*”, “*Anesthesia, Local*” e “*Vasoconstrictor Agents*”, os quais envolvem “P” e “I” da questão “PICOT”. Termos livres foram testados (“*glycemic level*”, “*blood glucose level*”, “*epinephrine*”, “*dentistry*”, “*oral surgical procedures*”), mas foram desconsiderados pela restrição que fomentaram no número de estudos.

Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” entre os termos, utilizando aspas duplas em termos compostos e delimitando-os com parênteses. Foi desenvolvida uma estratégia de busca para cada base de dados por meio de combinações (APÊNDICE A), seguindo a estratégia inicial estabelecida no MEDLINE (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de Busca via PubMed (Dez/2021)

#1: (“Diabetes Mellitus”[MeSH Terms] OR Diabetes[Title/Abstract] OR “Diabetic patients”[Title/Abstract])	#1 AND #2: (“Diabetes Mellitus”[MeSH Terms] OR Diabetes[Title/Abstract] OR “Diabetic patients”[Title/Abstract]) AND (“Anesthesia, Local”[MeSH Terms] OR “Anesthetics, Local”[MeSH Terms] OR “Vasoconstrictor Agents”[MeSH Terms] OR Vasoconstrictors[Title/Abstract])
#2: (“Anesthesia, Local”[MeSH Terms] OR “Anesthetics, Local”[MeSH Terms] OR “Vasoconstrictor Agents”[MeSH Terms] OR Vasoconstrictors[Title/Abstract])	

Fonte: A autora.

5.5 Seleção Dos Estudos

A etapa de seleção dos estudos foi realizada entre janeiro e março de 2022, de forma pareada e independente (dois autores), analisando os critérios de inclusão/elegibilidade. Foi empregado gerenciadores de referências (EndNote[®]) para auxiliar na organização. O primeiro passo, após baixar os registros no gerenciador, foi a remoção de duplicatas (títulos que se repetiam). Após isso, manualmente foram selecionados os estudos convenientes, por meio da leitura dos títulos e resumos.

Os estudos selecionados foram organizados em planilha Excel[®] (Microsoft) para propiciar a discussão dos títulos com divergências. Os critérios para inclusão ou

não desses títulos foram debatidos em reunião e entrou-se em consenso entre os pesquisadores.

5.6 Processo De Coleta De dados

Os artigos recuperados na busca, na seleção, os duplicados e os excluídos (bem como suas justificativas) foram registrados. Após leitura do texto completo dos estudos selecionados, os dados relevantes foram extraídos manualmente e organizados também em formulário previamente desenvolvido (APÊNDICE B). Esse processo ocorreu de forma independente (evitando o viés de aferição) e pareada (dois pesquisadores), sendo que discordâncias foram solucionadas similarmente à seleção dos estudos.

Quando os estudos não foram possíveis de serem integralmente recuperados, duas disposições foram tomadas. Primeiramente, através de e-mail contatando os autores tentou-se recuperar esses textos completos. Segundo, por meio da plataforma ResearchGate, a fim de não ferir os direitos autorais.

5.7 Itens Da Coleta De Dados

Os dados de interesse correspondem às propriedades dos artigos incluídos (autores, data de publicação, título e delineamento do estudo); ao perfil da amostra e randomização (sexo, idade, com Diabetes tipo I ou tipo II, tamanho da amostra, tratamento odontológico em que os pacientes foram submetidos); às intervenções (sal anestésico e vasoconstritor utilizados, bem como suas concentrações); e aos desfechos (intensidade da exposição aos fármacos e alterações dos parâmetros sistêmicos).

A intervenção foi classificada de acordo com o sal anestésico utilizado; com ou sem vasoconstritor; e tipo de vasoconstritor (adrenérgico ou não adrenérgico).

Os parâmetros sistêmicos analisados compreendem pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação de oxigênio (SpO₂) e níveis glicêmicos, antes (basal) e após intervenção (anestesia local).

5.8 Avaliação Do Risco de Viés

O risco de viés dos estudos primários foi verificado avaliando principalmente três aspectos: seleção dos participantes; aferição do desfecho e outros vieses. A seleção dos participantes participa da randomização da pesquisa, onde observa-se se a aleatorização, o cegamento de participantes e profissionais e o sigilo de alocação foram respeitados. A aferição do desfecho engloba a ocultação de avaliação de resultados, se houve ou não dados de resultados incompletos e relatórios seletivos. Outros vieses incluem quaisquer outras características que não puderam ser enquadradas nos outros domínios, inclusive quando o estudo não tem configuração de um ECR (APÊNDICE C).

Para esse fim, a ferramenta *Risk of Bias (RoB) Tool* da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* (HIGGINS et al., 2021) para ECR paralelos e ECR cruzados foi empregada. Cada aspecto foi pontuado, resultando em baixo, incerto ou alto risco de viés.

5.9 Sumarização Dos Resultados

Na síntese qualitativa, os dados foram sumarizados em tabela a fim de comparação. O desfecho observado foi a variação dos parâmetros sistêmicos. Não foram incluídos os ensaios clínicos não randomizados, intervenções não descritas no item 4.2 ou estudos com indisponibilidade de dados numéricos (média e desvio-padrão).

Para a meta-análise dos dados, os efeitos sistêmicos foram analisados comparando-se o grupo controle (pacientes saudáveis) e o grupo experimental (pacientes diabéticos). Os níveis glicêmicos, os demais parâmetros e as intervenções (fórmulas e concentrações anestésicas) do grupo experimental foram comparados entre pré e pós-operatório, sendo este dividido em mediato e imediato. Para isso, apenas estudos com a mesma população, intervenção, comparador, desfecho e delineamento foram incluídos.

A representação gráfica se deu pelo gráfico floresta, com as medidas de associação e os respectivos pesos de cada estudo incluído (calculados pelo inverso da variância). Para o processamento e análise dos dados foi utilizado o programa RevMan (*Review Manager Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020*).

A heterogeneidade foi avaliada por meio de teste estatístico (I²), no mesmo programa. Os valores variam de 25% a 100%, considerados de heterogeneidade baixa (abaixo de 25%); moderada (25% a 50%); substancial (50% a 75%) e considerável (75% a 100%).

Os dados numéricos que foram disponibilizados nos estudos apenas em gráficos foram convertidos por meio do programa WebPlotDigitizer – Copyright 2022, Ankit Rohatgi.

5.10 Avaliação Do Viés de Publicação

O viés de publicação compreende resultados negativos que não são publicados. Visualmente, os pontos dos gráficos bem distribuídos significam homogeneidade e ausência de viés. Do contrário, consideramos como existência de viés. Essa análise se deu por meio dos gráficos funil (*“funnel plot”*), também obtidos por meio do programa RevMan.

A análise quantitativa do viés de publicação utiliza a probabilidade de significância (valor de p) e os testes estatísticos de Begg e Egger. Para tanto, é necessário um número mínimo de 10 estudos incluídos na meta-análise, número que não foi alcançado nesta pesquisa.

5.11 Avaliação Da Qualidade Da Evidência

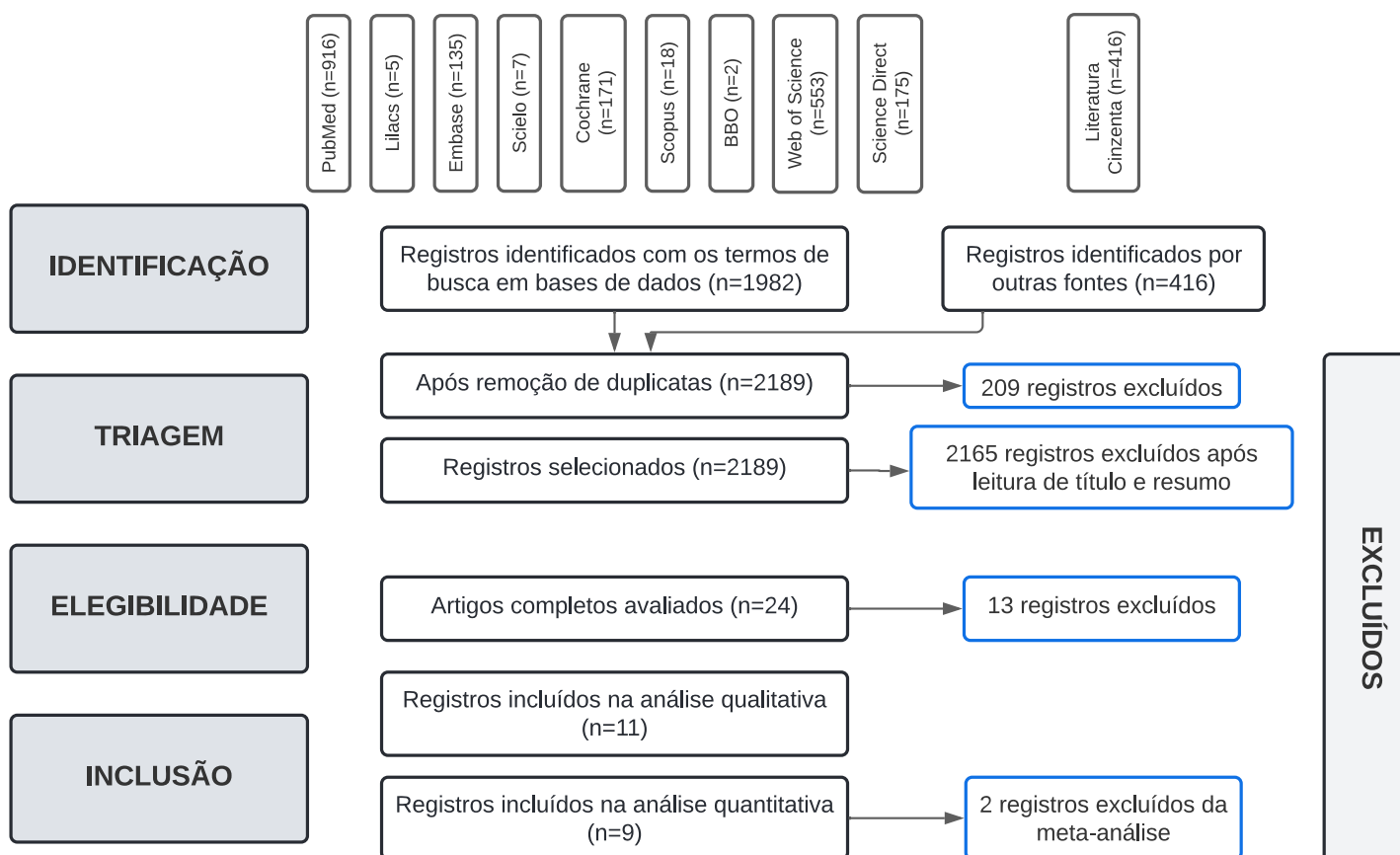
A qualidade da evidência dos estudos foi avaliada em relação a cada desfecho, avaliando fatores que possam diminuí-la (risco de viés, imprecisão, heterogeneidade, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Para esse fim, utilizou-se o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (HIGGINS et al., 2021). O Sistema GRADE divide as evidências em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa, os quais não são estáticos. Como avaliamos ensaios clínicos, inicialmente a evidência foi considerada alta.

6 Resultados

6.1 Seleção Dos Estudos

A busca dos artigos após definição das estratégias de busca foi concluída em 13 de dezembro de 2021. Foram encontrados 1982 estudos nas bases de dados científicas e 416 na literatura cinzenta, totalizando 2398 artigos. Foram removidas 209 duplicatas. Por seguinte, com a leitura de títulos e resumos, permanecemos com 24 referências (AHMAD et al., 2019; BECHER e ROLOFF, 1982; BORTOLUZZI et al., 2010; BYAKODI et al., 2017; DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; FONSECA, 2014; HAJI et al., 2012; HEMANI et al., 2019; KHAWAJA et al., 2014; KLAMMT et al., 1978; KUBOTA et al., 2020; LAZARITS e HORVATH, 1964; MENESES-SANTOS et al., 2020; MILIC et al., 2016; RAJPARI et al., 2021; RENGO et al., 1984; REYES-FERNÁNDEZ et al., 2017; SANTOS-PAUL et al., 2015; SHARIFI et al., 2020; SULAIMAN et al., 2021; TILY e THOMAS, 2007; YOUSAF et al., 2018). Nos meses de fevereiro a março de 2022 esses estudos foram recuperados e foi realizada a leitura do texto completo, reduzindo para 11 estudos (DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; FONSECA, 2014; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020; MILIC et al., 2016; SANTOS-PAUL et al., 2015; SULAIMAN et al., 2021; TILY e THOMAS, 2007), devido não atendimento aos critérios da estratégia PICOT ou impossibilidade de recuperação (ANEXO D). Esse processo de seleção é ilustrado no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Sistemática



Fonte: A autora.

6.2 Características Dos Estudos Incluídos

As características dos 11 estudos incluídos foram sumarizadas nas Tabelas 1 e 2. Em relação ao ano de publicação, os trabalhos compreenderam os anos de 2007 a 2020. Quanto ao delineamento, a maioria dos estudos foram ECR paralelos (DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020; SANTOS-PAUL et al., 2015). Houve 3 ECR cruzados (FONSECA, 2014; MILIC et al., 2016; SULAIMAN et al., 2021) e 1 aberto (TILY e THOMAS, 2007).

A faixa etária dos pacientes dos estudos incluídos estava entre 13 e 69 anos, e um estudo não relatou a idade dos participantes (DE MELLO et al., 2016). Com relação ao gênero, sete estudos tiveram homens como a maioria dos participantes (DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; KHAWAJA et al., 2014; MILIC et al., 2016; SANTOS-PAUL et al., 2015; SULAIMAN et al., 2021; TILY e THOMAS, 2007).

O sexo feminino foi prevalente em dois estudos (FONSECA, 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020). Um estudo não relatou o gênero (HAJI et al., 2012) e outro não determinou a prevalência (homens e mulheres participaram) (DE MELLO, et al., 2016).

O perfil dos participantes incluídos no estudo variou entre pacientes saudáveis, pacientes com DM tipo I e DM tipo II. Um estudo incluiu especificamente pacientes diabéticos tipo II com doença coronariana (SANTOS-PAUL et al., 2015). Alguns estudos não especificaram o tipo de Diabetes dos participantes (DIACONU et al., 2020; KHAWAJA et al., 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020).

Os procedimentos abordados foram exodontias, exame periodontal regular, tratamento periodontal regular e tratamento periodontal cirúrgico, sendo as exodontias a maioria (8 dos 11 estudos) (DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020; SANTOS-PAUL et al., 2015; SULAIMAN et al., 2021; TILY e THOMAS, 2007). Para tanto, as técnicas anestésicas abrangeram bloqueio regional em mandíbula, bloqueio regional não especificado e infiltrativa em maxila, além de um estudo não descrever a técnica (KHAWAJA et al., 2014). As posologias variaram de 1,8mL (1 tubete) de solução até 9mL (5 tubetes) de solução anestésica.

As soluções anestésicas utilizadas nos estudos foram:

- Articaína 4% com Epinefrina 1:200.000
- Articaína 4% com Epinefrina 1:100.000
- Lidocaína 2% sem vasoconstritor
- Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000
- Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000
- Lidocaína 2% com Norepinefrina 1:100.000
- Lidocaína 2% com Clonidina (15mcg/mL)
- Prilocaína 3% com Felipressina 0,03UI/mL

O sal anestésico mais estudado foi a Lidocaína, e o vasoconstritor a Epinefrina (amina simpatomimética). A Felipressina (vasoconstritor não simpatomimético) foi abordada em dois estudos. A Clonidina esteve presente em um estudo, sendo um agonista adrenérgico alfa-2, utilizado como vasoconstritor e com efeitos antinociceptivos (MILIC et al., 2016).

A comparação dos grupos deu-se entre as diferentes soluções anestésicas (DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; HAJI et al., 2012; MENESES-SANTOS et al., 2020; SANTOS-PAUL et al., 2015; SULAIMAN et al.,

2021), entre os pacientes (saudáveis e diabéticos) (KHAWAJA et al., 2014; MILIC et al., 2016; TILY e THOMAS, 2007) e na associação de ambos (FONSECA, 2014).

Quanto aos parâmetros sistêmicos avaliados (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio e glicemia capilar), nenhum estudo englobou todos os seis parâmetros. Apenas um não avaliou a glicemia capilar (MILIC et al., 2016) e cinco estudos avaliaram apenas a glicemia, sem analisar os demais parâmetros (DIACONU et al., 2020; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2014; SULAIMAN et al., 2021; TILY e THOMAS, 2007). A frequência respiratória (FR) não foi avaliada em nenhum estudo incluído. Dois estudos avaliaram o nível de ansiedade durante os procedimentos (MENESES-SANTOS et al., 2020; SANTOS-PAUL et al., 2015). Um estudo avaliou a qualidade da anestesia pulpar e o fluxo sanguíneo pulpar (MILIC et al., 2016).

Os dispositivos utilizados para essas avaliações foram glicosímetros digitais, monitores de eletrocardiograma, monitores contínuos de glicose, esfigmomanômetros digitais, oxímetros de pulso e sensores de frequência cardíaca. O período de avaliação variou desde antes do procedimento/ injeção anestésica (período basal), até uma hora após procedimento.

Apenas quatro estudos especificaram uma fonte de financiamento (DOS SANTOS, 2013; KHAWAJA et al., 2014; MILIC et al., 2016; SANTOS-PAUL et al., 2015). Não obstante, nenhum indicou quais fármacos ou instrumentos foram providos.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

(continua)

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO					METODOLOGIA			
AUTORES/ ANO	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	N	PERFIL DOS PARTICIPANTES	PROCEDIMENTO	TÉCNICA ANESTÉSICA/ POSOLOGIA	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE
Diaconu et al., 2020	Romênia	ECR	60	Diabéticos tipo I ou II (não especificado)	Exodontia	Bloqueio regional em mandíbula (1,8mL de solução)	Articaína 4% com Epinefrina 1:200.000 (n=30)	Lidocaína 2% sem vasoconstritor (n=30)
Haji et al., 2012	Índia	ECR	50	Diabéticos tipo II	Exodontia	Bloqueio regional não especificado (2mL de solução)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000 (n=25)	Lidocaína 2% sem vasoconstritor (n=25)
Meneses-Santos et al., 2019	Brasil	ECR paralelo	40	Diabéticos tipo I ou II (não especificado)	Exodontia	Bloqueio regional em mandíbula (3,6mL de solução)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000 (n=20)	Prilocaína 3% com Felipressina 0,03UI/mL (n=20)
Milic; Brkovic; Krsnjak; Stojic, 2014	Sérvia	ECR cruzado	72	Diabéticos tipo II e não diabéticos	Sondagem periodontal	Infiltrativa em maxila (1,5mL de solução)	Pacientes diabéticos tipo II (n=36) Lidocaína 2% com Clonidina (15mcg/mL); Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000	Pacientes saudáveis (n=36) Lidocaína 2% com Clonidina (15mcg/mL); Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000
Santos-Paul et al., 2012	Brasil	ECR	70	Diabéticos tipo II com doença coronariana	Exodontia	Infiltrativa em maxila (5,4mL de solução)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000 (n=35)	Lidocaína 2% sem vasoconstritor (n=35)
De Mello et al., 2016	Brasil	ECR	20	Diabéticos tipo II	Tratamento periodontal não cirúrgico	Infiltrativa em maxila (3,6mL de solução)	Prilocaína 3% com Felipressina 0,03UI/mL (n=10)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000 (n=10)

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

(continuação)

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO					METODOLOGIA			
AUTORES/ ANO	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	N	PERFIL DOS PARTICIPANTES	PROCEDIMENTO	TÉCNICA ANESTÉSICA/ POSOLOGIA	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE
Dos Santos, 2012	Brasil	ECR	70	Diabéticos tipo II	Exodontia	Infiltrativa em maxila (5,4mL de solução)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000 (n=35)	Lidocaína 2% sem vasoconstritor (n=35)
Sulaiman et al., 2020	Síria	ECR cruzado	30	Diabéticos tipo II	Exodontia	Bloqueio regional em mandíbula (4mL de solução)	Lidocaína 2% com Norepinefrina 1:100.000 (n=30)	Lidocaína 2% com Epinefrina 1:100.000 (n=30)
Fonseca, 2014	Brasil	ECR cruzado	18	Diabéticos tipo II e não diabéticos	Tratamento periodontal cirúrgico	Infiltrativa em maxila (1,8mL de solução)	Pacientes diabéticos tipo II (n=8) Articaína 4% com Epinefrina 1:100.000; Articaína 4% com Epinefrina 1:200.000	Pacientes saudáveis (n=10) Articaína 4% com Epinefrina 1:100.000; Articaína 4% com Epinefrina 1:200.000
Tily e Thomas, 2007	Emirados Árabes	Ensaio clínico aberto	60	Diabéticos tipo II	Exodontia	Infiltrativa e bloqueio regional (até 9mL de solução)	Pacientes diabéticos tipo II (n=30) Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000	Pacientes saudáveis (n=30) Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO					METODOLOGIA			
AUTORES/ ANO	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	N	PERFIL DOS PARTICIPANTES	PROCEDIMENTO	TÉCNICA ANESTÉSICA/ POSOLOGIA	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE
Khawaja et al., 2013	Arábia Saudita	ECR	60	Diabéticos tipo I ou II (não especificado)	Exodontia	Não especificado (1,8mL de solução)	Pacientes diabéticos (n=30) Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000 Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000	Pacientes saudáveis (n=30) Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000 Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000

Fonte: A autora

Nota: Abreviações: ECR= Ensaio Clínico Randomizado

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIAÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Diaconu et al., 2020	Antes da injeção; 5 minutos após; 1 hora após	Medidor de glicemia digital automático (marca não especificada)	NA	NA	NA	NA	GRUPO INTERVENÇÃO: Diminuição estatisticamente significativa	Liberação de catecolaminas endógenas (dor da injeção)
Haji et al., 2012	10 minutos antes da injeção; 10 minutos após; 20 minutos após	Caneta estéril Softclix Lancet (Roche, Suíça)	NA	NA	NA	NA	GRUPO CONTROLE: diminuição estatisticamente significativa de glicemia entre os intervalos 10 min antes e 10 min após; 10 min antes e 20 min após. Sem diferença entre 10 e 20 min após. GRUPO INTERVENÇÃO: aumento constante na concentração de glicose sem diferença estatística. Sem diferenças também entre os grupos	Sangramento local após punção de dedo indicador
Diaconu et al., 2020	Antes da injeção; 5 minutos após; 1 hora após	Medidor de glicemia digital automático (marca não especificada)	NA	NA	NA	NA	GRUPO INTERVENÇÃO: Diminuição estatisticamente significativa	Liberação de catecolaminas endógenas (dor da injeção)

(continua)

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

								(continuação)
AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Meneses-Santos et al., 2019	Antes (basal), durante (30min após injeção, incisão, remoção do dente, sutura) e após (30 e 60 minutos)	Glicosímetro (Accu-Check Active, Roche Diagnostics Brasil LTDA)	Aumento no grupo intervenção durante o período de incisão; aumento no grupo controle durante o período de sutura	Sem diferenças estatisticamente significantes	Sem diferenças estatisticamente significantes	Sem diferenças estatisticamente significantes	Grupo intervenção: queda acentuada 30 min antes da cirurgia até 60min após anestesia; Grupo controle: queda também significativa a partir do momento de remoção do dente até 60min após anestesia	Nível de ansiedade (sem diferenças significativas basal/final); coceira, sonolência, relaxamento muscular, problemas gastrointestinais
Milic; Brkovic; Krsljak; Stojic, 2014	Antes, 5, 10, 15, 30, 45 e 60min após administração da solução anestésica	Monitor de eletrocardiograma (Datex-Engstrom AS3 Helsinki, Finlândia)	Queda significativa no grupo controle com uso de Clonidina; aumento significativo no grupo de intervenção com uso de Clonidina	Queda significativa no grupo controle e no grupo intervenção com uso de Clonidina	Queda significativa no grupo controle com uso de Clonidina; aumento significativo aos 15min no grupo de intervenção com uso de Epinefrina	NA	NA	Correlação significativa entre neuropatia intraoral e periférica e duração da anestesia pulpar com Epinefrina no grupo intervenção

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

								(continuação)
AUTORES/ ANO	PERÍODO DE AVALIAÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Santos-Paul et al., 2012	T0 (primeiro valor registrado pelo MiniMed - 24h antes da cirurgia); T1 (1h antes do procedimento); T2 (5min antes do procedimento); T3 (após injeção da anestesia); T4 (final do procedimento); T5 (1h após procedimento) - PAS, PAD e FC: registrados em T1, T2, T3 e T5	Monitoramento Contínuo de Glicose MiniMed (Medtronic Diabetes), esfignomanômetro automático (Microlife)	Sem diferenças significativas entre os grupos	Sem diferenças significativas entre os grupos	Sem diferenças significativas entre os grupos	NA	Sem diferenças significativas entre os grupos; queda significativa em ambos os grupos de T1 a T5	Nível de ansiedade (queda significativa em T1, T2 e T5)
De Mello et al., 2016	T1 (antes da anestesia), T2 (10min após anestesia), T3 (20min após anestesia)	Glicosímetro digital (OneTouch); Esfignomanômetro digital (G-Tech); Oxímetro de pulso (OXP-10)	N apresentado	N apresentado	Aumento significativo da entre os períodos T1 e T2 no grupo intervenção	Aumento da saturação significativo no período T3 (em comparação aos outros períodos) em ambos os grupos	Diferença significativa entre o período T2 e T3 no grupo intervenção (queda da glicemia)	NDA

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

(continuação)								
AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Dos Santos, 2012	Durante 24h (basal - T0); 1h antes (T1), 5min antes (T2), imediatamente após injeção anestésica (T3); ao final do procedimento (T4) e 1h após exodontia (T5)	MiniMed Continuous Glucose Monitoring System; medidor de pressão digital automático	Sem diferenças significativas	Sem diferenças significativas	Sem diferenças significativas	NA	Nos dois grupos houve decréscimo significativo da glicemia ao longo dos tempos avaliados	Ansiedade, hipoglicemia, infecção pós-operatória, profilaxia antibiótica
Sulaiman et al., 2020	Antes da injeção de anestesia; 5min após injeção; 5min após extração dentária	Glicosímetro (GlucoLab)	NA	NA	NA	NA	Sem diferenças significativas	NDA

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIAÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	(continuação) EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Fonseca, 2014	Pós prandial antes do início do procedimento; após incisão, durante debridamento e ao final da cirurgia.	Esfignomanômetro, sensor de frequência cardíaca, Sistema de Monitorização Dixtal, Glicosímetro One Touch	Sem diferenças significativas	Alteração significativa no grupo internveção nas fases de incisão e debridament o. Com epinefrina 1:100.000	Grupo controle com menor FC em todas as fases cirúrgicas com epinefrina 1:200.000, inclusive no pré-operatório	NA	Queda da glicemia significativa no grupo intervenção em todas as fases cirúrgicas em comparação ao grupo controle, nos dois anestésicos utilizados. Valores de glicemia significativamente maiores no grupo intervenção quando utilizado vasoconstritor de maior concentração (comparação entre os dois vasoconstritores). Grupo controle: valores glicêmicos menores no período final da cirurgia quando utilizado vasoconstritor 1:200.000	Dor pós- operatória; sangramento intra- operatório

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIAÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	(continuação) EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário)
Tily e Thomas, 2007	Pré-operatório, 10min após exodontia	Glicosímetro (Accu- check Active Roche)	NA	NA	NA	NA	Sem diferenças significativas quando comparados os grupos. GRUPO INTERVENÇÃO: aumento significativo nos pacientes que não utilizaram suas medicações hipoglicemiantes. A análise estatística não mostrou correlação entre as alterações do nível de glicose no sangue e o número de carpules utilizadas.	Hiperglicemia

Tabela 2 - Avaliação dos Parâmetros Sistêmicos dos estudos incluídos

AUTORE S/ ANO	PERÍODO DE AVALIAÇÃO	DISPOSITIVO	PAS	PAD	FC	SPO2	GLICEMIA	EFEITOS ADVERSOS (desfecho secundário) (conclusão)
Khawaja et al., 2013	Antes da injeção da anestesia; 5 a 7 min após injeção, 5min após término do procedimento cirúrgico	Glicosímetro (Bionime)	NA	NA	NA	NA	Alteração não significativa da glicemia após administração de anestesia local nos grupos controle e intervenção (em uso de hipoglicemiantes orais). Grupo intervenção sem hipoglicemiantes: aumento significativo da glicemia	NDA

Fonte: A autora.

Nota: Abreviações: PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; SPO2= saturação de oxigênio; NA= não avaliado.

6.3 Avaliação Do Risco De Viés

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão pelos autores está ilustrado na Figura 2. O julgamento de cada item da análise de risco de viés (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, ocultação de avaliação de resultados, desfecho incompleto, relatórios seletivos e outros vieses) e suas respectivas porcentagens apresenta-se na Figura 3.

Apenas seis estudos (DE MELLO et al., 2016; DOS SANTOS, 2013; FONSECA, 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020; MILIC et al., 2016; SULAIMAN et al., 2021) relataram informação suficiente sobre o processo de geração de sequência aleatória, sendo os demais classificados com risco de viés incerto (DIACONU et al., 2020; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2014; SANTOS-PAUL et al., 2015; TILY e THOMAS, 2007). Nenhum estudo foi classificado com alto risco de viés nesse domínio.

Para a categoria de ocultação de alocação, a maioria dos estudos foi classificado com baixo risco de viés. Apenas um estudo (TILY e THOMAS, 2007) foi julgado com alto risco, devido à ausência de ocultação.

A maioria dos estudos teve o cegamento de participantes e profissionais julgado como baixo risco (DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2013; FONSECA, 2014; HAJI et al., 2012; MENESES-SANTOS et al., 2020; MILIC et al., 2016; SANTOS-PAUL et al., 2015; SULAIMAN et al., 2021). Apenas um não trouxe informações suficientes, sendo classificado como risco incerto (KHAWAJA et al., 2014). Alto risco foi apontado em dois estudos (DE MELLO et al., 2016; TILY e THOMAS, 2007).

Na ocultação de avaliação de resultados e no desfecho incompleto, nenhum estudo teve alto risco de viés. Para o critério de relatórios seletivos, um estudo obteve a classificação de alto risco (DIACONU et al., 2020).

Em outros vieses, um estudo foi classificado com alto risco devido ao próprio delineamento da pesquisa (TILY e THOMAS, 2007). Outros três não relataram informações suficientes para julgamento (KHAWAJA et al., 2014; MENESES-SANTOS et al., 2020; SULAIMAN et al., 2021), enquanto os demais foram classificados com baixo risco.

Em suma, dos 11 estudos incluídos na avaliação, seis foram considerados tendo baixo risco de viés (DOS SANTOS, 2013; FONSECA, 2014; HAJI et al., 2012;

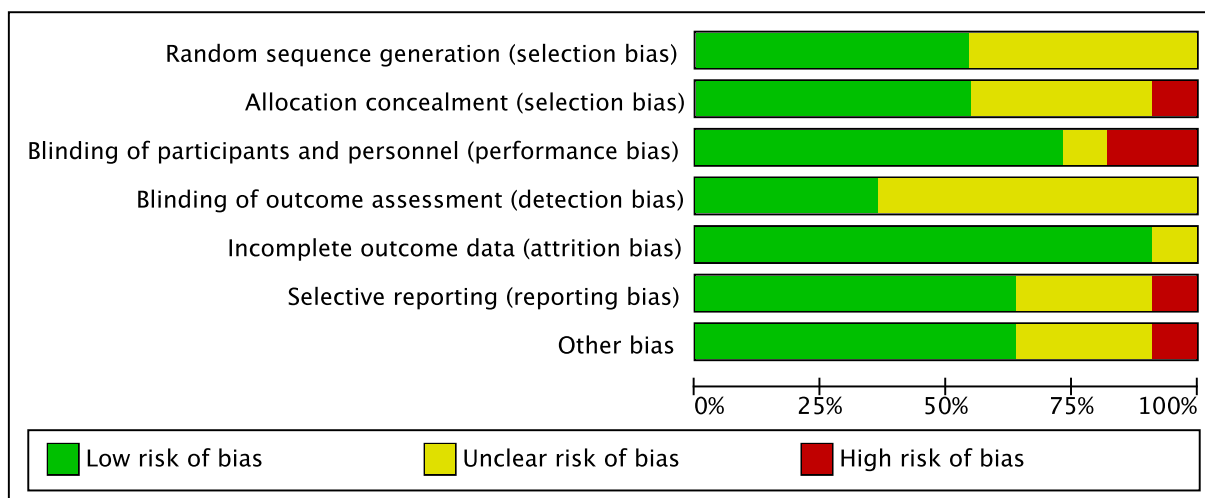
MENESES-SANTOS et al., 2020; MILIC et al., 2016; SANTOS-PAUL et al., 2015); quatro com risco de viés incerto (DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; KHAWAJA et al., 2014; SULAIMAN et al., 2021), e um com alto risco de viés (TILY e THOMAS, 2007).

Figura 2 - Julgamento do Risco de Viés (sumário)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
De Mello et al., 2016	+	?	-	?	+	+	+
Diaconu et al., 2020	?	+	+	?	?	-	+
Dos Santos, 2012	+	?	+	?	+	+	+
Fonseca, 2014	+	+	+	+	+	+	+
Haji et al., 2012	?	+	+	?	+	+	+
Khawaja et al., 2013	?	?	?	?	+	?	?
Meneses-Santos et al., 2019	+	+	+	?	+	+	?
Milic et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Santos-Paul et al., 2012	?	+	+	+	+	+	+
Sulaiman et al., 2020	+	?	+	+	+	?	?
Tily e Thomas, 2007	?	-	-	?	+	?	-

Fonte: A autora.

Figura 3 - Julgamento do Risco de Viés (gráfico)



Fonte: A autora.

6.4 Meta-análise

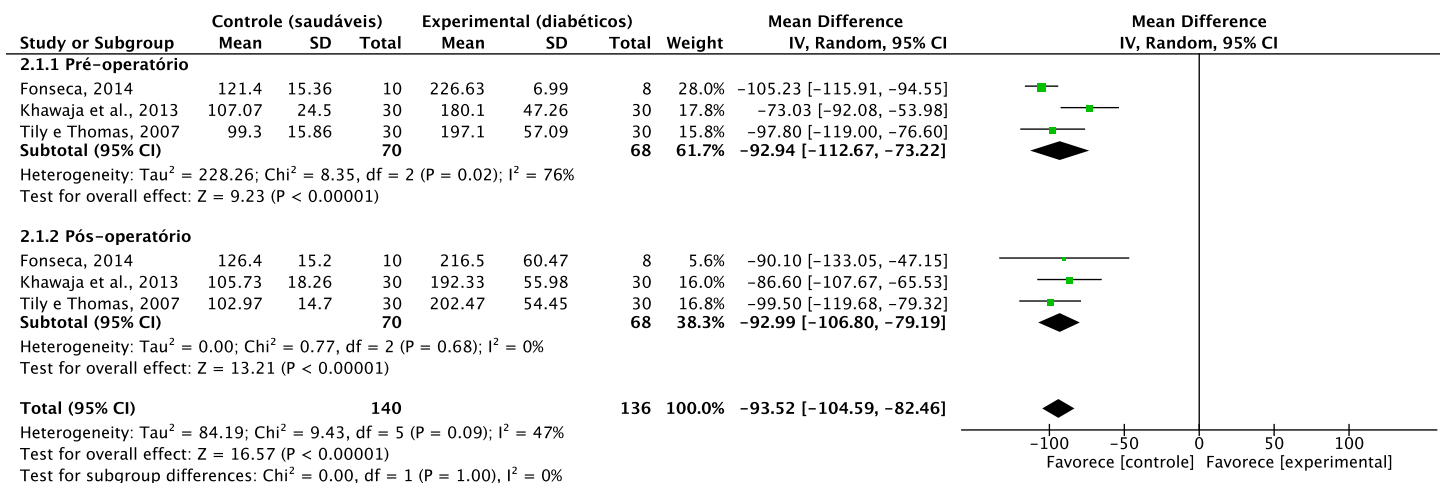
Para a meta-análise, incluímos os estudos com metodologia semelhante e disponibilidade de dados numéricos. Dois estudos selecionados foram excluídos dessa análise (MILIC et al., 2014 – uso de Clonidina, fármaco não incluído nos critérios de elegibilidade; MENESES-SANTOS et al., 2019 – indisponibilidade de média e desvio padrão e impossibilidade de obtê-las), resultando em 9 estudos incluídos na análise estatística dos dados.

6.4.1 Pacientes saudáveis x diabéticos

A primeira análise (Figura 4) comparou o nível glicêmico de pacientes saudáveis (controle) e pacientes diabéticos (experimental), nos períodos pré e pós-operatórios (subgrupos). Como variável contínua, a glicemia foi analisada por meio de média e desvio padrão. Três estudos foram incluídos nesta análise (FONSECA, 2014; KHAWAJA et al., 2013; TILY e THOMAS, 2007).

Dos 276 pacientes, 136 eram do grupo experimental e 140 do grupo controle. A heterogeneidade observada no período pré-operatório é considerada alta ($I^2 = 76\%$), revelando diferenças metodológicas nos estudos. Em ambos os períodos, o grupo experimental apresentou maior variação glicêmica em relação ao controle, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,00001$). A diferença média (MD) foi de $-93,52$ mg/dL (IC 95%, $-104,59$, $-82,46$).

Figura 4 - Gráfico floresta do nível glicêmico nos grupos controle (saudáveis) e experimental (diabéticos)

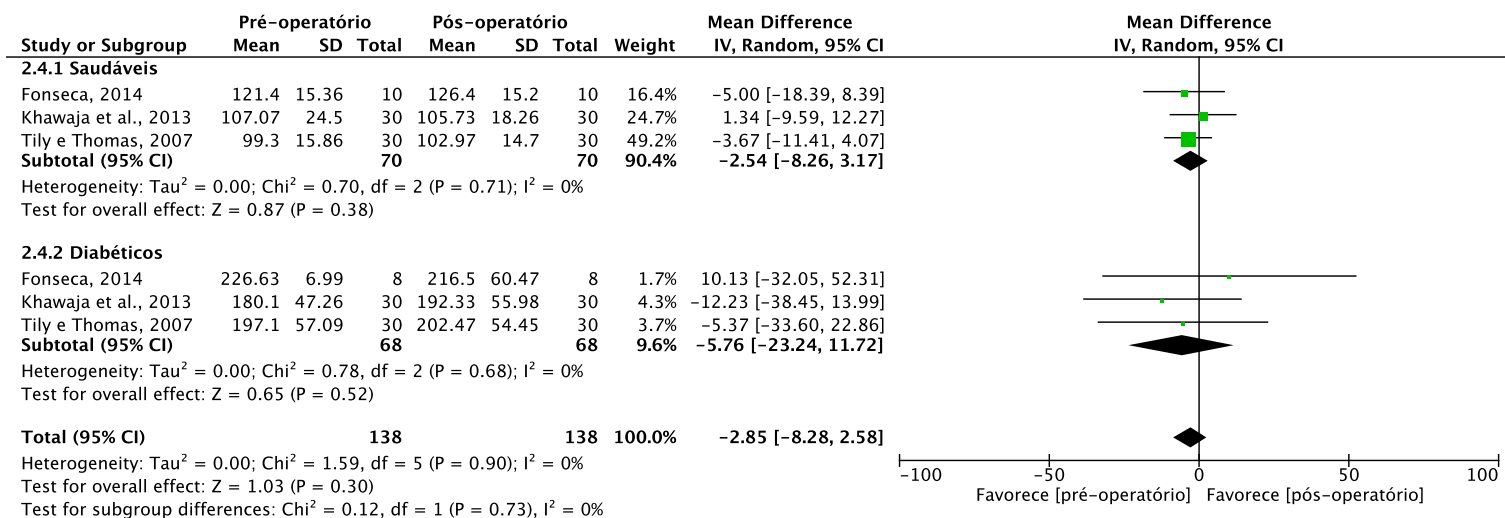


Fonte: A autora.

A segunda análise (Figura 5) observou a variação do nível glicêmico comparando os períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis (controle) e pacientes diabéticos (experimental) separadamente (análise de subgrupos). Como variável contínua, a glicemia foi analisada por meio de média e desvio padrão. Três estudos foram incluídos nesta análise (FONSECA, 2014; KHAWAJA et al., 2013; TILY e THOMAS, 2007).

Foram incluídos 138 pacientes no período pré-operatório (controle) e 138 no período pós-operatório (experimental), totalizando 276 pacientes. Não foi observada heterogeneidade em nenhum dos grupos (I² = 0%). Ambos os subgrupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes no nível glicêmico entre os períodos (p = 0,38; p = 0,52). A diferença média (MD) foi de -2,85 mg/dL (IC 95%, -8,28, 2,58).

Figura 5 - Gráfico floresta do nível glicêmico nos períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis e diabéticos



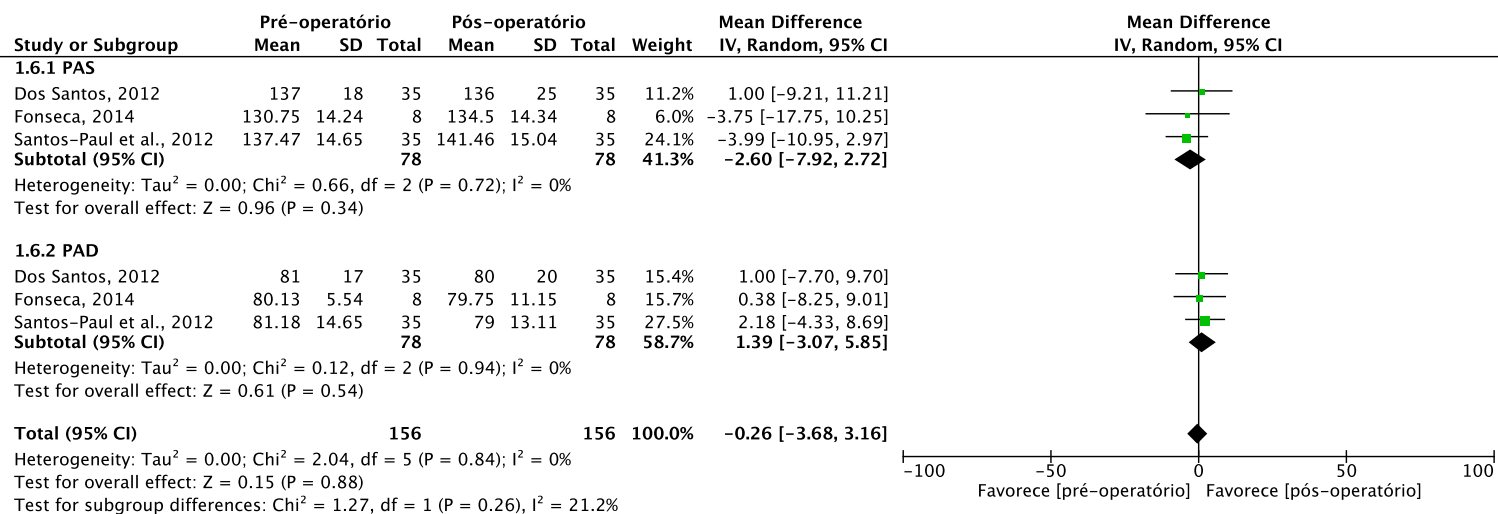
Fonte: A autora.

6.4.2 Pacientes diabéticos – parâmetros sistêmicos

A terceira análise (Figuras 6, 7 e 8) comparou os períodos pré (sem anestesia) e pós-operatório mediato (até 1 hora após injeção de solução anestésica) de pacientes diabéticos, com inclusão de diferentes parâmetros sistêmicos. Como variáveis contínuas, a PAS, PAD, FC e glicemia foram analisadas por meio de média e desvio padrão.

Para a análise da pressão arterial (PAS e PAD – Figura 6), três estudos foram incluídos (DOS SANTOS, 2012; FONSECA, 2014; SANTOS-PAUL et al., 2012), totalizando 156 pacientes em cada subgrupo. Não houve heterogeneidade (I²= 0%) e nem diferenças estatísticas entre os períodos (p= 0,34; p= 0,54). A diferença média (MD) foi de -2,60 mmHg (IC 95%, -7,92, 2,72) para PAS e 1,39 mmHg (IC 95%, -3,07, 5,85) para PAD.

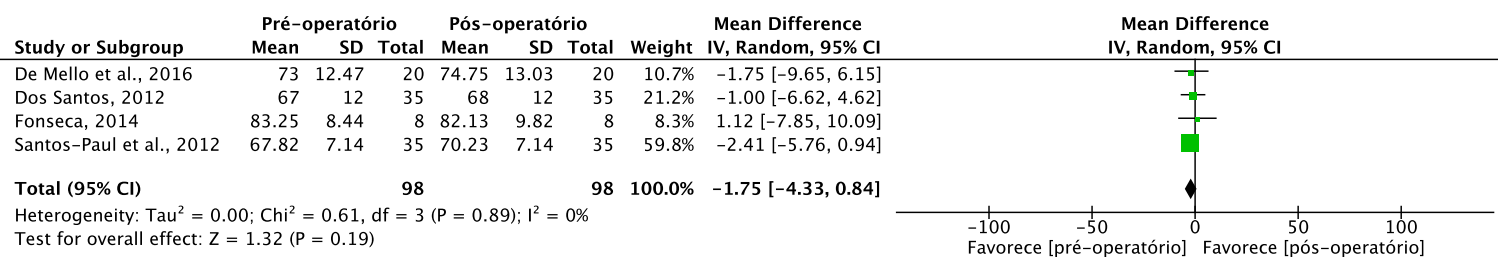
Figura 6 - Gráfico floresta da pressão arterial (PAS e PAD) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



Fonte: A autora.

Para a análise da frequência cardíaca (Figura 7), quatro estudos foram incluídos (DE MELLO et al., 2016; DOS SANTOS, 2012; FONSECA, 2014; SANTOS-PAUL et al., 2012), totalizando 98 pacientes em cada período analisado. Não houve heterogeneidade (I² = 0%) e nem diferenças estatísticas entre os períodos (p = 0,19). A diferença média (MD) foi de -1,75 bpm (IC 95%, -4,33, 0,84).

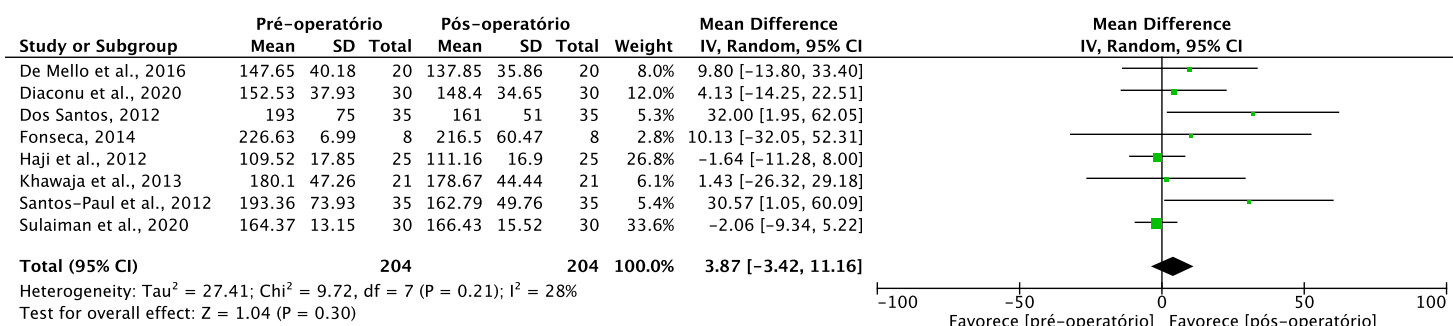
Figura 7 - Gráfico floresta da frequência cardíaca (FC) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



Fonte: A autora.

Para a análise da glicemia (Figura 8), oito estudos foram incluídos (DE MELLO et al., 2016; DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2012; FONSECA, 2014; HAJI et al., 2012; KHAWAJA et al., 2013; SANTOS-PAUL et al., 2012; SULAIMAN et al., 2020), totalizando 204 pacientes em cada período analisado. Houve heterogeneidade considerada pequena (I² = 28%), sem diferenças estatísticas entre os períodos (p = 0,30). A diferença média (MD) foi de 3,87 mg/dL (IC 95%, -3,42, 11,16).

Figura 8 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



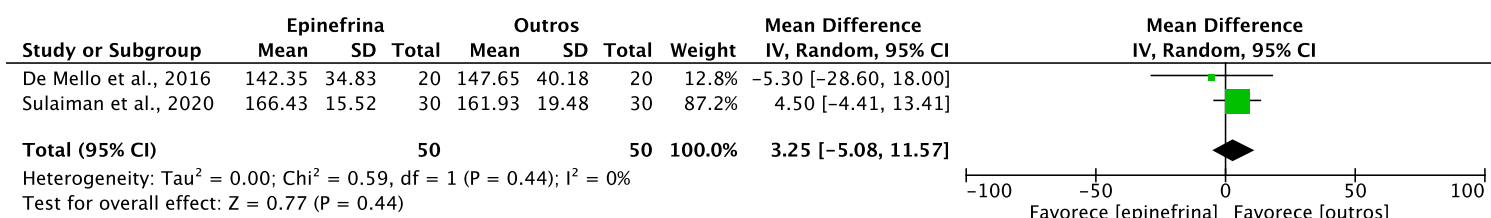
Fonte: A autora

6.4.3 Pacientes diabéticos – glicemia com epinefrina x outros vasoconstritores

A quarta análise (Figura 9) avalia o nível glicêmico de pacientes diabéticos no período pós-operatório imediato (de 5 a 10 minutos após injeção de solução anestésica), quando submetidos a diferentes vasoconstritores (comparação entre epinefrina e demais vasoconstritores). Como variável contínua, a glicemia foi analisada por meio de média e desvio padrão. Dois estudos foram incluídos nesta análise (DE MELLO et al., 2016; SULAIMAN et al., 2020).

Dos 100 pacientes, 50 foram submetidos a injeções com AL contendo Epinefrina e os outros 50 contendo outros vasoconstritores (Felipressina 0,03UI/mL e Norepinefrina 1:100.000). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos grupos (p= 0,44). A diferença média (MD) foi de 3,25 mg/dL (IC 95%, 5,08, 11,57).

Figura 9 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório imediato)



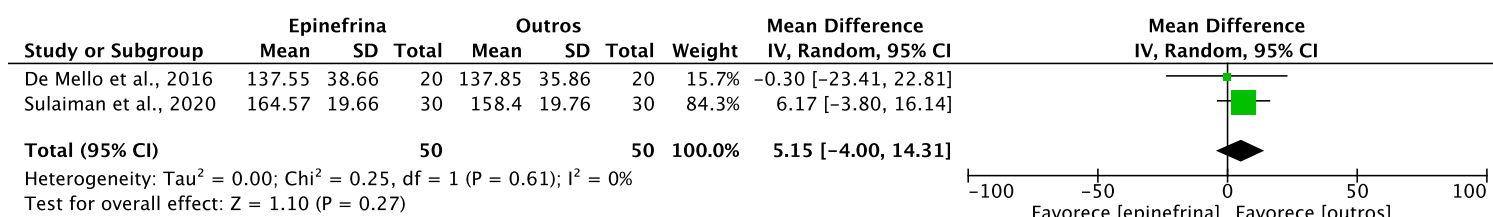
Fonte: A autora.

A quinta análise (Figura 10) avalia o nível glicêmico de pacientes diabéticos no período pós-operatório mediato (de 20 a 60 minutos após injeção de solução anestésica), quando submetidos a diferentes vasoconstritores (comparação entre epinefrina e demais vasoconstritores). Como variável contínua, a glicemia foi

analisada por meio de média e desvio padrão. Dois estudos foram incluídos nesta análise (DE MELLO et al., 2016; SULAIMAN et al., 2020).

Dos 100 pacientes, 50 foram submetidos a injeções com AL contendo Epinefrina e os outros 50 contendo outros vasoconstritores (Felipressina 0,03UI/mL e Norepinefrina 1:100.000). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos grupos ($p = 0,27$). A diferença média (MD) foi de 5,15 mg/dL (IC 95%, 4,00, 14,31).

Figura 10 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório mediato)



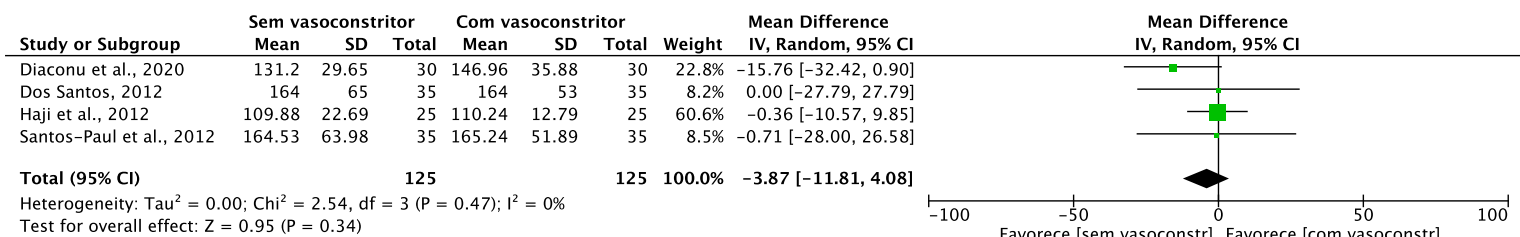
Fonte: A autora.

6.4.4 Pacientes diabéticos – glicemia com e sem vasoconstritores

A sexta análise (Figura 11) avalia o nível glicêmico de pacientes diabéticos no período pós-operatório imediato (de 5 a 10 minutos após injeção de solução anestésica), quando submetidos a AL com vasoconstritores e AL sem vasoconstritores. Como variável contínua, a glicemia foi analisada por meio de média e desvio padrão. Quatro estudos foram incluídos nesta análise (DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2012; HAJI et al., 2012; SANTOS-PAUL et al., 2012).

Dos 250 pacientes, 125 receberam AL simples (sem vasoconstritores) e os outros 125 receberam vasoconstritores simpatomiméticos em diferentes concentrações (Epinefrina 1:80.000, Epinefrina 1:100.000 e Epinefrina 1:200.000). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as soluções ($p = 0,34$). A diferença média (MD) foi de -3,87 mg/dL (IC 95%, -11,81, 4,08).

Figura 11 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório imediato)

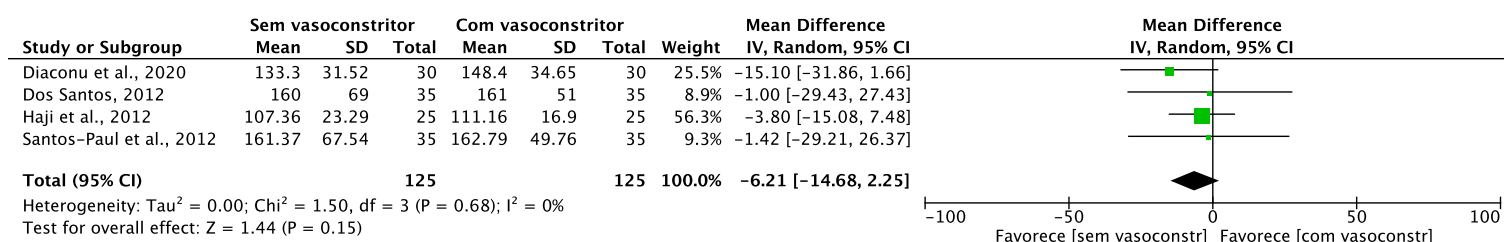


Fonte: A autora.

A sétima análise (Figura 12) avalia o nível glicêmico de pacientes diabéticos no período pós-operatório mediato (de 20 a 60 minutos após injeção de solução anestésica), quando submetidos a AL com vasoconstritores e AL sem vasoconstritores. Como variável contínua, a glicemia foi analisada por meio de média e desvio padrão. Quatro estudos foram incluídos nesta análise (DIACONU et al., 2020; DOS SANTOS, 2012; HAJI et al., 2012; SANTOS-PAUL et al., 2012).

Dos 250 pacientes, 125 receberam AL simples (sem vasoconstritores) e os outros 125 receberam vasoconstritores simpatomiméticos em diferentes concentrações (Epinefrina 1:80.000, Epinefrina 1:100.000 e Epinefrina 1:200.000). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as soluções (p= 0,15). A diferença média (MD) foi de -6,21 mg/dL (IC 95%, -14,68, 2,25).

Figura 12 - Gráfico floresta do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório mediato)



Fonte: A autora.

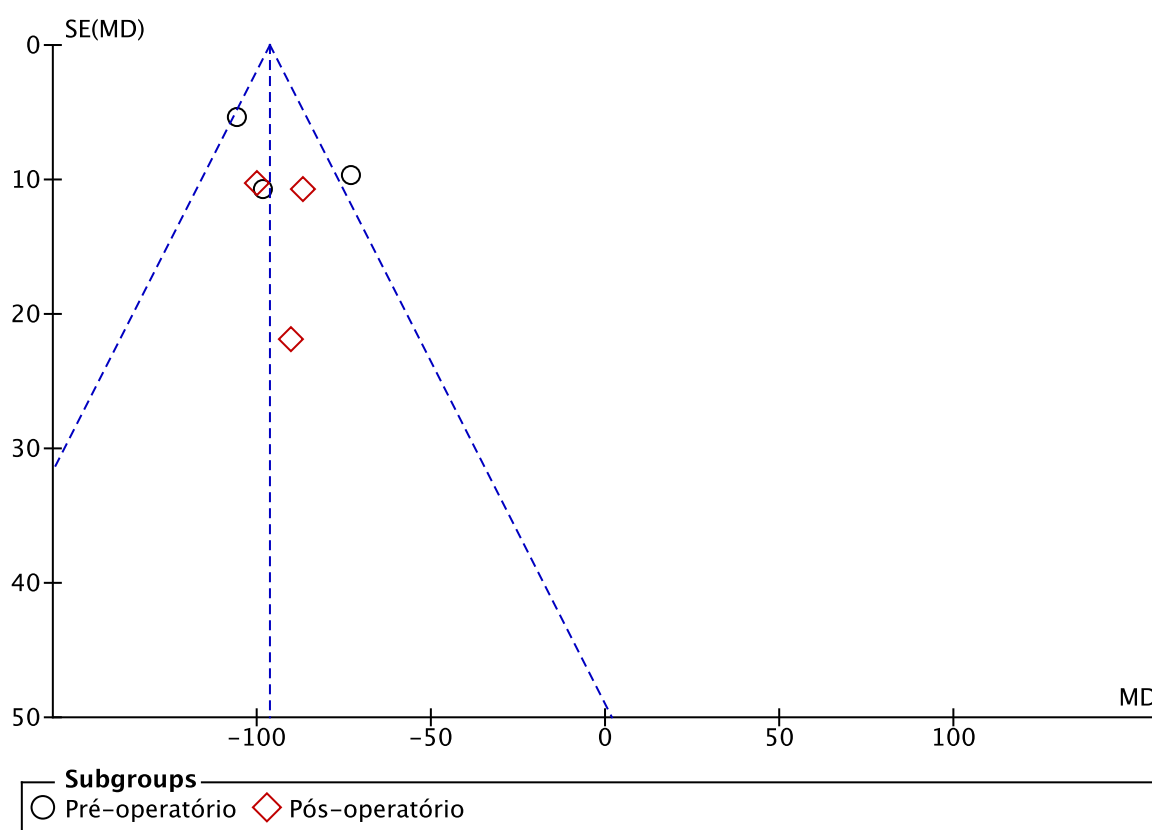
6.5 Viés De Publicação

A não publicação completa dos resultados determina o viés de publicação. Pela análise qualitativa e visual dos gráficos funil abaixo (Figuras 13 a 21), observamos assimetria na maioria dos gráficos, o que explicita a heterogeneidade dos resultados e possibilidade de viés de publicação. Não obstante, os poucos estudos incluídos na

meta-análise impossibilitam a formação do gráfico em funil simétrico e ideal, sendo que quase todos os estudos (com exceção das figuras 13 e 17) se encontram dentro da área desejável (limite do triângulo), mesmo com assimetria em sua distribuição.

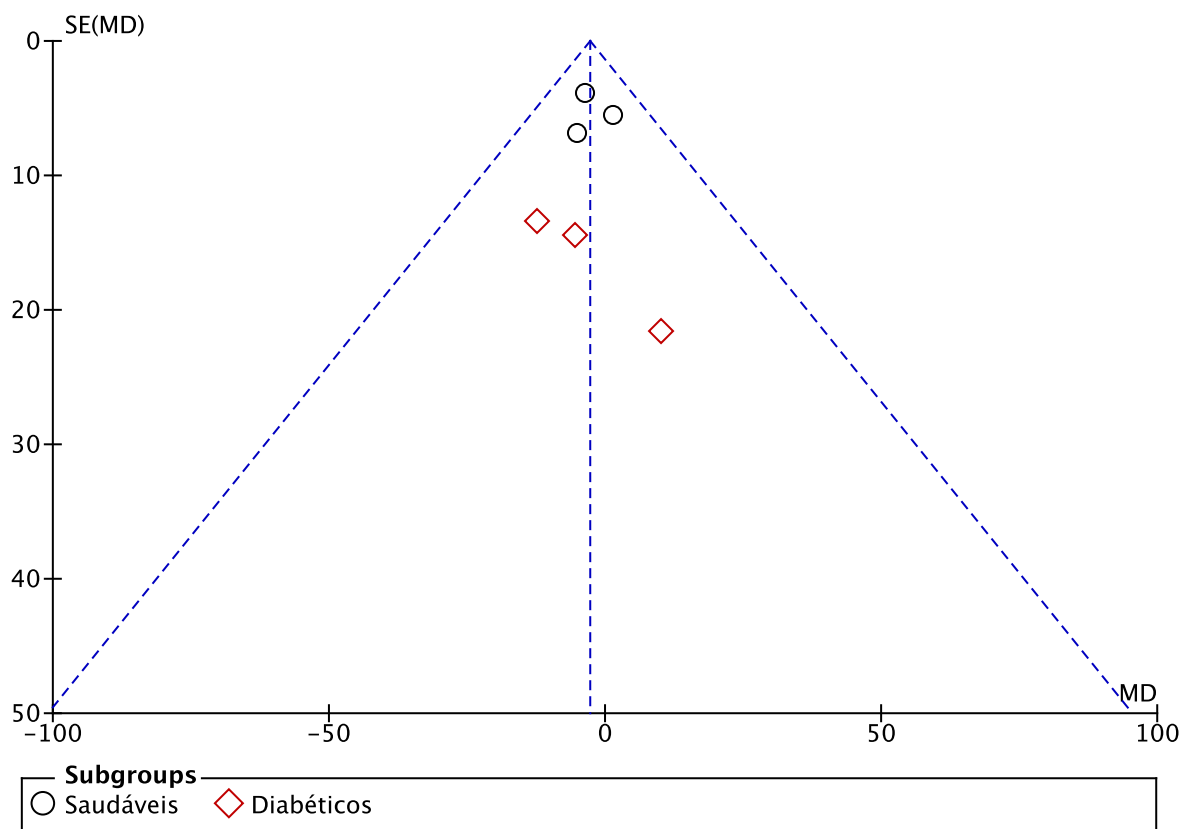
Todavia, o gráfico do nível glicêmico nos períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis e diabéticos (Figura 14) apresenta relativa homogeneidade, sendo os estudos com pacientes saudáveis mais precisos (situados na parte mais estreita do funil).

Figura 13 - Gráfico funil do nível glicêmico nos grupos controle (saudáveis) e experimental (diabéticos)



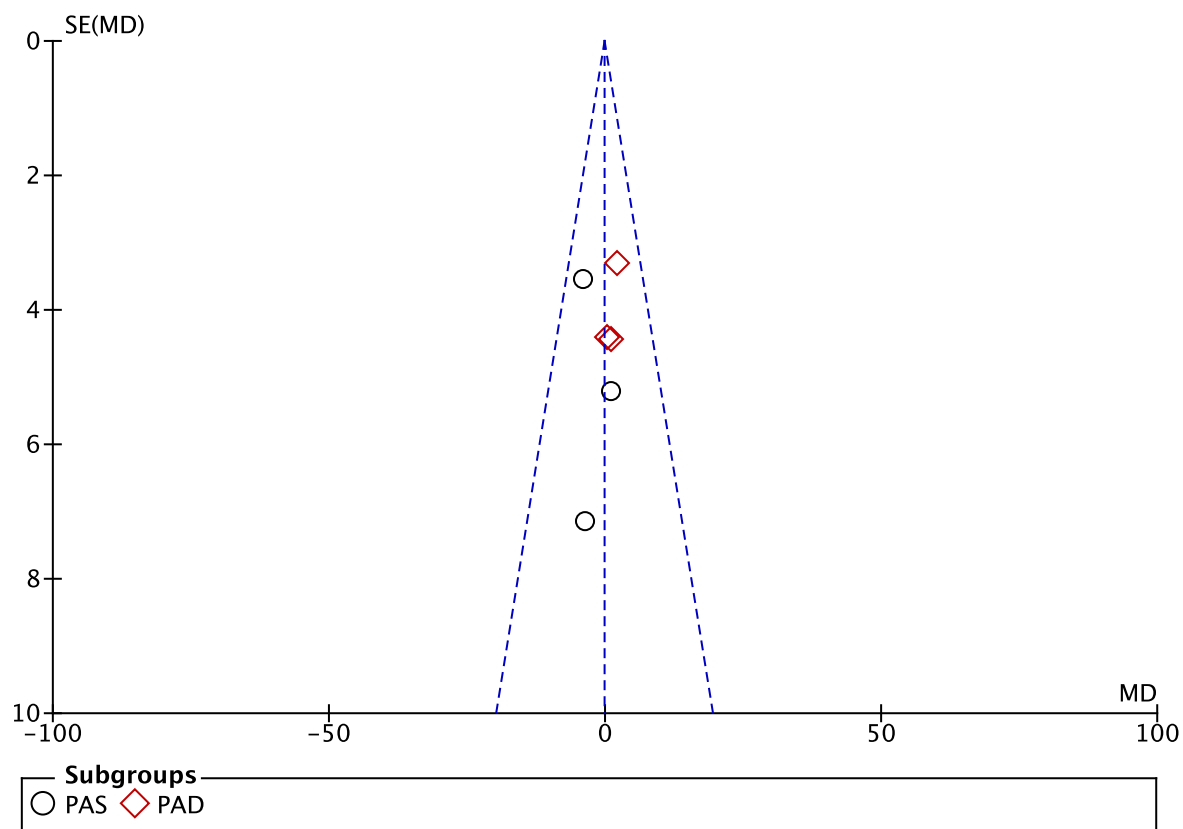
Fonte: A autora.

Figura 14 - Gráfico funil do nível glicêmico nos períodos pré e pós-operatório de pacientes saudáveis e diabéticos



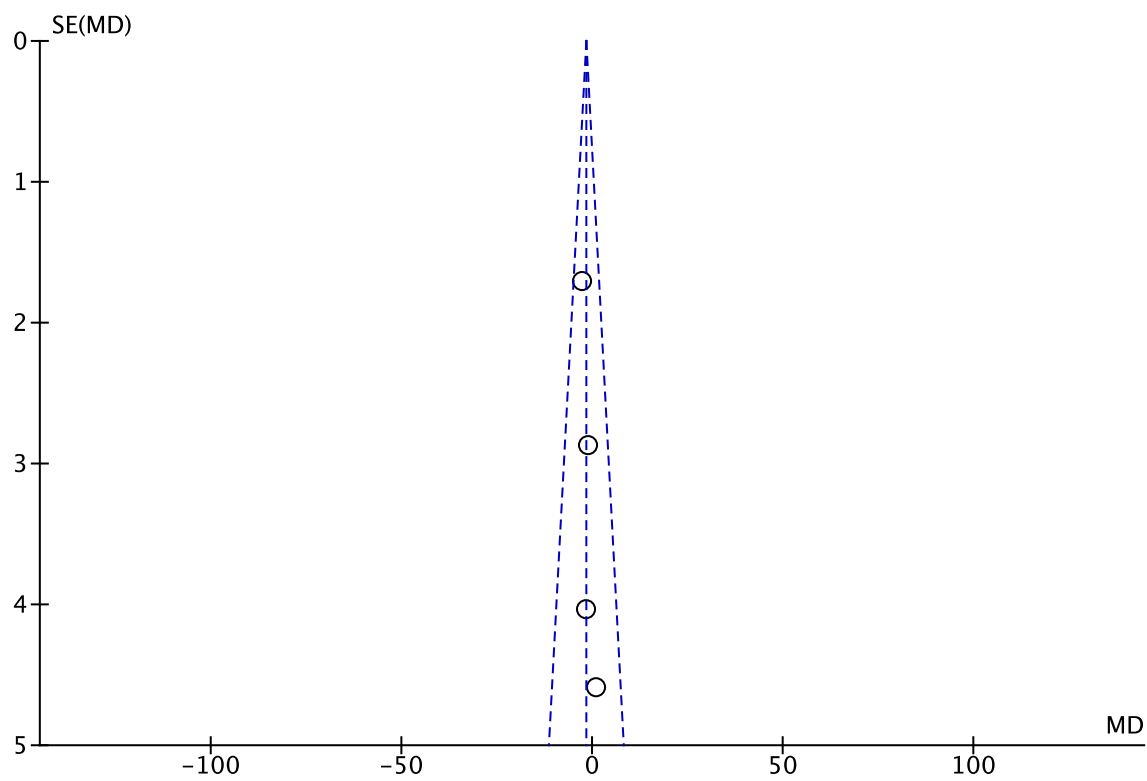
Fonte: A autora.

Figura 15 - Gráfico funil da pressão arterial (PAS e PAD) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



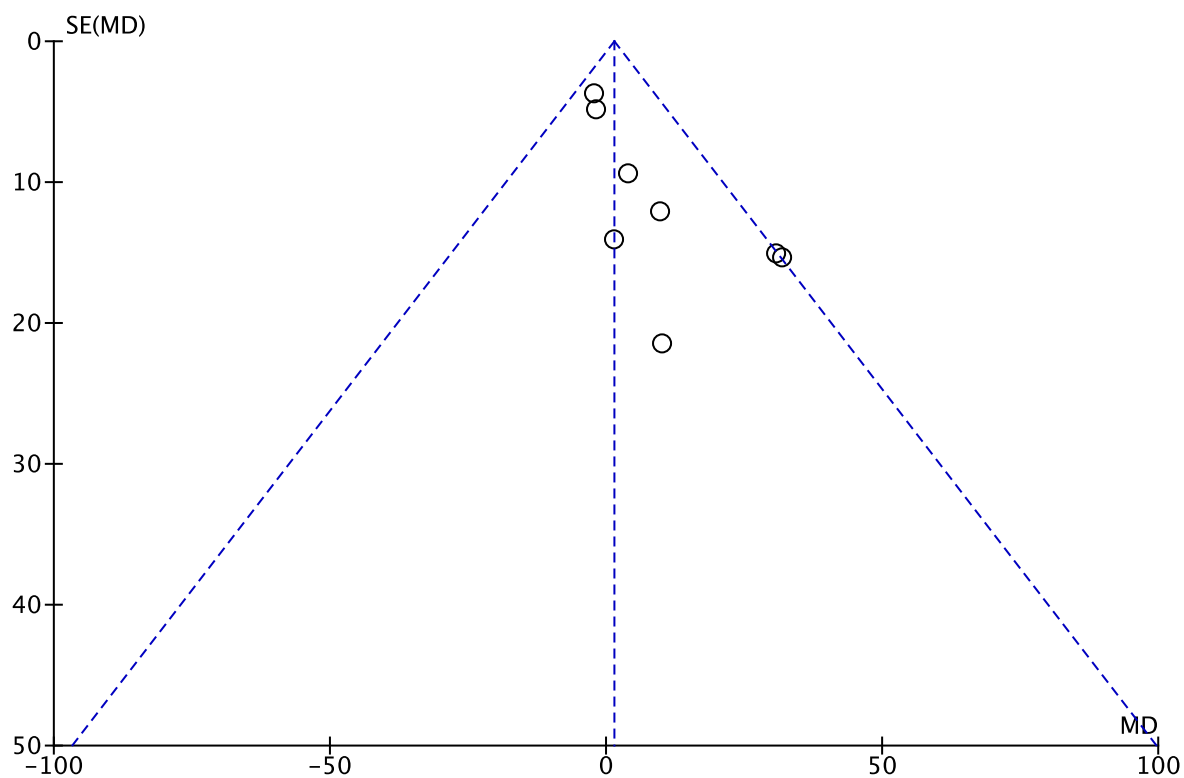
Fonte: A autora.

Figura 16 - Gráfico funil da frequência cardíaca (FC) de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



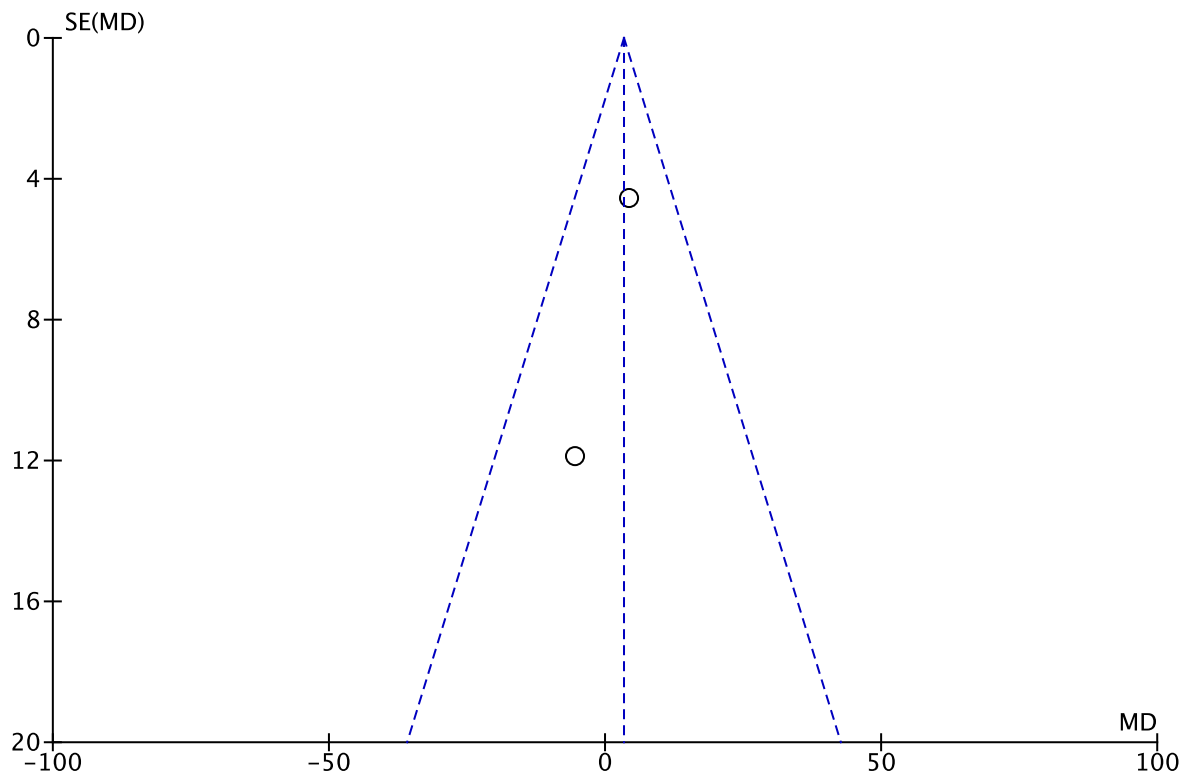
Fonte: A autora.

Figura 17 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos nos períodos pré e pós-operatório



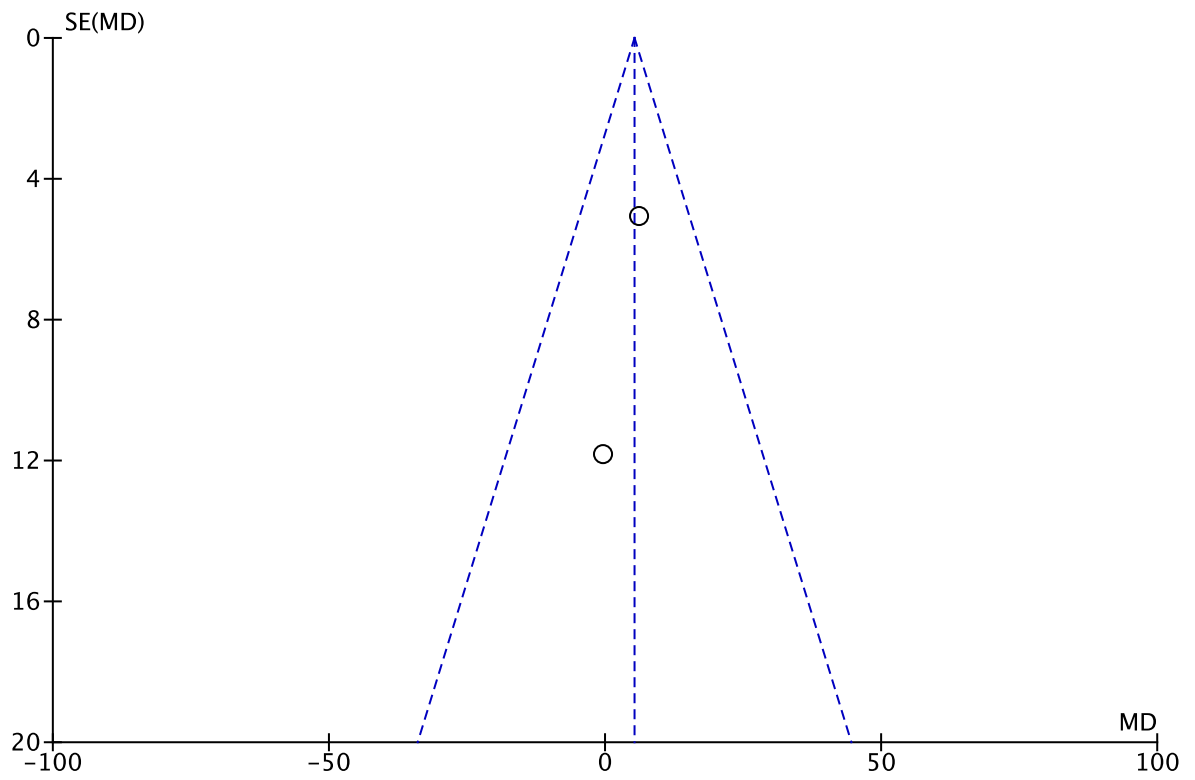
Fonte: A autora.

Figura 18 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório imediato)



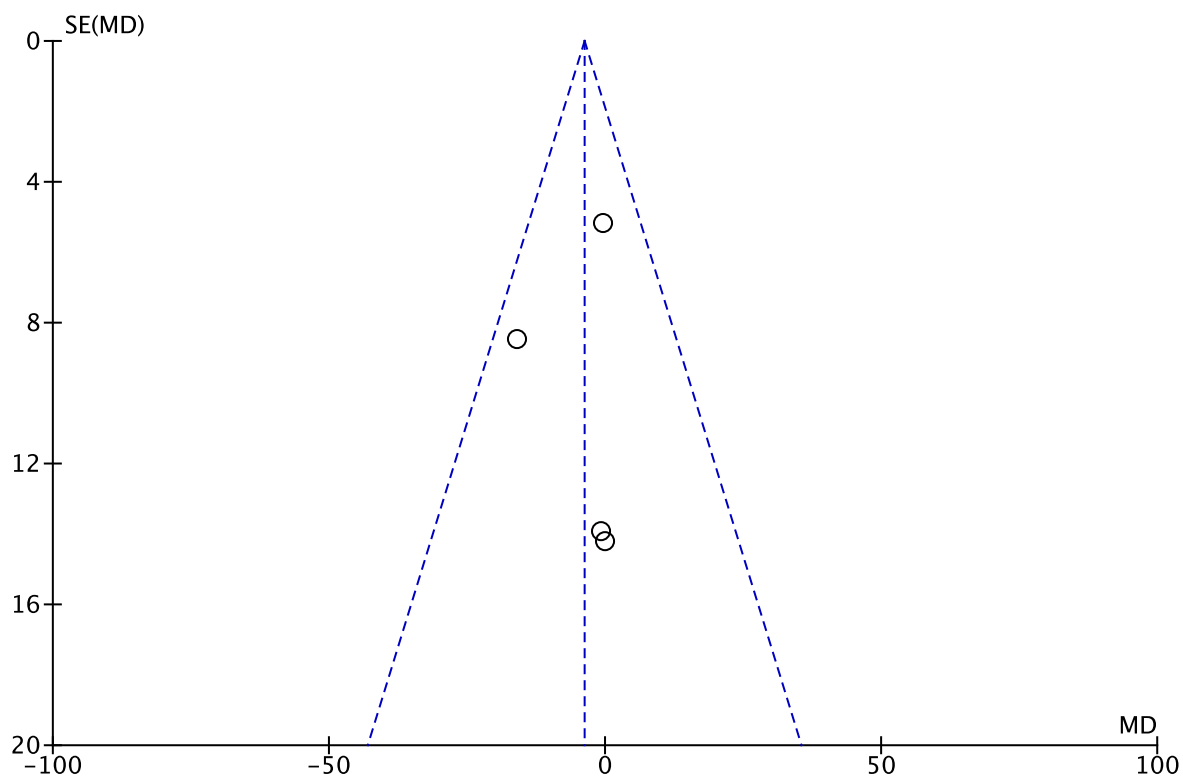
Fonte: A autora.

Figura 19 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes vasoconstritores (pós-operatório mediato)



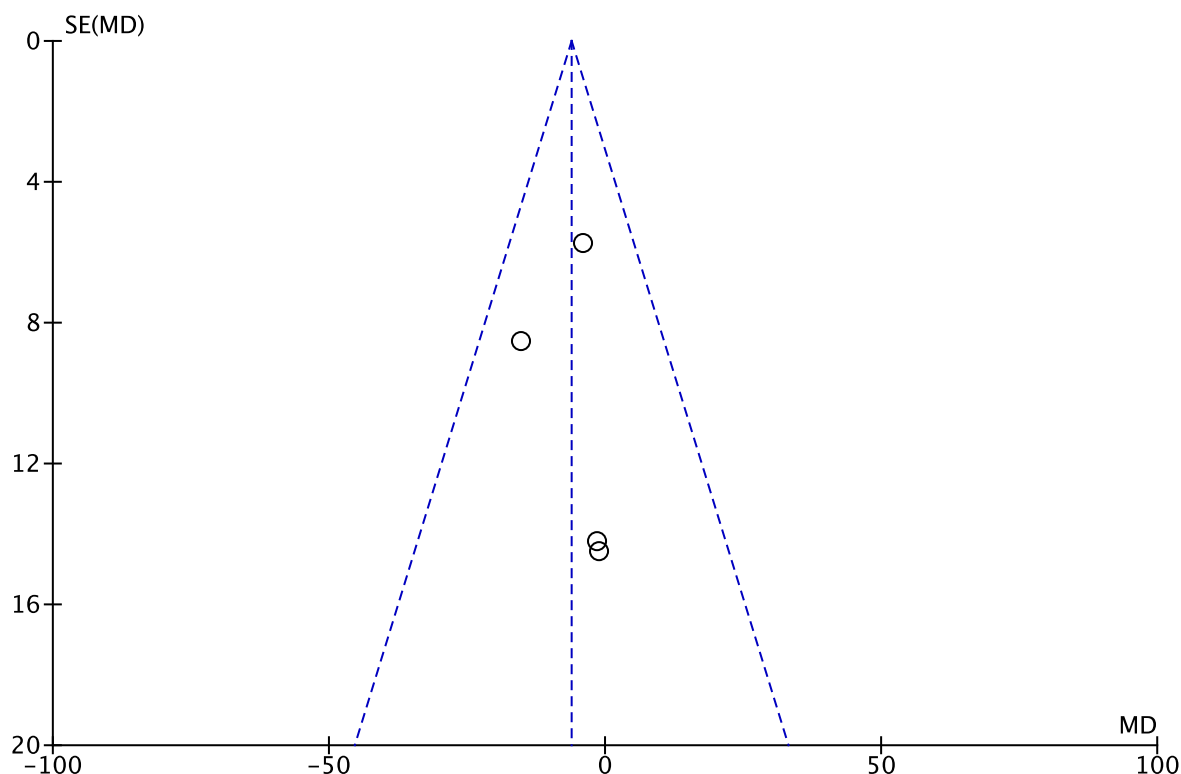
Fonte: A autora.

Figura 20 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório imediato)



Fonte: A autora.

Figura 21 - Gráfico funil do nível glicêmico de pacientes diabéticos com diferentes soluções anestésicas (pós-operatório mediato)



Fonte: A autora.

6.6 Avaliação Da Qualidade Da Evidência

A qualidade da evidência para cada resultado da meta-análise é apresentada no perfil de evidência GRADE (Quadro 2).

Apesar dos estudos incluídos nesta RS serem ensaios clínicos randomizados, o risco de viés grave determinou uma qualidade de evidência baixa e muito baixa quanto à avaliação de pacientes saudáveis e diabéticos.

Quanto aos parâmetros de pacientes diabéticos, a qualidade de evidência continuou baixa pela evidência indireta atribuída a essas análises, justamente pela seleção desses pacientes sem seu comparador (pacientes saudáveis).

O rebaixamento da qualidade da evidência continua nas próximas análises, sendo considerada muito baixa quando avaliamos epinefrina e demais vasoconstritores pela escassez dos estudos disponíveis. Da mesma forma sucede com a avaliação de anestésicos com vasoconstritores e sem vasoconstritores em pacientes diabéticos, gerando uma qualidade de evidência baixa.

Quadro 2 - Perfil de evidência GRADE

(continua)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção	Controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Glicemia/ Pacientes saudáveis e diabéticos												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito ^d	136	140	-	MD 93.52 mg/dL menos (82.46 menos para 104.59 menos)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
Glicemia/ Pré e pós-operatório (saudáveis e diabéticos)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	138	138	-	MD 2.85 mg/dL menos (2.58 mais para 8.28 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Diabéticos/ PAS e PAD												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^c	nenhum	156	156	-	MD 0.26 mmHg menos (3.16 mais para 3.68 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Diabéticos/ FC												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^c	nenhum	98	98	-	MD 1.75 bpm menos (0.84 mais para 4.33 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Diabéticos/ Glicemia												


Quadro 2 – Perfil de evidência GRADE

(continuação)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção	Controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^e	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	204	204	-	MD 3.87 mg/dL mais (11.16 mais para 3.42 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Diabéticos/ Glicemia com Epinefrina e outros – imediato												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^e	muito grave ^c	nenhum	50	50	-	MD 3.25 mg/dL mais (11.57 mais para 5.08 menos)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
Diabéticos/ Glicemia com Epinefrina e outros – mediano												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^e	muito grave ^c	nenhum	50	50	-	MD 5.15 mg/dL mais (14.31 mais para 4 menos)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
Diabéticos/ Glicemia com e sem vasoconstritores – imediato												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^e	grave ^e	nenhum	125	125	-	MD 3.87 mg/dL menos (4.08 mais para 11.81 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Diabéticos/ Glicemia com e sem vasoconstritores – mediano												

Quadro 2 – Perfil de evidência GRADE

(conclusão)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção	Controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^e	grave ^e	nenhum	125	125	-	MD 6.21 mg/dL menos (2.25 mais para 14.68 menos)	 Baixa	CRÍTICO

Fonte: A autora

Nota:

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explicações:

- Informação insuficiente e/ou incertezas sobre o processo de randomização
- Heterogeneidade total moderada (47%) e alta no primeiro subgrupo (76%)
- Incerteza na precisão dos resultados pela escassez amostral
- Gráfico funil assimétrico
- Comparador: pré-operatório de pacientes diabéticos. Na PICOT o comparador são pacientes saudáveis.

7 Discussão

A necessidade de uma boa anestesia local nos procedimentos odontológicos é bastante clara. A associação de vasoconstritores nas soluções anestésicas representa uma medida essencial para redução da toxicidade sistêmica desses fármacos, aumento da duração do efeito anestésico e consequente respeito à dosagem máxima. Paterakis e colaboradores (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego comparando o efeito da Articaína 4% sem vasoconstritor e Articaína 4% com Epinefrina 1:100.000. A infiltração maxilar com Articaína associada ao vasoconstritor resultou em maior duração do efeito anestésico, tanto em tecido mole quanto em tecido pulpar. (PATERAKIS et al., 2018). Não obstante, o efeito dessas substâncias nos parâmetros sistêmicos é bastante controverso.

A pergunta dessa RS surgiu da necessidade de responder a essa questão, elencando um grupo com alteração sistêmica específico, os pacientes diabéticos. Quando comparamos estes pacientes com pacientes saudáveis (Figuras 4 e 5), observamos que o efeito das soluções anestésicas no nível glicêmico não é estatisticamente significativo. Apesar da glicemia variar quando comparamos os períodos pré e pós-operatórios, essa variação não é significativa. Isso pode ser explicado pela quantidade anestésica utilizada nesses pacientes, que não ultrapassou 1 tubete de solução (1,8mL), com vasoconstritor epinefrina em ambos os grupos. Bortoluzzi e colaboradores (2010) pesquisaram as alterações hemodinâmicas e glicêmicas em pacientes saudáveis submetidos a tratamento odontológico com e sem administração de AL (Mepivacaína 2% com Epinefrina 1:100.000). Também não houve alterações significativas, independente do uso da solução anestésica ou não. (BORTOLUZZI et al., 2010).

Quando avaliamos apenas pacientes diabéticos submetidos ao uso de AL (Figuras 6, 7 e 8), também não encontramos variações significativas. Os parâmetros sistêmicos avaliados nesta meta-análise incluíram PAS, PAD, FC e glicemia. O parâmetro de SPO2 foi excluído da análise devido ao número escasso de estudos que o avaliaram (apenas dois estudos, sendo que um deles não disponibilizou os dados necessários de média e desvio padrão). Apesar da literatura elucidar que vasoconstritores podem influenciar a função cardiovascular, aumentando o débito cardíaco, o volume sistólico e provocando alterações na frequência cardíaca e pressão arterial (YOUSAF et al., 2018; BORTOLUZZI et al., 2010), os resultados

obtidos apontaram pela não variação desses parâmetros (Figuras 6 e 7) após injeção de solução anestésica contendo vasoconstritores (pós-operatório). Essas análises compreenderam o uso de Epinefrina 1:100.000 com limite máximo de 3 tubetes anestésicos (técnica infiltrativa em maxila). Apesar da estimulação adrenérgica ocasionada pela epinefrina, suspeita-se que essa modulação seja realizada também pela atividade em beta 1 e em beta 2 do vasoconstritor. Enquanto a estimulação em beta 1 aumenta a pressão arterial, em beta 2 tende a diminuí-la, equilibrando os parâmetros. Outro pressuposto para esse resultado é a meia-vida plasmática curta da adrenalina (cerca de 3 minutos) (BORTOLUZZI et al., 2010). Ademais, suspeita-se que a epinefrina endógena liberada em situações de estresse (procedimentos odontológicos) tem maiores efeitos na pressão arterial do que a epinefrina exógena, utilizada como vasoconstritor nas soluções anestésicas (PIERNON et al., 2020). A segurança cardiovascular dos AL é especialmente importante em pacientes diabéticos (principalmente naqueles com complicações micro e macrovasculares), sendo necessária também a avaliação da frequência respiratória (FR) em estudos futuros.

Quanto ao nível glicêmico de pacientes diabéticos (Figura 8), a variação desse parâmetro após a injeção de solução anestésica (pós-operatório, até 1h após injeção) também não foi estatisticamente significativa. Foram utilizadas ambas as técnicas anestésicas (infiltrativa em maxila e bloqueio regional em mandíbula), com número máximo de 3 tubetes anestésicos (correspondente a 5,4mL de solução). Nessa análise apenas Epinefrina foi utilizada, sendo que a mesma variou nas concentrações de 1:80.000 a 1:200.000. Ressalta-se a heterogeneidade (I²) de 28% nessa análise, indicativo de similaridade metodológica dos estudos envolvidos. Resultados similares foram observados por Ahmad e colaboradores (2019), os quais compararam o nível glicêmico pré e pós-operatório de pacientes com DM, utilizando AL contendo epinefrina na concentração de 1:80.000. Este estudo envolveu 50 pacientes de forma não randomizada. 66% dos pacientes tiveram aumento da glicemia após administração do AL, porém sem significância (AHMAD et al., 2019). Apesar das catecolaminas exógenas terem a capacidade de afetar a secreção de insulina, estimular a glicogênese e produzir hiperglicemia, a quantidade utilizada nos AL parece incapaz de produzir alterações metabólicas duráveis se comparada ao efeito das catecolaminas fisiológicas (KHAWAJA et al., 2014). Mesmo que essas alterações sejam arriscadas para o paciente diabético, entende-se que são breves e pouco prováveis de instaurar uma crise hiperglicêmica.

Alguns autores observaram variação da concentração média de glicose no sangue em períodos diferentes após a injeção da solução anestésica (KALRA et al., 2011; KUBOTA et al., 2020). Isto posto, procuramos investigar se essa variação seria encontrada em nossa meta-análise. Dividimos os períodos de avaliação de duas formas: pós-operatório imediato (até 10 minutos após injeção) e pós-operatório mediato (de 20 a 60 minutos após injeção). Kalra e colaboradores (2011) observaram variação estatística significativa de glicemia 20 minutos após injeção de Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000 - a qual não foi observada em 10 minutos após injeção com Lidocaína 2% simples. Kubota et al. (2020), por sua vez, observou aumento da pressão de pulso em pacientes diabéticos submetidos à felipressina (prilocaína), variação que não ocorreu com a injeção de epinefrina (lidocaína). Apesar desses vasoconstritores terem diferentes efeitos cardiovasculares, os pacientes que tiveram seus parâmetros alterados foram aqueles com doença cardíaca coronária associada. As figuras 9, 10, 11 e 12 desta RS demonstram que não houve diferenças significativas quanto ao período pós-operatório, quanto ao uso de soluções com vasoconstritores (epinefrina, norepinefrina e felipressina) ou soluções simples, nem quanto à concentração do vasoconstritor empregado (1:80.000, 1:100.000 ou 1:200.000). Entende-se que não há variação glicêmica nos pacientes diabéticos e que as soluções são seguras para essa condição sistêmica, se utilizados em quantidade limitada de tubetes (os estudos não ultrapassaram 3 tubetes - 5,4mL - de solução anestésica). A literatura recomenda uma quantidade máxima de 2 tubetes para soluções com vasoconstritores simpatomiméticos (MALAMED, 2019), quantidade em que a maioria dos estudos incluídos utilizou. Com relação aos vasoconstritores, apenas dois estudos foram incluídos para comparação entre simpatomiméticos e não simpatomiméticos, o que pode limitar nossos resultados e exigir investigações futuras.

Esses resultados não foram corroborados por Milic e colaboradores (2016) e Meneses-Santos e colaboradores (2020). Os primeiros autores observaram alteração da PAS nos primeiros 15 minutos em pacientes diabéticos submetidos à solução com epinefrina, enquanto não houve essa resposta com outro vasoconstritor. Neste caso, o vasoconstritor comparado foi a Clonidina, um agonista alfa-2 adrenérgico seletivo, o qual permite maior estabilidade dos parâmetros cardiovasculares. Esse estudo não foi incluído na meta-análise por ser o único a utilizar a Clonidina, um fármaco que não é injetado rotineiramente e que poderia trazer um viés para a análise. Meneses-Santos,

por sua vez, observaram queda significativa da glicemia no grupo que utilizou Lidocaína com Epinefrina quando comparado com o grupo Prilocaína com Felipressina. Diferente dos pressupostos, onde se espera um aumento da glicemia, podemos suspeitar da influência do controle de ansiedade eficaz deste estudo (com ansiolítico fitoterápico *Passiflora incarnata*). O estresse psicológico é comum em procedimentos odontológicos, principalmente nos invasivos como cirurgias orais. A dor da injeção também pode estimular a liberação endógena de catecolaminas, afetando as respostas cardiovasculares e metabólicas do paciente e elevando o nível glicêmico (DIACONU et al., 2020; SANTOS-PAUL et al., 2015).

O controle de dor duradouro e o controle hemostático (com consequente redução dos níveis de ansiedade) satisfatório dos anestésicos com vasoconstritores simpatomiméticos são pontos positivos a serem considerados na administração destes em pacientes diabéticos, validados também por Meneses-Santos (2020) e Santos-Paul (2015). Ademais, o uso de hipoglicemiantes orais ou insulino terapia corretamente parece ter um efeito decisivo na variação glicêmica dos pacientes diabéticos. Três estudos desta RS avaliaram a diferença entre pacientes compensados e pacientes que não utilizaram sua medicação regularmente. Khawaja e colaboradores (2014) avaliaram o nível glicêmico com Lidocaína 2% com Epinefrina 1:80.000 e observaram que pacientes com DM que não utilizaram seus hipoglicemiantes tiveram um aumento significativo no nível glicêmico (164,78 antes; 209,56) após procedimento. Resultado semelhante foi encontrado por Tily e Thomas em 2007. Haji e colaboradores (2012) não encontraram diferenças significativas entre as soluções anestésicas em pacientes compensados. Acredita-se que a meia-vida plasmática dos medicamentos hipoglicemiantes possa influenciar nesse efeito. Embora não fosse o objetivo desta RS, a comparação entre pacientes diabéticos compensados e descompensados poderia trazer uma conclusão ainda mais concreta a respeito da variação dos parâmetros sistêmicos com AL.

Com relação às limitações do nosso estudo, poucos artigos foram incluídos nesta revisão, mesmo com a busca aprofundada na literatura convencional e na literatura cinzenta. Alguns em potencial não puderam ser recuperados, mesmo através do uso de plataformas ou de contato com autores. Alguns recuperados não puderam ser incluídos na meta-análise, pela indisponibilidade de dados (como Meneses-Santos et al., 2020, onde os dados foram analisados como mediana e desvio interquartil) ou pelo uso de soluções que não são utilizadas rotineiramente, como a

Clonidina (MILIC et al., 2016). Essas duas exclusões apresentavam boas metodologias, o que poderia contribuir para elevar a qualidade de evidência desta RS. Apesar da qualidade da evidência gerada ser muito baixa e baixa (principalmente pelas deficiências nos processos de randomização, pelo número amostral baixo em todas as análises, gerando imprecisão; e pela evidência indireta ao selecionarmos pacientes diabéticos sem seu comparador - pacientes saudáveis), podemos considerar a importância final dessas análises. As análises críticas (glicemia em pacientes diabéticos e glicemia com e sem vasoconstritores) nos dizem respeito à possibilidade do uso de AL nesses pacientes sem efeitos clínicos significativos. Reiteramos que as doses utilizadas nos estudos foram baixas, com limitação de tubetes (2 a 3), independente do uso de vasoconstritores ou não. As análises não importantes relacionam-se com a comparação de epinefrina e demais vasoconstritores (felipressina e norepinefrina), o que limita a evidência e orientações clínicas pela escassez de estudos disponíveis.

8 Conclusão

Com essa Revisão Sistemática, conclui-se que as alterações cardiovasculares e glicêmicas provocadas pelos agentes anestésicos em pacientes com diabetes não são significativas, desde que respeitadas as doses reduzidas de administração (dois a três tubetes anestésicos). Dessa maneira, torna-se desnecessária a contraindicação de anestésicos locais com vasoconstritores nesse grupo de pacientes.

Referências

ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S17–S38, 16 dez. 2021.

ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S19-S40, 1 jan. 2023.

ADA. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S49-S67, 1 jan. 2023.

AHMAD, Tahir; JAIN, Shivani; LONE, Parveen A; NABI, Shazia. To assess the changes in the blood glycemc level among diabetic patients before and after administration of local anesthesia containing adrenaline 1:80.000 for dental extraction in OMFS Department MGSDC Sri Ganganagar. **Journal of Research in Medical and Dental Science**, v. 7, n. 2, p. 98-102, 2019. ISSN: 2347-2545

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medical Care in Diabetes**. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, n. 42, v. 1, 2019.

BAEZA, M. et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, 2020.

BAHAR, E.; YOON, H. Lidocaine: a local anesthetic, its adverse effects and management. **Medicina**, v. 57, n. 782, jul. 2021.

BALCI YUCE, H. et al. Effect of diabetes on collagen metabolism and hypoxia in human gingival tissue: a stereological, histopathological, and immunohistochemical study. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 94, n. 1, p. 65–73, 15 out. 2018.

BECHER, G.; ROLOFF, B. The behavior of blood sugar levels in diabetic patients under the effect of adrenaline-containing local anesthetics. **Stomatologie der DDR**, v. 32, n. 3, p. 191-198, 1982.

BECKER, Daniel; REED, Kenneth. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. **Anesth Prog**, n. 53, p. 98-109, 2006.

BORTOLUZZI, M. C.; MANFRO, R.; NARDI, A. Glucose levels and hemodynamic changes in patients submitted to routine dental treatment with and without local anesthesia. **Clinics**, v. 65, n. 10, p. 975–978, 2010. doi: [10.1590/S1807-59322010001000009](https://doi.org/10.1590/S1807-59322010001000009)

BYAKODI, Sanjay; GURJAR, Vivek; SONI, Sushant. Glucose Levels and Hemodynamic Changes in Patients submitted to Routine Dental Extraction under Local Anesthesia with and without Adrenaline. **J Contemp Dent Pract**, v. 18, n 1, p. 57-59, 2017.

DE MELLO, Renan Polletini; et al. Evaluation of blood glucose in type II diabetic patients submitted to local anesthesia with different vasoconstrictors. **Rev Gaúch Odontol**, v. 64, n. 4, p. 425-431, 2016. doi: 10.1590/1981-863720160003000093176

DIACONU, Alexandra; *et al.* Comparing glycemic response to regional block anesthesia in controlled diabetic patients. **Romanian Journal of Oral Rehabilitation**, v. 12, n. 4, p. 104-107, 2020. ISSN: 2066-7000

DUFOUR, S.; et al. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis by epinephrine in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 2009. doi: 10.1152/ajpendo.00222.2009

DUNCAN, B. B. et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil: a global burden of disease study 2017. **Population Health Metrics**, v. 18, n. S1, 2020.

FARHAT, Gabriel; CARDOSO, Renan; LIPINSKI, Isabella; MULLER, Erildo; Borges PKO. How important is a multidisciplinary team in the management of patients with type 2 Diabetes Mellitus? An integrative review. **IJDR**, n. 9, v. 12, p. 32669-674, 2019.

FARSANI, S. F. et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. **BMJ Open**, v. 7, n. 7, p. e016587, jul. 2017.

FONSECA, Clarissa Ribeiro. **Avaliação dos níveis glicêmicos, parâmetros hemodinâmicos e analgesia pós-operatória em diabéticos não insulino dependentes com uso de articaína 4% com epinefrina (1:100.000 e 1:200.000) em cirurgias periodontais**. Orientador: Flávio Augusto Cardoso de Faria. 2014. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2014. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25149/tde-08092014-161245/>

GENCO, R. J.; GRAZIANI, F.; HASTURK, H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. **Periodontology** 2000, v. 83, n. 1, p. 59–65, 8 mai. 2020.

GLOVACI, D.; FAN, W.; WONG, N. D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. **Current Cardiology Reports**, v. 21, n. 4, 2019.

GUIMARÃES, Caio; *et al.* Local anaesthetics combined with vasoconstrictors in patients with cardiovascular disease undergoing dental procedures: systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, 11:e044357, 2021.

HAJI, Irfan ul Hassan; et al. Study on blood glucose concentration in patients with diabetes undergoing dental extraction under local anesthesia with and without adrenaline. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 23, n. 4, p. 169-171, 2012. doi: 10.1515/jbcpp-2012-0023

HARDING, Jessica; PAVKOV, Meda; MAGLIANO, Dianna; SHAW, Jonathan; GREGG, Edward. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, n. 62, p. 3-16, 2019.

HEMANI, K., et al. Influence of adrenaline containing local anesthesia on the glycemic levels of patients undergoing tooth extraction. **Drug Invention Today**, v. 11, n. 3, p. 725-729, 2019. ISSN: 0975-7619

HIGGINS, Julian; et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. Version 2 (RoB 2), 2021. **Cochrane Training**. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/file/introduction-rob-2pdf>. Acesso em: 18 mai, 2021.

HIGGINS, Julian; *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. **Cochrane Training**. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Acesso em: 31 ago, 2021.

JUNIOR GIOVANNITTI, Joseph; ROSENBERG, Morton; PHERO, James. Pharmacology of Local Anesthetics Used in Oral Surgery. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, n. 25, p. 453-65, 2013.

KAKIZAWA, H. et al. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. **Metabolism**, v. 53, n. 5, p. 550–555, 2004.

KALRA, P. et al. Comparative Evaluation of Local Anaesthesia with Adrenaline and Without Adrenaline on Blood Glucose Concentration in Patients Undergoing Tooth Extractions. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 10, n. 3, p. 230–235, 2011.

KAMMERER, P. W. et al. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia. **Clin Oral Invest**, v. 18, p. 415-421, jun. 2013.

KATAGIRI, K.; HASHIMOTO, S.; SUNDA, K. Effect of vasopressin as a local anesthetic in mice. **Odontology**, 2020.

KHAN, M. A. et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 10, n. 1, 2020.

KHAWAJA, Naveed A.; et al. An influence of adrenaline (1:80.000) containing local anesthesia (2% Xylocaine) on glycemic level of patients undergoing tooth extraction in Riyadh. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, p. 545-549, 2014. doi: 10.1016/j.jsps.2014.02.006

KLAMMT, J.; KRUGER, H. U.; THOMA, C. Dental local anesthesia in patients with diabetes mellitus. **Stomatologie der DDR**, v. 28, n. 9, p. 654-656, 1978. ISSN: 0302-4725

KUBOTA, K; KYOSAKA, Y; UEDA, K; MINAKUCHI, S. Increase in pulse pressure on administration of a dental local anesthetic solution, prilocaine hydrochloride with

felypressin in male diabetic patients with coronary heart disease. **Clin Oral Invest**, v. 24, p. 239-246, 2020. doi: 10.1007/s00784-019-02924-x

KUO, T; et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 2015. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5

LAZARITS, E.; HORVATH, N. Change in the blood sugar level during operations performed with different anesthetics. **Zentralbl Chir**, v. 89, p. 411-417, 1964. ISSN: 0044-409x

LEUNG, W. K. et al. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study. **Life Sciences**, v. 166, p. 121–130, 2016.

LICCARDO, D. et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1414, 20 mar. 2019.

LOPEZ-JARAMILLO, P. et al. Epidemiology of Hypertension and Diabetes Mellitus in Latin America. **Current Hypertension Reviews**, v. 16, 2020.

MALEK, V. et al. Potential of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulations in Diabetic Kidney Disease: Old Players to New Hope! **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, p. 31–71, 2020.

MATHISON, M.; PEPPER, T. Local Anesthesia Techniques In Dentistry and Oral Surgery. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 35593805.

MAURI-OBRADORS, E. et al. Oral manifestations of Diabetes Mellitus: a systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 22, n. 1, p. 586-594, 2017.

MENESES-SANTOS, Daniela, et al. Comparison of two vasoconstrictors on glycemic levels in diabetic patients. **Clin Oral Invest**, v. 24, p. 4591-4596, 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03327-z

MILIC, Marija S.; BRKOVIC, Bozidar; KRSLJAK, Elena; STOJIC, Dragica. Comparison of pulpal anesthesia and cardiovascular parameters with lidocaine with epinephrine and lidocaine with clonidine after mazillary infiltration in type 2 diabetic volunteers. **Clin Oral Invest**, v. 20, p. 1283-1293, 2016. doi: 10.1007/s00784-015-1610-5

MUNIYAPPA, R. et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 319, n. 3, p. E629–E646, 1 set. 2020.

OGLE, O. E.; MAHJOUBI, G. Local Anesthesia: agents, techniques and complications. **Dent Clin N Am**, v. 56, p. 133-148, 2012.

PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos Locais em Odontologia: uma revisão de literatura. **Publ UEPG Biol Health Sci**, v. 11, n. 2, p. 35-42, jun. 2005.

PARK, J. J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 45, n. 2, p. 146–157, 2021.

PATERAKIS, K. et al. Efficacy of epinephrine-free articaine compared to articaine with epinephrine (1:100.000) for maxillary infiltration, a randomized clinical trial. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 45, n. 6, p. 467-475, 2018.

PIERNON, T. et al. The efficacy of two different concentrations of local anaesthetic on pain in mandibular third molar surgery. **Archives of Orofacial Sciences**, v. 15, n. 2, p. 159–173, 2020.

PONTES, João Paulo; MENDES, Florentino; VASCONCELOS, Mateus; BATISTA, Nubia. Avaliação e manejo perioperatório de pacientes com diabetes melito. Um desafio para o anestesiolista. **Rev Bras Anesthesiol**, n. 68, v. 1, p. 75-86, 2018.

RAJPARI, K. N.; ANDRADE, N. N.; NIKALJE, T. Comparison of anaesthetic efficacy of ropivacaine (0.75% & 0.5%) with 2% lignocaine with adrenaline (1:200000) in surgical extraction of bilateral mandibular 3rd molars using IANB: a prospective, randomized, single blind study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 11, n. 2, p. 263–268, abr. 2021.

RENGO, S.; et al. Variation in blood sugar in diabetic patients (insulin-dependent) after loco-regional anesthesia with vasoconstrictors. **Riv Ital Stomatol**, v. 53, n. 6, p. 439-443, 1984. ISSN: 0035-6905

REYES-FERNÁNDEZ, Salvador; et al. Influence of vasoconstrictors added to dental anesthetics on blood pressure and heart rate. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 54, n. 2, 2017.

SABOOR, M.; MOINUDDIN; AJMAL, M.; ILYAS, S. Functional status of vascular endothelium in diabetes mellitus. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 26, n. 2, p. 239-243, 2014.

SANTOS, Marcela Alves. **Monitorização da glicemia em tempo real durante cirurgia odontológica ambulatorial em portadores de diabetes mellitus tipo 2: estudo comparativo entre anestésico local sem e com vasoconstritor**. Orientador: José Antonia Franchini Ramires. 2013. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-23012014-120924/pt-br.php>

SANTOS-PAUL, Marcela Alves dos Santos; NEVES, Itamara Lucia Itagiba; SIMÕES E NEVES, Ricardo; RAMIRES, José Antonio Franchini. Local anesthesia with epinephrine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a prospective randomized study. **Clinics**, v. 70, n. 3, p. 185-189, 2015. doi: 10.6061/clinics/2015(03)06

SHARIFI, Reza; et al. The Blood Glucose Changes Following Third Molar Surgery. **Regeneration, Reconstruction & Restoration**, v. 5, 2020. doi: 10.22037/rrr.v5i.33138

SILVA, M. C. da. **Análise da expressão de citocinas e dos receptores RAGE no periodonto de ratos diabéticos**. Orientador: Gerson Francisco de Assis. 2010. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2010. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25149/tde-02062011-150539/pt-br.php>

SILVA, M. C. **Análise histológica e radiográfica das alterações periodontais provocadas pela indução do Diabetes em ratos**. Orientador: Gerson Francisco de Assis. 2007. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25142/tde-20062007-101447/pt-br.php>

SIQUEIRA, I. S. L. DE et al. Prevalence and Risk Factors for Self-Report Diabetes Mellitus: A Population-Based Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6497, 2020.

SOARES, R. G. et al. Como escolher um adequado anestésico local para as diferentes situações na clínica odontológica diária. **Revista Sul Brasileira de Odontologia**, v. 3, n. 1, p. 35-40, set. 2006.

SULAIMAN, Feras; AL-KHANATI, Nuraldeen Maher; BRAD, Bassel; JUMAA, Ruba. Evaluating Glycemic response to Lidocaine with two different vasoconstrictors in diabetic patients undergoing tooth extraction: crossover randomized clinical study. **International Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 1, p. 702-706, 2021. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.122

TILY, Fatima Ebrahim; THOMAS, Sam. Glycemic effect of administration of epinephrine-containing local anaesthesia in patients undergoing dental extraction, a comparison between healthy and diabetic patients. **International Dental Journal**, v. 57, n. 2, p. 77-83, 2007. doi: 0020-6539/07/02077-07

YOUSAF, Iqra; et al. Analysis of Level of Blood Glucose in Type-2 Diabetic Patients Undergoing Dental Procedures: a population based study. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n 12, p. 16500-16503, 2018. ISSN: 2349-7750

Apêndice A Estratégias de Busca

1.

Lilacs (13/Dez/2021)
("Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients") AND ("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors)
Filtros: sem filtros

2.

Embase (13/Dez/2021)
'diabetes mellitus':ti,ab,kw AND ('local anesthesia':ti,ab,kw OR 'vasoconstrictor agent':ti, ab,kw)
Filtros: palavras-chave, título e resumo

3.

Scielo (13/Dez/2021)
("Diabetes Mellitus") AND ("anesthesia, local") OR ("Anesthetics, Local")
Filtros: sem filtros

4.

Cochrane (13/Dez/2021)
"Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients" AND "Local Anesthesia" OR "Local Anesthetics" OR "Vasoconstrictor Agents" OR "Vasoconstrictors"
Filtros: title, abstract, keyword

5.

Scopus (13/Dez/2021)
(TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus" OR diabetes OR "Diabetic patients") AND TITLE-ABS-KEY ("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors))
Filtros: dentistry

6.

BBO (13/Dez/2021)
("Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients") AND ("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors)
Filtros: sem filtros

7.

Web of Science (13/Dez/2021)
("Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients") (Resumo) AND ("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors) (Resumo)
Filtros: sem filtros

8.

Science Direct (13/Dez/2021)
("Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients") AND ("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors) AND (Dentistry)
Filtros: research articles

9.

DOAJ (13/Dez/2021)
((diabetes) OR (blood glucose)) AND (local anesthesia)
Filtros: sem filtros

10.

DARE (13/Dez/2021)
(("Diabetes Mellitus" OR Diabetes OR "Diabetic patients")) AND (("Anesthesia, Local" OR "Anesthetics, Local" OR "Vasoconstrictor Agents" OR Vasoconstrictors))
Filtros: sem filtros

11.

Clinical Trials Register (13/Dez/2021)
Condition or disease: "diabetes mellitus"; other terms: "vasoconstrictor agents" – (also searched for Vasoconstrictor, Diabetes and Vasopressor)
Filtros: sem filtros

12.

ISRCTN Registry (13/Dez/2021)
""diabetes mellitus" AND (Interventions: "local anesthesia")"
Filtros: sem filtros

13.

International Clinical Trials Registry Platform (13/Dez/2021)
"diabetes mellitus" AND "local anesthesia"
Filtros: sem filtros

14.

Catálogo CAPES de Teses e Dissertações (13/Dez/2021)
diabetes OR diabetes mellitus AND local anesthesia
Filtros: sem filtros

15.

Sistema OpenGrey (13/Dez/2021)
keyword:(Dentistry) AND diabetes
Filtros: sem filtros

16.

Banco de Dados WorldCat (13/Dez/2021)
kw:"diabetes mellitus" kw:"local anesthetics" kw:"local anesthesia"
Filtros: sem filtros

Apêndice B
Formulário de extração de dados

1. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO	
a. Título	
b. Autores	
c. Ano de Publicação	
d. Referência	
e. País de origem	
f. Fonte de financiamento	
g. Universidade/ prática privada	
2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS	
a. Desenho do estudo	
b. Perfil dos participantes (gênero, idade)	
c. DM (tipo I ou II)	
d. Tamanho da amostra	
e. Tratamento odontológico	
f. Anestésico local	
g. Vasoconstritor	
h. Classificação do vasoconstritor	
i. Grupos de intervenção	
j. Grupo controle	
k. Critérios de inclusão	
l. Critérios de exclusão	
m. Quantidade/ frequência da intervenção	
3. DESFECHO	
a. Ferramenta de avaliação	
b. Primário	
c. PAS	
d. PAD	
e. FC	
f. FR	
g. SpO2	
h. Glicemia capilar	
i. Secundário	
j. Perda de amostra	
4. RISCO DE VIÉS	
a. Geração de sequência aleatória	
b. Ocultação de alocação	

c. Cegueira de participantes e pesquisadores	
d. Ocultação de avaliação de resultados	
e. Dados de resultados incompletos	
f. Relatórios seletivos	
g. Outros vieses	

Apêndice C

Avaliação do risco de viés

1. SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	
a. Aleatorização	Baixo risco quando se utilizou uma tabela de números randômicos, sorteio ou geração de números pelo computador
	Risco incerto quando não houve informação suficiente sobre o processo de randomização
	Alto risco quando não houve randomização ou quando a alocação foi realizada pelo julgamento do profissional
b. Sigilo de alocação	Baixo risco quando a alocação foi realizada por envelopes sequenciais ou recipientes de drogas com aparência idêntica
	Risco incerto quando não houve informação suficiente sobre o processo de geração de sequência aleatória
	Alto risco quando a ocultação da alocação não foi promovida
c. Nível de cegamento	Baixo risco quando nem os participantes nem os profissionais sabiam da intervenção, sendo improvável que esse cegamento tenha sido quebrado
	Risco incerto quando não houve informação suficiente sobre o cegamento de participantes e profissionais
	Alto risco quando o estudo não foi cego ou teve cegamento incompleto, com susceptibilidade do desfecho ser influenciado por isso
2. AFERIÇÃO DO DESFECHO	
a. Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco quando o avaliador do resultado estava cego quanto à intervenção, sendo improvável que esse cegamento tenha sido quebrado
	Risco incerto quando não houve informação suficiente a respeito
	Alto risco quando não houve avaliação cega ou quando o cegamento tenha probabilidade de ter sido quebrado
	Baixo risco quando não houve perda de dados dos desfechos; ou perda de dados não relacionados

b. Desfechos incompletos/ dados de resultados ausentes	<p>ao desfecho de interesse; ou perda de dados semelhante entre os grupos</p> <p>Risco incerto quando não houve informação suficiente das perdas e exclusões</p> <p>Alto risco quando houve perda de dados de maneira desequilibrada entre os grupos ou grande quantidade de dados ausentes</p>
c. Relato ou desfecho seletivo	<p>Baixo risco quando todos os desfechos pré-especificados foram reportados no estudo</p> <p>Risco incerto quando não houve informação suficiente</p> <p>Alto risco quando houve falta de relato de desfechos pré-especificados</p>
3. OUTROS VIESES	
a. Viés fora dos outros domínios	<p>Baixo risco quando não há outros vieses</p> <p>Risco incerto se não houver como avaliar se um viés importante está presente</p> <p>Alto risco quando alguma outra droga administrada possa ter influenciado no desfecho dos parâmetros avaliados ou quando o estudo não pôde ser configurado como ECR</p>

Apêndice D
Razões para exclusões dos estudos

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	
1. Becher; Roloff (1982)	Impossibilidade de recuperação do texto completo
2. Hemani, et al. (2019)	Impossibilidade de recuperação do texto completo
3. Klammt; Kruger; Thomas (1978)	Impossibilidade de recuperação do texto completo
4. Lazarits; Horvath (1964)	Impossibilidade de recuperação do texto completo
5. Rajpari, et al. (2021)	População: não inclui pacientes diabéticos
6. Rengo, et al. (1984)	Impossibilidade de recuperação do texto completo
7. Sharifi, et al. (2021)	População: não inclui pacientes diabéticos
8. Bortoluzzi; Manfro; Nardi (2017)	População: não inclui pacientes diabéticos
9. Reyes-Fernández, et al. (2016)	População: não inclui pacientes diabéticos
10. Yousaf, et al. (2018)	Delineamento: estudo de base populacional (coorte)
11. Byakodi; Gurjar; Soni (2014)	População: não inclui pacientes diabéticos
12. Kubota, et al. (2018)	Delineamento: ensaio clínico não randomizado
13. Ahmad, et al. (2019)	Delineamento: ensaio clínico não randomizado