

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

HANNAH TAYNNAN DE LIMA BEZERRA RABÊLO

**ANESTÉSICOS LOCAIS UTILIZADOS NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

PATOS – PB

2018

HANNAH TAYNNAN DE LIMA BEZERRA RABÊLO

ANESTÉSICOS LOCAIS UTILIZADOS NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Maria Angélica Sátyro Gomes Alves.

PATOS - PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

- R114a Rabêlo, Hannah Taynman de Lima Bezerra
Anestésicos locais utilizados na odontologia: uma revisão de literatura /
Hannah Taynman de Lima Bezerra Rabêlo. – Patos, 2018.
55f. : il.; color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal
de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2018.
- "Orientação: Profa. Dra. Maria Angélica Sátyro Gomes Alves."
- Referências.
1. Odontologia. 2. Anestésicos locais. 3. Farmacologia. I. Título.

CDU 616.314: 615

HANNAH TAYNNAN DE LIMA BEZERRA RABÊLO

**ANESTÉSICOS LOCAIS UTILIZADOS EM ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

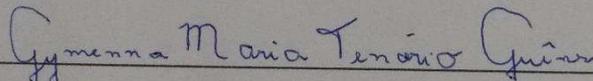
Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), como requisito para obtenção de título de Bacharelado em Odontologia.

Aprovada em: 08/03/2018

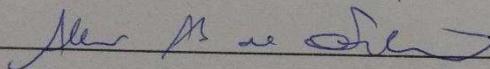
BANCA EXAMINADORA



**Prof.ª Dr.ª Maria Angélica Sátyro Gomes Alves – Orientadora
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG**



**Prof.ª Dr.ª Gymenna Maria Tenório Guenês – 1º Membro
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG**



**Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho – 2º Membro
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG**

Dedico a minha primeira e eterna amada professora,

Maria Carmoza de Lima (*In memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Minha forma mais sublime de gratidão é totalmente dedica ao Senhor da minha vida, Deus. Minha pequena humanidade é incapaz de descrever o quanto sou grata por ter um Deus que me ama imensamente. Agradeço por cada segundo da minha vida, por cada dia poder contemplar as Suas maravilhas, por Sua infinita misericórdia, por me ensinar a cada dia como praticar o Teu mais precioso Mandamento, amar a Ti sobre todas as coisas. Senhor, quero continuar traçando a história que Tu reservas para mim, que meus passos não se desviem nem um milímetro dos seus preceitos e os meus olhos estejam fixos em Ti. Senhor, eu te adoro de toda minha alma e de todo meu coração.

Espírito Santo Paráclito, sou grata por infiltrar em mim todos os dias a graça de ser filha de Deus, por todos os dias poder dedicar o meu primeiro “bom dia” a Ti na certeza que estás em mim todos os momentos. Obrigada por vim ao meu encontro a cada vez que te clamo, obrigada por ser meu consolador e socorro, por ser o amor que me faz amar.

Esse amor imenso me faz também ser grata a Deus ter me concedido Maria Santíssima como Mãe, uma Mãe repleta de amor. Foi nos braços de Nossa Senhora que consegui chegar até aqui, foi sendo consolada por Ela que cada noite adormeci na certeza de ter uma Mãe a me olhar. Sou inteiramente grata a Maria Santíssima por me guardar no seu Imaculado Coração, pois sei que estou no mesmo lugar que o próprio Deus escolheu estar. Obrigada, Mãe Rainha por ser a minha guia, meu consolo, meu afeto, meu abrigo, minha paz, obrigada por ser o Céu dentro de mim. *TOTUS TUUS MARIAE.*

De forma especial agradeço ao meu amado Anjo da Guarda, aquele que Deus escolheu para me proteger de todos os males, obrigada por me guardar debaixo de suas asas. Assim, estendo minha gratidão aos meus queridos Arcanjos, São Miguel, São Rafael e São Gabriel. Agradeço a minha querida Santa Clara que me faz a cada dia olhar a beleza de ser instrumento de Deus. Também dedico minha gratidão a todos os meus outros amigos celestes que intercedem e me conduzem a Deus, São José, São Bento, São Francisco de Assis, Santa Terezinha de Lisieux, São João Paulo II, São Padre Pio de Pietrelcina, Santa Teresa de Ávida, e tantos outros que a quem recorro em minhas orações.

Sou imensamente grata a minha querida mãe, Maria Carmoza de Lima, pois desde o seu ventre ela já me transmitia todo amor que poderia existir sobre a Terra. Sou grata a Deus por

ter me concedido nascer da mãe mais bela do mundo, sou grata por ter tido a honra de viver 15 anos ao lado da pessoa que me ensinou a dar meus primeiros passos, a pegar em um lápis, a ler e escrever, a respeitar minha família, a não tratar ninguém com indiferença. Sou grata, Mama, por cada segundo da sua vida que dedicou em função da minha vida, sou grata por cada “puxão de orelha”, sou grata por a senhora ter me ensinado a viver, mesmo que o mundo me surpreenda a cada dia. Sou grata por cada voto de confiança que a senhora depositou em mim, sou grata ter me amado cada segundo que passou aqui na Terra e por continuar me amando no Céu.

Minha gratidão ao meu pai, Manoel Bezerra Rabêlo, o meu exemplo de perseverança e humildade. Muito obrigada por enfrentar o mundo comigo, por me incentivar a ir em busca dos meus sonhos, por saber transmitir amor e confiança de uma forma única. Com o senhor aprendi a não ter medo de encarar o mundo e a fazer isso de maneira digna. Sou grata por estar sempre ao meu lado, me educando e sendo o pai que tanto amo. Muito obrigada!

Minhas irmãs, Luzia Netta, Joanna Isabel, Elayne Cristina; e irmão, Edson Pedro, vocês são mais do que merecedores da minha gratidão. Foi ao lado de vocês que eu cresci, que me apoio todos os dias e encontro motivação para seguir. Muito obrigada por sempre me fazerem acreditar em mim mesma, não conto as vezes que ouvi a frase “Você vai conseguir”. Muito obrigada por sempre confiarem em mim, por sempre cuidarem da “caçulinha”, vocês são minha fonte de amor.

Agradeço a minha cunhada, Cândida Palana, por ser uma irmã em todos os momentos, por todo seu cuidado e carinho. Agradeço aos meus pequenos, meus sobrinhos, Pedro Eugênio e Halanna Carmoza, vocês são meus amores. Agradeço a Dona Joanelinha, minha avó de coração, obrigada por todas suas orações, por todo seu amor, a senhora é um dos meus exemplos de Fé. Agradeço a Ícaro Santos, meu irmão de coração, por tudo que faz por mim. Muito obrigada a toda minha família, Francisca e Luzia (avós), José (avô), Graça, Maria do Socorro, Terezinha (tias), José e Manoel (primos), Fernanda e Beatriz (primas) pelo apoio durante todos esses anos.

Agradeço ao meu namorado, Sávio Duarte, por ser presença de Deus em minha vida. Muito obrigada por todo apoio, dedicação, paciência e amor que você me dedica. Obrigada por, da forma mais compreensível possível, aceitar os Km de distância nos separando durante esses anos e mesmo assim, me deixar morar todos os dias no seu coração. Eu te amo e, de uma forma especial, sou grata por me dedicar tanta paciência nesses últimos dias do fim de curso. Muito obrigada, príncipe.

Minha gratidão A MELHOR TURMINHA (#MIMACHER) que pode existir. Ícaro Santos, Vitor Oliveira, Jonathan Costa, Allan Miranda, Lucas Holanda, Luzia Netta e Joanna Isabel. Sete, oito, nove, dez anos de amizade? Isso é pouco, aqui é irmandade, é amor.

Ao longo dos anos venho aprendendo a ser grata por aquelas pessoas que Deus coloca em minha vida e que tenho o prazer de chamá-las de “Amigos”. Minha gratidão a aqueles que já estão na minha vida há muito tempo e depositam muito amor na nossa amizade, obrigada Priscilla Lins, Fernanda Rabêlo, Kalyandra Ferreira, Roberto Filho, Diego Cabral, Milton Cabral, Helena, Carla Caroline, Brenner Wiliam. Meu obrigada a aqueles que foram minha família em Patos, obrigada Valdo, Damião Night, Frank, Pedro Henrique, Segundo, Andrya, Jefferson Martins, Ramon Medeiros, Lucas Rodrigues e Moisés.

Meu muito obrigada a Ana Carolina, a melhor companheira de apartamento, obrigada por ter sido uma irmã durante todos esses anos, obrigada por todo incentivo, por toda diversão, por todas as aventuras e sagas, você sempre será a minha irmã de Patos.

Minha gratidão a Izaneide de Oliveira Morais, minha companheira de viagens, de universidade, de vida. Nesses cinco anos nós construímos uma amizade que é única, obrigada por fazer parte da minha vida. Meu muito obrigada a Gilvânia Sales, minha dupla, você me dedicou muita paciência e cuidado nesses anos e sou grata a Deus por ter te colocado em minha vida quando eu menos esperava. Vocês são duas amigas que estarão sempre no meu coração.

Minha gratidão a minha orientadora, Angélica Sátyro. Obrigada por toda dedicação, paciência e compreensão que sempre teve comigo, obrigada por me transmitir tanta paz em meio a um mundo tão turbulento que é a Universidade. A senhora é um exemplo de humildade e sabedoria, tenho um enorme respeito e carinho por a senhora, muito obrigada por ser uma mãe com todos os seus alunos.

Professor é uma profissão admirável, assim muito obrigada a todos os professores que compõem o curso de Odontologia da UFCG, obrigada por cada minuto de dedicação aos alunos, obrigada por todos os ensinamentos, obrigada por serem tão empenhados em nossa formação. Muito obrigada por tantas vezes fazerem da Universidade as suas casas, muito obrigada por terem escolhido ser professor.

A melhor turma que já existiu na UFCG, a Turma IX, nós formamos uma grande família e vocês me acolheram de braços abertos, desejo muito sucesso a todos, Deus ilumine a vida de cada um. De forma especial agradeço a Jéssica, Rafinha, Thallyson, Sayanne, Amanda,

Andrezza Sousa, Zé Carlos, Andrezza Moura, Thyalle, Nilo, Gabriel e Ronny, muito obrigada pelo carinho que me dedicaram todos esses anos, vocês são pessoas incríveis.

Não poderia deixar de agradecer aos meus muitos companheiros de quatro patas que inúmeras vezes foram fonte de carinho e ternura. Animais são anjos enviados por Deus para nos ensinar como amar outro sem esperar nada em troca. Obrigada, meus fofinhos.

Muitas vezes nossos sonhos parecem estar muito distantes de nós, e aos poucos Deus vai nos aproximando deles, assim também aconteceu com o meu sonho de ser tonar cirurgiã-dentista. Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que hoje eu esteja tão perto de realizar o meu sonho, meu muito obrigada!

**“De fato, Deus não nos deu um espírito de medo,
mas um espírito de força, de amor e de sabedoria.”**

2Tm 1,7

RESUMO

Os anestésicos locais são substâncias químicas capazes de bloquear de forma reversível a transmissão de impulsos nervosos no local onde for aplicado, sendo fundamentais no âmbito da Odontologia para controle da dor desencadeada por distúrbios orais e tratamentos clínicos e cirúrgicos. Objetivou-se revisar a literatura sobre os principais anestésicos locais utilizados na Odontologia. O presente estudo se trata de uma revisão narrativa realizada entre os meses de janeiro e março de 2018. As bases de dados para a busca da literatura foram Scielo, Pubmed, Web of Science, Bireme. As palavras-chaves usadas na busca da literatura foram Anestésicos Locais, Mecanismos de Ação, Farmacologia, Odontologia, Relação Estrutura-atividade, Canais de Sódio, presentes no DeCS. A cocaína foi o primeiro composto a ser utilizado como anestésico local e foi a partir desta que os novos anestésicos foram desenvolvidos. Os anestésicos locais apresentam na sua estrutura molecular um anel aromático, uma cadeia intermediária e um grupo amina, eles atuam sobre os neurônios, seu sítio de ação são os canais de sódio dependente de voltagem, aos quais se ligam reversivelmente, abolindo a excitabilidade neuronal. A classificação dos anestésicos locais é definida quanto à estrutura química e quanto à duração de ação, sendo os principais utilizados na Odontologia lidocaína, mepivacaína, articaína, prilocaína, cloridrato de bupivacaína. Conforme a literatura revisada, é necessário o conhecimento do cirurgião-dentista sobre as características farmacológicas individuais dos anestésicos locais e as sistêmicas do paciente para uma escolha correta, já que sua utilização é variável para cada usuário, e a manipulação inadequada desses fármacos pode levar a sérios riscos para a saúde do paciente.

Palavras-chave: Odontologia. Anestésicos locais. Farmacologia.

ABSTRACT

Local anesthetics are chemical substances capable of reversibly blocking the transmission of nerve impulses where it is applied and are fundamental in the field of dentistry for the control of pain triggered by oral disorders and clinical and surgical treatments. The objective was to review the literature on the main local anesthetics used in dentistry. The present study deals with a narrative review carried out between January and March 2018. The databases for literature search were Scielo, Pubmed, Web of Science, Bireme. The keywords used in the literature search were Local Anesthetics, Mechanisms of Action, Pharmacology, Dentistry, Structure-activity Relationship, Sodium Channels, present in DeCS. Cocaine was the first compound to be used as a local anesthetic and it was from this that the new anesthetics were developed. Local anesthetics have in their molecular structure an aromatic ring, an intermediate chain and an amine group, they act on the neurons, their site of action are the voltage-dependent sodium channels, to which they bind reversibly, abolishing neuronal excitability. The classification of local anesthetics is defined as regards chemical structure and duration of action, the main ones being used in dentistry lidocaine, mepivacaine, articaine, prilocaine, bupivacaine hydrochloride. According to the literature reviewed, it is necessary for the dental surgeon to know about the individual pharmacological characteristics of the local anesthetics and the patient's systemic ones for a correct choice, since their use is variable for each user, and inappropriate manipulation of these drugs can lead to serious risks to the patient's health.

Keywords: Dentistry. Local anesthetics. Pharmacology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula geral dos anestésicos locais	15
Figura 2 – Representação esquemática da hidrofobicidade de um AL	37
Figura 3 – Anatomia de um nervo periférico	38
Figura 4 – Ligação de um AL a diferentes conformações (estados) do canal de Na ⁺	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Combinações entre as palavras-chaves para a busca da literatura	32
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	ANESTÉSICO LOCAL
pKa	VALOR NEGATIVO DO LOGARITMO DA CONSTANTE DE DISSOCIAÇÃO DE UM ÁCIDO
pH	POTENCIAL HIDROGENIÔNICO
Na ⁺	SÓDIO
CD	CIRURGIÃO-DENTISTA
m/s	METRO POR SEGUNDO
mV	MILIVOLTS
mg	MILIGRAMA
kg	QUILOGRAMA
UI	UNIDADES INTERNACIONAIS
ml	MILILITRO

LISTA DE SÍMBOLOS

%

POR CIENTO

SUMÁRIO

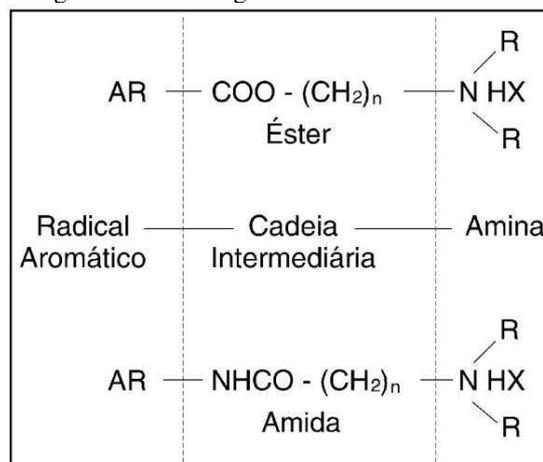
1 INTRODUÇÃO	15
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1 ANESTESIA E ANALGESIA	17
2.2 DESCOBERTA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS	17
2.3 ESTRUTURA QUÍMICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS	18
2.4 RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE	18
2.5 MECANISMO DE AÇÃO	19
2.6 SOLUÇÕES ANESTÉSICAS	20
2.6.1 Lidocaína	21
2.6.2 Mepivacaína	22
2.6.3 Articaína	22
2.6.4 Prilocaína	23
2.6.5 Cloridrato de Bupivacaína	24
REFERÊNCIAS	25
3 ARTIGO	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
ANEXO – NORMAS DA REVISTA BAHIANA DE ODONTOLOGIA	54

1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são substâncias químicas capazes de bloquear de forma reversível a transmissão de impulsos nervosos no local onde for aplicado. Esses fármacos têm ação sobre qualquer parte do sistema nervoso e em qualquer tipo de fibra e atuam inibindo a percepção das sensações, especialmente as dolorosas, sem ocasionar alterações no nível da consciência, sendo que, o seu uso é seguido de recuperação completa da função do nervo (MILLER; HONDEGHEM, 2010).

A molécula de um anestésico local (AL) apresenta em uma das extremidades um anel aromático lipofílico, que é a porção lipossolúvel da droga. Ligada a este encontra-se uma cadeia intermediária, que fornece a separação lipofílica e hidrofílica bem como a ligação química entre os dois grupamentos, e, por fim, na outra extremidade da molécula, há um terminal amina, que é a parte ionizável da estrutura (BECKER; REED, 2006). Desta maneira, distinguem-se dois grupos diferentes de anestésicos locais, os ésteres – que apresentam ligação éster, unindo os grupamentos lipofílico e hidrofílico, e as amidas – aquelas que apresentam ligação amida unindo os dois grupos terminais (ALVES, 2013; PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

Figura 1: Fórmula geral dos anestésicos locais.



Fonte: Carvalho, 1994.

Todos os ALs são bases fracas, pouco solúveis em água e instáveis na exposição ao ar. Em geral, estão clinicamente disponíveis sob a forma de sais, para elevar os níveis de solubilidade e estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga ou como cátion, o pKa (valor negativo do logaritmo da constante de dissociação de um ácido) dos anestésicos locais determina a quantidade de droga existente na forma ionizada em um determinado pH

(potencial hidrogeniônico). A importância deste parâmetro se dá pelo fato da fração não-ionizada em pH fisiológico alcançar seu sítio efetor com maior rapidez (MALAMED, 2013).

O mecanismo de ação dos ALs pode ser explicado pelas interações moleculares que acontecem entre eles e a membrana do axônio, pois, os mesmos bloqueiam a ação de canais iônicos na membrana celular neuronal, impedindo a neurotransmissão do potencial de ação (FERREIRA et al., 2006). A forma ionizada do AL se liga de modo específico aos canais de sódio (Na^+), inativando-os e impedindo a propagação da despolarização celular. As fibras nervosas possuem sensibilidades diferentes aos anestésicos locais, sendo as fibras menores mais sensíveis que as maiores, e as fibras mielinizadas são bloqueadas mais rapidamente que as amielínicas de mesmo diâmetro (ANJOS; CARVALHO, 2007; CARVALHO et al., 2010).

As propriedades ideais de um AL são: baixa toxicidade sistêmica, não irritar os tecidos, não lesionar as estruturas nervosas, ser eficaz, possuir o menor tempo de latência possível, a duração deve ser longa o suficiente para realização do procedimento, embora não tão longa a ponto de exigir uma recuperação demorada (PAIVA; CAVALCANTI, 2005; TEIXEIRA, 2014). Dentre os ALs, os utilizados com maior frequência no âmbito odontológico pode-se citar lidocaína, mepivacaína, articaína, prilocaína e bupivacaína (CARVALHO et al., 2013).

Os anestésicos são de grande valor clínico para a prática odontológica, haja vista que a dor está fortemente vinculada à Odontologia sendo, na maioria das vezes, o motivo de busca por tratamento odontológico e, em muitos casos, estando esta associada ao medo. A utilização da solução anestésica propicia o controle da sensação dolorosa ao mesmo tempo que favorece a prática do atendimento odontológico, tornando-se assim um fator indispensável para a atuação clínica do cirurgião-dentista (CD) (SANTAELLA, 2011).

Conhecer as características individuais das soluções anestésicas que são utilizadas diariamente nos consultórios odontológicos possibilita ao profissional o seu uso correto, já que sua utilização é variável para cada usuário, e a manipulação inadequada desses fármacos pode levar a sérios riscos para a saúde do paciente. Desse modo, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os principais anestésicos locais utilizados na odontologia.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANESTESIA E ANALGESIA

A dor pode ser definida como uma experiência subjetiva e pessoal, é a resposta do organismo a uma experiência sensitiva e emocional desagradável onde há percepção de um estímulo nocivo associado a uma lesão tecidual real ou potencial, é considerada o quinto sinal vital. Porém, em algumas situações, o sofrimento doloroso perde sua função biológica e começa a representar uma consequência insuportável às desordens refratárias aos tratamentos, nessas situações, faz-se necessário o controle da dor através de fármacos (ALMEIDA, 2001; SILVA et al., 2013).

Ao serem introduzidos no organismo, fármacos modificam mecanismos periféricos ou centrais de detecção e elaboração da informação dolorosa, diminuindo a reação emocional à dor ou ainda interferindo no estado de consciência, necessário à percepção dolorosa (RANG et al., 2016). Os ALs, objetos deste estudo, agem bloqueando reversivelmente o processo de excitação-condução em nervos periféricos, seu uso é fundamental no âmbito da Odontologia, devido as dores desencadeadas por distúrbios orais e tratamentos clínicos e cirúrgicos (PAIVA; CAVALCANTI, 2005; SOARES et al., 2006).

2.2 DESCOBERTA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

O primeiro composto a ser utilizado como AL foi a cocaína. No ano de 1855, Gaedicke isolou um alcaloide das folhas da *Erythroxylon coca*, a eritroxilina, a partir da qual, Albert Niemann em 1860, obteve cristais puros com sabor amargo, aos quais deu o nome de cocaína. Em 1884, Karl Köller introduziu a cocaína na prática clínica como um anestésico de uso tópico em cirurgias oftalmológicas (ARAÚJO; PAULO; FRACETO, 2008; CATTERALL; MACKIE, 2006; REIS JR, 2009).

Apesar de ter sido empregada na clínica durante um longo tempo, a cocaína apresentava um alto grau de efeitos tóxicos como dependência física e psíquica, dessa forma, iniciou-se a pesquisa para a descoberta de substituintes sintéticos da mesma. Em 1905, Ein Horn realiza a

síntese da procaína, o surgimento de vários outros compostos do tipo éster foi se dando em seguida, até que em 1943, Löfgren sintetiza a lidocaína, originando, assim, a era dos ALs do tipo amida (ARAÚJO; PAULO; FRACETO, 2008; REIS JR, 2009).

2.3 ESTRUTURA QUÍMICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A estrutura molecular de um AL define seus efeitos clínicos. Reconhecem-se, na fórmula geral destes, três partes fundamentais a saber: um radical aromático – grupamento lipofílico, responsável por sua penetração no nervo. Uma cadeia intermediária – fornece a separação espacial necessária entre as extremidades lipofílica e hidrofílica bem como a ligação entre os dois grupamentos e de acordo com a natureza química, formam-se dois grupos diferentes de ALs, os ésteres e as amidas. Ésteres apresentam ligação éster unindo os grupamentos lipofílico e hidrofílico, e as amidas apresentam ligação amida unindo os dois grupamentos terminais. Um grupo amina – é a porção ionizável da molécula, que vai sofrer influência do pH do meio (ALVES, 2013; CARVALHO, 1994).

A capacidade de penetração de um AL no tecido nervoso varia de acordo com sua lipossolubilidade. Do ponto de vista químico, quanto mais lipofílico se apresentar o fármaco anestésico, maior será a sua capacidade de penetração, potencializando, assim, sua ação e duração (BAHL, 2004). O grau de lipossolubilidade também determina a dificuldade de excreção do AL, sobretudo pelos rins, sendo os mais lipossolúveis os que apresentam maior nível de dificuldade. Dessa forma, o seu potencial para desenvolver toxicidade sistêmica também é diretamente proporcional ao grau de lipossolubilidade (FARIA; MARZOLA, 2001).

2.4 RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Todos os anestésicos locais são bases fracas, pouco solúveis em água e instáveis na exposição ao ar. Os seus valores de pKa variam de 7,5 a 10,0, isso significa que neste intervalo os valores do pH apresentam as mesmas concentrações da base e do seu ácido conjugado. Por apresentarem um pH tão elevado, eles necessitam se ligar a ácidos para formar sais, assim, apresentam maior solubilidade em água e se tornam comparativamente mais estáveis. Por isso,

as preparações farmacêuticas (sais de hidrocloreto) são levemente ácidas, com pH variando de 4,5 a 6,0 nos tubetes odontológicos (MALAMED, 2013; PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

A função exercida pelo AL no bloqueio do impulso nervoso é altamente alterada pelas oscilações no pH extracelular (MALAMED, 2013). O pKa dos ALs determina a quantidade de droga existente na forma ionizada em um determinado pH. Como o pKa da maioria dos ALs se situa entre os 8,0 e 9,0, os compostos estarão majoritariamente na forma catiônica, esta constitui a forma mais ativa no local receptor porque não pode sair facilmente pelos canais fechados. No entanto, a fração sem carga em pH fisiológico alcança seu sítio efetor com mais rapidez, sendo assim importante para a rápida penetração através das membranas biológicas (FOZZARD; LEE; LIPKIND, 2005; JACKSON; MCLURE, 2006).

O acréscimo de substituintes ao anel aromático ou ao azoto do grupo amino pode modificar a hidrofobicidade do fármaco, que por sua vez afeta a capacidade com que o AL atravessa as membranas das células nervosas para alcançar o seu receptor. Os ALs pouco hidrofóbicos são incapazes de atravessar eficientemente a dupla camada fosfolipídica. Já os moderadamente hidrofóbicos são mais eficazes em comparação com os pouco hidrofóbicos. Os ALs extremamente hidrofóbicos são retidos na dupla camada lipídica, com isso, o fármaco não consegue exercer sua função anestésica (MALAMED, 2013; MILLER; HONDEGHEM, 2010).

2.5 MECANISMO DE AÇÃO

Para que o AL exerça sua função, é necessário que ele alcance o movimento do fluxo de informação que está a cargo do sistema nervoso, este é constituído por uma unidade estrutural básica, o neurônio. Os neurônios são compostos de dendritos, de um corpo celular e um axônio. Muitas vezes os axônios neuronais estão envolvidos por mielina que aumenta acentuadamente a velocidade de transmissão dos impulsos (MARIEB; HOEHN, 2009; TEIXEIRA, 2014).

As fibras nervosas são circundadas por três membranas protetoras ou bainhas: o epineuro, o perineuro e o endoneuro. Os ALs são injetados fora da bainha mais externa, o epineuro, para evitar a lesão mecânica do nervo causada pela agulha. As moléculas de AL devem atravessar o epineuro para alcançar o perineuro, em seguida penetra no endoneuro, que envolve as fibras. Apenas os ALs que atravessam essas três bainhas podem alcançar as

membranas neuronais onde residem os canais de Na^+ regulados por voltagem (SCHULMAN; STRICHARTZ, 2009).

O canal de Na^+ é uma glicoproteína de membrana, composta por uma subunidade α (formadora do poro do canal) podendo estar associada a quatro diferentes tipos de subunidades β . Se encontra principalmente em axônios e músculos e é ativada pela despolarização da membrana. A diferença de potencial elétrico na membrana determina a probabilidade de abertura desses canais que, quando abertos, permitem fluxo eletrodifusional apenas de Na^+ , o que leva à propagação do estímulo nervoso (ARAÚJO; PAULA; FRACETO, 2008; CARVALHO-DE-SOUZA, 2009; TEIXEIRA, 2014).

A condutância dos canais de Na^+ depende da conformação do canal, que por sua vez depende da variação de voltagem existente através da membrana. A cada variação de voltagem corresponde uma conformação do canal, que permite maior ou menor passagem de íons. Admite-se que o canal de Na^+ exista fundamentalmente em três estados principais de conformação: aberto, inativo e em repouso. Ao passar do estado de repouso para o estado aberto, o canal também passa por várias conformações “fechadas” transitórias (CARVALHO, 1994; SCHULMAN; STRICHARTZ, 2009).

Os ALs formam uma classe importante de moléculas inibidoras dos canais de Na^+ dependente de voltagem, eles se ligam reversivelmente a esses canais, bloqueando a passagem de íons Na^+ através de seu poro e restringem a ativação do canal. Esse bloqueio impede a geração de potenciais de ação e, portanto, abole a excitabilidade neuronal. Sem potenciais de ação, um neurônio não transmite informações, como por exemplo de dor, da periferia para o sistema nervoso central, onde é gerada a sensação (CARVALHO-DE-SOUZA, 2009).

De acordo com a hipótese do receptor modulado, os ALs interagem com os estados funcionais do canal de Na^+ – repouso, vários fechados, aberto, inativado – com diferentes constantes de atividade. A afinidade pela configuração em repouso é baixa, e se eleva quando o canal passa pelos estados fechados, aberto ou inativado, sendo a conformação inativada extremamente favorável à interação. Assim, o AL se liga preferencialmente à forma inativada do canal, não condutora, mantendo-se nesta forma e estabilizando assim a membrana (CARVALHO, 1994; CARVALHO-DESOUZA, 2009; SCHULMAN; STRICHARTZ, 2009).

2.6 SOLUÇÕES ANESTÉSICAS

Atualmente os ALs podem ser classificados de duas maneiras: Quanto à estrutura química em éster ou amida, e quanto à duração de ação podem ser classificados como de curta (produzem cerca de 30 minutos de anestesia pulpar), média (produzem cerca de 60 minutos de anestesia pulpar) ou longa duração de ação (produzem mais de 90 minutos de anestesia pulpar) (ANDRADE, 2014; BAHL, 2004; MALAMED, 2013).

A Farmacologia dos ALs é muito complexa, por isso é importante saber selecionar o fármaco correto para cada procedimento a ser realizado. Devem ser considerados alguns fatores para a seleção e o emprego dos ALs, como o tempo de duração e necessidade de hemostasia durante o procedimento, o desconforto ou automutilação após a intervenção, a quantidade máxima recomendada, os efeitos adversos e contraindicações dos sais anestésicos e seus vasoconstritores (CARVALHO et al., 2010; PARISE; FERRANTI; GRANDO, 2017; SANTAELLA, 2011).

2.6.1 Lidocaína

A lidocaína é o AL mais utilizado e é considerado o anestésico padrão em Odontologia, com o qual todos os outros anestésicos são comparados. Foi o primeiro agente anestésico do grupo amida a ser sintetizado (GORDH, 2010; PAIVA; CAVALCANTI, 2005). Para uso na Odontologia, habitualmente, apresenta-se na forma de lidocaína 2%. Sua dose máxima recomendada é de 7,0 mg/kg em adultos, não excedendo 500 miligramas (mg) ou 13 tubetes anestésicos. É encontrada comercialmente nas concentrações de 2% e 3%, com ou sem vasoconstritor (DEF, 2016; MALAMED, 2013).

Quando utilizada sem vasoconstritor seu tempo de ação é 5 a 10 minutos, no entanto, quando associada a um vasoconstritor a duração de anestesia aumenta consideravelmente (1 a 2 horas). Se a adrenalina for contraindicada, a duração da anestesia que pode ser obtida com a lidocaína é insuficiente em quase todos os casos, e é preferível recorrer a outros anestésicos, como a prilocaína ou a mepivacaína (PEÑARROCHA; SANCHIS; MARTÍNEZ, 2008).

As reações alérgicas da lidocaína são extremamente raras (VASCONCELOS et al., 2002). Em idosos recomenda-se a utilização de lidocaína 2% com adrenalina na diluição de 1:200.000 ou 1:100.000, não ultrapassando a dose de 0,04mg de adrenalina por consulta (MONTAN et al., 2007). A lidocaína é o anestésico mais seguro para gestantes com utilização

de no máximo 2 tubetes por atendimento. Também é seguro para utilização em crianças, com adrenalina 1:200.000, sendo a dose máxima com ou sem vasoconstritor um tubete de anestésico para cada 9,09 quilograma (kg) (MALAMED, 2013).

2.6.2 Mepivacaína

A mepivacaína pertence ao grupo das amidas, é classificada como um AL de duração intermediária. Quando usada sem vasoconstritor apresenta uma duração de efeito anestésico de 20 a 40 minutos, por outro lado, quando associada aos vasoconstritores, a duração da ação anestésica atinge períodos de 3 a 5 horas de anestesia local (ALVES, 2013; SANTAELLA, 2011; YAGIELA et al., 2011). O seu início de ação é por volta de 1,5 a 2 minutos. A dose máxima é de 6,6 mg/kg, não devendo ultrapassar 400 mg ou 11 tubetes anestésicos. A concentração odontológica eficaz é de 2% (com vasoconstritor) e de 3% (sem vasoconstritor) (DEF, 2016; MALAMED, 2013).

Recomenda-se utilizar um AL sem vasoconstritor, como a mepivacaína 3%, nos tratamentos de urgência em pacientes com pressão arterial descompensada (MALAMED, 2013). A mepivacaína é potencialmente útil em odontopediatria, que apresenta frequentes lesões de mordedura nos lábios após procedimentos dentários (PAIVA; CAVALCANTI, 2005). A incidência de alergia verdadeira documentada à mepivacaína é praticamente inexistente. Os sinais e sintomas de superdosagem de mepivacaína geralmente seguem os padrões mais típicos de estimulação do SNC seguida de depressão (SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011).

2.6.3 Articaína

A articaína é o único anestésico do grupo amida que contém um anel tiofeno substituindo o clássico anel benzênico, aumentando assim a sua solubilidade em lipídios. A sua meia-vida é de aproximadamente 20 minutos, assim, pode ser rapidamente eliminada da circulação sistêmica através dos rins, diminuindo a toxicidade associada a redução lenta da droga no local da injeção (ALVES, 2013; MOJUMDAR; LYBARTSEV, 2010).

A articaína está disponível em duas formulações: 4% com adrenalina a 1:100.000 ou 1:200.000. Sua dose máxima recomendada é de 6,6 mg/kg, não ultrapassando 500 mg ou 6 tubetes (DANTAS; GABRIELLI; HOCHULI, 2008; SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011; YAGIELA et al., 2011). A concentração de adrenalina 1:100.000 ou 1:200.000 na articaína 4% não prejudica a sua eficácia clínica, porém a concentração de 1:100.000, possibilita melhor a visualização e controle do sangramento durante o procedimento (MANIGLIA-FERREIRA et al., 2009; MOORE et al., 2007; SANTOS et al., 2007).

A articaína é menos tóxica que a lidocaína tanto para o sistema nervoso central como para o sistema cardiovascular. Devido a isso, é um fármaco apropriado para ser empregado em paciente com disfunção hepática e renal (GAFFEN; HAAS, 2009; PEÑARROCHA; SANCHIS; MASTÍNEZ, 2008). A articaína é contraindicada em pacientes com metahemoglobinemia idiopática ou congênita, anemia ou falha cardíaca ou respiratória evidenciada por hipóxia (GAFFEN; HAAS, 2009).

2.6.4 Prilocaína

A prilocaína possui início de ação médio e duração de ação intermediária, além de apresentar ação vasoconstritora intrínseca. É menos tóxica, porém também menos potente que a lidocaína, e possui início de ação por volta de 2 a 4 minutos (GAFFEN; HAAS, 2009). A dose máxima recomendada é de 6,0 mg/kg, não excedendo 400 mg ou 7 tubetes anestésicos na concentração de 4%, no paciente adulto. A prilocaína quando selecionada para paciente idoso, não deve ultrapassar a quantidade contida em dois tubetes anestésicos (DEF, 2016; MALAMED, 2013; SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011).

Comercialmente, só é encontrada na concentração 3% e tendo a felipressina como vasoconstritor em concentrações de 0,03 Unidades Internacionais por mililitro (UI/ml) (DEF, 2016; MALAMED, 2013). Formulações genéricas podem ser encontradas na concentração de 4%, sendo estas as que proveem melhores resultados (PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

A felipressina não produz alterações significativas na frequência cardíaca. Em baixas concentrações, não aumenta a toxicidade endovenosa das soluções de prilocaína (MALAMED, 2013). A felipressina não deve ser usada em gestantes, por estar quimicamente relacionada com a ocitocina (FARIA; MARZOLA, 2001). A felipressina é relativamente contraindicada em

paciente com metahemoglobinemia idiopática ou congênita, hemoglobinopatias, anemia ou insuficiência cardíaca ou respiratória evidenciada por hipóxia (SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011).

2.6.5 Cloridrato de Bupivacaína

A bupivacaína é um AL do tipo amina com amplo tempo de ação, apresenta potência quatro vezes maior que a lidocaína, e uma toxicidade quatro vezes menor do que a mesma. Possui início de ação lento (6 a 10 minutos) e duração prolongada (MASSARO, 2012). Apresenta uma dose máxima recomendada de 1,3 mg/kg, não devendo ultrapassar 90 mg ou 10 tubetes. Quanto ao tempo de duração, a anestesia mandibular pode persistir de 5 a 9 horas (MALAMED, 2013).

Os estudos sobre sua toxicidade mostram que ocorrem devido à superdosagem ou por injeção acidental do anestésico nos vasos sanguíneos, não sendo essas reações diferentes das que ocorrem com os outros ALs (MALAMED, 2013). A necessidade de analgésicos opióides pós-operatórios diminui consideravelmente quando a bupivacaína, é administrada para controle da dor (SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011).

A bupivacaína não é recomendada para pacientes muito jovens ou para aqueles que apresentam grande risco de lesão pós-operatória de tecido mole por automutilação, tais como os pacientes com deficiência física e mental (SOUZA; RAMACCIATO; MOTTA, 2011). Em pacientes idosos, a bupivacaína é a última opção a ser considerada, e quando esta for usada, deve ser utilizada com um vasoconstritor em baixa concentração (adrenalina 1:200.000) e não deve ultrapassar o equivalente ao contido em 2 tubetes anestésicos (PARISE; FERRANTI; GRANDO, 2017).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. M. Controle medicamentoso da dor. In: ESTRELA, C. **Dor odontogênica**. São Paulo: Artes Médicas, p. 243-261, 2001.
- ALVES, R. I. L. **Anestésicos locais**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto-Portugal.
- ANDRADE, E. D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2014.
- ANJOS, E. D.; CARVALHO, R. W. F. Complicações sistêmicas em anestesia local. In: LUBIANA, N. B. **Pro-Odonto Cirurgia**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, p. 143-178, 2007.
- ARAÚJO, D. R.; PAULA, E.; FRACETO, L. F. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 7, p. 1775-1783, 2008.
- BAHL, R. Local anesthesia in dentistry. **Anesth. Prog.**, v. 51, p. 138-142, 2004.
- BECKER, D.; REEED, K. Essentials of local anesthetic pharmacology. **Anesthesia Progress**, v. 53, n. 3, p. 98-108, 2006.
- CARVALHO, B.; FRITZEN, E. L.; PARODES, A. G.; SANTOS, R. B.; GEDOZ, L. O emprego dos anestésicos locais em Odontologia: Revisão de Literatura. **Rev. Bras. Odontol.** Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 178-181, jul./dez. 2013.
- CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 1994.
- CARVALHO, R. W. F.; PEREIRA, C. U.; ANJOS, E. D.; LAUREANO FILHO, J. R.; VASCONCELOS, B. C. E. Anestésicos Locais: Como escolher e prevenir complicações sistêmicas. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac**, v. 51, n. 2, p. 113-120, 2010.
- CARVALHO-DE-SOUZA, J. L. **Análise do efeito inibitório do eugenol sobre canais para Na⁺ ativados por voltagem em neurônios sensitivos**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências – Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- CATTERALL, W. A.; MACKIE, K. Local anesthetics. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman and Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, p. 369-385, 2006.
- DANTAS; M. V. M.; GABRIELLI, M. A. C.; HOCHULI, V. E. Effect of mepivacaine 2% with adrenaline 1:100.000 in blood pressure. **Rev de Odontol UNESP.**, v. 37, n. 3, p. 223-227, 2008.
- DEF. **Dicionário de especialidades farmacêuticas 2016**. 44ª ed. Rio de Janeiro: Editoras de Publicações Científicas, 2016.

- FARIA, F. A. C.; MARZOLA, C. Farmacologia dos anestésicos locais – considerações gerias. **BCI: Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia**, Curitiba, v. 8, n. 29, p. 19-30, jan./mar. 2001.
- FERREIRA, A. A. A.; SILVA, I. D.; DINIZ, R. S.; GUERRA, G. C. B. Anestésicos locais: Revisando o mecanismo de ação molecular. **Infarma**, v. 18, n. 5/6, p. 15-18, 2006.
- FOZZARD, H. A.; LEE, P. J.; LIPKIND, J. M. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. **Corrent Pharmaceutical Desing**, v. 11, n. 21, p. 2671-2686, 2005.
- GAFFEN, A. S.; HAAS, D. A. Survey of local anesthetic use by ontario dentists. **JCDA**, v. 75, n. 9, Nov. 2009.
- GORDH, T. Lidocaine: the origino of a modern local anesthetic. **Anesthesiology**, v. 113, n. 6, p. 1433-1437, 2010.
- JACKSON, T.; MCLURE, H. A. Pharmacology of Local Anesthetics. **Ophthalmology Clinics**, v. 19, n. 2, p. 155-161, jun. 2006.
- MALAMED, S. F. **Manual de anestesia local**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- MANIGLIA-FERREIRA, C.; ALMEIDA-GOMES, F.; CARVALHO-SOUSA, B.; BARBOSA, A. V.; LINS, C. C.; SOUZA, F. D.; SANTOS, R. A. Clinical evaluation of three anesthetics in endodontics. **Acta Odontol Latinoam.**, v. 22, n. 1, p. 21-26, 2009.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Anatomia e Fisiologia**. 3ªed., Porto Alegre: Artmed, 2009.
- MASSARO, F. Liposomal bupivacaine: a long-acting local anesthetic for postsurgical analgesia. **Formulary Journal**, v. 47, p. 213-226, 2012.
- MILLER, R. D.; HONDEGHEM, L. M. Anestésicos Locais. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora, p. 301-307, 2010.
- MOJUMDAR, E.; LYBARTSEV, A. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer. **Biophysical Chemistry**, v. 153, n. 1, p. 27-35, 2010.
- MONTAN, M. F.; COGO, K.; BERGAMASCHI, C. C.; VOLPATO, M. C.; ANDRADE, E. D. Mortalidade relacionada ao uso de anestésicos locais em odontologia. **Rev Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 55, n. 2, p. 197-202, abr./jun. 2007.
- MOORE, P. A.; DOLL, B.; DELIE, R. A.; HERSH, E. V.; KOROSTOFF, J.; JOHNSON, S.; GOODSON, J. M. HALEM, S.; PALYS, M.; LEONEL, J. S.; KOZLOWSKI, V. A.; PETERSON, C. HUTCHESON, M. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCL with 1:200,00 epinephrine and 4% articaine HCL with 1:100,000 epinephrine when administrated intraorally for periodontal surgery. **J Periodontol.**, v. 78, n. 2, p. 247-253, Feb. 2007.
- PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: Uma revisão de literatura. **UEPG Ci. Biol. Saúde**. Ponta Grossa, v. 11, n. 2, p. 35-42, 2005.

PARISE, G. K.; FERRANTI, K. N.; GRANDO, C. P. Sais anestésicos utilizados na odontologia: revisão de literatura. **Journal of Oral Investigations**, Passo Fundo, v. 6, n. 1, p. 75-84, jan./jun. 2017.

PEÑARROCHA, M.; SANCHIS, B. J. M.; MARTÍNEZ, G. J. M. **Anestesia local em odontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REIS, F. R. A. Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Köller (1857-1944) e a descoberta da anestesia local. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 59, n. 2, p. 244-257, 2009.

SANTAELLA, G. M. **Soluções anestésicas locais: Uma revisão de literatura**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina.

SANTOS, C. F.; MODENA, K. C.; GIGLIO, F. P.; SAKAI, V. T.; CALVO, A. M.; COLOMBINI, B. L.; SIPERT, C. R.; DIONÍSIO, T. J.; FARIA, F. A. C.; TRINDADE, A. S.; LAURIUS, J. R. Epinephrine concentration (1,100,00 or 1,200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, cross study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 65, n. 12, p. 2445-2452, Dec. 2007.

SCHULMAN, J. M.; STRICHARTZ, G. R. Farmacologia dos Anestésicos Locais. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR, A. H. ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 131-145, 2009.

SOARES, R. G.; SALLES, A. A.; IRALA, L. E. D.; LIMONGI, O. 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, mai. 2006.

SILVA, A. P.; DINIZ, A. S.; ARAÚJO, F. A.; SOUZA, C. C. Presença da queixa de dor em pacientes classificados segundo o protocolo de Manchester. **RECOM**, v. 3, n. 1, p. 507-517, jan./abr. 2013.

SOUZA, L. M. A.; RAMACCIATO, J. C.; MOTTA, R. H. L. Uso de Anestésicos locais em pacientes idosos. **Rev Gaúcha de Odontol.**, Porto alegre, v. 59, p. 25-30, jan./jun. 2011.

TEIXEIRA, R. N. **Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor**. 2014. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto-Portugal.

VASCONCELOS, R. J. H.; NOGUEIRA, R. V. B.; LEAL, A. K. R.; OLIVEIRA, C. T. V.; BEZERRA, J. G. B. Alterações sistêmicas decorrente do uso da lidocaína e prilocaína na prática odontológica. **Rev. Cir. Traumat. Buco-Maxilo-Facial**, v. 1, n. 2, p. 13-19, jan./jun. 2002.

YAGIELA, J. A.; DOWD, F. J.; JOHNSON, B. S.; MARIOTTI, A. J.; NEIDLE, E. A. **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

3 ARTIGO

ANESTÉSICOS LOCAIS UTILIZADOS NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LOCAL ANESTHETICS USED IN DENTISTRY: A LITERATURE REVIEW

RESUMO

Os anestésicos locais são substâncias químicas capazes de bloquear de forma reversível a transmissão de impulsos nervosos no local onde for aplicado, sendo fundamentais no âmbito da Odontologia para controle da dor desencadeada por distúrbios orais e tratamentos clínicos e cirúrgicos. Objetivou-se revisar a literatura sobre os principais anestésicos locais utilizados na Odontologia. O presente estudo se trata de uma revisão narrativa realizada entre os meses de janeiro e março de 2018. As bases de dados para a busca da literatura foram Scielo, Pubmed, Web of Science, Bireme. As palavras-chaves usadas na busca da literatura foram Anestésicos Locais, Mecanismos de Ação, Farmacologia, Odontologia, Relação Estrutura-atividade, Canais de Sódio, presentes no DeCS. A cocaína foi o primeiro composto a ser utilizado como anestésico local e foi a partir desta que os novos anestésicos foram desenvolvidos. Os anestésicos locais apresentam na sua estrutura molecular um anel aromático, uma cadeia intermediária e um grupo amina, eles atuam sobre os neurônios, seu sítio de ação são os canais de sódio dependente de voltagem, aos quais se ligam reversivelmente, abolindo a excitabilidade neuronal. A classificação dos anestésicos locais é definida quanto à estrutura química e quanto à duração de ação, sendo os principais utilizados na Odontologia lidocaína, mepivacaína, articaína, prilocaína, cloridrato de bupivacaína. Conforme a literatura revisada, é necessário o conhecimento do cirurgião-dentista sobre as características farmacológicas individuais dos anestésicos locais e as sistêmicas do paciente para uma escolha correta, já que sua utilização é variável para cada usuário, e a manipulação inadequada desses fármacos pode levar a sérios riscos para a saúde do paciente.

Palavras-chave: Odontologia. Anestésicos locais. Farmacologia.

ABSTRACT

Local anesthetics are chemical substances capable of reversibly blocking the transmission of nerve impulses where it is applied and are fundamental in the field of dentistry for the control of pain triggered by oral disorders and clinical and surgical treatments. The objective was to review the literature on the main local anesthetics used in dentistry. The present study deals with a narrative review carried out between January and March 2018. The databases for literature search were Scielo, Pubmed, Web of Science, Bireme. The keywords used in the literature search were Local Anesthetics, Mechanisms of Action, Pharmacology, Dentistry, Structure-activity Relationship, Sodium Channels, present in DeCS. Cocaine was the first compound to be used as a local anesthetic and it was from this that the new anesthetics were developed. Local anesthetics have in their molecular structure an aromatic ring, an intermediate chain and an amine group, they act on the neurons, their site of action are the voltage-dependent sodium channels, to which they bind reversibly, abolishing neuronal excitability. The classification of local anesthetics is defined as regards chemical structure and duration of action, the main ones being used in dentistry lidocaine, mepivacaine, articaine, prilocaine, bupivacaine hydrochloride. According to the literature reviewed, it is necessary for the dental surgeon to know about the individual pharmacological characteristics of the local anesthetics and the patient's systemic ones for a correct choice, since their use is variable for each user, and inappropriate manipulation of these drugs can lead to serious risks to the patient's health.

Keywords: Dentistry. Local anesthetics. Pharmacology.

INTRODUÇÃO

A dor pode ser definida como uma experiência subjetiva e pessoal, é a resposta do organismo a uma experiência sensitiva e emocional desagradável onde há percepção de um estímulo nocivo associado a uma lesão tecidual real ou potencial, é considerada o quinto sinal vital. Porém, em algumas situações, o sofrimento doloroso perde sua função biológica e começa a representar uma consequência insuportável às desordens refratárias aos tratamentos, nessas situações, faz-se necessário o controle da dor através de fármacos^{1,2}.

Ao serem introduzidos no organismo, fármacos modificam mecanismos periféricos ou centrais de detecção e elaboração da informação dolorosa, diminuindo a reação emocional à dor ou ainda interferindo no estado de consciência, necessário à percepção dolorosa³. Os Anestésicos locais, objetos deste estudo, agem bloqueando

reversivelmente o processo de excitação-condução em nervos periféricos, seu uso é fundamental no âmbito da Odontologia, devido as dores desencadeadas por distúrbios orais e tratamentos clínicos e cirúrgicos^{4,5}.

Os anestésicos locais são substâncias químicas capazes de bloquear de forma reversível a transmissão de impulsos nervosos no local onde for aplicado. Esses fármacos têm ação sobre qualquer parte do sistema nervoso e em qualquer tipo de fibra e atuam inibindo a percepção das sensações, especialmente as dolorosas, sem ocasionar alterações no nível da consciência, sendo que, o seu uso é seguido de recuperação completa da função do nervo⁶.

A molécula de um anestésico local (AL) apresenta em uma das extremidades um anel aromático lipofílico, que é a porção lipossolúvel da droga. Ligada a este encontra-se uma cadeia intermediária, que fornece a separação lipofílica e hidrofílica bem como a ligação química entre os dois grupamentos, e, por fim, na outra extremidade da molécula, há um terminal amina, que é a parte ionizável da estrutura⁷. Desta maneira, distinguem-se dois grupos diferentes de anestésicos locais, os ésteres – que apresentam ligação éster, unindo os grupamentos lipofílico e hidrofílico, e as amidas – aquelas que apresentam ligação amida unindo os dois grupos terminais^{4,8}.

Todos os ALs são bases fracas, pouco solúveis em água e instáveis na exposição ao ar. Em geral, estão clinicamente disponíveis sob a forma de sais, para elevar os níveis de solubilidade e estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga ou como cátion, o pKa (valor negativo do logaritmo da constante de dissociação de um ácido) dos anestésicos locais determina a quantidade de droga existente na forma ionizada em um determinado pH (potencial hidrogeniônico). A importância deste parâmetro se dá pelo fato da fração não-ionizada em pH fisiológico alcançar seu sítio efetor com maior rapidez⁹.

O mecanismo de ação dos ALs pode ser explicado pelas interações moleculares que acontecem entre eles e a membrana do axônio, pois, os mesmos bloqueiam a ação de canais iônicos na membrana celular neuronal, impedindo a neurotransmissão do potencial de ação¹⁰. A forma ionizada do AL se liga de modo específico aos canais de sódio (Na^+), inativando-os e impedindo a propagação da despolarização celular. As fibras nervosas possuem sensibilidades diferentes aos anestésicos locais, sendo as fibras menores mais sensíveis que as maiores, e as fibras mielinizadas são bloqueadas mais rapidamente que as amielínicas de mesmo diâmetro^{11,12}.

As propriedades ideais de um AL são: baixa toxicidade sistêmica, não irritar os tecidos, não lesionar as estruturas nervosas, ser eficaz, possuir o menor tempo de latência possível, a duração deve ser longa o suficiente para realização do procedimento, embora não tão longa a ponto de exigir uma recuperação demorada^{4,13}. Dentre os ALs, os utilizados com maior frequência no âmbito odontológico pode-se citar lidocaína, mepivacaína, articaína, prilocaína e bupivacaína¹⁴.

Os anestésicos são de grande valor clínico para a prática odontológica, haja vista que a dor está fortemente vinculada à Odontologia sendo, na maioria das vezes, o motivo de busca por tratamento odontológico e, em muitos casos, estando esta associada ao medo. A utilização da solução anestésica propicia o controle da sensação dolorosa ao mesmo tempo que favorece a prática do atendimento odontológico, tornando-se assim um fator indispensável para a atuação clínica do cirurgião-dentista (CD)¹⁵.

Conhecer as características individuais das soluções anestésicas que são utilizadas diariamente nos consultórios odontológicos possibilita ao profissional o seu uso correto, já que sua utilização é variável para cada usuário, e a manipulação inadequada desses fármacos pode levar a sérios riscos para a saúde do paciente. Desse modo, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os principais anestésicos locais utilizados na odontologia.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa realizada entre os meses de janeiro e março de 2018. Usou como base de dados Scielo - <http://www.scielo.org/php/index.php>; Pubmed - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; Web of Science - <https://webofknowledge.com/>; Bireme - <http://bvsalud.org/>. Foram selecionadas 46 literaturas.

As palavras-chaves usadas na busca da literatura foram Anestésicos Locais, Mecanismos de Ação, Farmacologia, Odontologia, Relação Estrutura-atividade, Canais de Sódio, presentes no DeCS. A pesquisa foi realizada combinando as palavras-chaves de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1: Combinações entre as palavras-chaves para a busca da literatura.

Palavras-chaves
Anestésicos Locais + Odontologia
Anestésicos Locais + Mecanismos de Ação
Anestésicos Locais + Odontologia + Farmacologia
Anestésicos Locais + Relação Estrutura-atividade
Anestésicos Locais + Canais de sódio
Canais de sódio + Farmacologia

REVISÃO DE LITERATURA

DESCOBERTA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Das folhas de arbustos da família *Erithroxylonacea* foi descoberto o primeiro composto a ser utilizado como AL, a cocaína. Os nativos dos Andes faziam uso dessa planta devido à redução da fome e aumento da resistência física que obtinham ao mascarem suas folhas. Quando levadas à Europa por exploradores europeus, constatou-se a propriedade de promover insensibilidade, fazendo nascer a anestesia regional¹⁶.

No ano de 1855, Gaedicke isolou um alcaloide das folhas da *Erythroxylon coca*, a eritroxilina, a partir da qual, Albert Niemann em 1860, obteve cristais puros com sabor amargo, aos quais deu o nome de cocaína. Estudos conduzidos pelos farmacologistas Schroff e Von Anrep, entre 1862 e 1880, mostravam que a cocaína, ao ser administrada por via oral ou aplicada localmente, causava midríase, vasoconstrição de artérias periféricas e entorpecimento da língua, levando Von Anrep a crer numa provável importância clínica da cocaína. Em 1884, Karl Köller introduziu a cocaína na prática clínica como um anestésico de uso tópico em cirurgias oftalmológicas^{17,18,19,20}.

Apesar de ter sido empregada na clínica durante um longo tempo, a cocaína apresentava um alto grau de efeitos tóxicos como dependência física e psíquica, dessa forma, iniciou-se a pesquisa para a descoberta de substituintes sintéticos da mesma. Em 1905, Ein Horn realiza a síntese da procaína, a qual se tornou o protótipo para os anestésicos locais por aproximadamente meio século. O surgimento de vários outros compostos do tipo éster, assim como a cocaína e procaína, foi se dando em seguida, até

que em 1943, Löfgren sintetiza a lidocaína, originando, assim, a era dos ALs do tipo amida, relativamente isentos de reações alérgicas e que são mais utilizados atualmente^{16,19}.

ESTRUTURA QUÍMICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A estrutura molecular de um AL define seus efeitos clínicos. Reconhecem-se, na fórmula geral destes, três partes fundamentais a saber:

1. Radical aromático: grupamento lipofílico (porção lipossolúvel da droga), responsável por sua penetração no nervo. Entre os exemplos de radicais aromáticos podemos citar o ácido benzoico (cocaína, benzocaína), o ácido para-aminobenzóico (procaína) e a xilidina (lidocaína, bupivacaína). A xilidina praticamente não determina reações alérgicas, já o ácido para-aminobenzóico, sendo uma molécula pequena, pode funcionar como hapteno e determinar tais reações.
2. Cadeia intermediária: é o esqueleto da molécula do anestésico, fornece a separação espacial necessária entre as extremidades lipofílica e hidrofílica bem como a ligação entre os dois grupamentos. Variações da cadeia intermediária influenciam no metabolismo, toxicidade e alergenicidade dos ALs. De acordo com a natureza química da ligação entre o anel aromático e o grupamento amina, formam-se dois grupos diferentes de ALs, os ésteres e as amidas. Ésteres apresentam ligação éster unindo os grupamentos lipofílico e hidrofílico, sendo biotransformados rapidamente pela colinesterase plasmática. Amidas apresentam ligação amida unindo os dois grupamentos terminais e são biotransformadas pelos microsossomos hepáticos.
3. Grupo amina: grupamento hidrofílico, é a porção ionizável da molécula, que vai sofrer influência do pH do meio, é ela que determina a velocidade de ação do AL^{4,8,21,22}.

A capacidade de penetração de um AL no tecido nervoso varia de acordo com sua lipossolubilidade. Do ponto de vista químico, quanto mais lipofílico se apresentar o fármaco anestésico, maior será a sua capacidade de penetração, potencializando, assim, sua ação e duração²³. O grau de lipossolubilidade também determina a dificuldade de excreção do AL, sobretudo pelos rins, sendo os mais lipossolúveis os que apresentam

maior nível de dificuldade. Dessa forma, o seu potencial para desenvolver toxicidade sistêmica também é diretamente proporcional ao grau de lipossolubilidade, pois, a capacidade de se dissolver em lipídios garante livre acesso a praticamente todas as áreas do organismo²².

As diferentes proporções de componentes hidrofílicos e lipofílicos dos diversos ALs modificam as suas características e/ou propriedades das seguintes maneiras:

- Potência intrínseca do anestésico: corresponde à concentração mínima de um agente anestésico local que reduz o potencial nervoso à metade de sua amplitude em 5 minutos. É uma medida de ação farmacológica do agente.
- Início de ação do anestésico: a velocidade com a qual o agente atravessa o tecido, a proximidade do sítio de injeção do nervo a ser anestesiado e o diâmetro das fibras nervosas determinam o início de ação do AL. Fibras mais finas são anestesiadas mais rapidamente se comparadas com fibras mais espessas, provavelmente devido à maior proximidade dos nódulos de Ranvier entre si.
- Duração da ação: o tempo de duração de ação da anestesia é dependente do fluxo de difusão de um gradiente de concentração para longe de seu sítio de ação, representado pelos canais iônicos presentes na membrana da célula nervosa.
- Efeitos em outros tecidos, incluindo toxicidade: as funções de órgãos e tecidos que contém lipídios, podem ser afetados por altos níveis de AL, já que, a capacidade de penetração em um tecido varia de acordo com a lipossolubilidade do fármaco. A atividade terapêutica, e também a tóxica dos ALs, é atribuída ao bloqueio dos canais de Na^+ quando o fármaco exerce a sua função sobre a membrana da célula. O sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular devem ser os principais focos de interesse no caso de uma intoxicação por AL. A medida que as concentrações de AL aumentam, as vias inibidoras e excitatórias do cérebro vão sendo suprimidas, e a toxicidade cardiovascular (que se traduz por arritmias e depressão miocárdica de difícil reversão) fica evidente após os níveis plasmáticos já terem comprometido o sistema nervoso central.
- Metabolização, tanto sistemicamente quanto localmente: os ALs do grupo amida são biotransformados no fígado e subsequentemente conjugado com ácido glicurônico excretado na urina; os ALs do grupo éster são biotransformados pela colinesterase plasmática e são amplamente distribuídos no corpo^{15,23,24}.

RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Entende-se por relação estrutura-atividade o estudo dos efeitos obtidos a partir de variações na estrutura química de determinado fármaco, bem como os principais fatores que influenciam a sua interação com o local alvo⁸.

Todos os anestésicos locais são bases fracas, pouco solúveis em água e instáveis na exposição ao ar. Os seus valores de pKa variam de 7,5 a 10,0, isso significa que neste intervalo os valores do pH apresentam as mesmas concentrações da base e do seu ácido conjugado. O fato dos ALs apresentarem um pH tão elevado, faz com que eles necessitem se ligar a ácidos para formar sais, assim, apresentam maior solubilidade em água e se tornam comparativamente mais estáveis. Por isso, as preparações farmacêuticas (sais de hidrocloreto) são levemente ácidas, com pH variando de 4,5 a 6,0 nos tubetes odontológicos^{4,9}.

No organismo, os ALs, ocorrem como base sem carga ou como cátion. As proporções relativas dessas duas formas são determinadas pelo pKa e pelo pH dos líquidos corporais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach⁹:

$$\log \frac{\text{forma catiónica}}{\text{forma sem carga}} = pKa - pH$$

O pKa dos ALs determina a quantidade de droga existente na forma ionizada em um determinado pH. Como o pKa da maioria dos ALs se situa entre os 8,0 e 9,0, os compostos estarão maioritariamente na forma catiônica, esta constitui a forma mais ativa no local receptor porque não pode sair facilmente pelos canais fechados. No entanto, a fração sem carga em pH fisiológico alcança seu sítio efetor com mais rapidez, sendo assim importante para a rápida penetração através das membranas biológicas, produzindo um efeito anestésico, visto que o receptor de AL não é facilmente acessível pelo lado externo da membrana celular^{25,26}.

O meio extracelular apresenta uma constante variação do pH, enquanto que no meio intracelular essa alteração não ocorre. Assim, a função exercida pelo anestésico local no bloqueio do impulso nervoso é altamente alterada pelas oscilações no pH extracelular⁹. Em um local mais acidificado (onde houve diminuição do pH) irá haver uma ação reduzida do anestésico, visto que uma menor percentagem está não-ionizada e

disponível para difusão através da membrana. O fato da enorme dificuldade em administrar soluções anestésicas nas áreas com inflamação ou infectadas, é devido a este fenômeno, pois um tecido sadio apresenta um pH de 7,4, enquanto que o pH de uma área inflamada apresenta um pH entre 5,0 e 6,0^{4,26}.

O acréscimo de substituintes ao anel aromático ou ao azoto do grupo amino pode modificar a hidrofobicidade do fármaco, que por sua vez afeta a capacidade com que o AL atravessa as membranas das células nervosas para alcançar o seu receptor⁶. Um anestésico local eficaz deve distribuir-se na membrana e, por fim, dissociar-se dela²⁷.

Os ALs pouco hidrofóbicos são incapazes de atravessar eficientemente a dupla camada fosfolipídica. Na figura 2A, o AL neutro não pode sofrer adsorção ou penetrar na membrana celular neuronal (1) uma vez que o AL é muito estável na solução extracelular e necessita de uma energia de ativação extremamente elevada para que possa ocorrer a penetração na membrana hidrofóbica⁹.

Os ALs moderadamente hidrofóbicos são mais eficazes em comparação com os pouco hidrofóbicos. Na figura 2B, o AL neutro sofre adsorção do lado extracelular da membrana celular neuronal (1), em (2) observa-se a difusão do AL através da membrana celular para o lado citoplasmático, seguidamente, em (3), ocorre difusão no lado intracelular e o AL liga-se a seu local de ligação no canal de Na⁺ regulado por voltagem, finalmente, em (4), o AL passa de forma neutra a protonada através de ligação e liberação de prótons⁶.

Pode-se observar na Figura 2C que os ALs extremamente hidrofóbicos são retidos na dupla camada lipídica. Em (1) o AL neutro sofre adsorção do lado extracelular da membrana celular neuronal, onde fica tão estabilizado que não consegue dissociar da membrana nem a atravessar como se vê em (2), com isso, o fármaco não consegue exercer sua função anestésica^{9,28}.

Figura 2A: Representação esquemática de um AL pouco hidrofóbico.

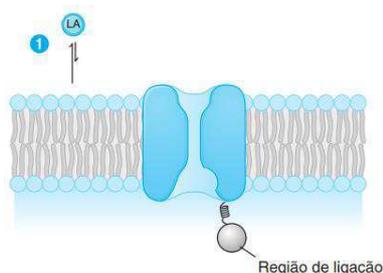


Figura 2B: Representação esquemática de um AL moderadamente hidrofóbico.

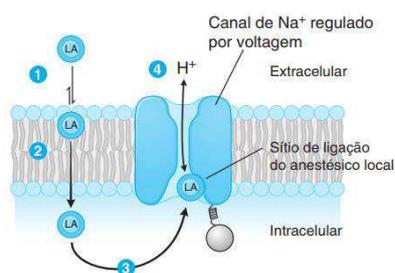
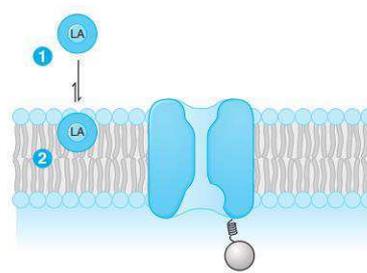


Figura 2C: Representação esquemática de um AL extremamente hidrofóbico.



Adaptado de: GOLAN et al., 2014.

Os ALs neutros atravessam as membranas com muito mais facilidade do que as formas com cargas positivas. Porém, as formas com cargas positivas se ligam com maior afinidade ao local alvo de ligação do fármaco, o que lhe confere maior duração anestésica. Alguns fármacos não-ionizáveis, como a benzocaína, são permanentemente neutros, mas têm a capacidade de bloquear os canais de Na^+ e os potenciais de ação. Contudo, no caso desses fármacos, o bloqueio é fraco e não depende do pH extracelular²².

O início, a potência e a duração da ação do AL são variáveis e dependem das propriedades de cada fármaco. Assim, quanto mais hidrofóbico o fármaco maior será a potência e a duração de ação. Esta também depende da ligação às proteínas; da associação com vasoconstritores, como a adrenalina; e da resistência à hidrólise; as ligações éster são mais facilmente hidrolisadas que as ligações amida⁸.

MECANISMO DE AÇÃO

Considerações anatômicas

O movimento do fluxo de informação está a cargo do sistema nervoso, este é constituído por uma unidade estrutural básica, o neurônio. Os neurônios são compostos de dendritos, de um corpo celular e um axônio. Os axônios transmitem a informação ao longo do neurônio a partir do corpo celular ou de terminações nervosas livres para os dendritos, que fazem sinapse em outros neurônios. Muitas vezes os axônios neuronais estão envolvidos por mielina que é constituída das membranas celulares de células de sustentação no sistema nervoso, essas membranas de células de suporte formam uma

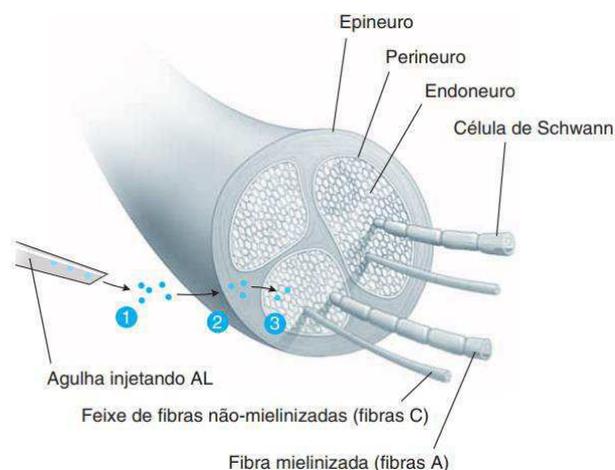
bainha de isolamento elétrico, que aumenta acentuadamente a velocidade de transmissão dos impulsos^{13,29}.

As fibras nervosas podem ser classificadas em fibras A, fibras B e fibras C de acordo com seus diâmetros, grau de mielinização e velocidade de condução. As fibras do grupo A possuem os maiores diâmetros e bainha de mielina espessa, conduzindo impulsos em velocidade de até 150 metro por segundo (m/s). Fibras do grupo B são levemente mielinizadas e de diâmetro intermediário, transmitem impulsos em uma frequência média de 15m/s. Fibras do grupo C possuem os menores diâmetros, são amielínicas e conduzem impulsos a 1m/s ou menos²⁹.

As fibras nervosas (fibras A, B e C) são circundadas por três membranas protetoras ou bainhas: o epineuro, o perineuro e o endoneuro. Os ALs são injetados fora da bainha mais externa, o epineuro, para evitar a lesão mecânica do nervo causada pela agulha. As moléculas de AL devem atravessar essas bainhas antes de alcançar as membranas neuronais, sendo o perineuro a camada mais difícil para penetração dos ALs, devido à presença de junções firmes entre as suas células²⁷.

Na figura 3, pode-se observar em (1) que o AL é injetado fora do epineuro do nervo periférico. Em (2), as moléculas de AL devem atravessar o epineuro para alcançar o perineuro. A seguir, em (3) o AL penetra no endoneuro, que envolve as fibras mielinizadas e amielínicas, as células de Schwann e os capilares. Apenas os ALs que atravessam essas três bainhas podem alcançar as membranas neuronais onde residem os canais de Na⁺ regulados por voltagem²⁷.

Figura 3: Anatomia de um nervo periférico.



Fonte: GOLAN et al., 2014.

Canal de sódio dependente de voltagem

O canal de Na^+ é uma glicoproteína de membrana que se encontra principalmente em axônios e músculos e é ativada pela despolarização da membrana. A diferença de potencial elétrico na membrana determina a probabilidade de abertura desses canais que, quando abertos, permitem fluxo eletrodifusional apenas de Na^+ , o que leva à propagação do estímulo nervoso^{19,30}.

Os canais de Na^+ dependente de voltagem são os mais estudados dos canais dependentes de voltagem. Eles são responsáveis pelo aumento da permeabilidade de Na^+ em resposta à alteração de voltagem, iniciando os potenciais de ação na membrana das células nervosas. São compostos por uma subunidade α (formadora do poro do canal) podendo estar associada a quatro diferentes tipos de subunidades β . A presença dos canais de Na^+ determina a especialização funcional de muitos tipos de células, como neurônios sensoriais e células cardíacas, principalmente em processos fisiológicos, como dor, inflamação e contratilidade^{13,19}.

A condutância dos canais de Na^+ depende da conformação do canal, que por sua vez depende da variação de voltagem existente através da membrana. A cada variação de voltagem corresponde uma conformação do canal, que permite maior ou menor passagem de íons. Admite-se que o canal de Na^+ exista fundamentalmente em três estados principais de conformação: aberto, inativo e em repouso. Ao passar do estado de repouso para o estado aberto, o canal também passa por várias conformações “fechadas” transitórias^{21,27}.

O potencial de membrana neuronal em repouso é de -60 a -70 milivolts (mV). Nesse potencial, os canais estão em equilíbrio entre o estado de repouso (a maioria) e o estado inativado (minoria). Durante um potencial de ação, os canais em repouso passam para conformações fechadas e, por fim, abrem-se por um breve período para permitir a entrada de íons Na^+ dentro da célula. Esse influxo de Na^+ resulta em despolarização da membrana. Rapidamente, o canal aberto sofre espontaneamente uma mudança de sua conformação para o estado inativo. Isso interrompe o influxo de Na^+ , com repolarização da membrana²⁷.

O estado inativado do canal retorna lentamente ao estado de repouso na membrana repolarizada. O tempo necessário para efetuar essa transição determina, em grande parte, a duração do período refratário. Durante o período refratário absoluto, existe um número tão pequeno de canais de Na^+ no estado de repouso que, mesmo se todos os canais em estado de repouso fossem ativados ao mesmo tempo para o seu estado aberto, o limiar

não seria alcançado. Dessa forma, nenhum potencial de ação novo pode ser gerado durante esse período²⁷.

Substâncias com efeitos sobre canais de Na^+ fazem-no principalmente por se ligarem principalmente à subunidade α dos canais. Algumas se ligam a sítios extracelulares, próximos ao poro e o obstruem, bloqueando o fluxo de íons pelo canal. Outras ligam-se a sítios específicos e modificam o processo de “gating” do canal, de ativação ou de inativação³⁰. O sítio de ligação de ALs está no vestíbulo intracelular do canal; portanto o AL age pelo lado intracelular e tem de penetrar na célula para exercer o efeito. A penetração se dá por difusão simples pela membrana celular²⁰.

Os ALs formam uma classe importante de moléculas inibidoras dos canais de Na^+ dependente de voltagem. Os ALs são moléculas que se ligam reversivelmente a esses canais, bloqueando a passagem de íons Na^+ através de seu poro. O bloqueio dos canais de Na^+ dependente de voltagem dos neurônios pelos ALs impedem a geração de potenciais de ação e, portanto, abolem a excitabilidade neuronal. Sem potenciais de ação, um neurônio não transmite informações, como por exemplo de dor, da periferia para o sistema nervoso central, onde é gerada a sensação³⁰.

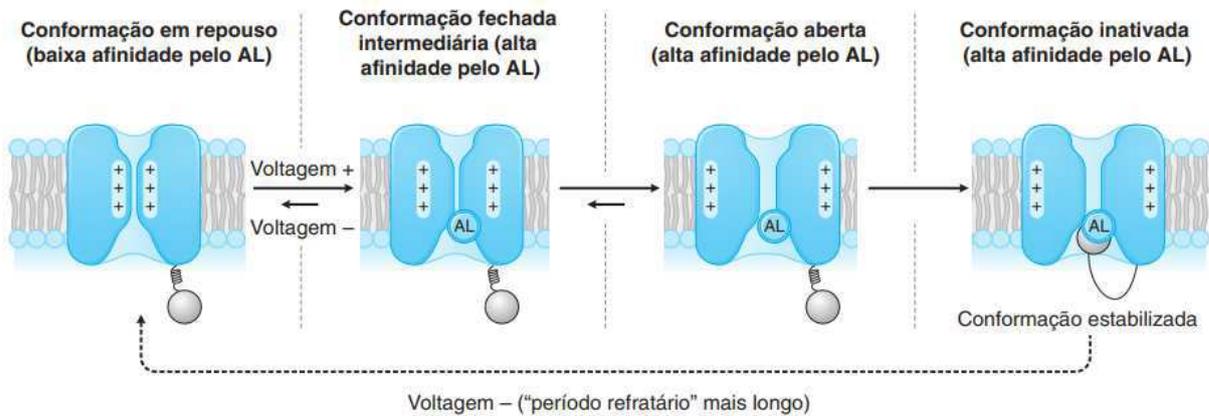
Hipótese do Receptor Modulado

Os ALs são substâncias químicas que, em contato com a fibra nervosa, interrompem todas as modalidades de influxo nervoso. Quando aplicados em terminações nervosas ou em troncos nervosos condutores de sensibilidade, bloqueiam transitoriamente a transmissão do potencial de ação em todas as membranas nervosas excitáveis^{11,12}. Basicamente, os ALs previnem tanto a condução quanto a geração de impulsos nervosos, agindo em um segmento do nervo à semelhança de um isolante, não permitindo que o fluxo de informações neuronais passe por aquela área onde o anestésico foi depositado²².

De acordo com a hipótese do receptor modulado, os ALs interagem com os estados funcionais do canal de Na^+ – repouso, vários fechados, aberto, inativado – com diferentes constantes de atividade. O bloqueio dependente de estado reflete um mecanismo alostérico que modula a afinidade do receptor pelo anestésico: a afinidade pela configuração em repouso é baixa, e se eleva quando o canal passa pelos estados fechados, aberto ou inativado, sendo a conformação inativada extremamente favorável à

interação. Assim, o AL se liga preferencialmente à forma inativada do canal, não condutora, mantendo-se nesta forma e estabilizando assim a membrana (Figura 4)^{21,30}.

Figura 4: Ligação de um AL a diferentes conformações (estados) do canal de Na⁺.



Fonte: GOLAN et al., 2014.

Embora o AL se ligue a um sítio no poro do canal de Na⁺, o mecanismo molecular de inibição do canal envolve tanto a oclusão física do poro, como também a restrição da ativação do canal. A ligação do fármaco aos estados fechados que ocorrem durante o processo de ativação sequencial parece limitar as mudanças de conformação do canal de Na⁺, de modo que o canal ligado a um fármaco não pode sofrer toda a série de mudanças de conformação necessárias para a abertura do canal²⁷.

Para que ocorra reabertura de um canal ligado a um fármaco, o AL precisa dissociar-se do canal e, portanto, permitir que o canal retorne a seu estado de repouso. Essa dissociação do fármaco (cuja velocidade varia entre os diferentes AL) é mais lenta do que a recuperação normal da conformação inativada do canal para a de repouso na ausência de um AL. Os ALs estendem o período refratário do neurônio ao retardar o retorno do canal inativado ao estado de repouso em cerca de 50 a 100 vezes. Em altas concentrações, os ALs ligam-se a um número suficiente de canais de repouso de baixa afinidade para impedir a condução do impulso. Como efeito, esta é quase certamente a situação que ocorre durante o bloqueio clínico completo do nervo periférico²⁷.

Quanto maior o número de canais na forma inativada houver, maior será a facilidade do bloqueio. Quanto maior a frequência de estímulos de uma fibra, mais canais se abrem, se fecham e se inativam. O bloqueio do canal de Na⁺ é proporcional à frequência dos impulsos despolarizantes, que fazem com que mais canais inativados apareçam. Esse fenômeno é chamado de bloqueio uso ou dependente de frequência. Esse é um conceito importante para entender a instalação do bloqueio e a ação tóxica do anestésico em outros

órgãos, tais como o coração: ritmos rápidos, hipóxia e acidose, que despolarizam a membrana, favorecem a impregnação da fibra miocárdica pelo agente²¹.

CLASSIFICAÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Atualmente os ALs podem ser classificados de duas maneiras: Quanto à estrutura química são classificados com éster ou amida e quanto à duração de ação podem ser classificados como de curta, média (intermediária) ou longa duração de ação²³.

Os ésteres foram os primeiros ALs a serem sintetizados, tendo como precursor a cocaína. Além da cocaína, fazem parte deste grupo a procaína, cloroprocaína, tetracaína e benzocaína. Destes, a benzocaína é o único atualmente empregado em Odontologia. O poder de sensibilização alérgica do grupo dos ésteres é devido a um dos seus produtos metabólicos, o ácido para-aminobenzóico³¹.

As amidas surgiram a partir de 1948 com a síntese da lidocaína. A menor capacidade em produzir reações alérgicas foi determinante para o sucesso deste grupo de anestésicos. Além da lidocaína, fazem parte do grupo: mepivacaína, prilocaína, articaína, bupivacaína, ropivacaína e etidocaína. As amidas têm raro podem se sensibilização e não produzem ligações cruzadas entre si^{9,31}.

Com base no tempo de duração da ação anestésica, as drogas de curta duração são aquelas que produzem cerca de 30 minutos de anestesia pulpar (lidocaína e mepivacaína 3%, ambas sem vasoconstritor). As de média duração produzem cerca de 60 minutos de anestesia pulpar (lidocaína, mepivacaína, prilocaína e articaína, todas associadas a um vasoconstritor) e as de longa duração produzem mais de 90 minutos de anestesia pulpar (bupivacaína, associada a um vasoconstritor)⁹.

SOLUÇÕES ANESTÉSICAS

Os ALs permitem um melhor e adequado controle da dor em pacientes que se submetem a tratamentos dentários. A Farmacologia dos ALs é muito complexa, por isso é importante saber selecionar o fármaco correto para cada procedimento a ser realizado³².

Devem ser considerados alguns fatores para a seleção e o emprego dos ALs, como o tempo de duração e necessidade de hemostasia durante o procedimento, o desconforto

ou automutilação após a intervenção, a quantidade máxima recomendada, os efeitos adversos e contraindicações dos sais anestésicos e seus vasoconstritores^{12,15}.

Lidocaína

A lidocaína é o AL mais utilizado e é considerado o anestésico padrão em Odontologia, com o qual todos os outros anestésicos são comparados. Foi o primeiro agente anestésico do grupo amida a ser sintetizado. Apresenta na sua estrutura dois grupos metila no anel aromático, que aumentam a sua hidrofobicidade e reduzem a sua velocidade de hidrólise. A lidocaína também apresenta um valor baixo de pKa, devido a esse fato o seu tempo de latência é curto (cerca de 2 a 3 minutos), resultando numa rápida difusão do anestésico através da membrana e um rápido bloqueio^{4,33}.

A duração de ação deste fármaco, baseia-se em dois fatores: hidrofobicidade moderada e ligação amida, esta impede a degradação do fármaco pelas esterases e a hidrofobicidade permite ao fármaco permanecer no local onde é administrado. Possui excelente eficácia e baixo potencial alérgico, facilitando também a fixação da lidocaína aos canais de Na⁺ e aumentando a sua potência¹³.

Encontram-se disponíveis preparações comerciais de lidocaína com ou sem associação de adrenalina ou outros vasoconstritores. A adrenalina é a mais utilizada e se apresenta em concentrações de 1:50.000, 1:100.000 e 1:200.000⁹. As propriedades vasodilatadoras da lidocaína reduzem o seu tempo de ação quando utilizada sem vasoconstritor (5 a 10 minutos), no entanto, quando associada a um vasoconstritor a duração de anestesia aumenta consideravelmente (1 a 2 horas) devido à diminuição da remoção sistêmica. Se a adrenalina for contraindicada, a duração da anestesia que pode ser obtida com a lidocaína é insuficiente em quase todos os casos, e é preferível recorrer a outros anestésicos, como a prilocaína ou a mepivacaína³⁴.

Para uso na Odontologia, habitualmente, apresenta-se na forma de lidocaína 2%. Sua dose máxima recomendada é de 7,0 miligramas por quilograma (mg/kg) em adultos, não excedendo 500 miligramas (mg) ou 13 tubetes anestésicos. É encontrada comercialmente nas concentrações de 2% e 3%, com ou sem vasoconstritor^{9,35}.

A lidocaína é rapidamente metabolizada pela oxidação microssomal no fígado. Sua eliminação é renal, e 10% são excretados inalterados. As reações alérgicas a esse

fármaco são extremamente raras, embora tenha sido descrito algum caso de hipersensibilidade retardada com erupções do tipo eczema com sua administração³⁶.

Em idosos recomenda-se a utilização de lidocaína 2% com adrenalina na diluição de 1:200.000 ou 1:100.000, não ultrapassando a dose de 0,04mg de adrenalina por consulta. Isto se deve ao fato de que os idosos tendem a ser mais sensíveis aos vasoconstritores, o que torna importante usar a adrenalina associada à lidocaína devido à sua maior potência e ao seu efeito compensatório na vasodilatação da musculatura esquelética³⁷.

A lidocaína é o anestésico mais seguro para gestantes, pois é associada a adrenalina 1:100.000, com utilização de no máximo 2 tubetes por atendimento. Também é seguro para utilização em crianças, com adrenalina 1:200.000, sendo a dose máxima com ou sem vasoconstritor um tubete de anestésico para cada 9,09 quilograma (kg)⁹.

Algumas manifestações cardíacas podem ocorrer quando a lidocaína combinada com outro agente antiarrítmico for utilizada, como a bradicardia, hipotensão e colapso cardiovascular podendo produzir distúrbios profundos na automaticidade e condução cardíacas, que ultrapassem de longe aqueles causados quando uma das substâncias é administrada isoladamente¹⁴. A lidocaína e a prilocaína demonstram ainda propriedades anticonvulsivantes³⁸.

Os sinais e sintomas de toxicidade da lidocaína podem ser de estimulação seguida de depressão do sistema nervoso central. Entretanto, a fase de estimulação pode ser breve ou não se desenvolver, sendo que os primeiros sinais e sintomas de uma superdosagem de lidocaína podem ser sonolência, levando à perda de consciência e parada respiratória³⁹.

Mepivacaína

A mepivacaína pertence ao grupo das amidas, é amplamente utilizada no campo odontológico, sendo classificada como um anestésico de duração intermediária. Se caracteriza por ser metabolizada no fígado e ter seus produtos finais excretados pelos rins, onde, aproximadamente, de 1% a 16% da dose aplicada são excretadas inalteradas^{8,15}.

Possui ação vasodilatadora menor que a lidocaína, porém, apesar da discreta propriedade vasodilatadora, a mepivacaína sem vasoconstritor apresenta uma duração de efeito anestésico de 20 a 40 minutos, mostrando maior eficiência quando comparada à lidocaína sem vasoconstritor, que apresenta duração de aproximadamente 5 minutos. Por

outro lado, quando associada aos vasoconstritores, a duração da ação anestésica é mais extensa, atingindo períodos de 3 a 5 horas de anestesia local^{8,40}.

Esse anestésico apresenta potência e toxicidade duas vezes maior que a lidocaína, tendo o seu início de ação por volta de 1,5 a 2 minutos. A dose máxima é de 6,6 mg/kg, não devendo ultrapassar 400 mg ou 11 tubetes anestésicos. A concentração odontológica eficaz é de 2% (com vasoconstritor) e de 3% (sem vasoconstritor)^{9,35}.

Existem três vasoconstritores que podem ser associados à mepivacaína: levonordefrina (1:20.000), noradrenalina (1:100.000) e adrenalina (1:100.000). A mepivacaína apresenta características farmacológicas semelhantes à lidocaína, porém, se distingue por produzir apenas vasodilatação, podendo ser utilizada sem vasoconstritor em procedimentos de curta duração. Recomenda-se utilizar um AL sem vasoconstritor, como a mepivacaína 3%, nos tratamentos de urgência em pacientes com pressão arterial descompensada⁹.

A mepivacaína é frequentemente relatada por apresentar uma duração mais curta sobre os tecidos moles, tornando-se potencialmente útil em odontopediatria, que apresenta frequentes lesões de mordedura ou lacerações nos lábios após procedimentos dentários. A duração de permanência em meios pulpare com mepivacaína é mais curta do que com a lidocaína a 2% com epinefrina⁴.

A incidência de alergia verdadeira documentada e reproduzível à mepivacaína é praticamente inexistente. Os sinais e sintomas de superdosagem de mepivacaína geralmente seguem os padrões mais típicos de estimulação do SNC seguida de depressão³⁹.

Articaína

A articaína é o único anestésico do grupo amida que contém um anel tiofeno substituindo o clássico anel benzênico, aumentando assim a sua solubilidade em lipídios. Ao contrário de outros ALs, a articaína contém um grupo éster adicional, que permite sua rápida biotransformação no plasma pela ação das esterases, bem como no fígado, pelas enzimas microsossomais hepáticas, isso provoca uma hidrólise mais rápida. Como resultado, a sua meia-vida é de aproximadamente 20 minutos, que comparativamente com outros anestésicos se pode classificar como meia-vida curta. Assim, pode ser rapidamente

eliminada da circulação sistêmica através dos rins, diminuindo a toxicidade associada a redução lenta da droga no local da injeção^{8,41}.

No Brasil a articaína foi aprovada para uso em 1999 e está disponível em duas formulações: 4% com adrenalina a 1:100.000 ou 1:200.000. Sua dose máxima recomendada é de 6,6 mg/kg, não ultrapassando 500 mg ou 6 tubetes^{36,39,40}.

A concentração de adrenalina 1:100.000 ou 1:200.000 na articaína 4% não prejudica a sua eficácia clínica: latência, analgesia pós-operatória e qualidade da anestesia. A concentração de 1:100.000, possibilita melhor a visualização e controle do sangramento durante o procedimento^{42,43,44}.

O efeito colateral potencial da administração de grandes doses de articaína é a metahemoglobinemia, reação percebida após administração acidental intravenosa, quando da realização da anestesia regional, mas nenhum caso foi reportado quando da administração da maneira e volume usuais para os procedimentos dentários. Por esse fato, a articaína é contraindicada em pacientes com metahemoglobinemia idiopática ou congênita, anemia ou falha cardíaca ou respiratória evidenciada por hipóxia³⁸.

Sua biotransformação por colinesterases plasmáticas e teciduais gera um metabólito inativo, com toxicidade cardíaca e neurológica irrelevante. De modo geral, a articaína é menos tóxica que a lidocaína tanto para o sistema nervoso central como para o sistema cardiovascular. Devido a isso, é um fármaco apropriado para ser empregado em paciente com disfunção hepática e renal³⁴.

Prilocaína

É um derivado aminossecundário da toluidina, possui início de ação médio e duração de ação intermediária, além de apresentar ação vasoconstritora intrínseca. É menos tóxica, porém também menos potente que a lidocaína, e por isso é utilizada em concentrações de 4%, em lugar dos 2% da lidocaína, e possui início de ação por volta de 2 a 4 minutos³⁸.

A dose máxima recomendada é de 6,0 mg/kg, não excedendo 400 mg ou 7 tubetes anestésicos na concentração de 4%, no paciente adulto. A prilocaína quando selecionada para paciente idoso, não deve ultrapassar a quantidade contida em dois tubetes anestésicos. É o único anestésico metabolizado nos pulmões, além de no fígado, e excretado principalmente pelos rins^{9,35,39}.

A técnica infiltrativa utilizando a prilocaína oferece pouco tempo de anestesia pulpar, enquanto o bloqueio regional fornece uma anestesia pulpar de até 60 minutos. Comercialmente, só é encontrada na concentração 3% e tendo a felipressina como vasoconstritor em concentrações de 0,03 Unidades Internacionais por mililitro (UI/ml)^{9,35}. Formulações genéricas podem ser encontradas na concentração de 4%, sendo estas as que proveem melhores resultados⁴.

A felipressina, hormônio sintético similar à vasopressina e constituinte de soluções anestésicas cujo sal é a prilocaína, não age em receptores adrenérgicos, portanto, não produz alterações significativas na frequência cardíaca. Em baixas concentrações, não aumenta a toxicidade endovenosa das soluções de prilocaína. A isquemia produzida por ela não é seguida de hipóxia tecidual, como ocorre com a adrenalina e a noradrenalina⁹. A felipressina não deve ser usada em gestantes, por estar quimicamente relacionada com a ocitocina, que possui potencial para causar contrações uterinas²².

A felipressina é relativamente contraindicada em paciente com metahemoglobinemia idiopática ou congênita, hemoglobinopatias, anemia ou insuficiência cardíaca ou respiratória evidenciada por hipóxia, pois os níveis de metahemoglobinemia são aumentados, reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio³⁹. A metahemoglobinemia é induzida por um excesso de metabólitos desse fármaco e se manifesta como cianose e leva a hipóxia tecidual⁵.

Cloridrato de Bupivacaína

A bupivacaína é um AL do tipo amina com amplo tempo de ação, quimicamente semelhante à mepivacaína. No Brasil, dentre os anestésicos de longa duração, somente o cloridrato de bupivacaína está disponível comercialmente. Apresenta potência quatro vezes maior que a lidocaína devido a sua solubilidade, e uma toxicidade quatro vezes menor do que a mesma. É metabolizada pelas amidases do fígado, sendo sua eliminação renal. Possui início de ação lento (6 a 10 minutos) e duração prolongada, pois é altamente hidrofóbica, logo apresenta uma maior potência⁴⁵.

Apresenta uma dose máxima recomendada de 1,3 mg/kg, não devendo ultrapassar 90 mg ou 10 tubetes. Quanto ao tempo de duração, a anestesia mandibular pode persistir de 5 a 9 horas. Os estudos sobre sua toxicidade mostram que ocorrem devido à

superdosagem ou por injeção acidental do anestésico nos vasos sanguíneos, não sendo essas reações diferentes das que ocorrem com os outros ALs⁹.

A bupivacaína é o único sal anestésico que fornece longa duração de anestesia em tecidos moles nas duas arcadas e polpa de dentes mandibulares, com duração de 2 a 5 horas após uma injeção epidural e até 12 horas em bloqueios nervosos periféricos⁵. É um anestésico local muito importante na prevenção da dor pós-operatória e quando administrada em conjunto com anti-inflamatórios não-esteroidais o período pós-operatório se torna mais confortável⁴⁶. A toxicidade da bupivacaína é alta, com arritmias cardíacas referidas por seu uso. A necessidade de analgésicos opióides pós-operatórios diminui consideravelmente quando a bupivacaína, é administrada para controle da dor³⁹.

A bupivacaína não é recomendada para pacientes muito jovens ou para aqueles que apresentam grande risco de lesão pós-operatória de tecido mole por automutilação, tais como os pacientes com deficiência física e mental. É raramente indicada para crianças, pois os procedimentos odontopediátricos costumam ser de curta duração³⁹.

Em pacientes idosos, a bupivacaína é a última opção a ser considerada, devido à sua longa duração, e quando esta for usada, deve ser utilizada com um vasoconstritor em baixa concentração (adrenalina 1:200.000) e não deve ultrapassar o equivalente ao contido em 2 tubetes anestésicos, sendo que normalmente 1 tubete é o suficiente para a maioria das intervenções odontológicas nestes pacientes³².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme observado na revisão de literatura, é indispensável o uso dos ALs na Odontologia. A lipossolubilidade influencia na capacidade de penetração dos ALs, assim como seu pKa e o pH do tecido. Os canais de sódio dependente de voltagem das células nervosas são os sítios de atuação dos ALs, onde agem de formas variadas dependendo da conformação do canal. Os ALs são classificados quanto à estrutura química em éster e amida, e quanto à duração de ação como de curta, média ou longa duração. Cada AL possui suas indicações e contraindicações, conhecê-las é dever de todo CD para uma prática clínica eficaz e com menor probabilidade de colocar o paciente em risco.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarada para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

REFERÊNCIAS

1. Almeida FM. Controle medicamentoso da dor. In: Estrela C. Dor odontogênica. [São Paulo]: Artes Médicas; 2001. p. 243-61.
2. Silva AP, Diniz AS, Araújo FA, Souza CC. Presença da queixa de dor em pacientes classificados segundo o protocolo de Manchester. RECOM. 2013; 3(1):507-17. doi: <http://dx.doi.org/10.19175/recom.v0i0.287>
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 8. ed. [Rio de Janeiro]: Elsevier; 2016.
4. Paiva LCA, Cavalcanti AL. Anestésicos locais em odontologia: Uma revisão de literatura. UEPG Ci. Biol. Saúde. 2005; 11(2):35-42.
5. Soares RG, Salles AA, Irala LED, Limongi O. Como escolher um adequado anestésico local para as diferentes situações na clínica odontológica diária? Revista Sul Brasileira de Odontologia. 2006; 3(1):35-40.
6. Miller RD, Hondeghem LM. Anestésicos Locais. In: Katzung, B. G. Farmacologia básica e clínica. 10. ed. [Rio de Janeiro]: AMGH Editora; 2010. p. 301-307.
7. Becker D, Reed K. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesthesia Progress. 2006; 53(3):98-108. doi: [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2006\)53\[98:EOLAP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2006)53[98:EOLAP]2.0.CO;2)
8. Alves RIL. Anestésicos locais. Porto-Portugal. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Fernando Pessoa; 2013.
9. Malamed SF. Manual de anestesia local. 6. ed. [Rio de Janeiro]: Elsevier; 2013.
10. Ferreira AAA, Silva ID, Diniz RS, Guerra GCB. Anestésicos locais: Revisando o mecanismo de ação molecular. Infarma. 2006; 18(5/6):15-18.
11. Anjos ED, Carvalho RWF. Complicações sistêmicas em anestesia local. In: Lubiana NB. Pro-Odonto Cirurgia. 2. ed. [Porto Alegre]: Artmed; 2007. p. 143-78.

12. Carvalho RWF, Pereira CU, Anjos ED, Laureano Filho JR, Vasconcelos BCE. Anestésicos Locais: Como escolher e prevenir complicações sistêmicas. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2010; 51(2):113-20. doi: [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70095-9](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70095-9)
13. Teixeira RN. Anestesia Local sem Vasoconstritor versus com Vasoconstritor. Porto-Portugal. Dissertação [Mestrado em Medicina Dentária] – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2014.
14. Carvalho B, Fritzen EL, Parodes AG, Santos RB, Gedoz L. O emprego dos anestésicos locais em Odontologia: Revisão de Literatura. Rev. Bras. Odontol. 2013; 70(2):178-81.
15. Santaella GM. Soluções anestésicas locais: Uma revisão de literatura. Santa Catarina. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Odontologia] – Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.
16. Reis FRA. Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Köller (1857-1944) e a descoberta da anestesia local. Rev Bras Anesthesiol. 2009; 59(2):244-57.
17. Bobbio A. História Sinótica da Anestesia. [São Paulo]: Novel; 1969.
18. Byck R. Freud e a Cocaína. [Rio de Janeiro]: Espaço e Tempo; 1989.
19. Araújo DR, Paula E, Fraceto LF. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. Quim. Nova. 2008; 31(7):1775-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422008000700032>
20. Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gillman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. 11. ed. [New York]: McGraw Hill; 2006. p. 369-85.
21. Carvalho JCA. Farmacologia dos anestésicos locais. Rev Bras Anesthesiol. 1994; 44(1):75-82.
22. Faria FAC, Marzola C. Farmacologia dos anestésicos locais – considerações gerias. BCI: Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia. 2001; 8(29):19-30.
23. Bahl R. Local anesthesia in dentistry. Anesth. Prog. 2004; 51:138-42.
24. Udelsmann A, Dreyer E, Melo MS, Bonfim MR, Borsoi LFA, Oliveira TG. Lipídeos nas intoxicações por anestésicos locais. Arq Bras Cir Dig. 2012; 25(3):169-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202012000300007>
25. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind JM. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. Corrent Pharmaceutical Desing. 2005; 11(21):2671-86.

26. Jackson T, Mclure HA. Pharmacology of Local Anesthetics. *Ophthalmology Clinics*. 2006; 19(2):155-61.
27. Schulman JM, Strichartz GR. Farmacologia dos Anestésicos Locais. In: Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. [Rio de Janeiro]: Guanabara Koogan; 2009. p. 131-145.
28. Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 3. ed. [Rio de Janeiro]: Guanabara Koogan; 2014.
29. Marieb EM, Hoehn K. *Anatomia e Fisiologia*. 3. ed. [Porto Alegre]: Artmed; 2009.
30. Carvalho-De-Souza JL. Análise do efeito inibitório do eugenol sobre canais para Na⁺ ativados por voltagem em neurônios sensitivos. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências – Fisiologia Humana] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2009.
31. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. 3. ed. [Rio de Janeiro]: Artes Médicas; 2014.
32. Parise GK, Ferranti KN, Grandó CP. Sais anestésicos utilizados na odontologia: revisão de literatura. *Journal of Oral Investigations*. 2017; 6(1):75-84. doi: <http://dx.doi.org/10.18256/2238-510X/j.oralinvestigations.v6n1p75-84>
33. Gordh T. Lidocaine: the origino of a modern local anesthetic. *Anesthesiology*. 2010; 113(6):1433-37. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48>
34. Peñarrocha M, Sanchis BJM, Martínez GJM. *Anestesia local em odontologia*. [Rio de Janeiro]: Guanabara Koogan; 2008.
35. DEF. *Dicionário de especialidades farmacêuticas 2016*. 44. ed. [Rio de Janeiro]: Editoras de Publicações Científicas; 2016.
36. Vasconcelos RJH, Nogueira RVB, Leal AKR, Oliveira CTV, Bezerra JGB. Alterações sistêmicas decorrente do uso da lidocaína e prilocaína na prática odontológica. *Rev. Cir. Traumat. Buco-Maxilo-Facial*. 2002; 1(2):13-19.
37. Montan MF, Cogo K, Bergamaschi CC, Volpato MC, Andrade ED. Mortalidade relacionada ao uso de anestésicos locais em odontologia. *Rev Gaúcha de Odontologia*. 2007; 55(2):197-202.
38. Gaffen AS, Haas DA. Survey of local anesthetic use by ontario dentists. *JCDA*. 2009; 75(9):649-649g.

39. Souza LMA, Ramacciato JC, Motta RHL. Uso de Anestésicos locais em pacientes idosos. *Rev Gaúcha de Odontol.* 2011; 59:25-30.
40. Yagiela JA, Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ, Neidle EA. *Farmacologia e terapêutica para dentistas.* 6. ed. [Rio de Janeiro]: Elsevier; 2011.
41. Mojumdar E, Lybartsev A. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer. *Biophysical Chemistry.* 2010; 153(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2010.10.001>
42. Maniglia-Ferreira C, Almeida-Gomes F, Carvalho-Sousa B, Barbosa AV, Lins CC, Souza FD et al. Clinical evaluation of three anesthetics in endodontics. *Acta Odontol Latinoam.* 2009; 22(1):21-6.
43. Moore PA, Doll B, Delie RA, Hersh EV, Korostoff J, Johnson S et al. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCL with 1:200,00 epinephrine and 4% articaine HCL with 1:100,000 epinephrine when administrated intraorally for periodontal surgery. *J Periodontol.* 2007; 78(2):247-53. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060314>
44. Santos CF, Modena KC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Colombini BL et al. Epinephrine concentration (1,100,00 or 1,200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, cross study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(12):2445-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.04.020>
45. Massaro F. Liposomal bupivacaine: a long-acting local anesthetic for postsurgical analgesia. *Formulary Journal.* 2012; 47:213-26.
46. Dantas MVM, Gabrielli MAC, Hochuli VE. Effect of mepivacaine 2% with adrenaline 1:100.000 in blood pressure. *Rev de Odontol UNESP.* 2008; 37(3):223-7.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme observado na revisão de literatura, é indispensável o uso dos ALs na Odontologia. A lipossolubilidade influencia na capacidade de penetração dos ALs, assim como seu pKa e o pH do tecido. Os canais de sódio dependente de voltagem das células nervosas são os sítios de atuação dos ALs, onde agem de formas variadas dependendo da conformação do canal. Os ALs são classificados quanto à estrutura química em éster e amida, e quanto à duração de ação como de curta, média ou longa duração. Cada AL possui suas indicações e contraindicações, conhecê-las é dever de todo CD para uma prática clínica eficaz e com menor probabilidade de colocar o paciente em risco.

ANEXO – NORMAS DA REVISTA BAHIANA DE ODONTOLOGIA

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. **Formatação:** Utilize fonte tamanho 12pt, com 1,5 de espaçamento entre linhas, em coluna única, tamanho A4. As margens esquerda e direita devem ter 3 centímetros cada uma e as margens superior e inferior devem ter 2 centímetros cada uma. Para citações diretas, utilize fonte tamanho 10pt. Evite citações diretas sempre que possível e empregue o sistema métrico.
2. **Tabelas, figuras, quadros, gráficos, bancos de dados etc:** Questionários, entrevistas, tabelas, figuras, gráficos, quadros e bancos de dados devem ser enviados como arquivos suplementares, devidamente identificados. Tabelas, figuras, quadros e gráficos também devem constar no manuscrito nos seus devidos lugares. Utilize o modelo de tabelas e quadros dos artigos publicados na edição anterior.
3. **Identificação dos autores:** Qualquer informação que permita aos avaliadores a identificação dos autores deve ser suprimida antes do envio dos arquivos através do Sistema de Editoração Eletrônica.
4. **Extensões de arquivos:** Arquivos de textos devem ser enviados com extensão **.doc**. Tabelas devem ser enviadas com extensão **.xls** ou **.doc**. Os bancos de dados devem ser enviados com extensão **.xls** (exceto quando forem publicados no GitHub). Arquivos de imagem, como figuras e gráficos devem ser enviados com extensão **.jpg**, **.png** ou **.tiff** e 300dpi de resolução. Nenhum arquivo deve exceder 4Mb.
5. **Título, resumo e palavras-chave:** O manuscrito deve conter título, resumo e palavras-chave em português e inglês. Adicionalmente, o sistema solicitará a inclusão do título, resumo e palavras-chave durante a submissão. Esses dados devem ser inseridos conforme solicitado para que o artigo possa ser encaminhado para avaliação. O título deve ser objetivo, todo em letras maiúsculas, e conter de 5 a 15 palavras. As palavras-chave, no mínimo 3 e no máximo 5, devem ser selecionadas no Medical Subject Headings (MeSH) ou na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os resumos devem ser estruturados conforme a seção a que o manuscrito é destinado e conter no máximo 250 palavras.
6. **Autoria:** Os seguintes dados referentes a autoria são obrigatórios e devem ser informados nos campos adequados do formulário de submissão: nome completo dos autores e do autor de correspondência, maior titulação acadêmica, afiliação profissional, cidade, estado, país e e-mail. Exemplo: *Maria da Silva. Doutora em Biomedicina. Professora na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil. mariadasilva@bahiana.edu.br*. Sem o devido preenchimento do formulário de submissão com os dados listados acima, o manuscrito não poderá ser encaminhado para avaliação.

Cada manuscrito poderá ter até seis autores, exceto em caso de estudos multicêntricos.

7. **Conflitos de interesses:** todos os autores devem informar possíveis conflitos de interesses que possam influenciar ou ter influenciado na pesquisa e no relato de seus resultados no campo adequado do sistema durante a submissão.
8. **Agradecimentos:** Os agradecimentos devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio de agências de fomento e de outras organizações deve ser mencionado nesta seção.
9. **Referências:** As referências bibliográficas devem ser formatadas no Estilo Vancouver. Artigos originais podem empregar no máximo 25 referências; estudos de caso, 15; e revisões de literatura, 50. Quando uma referência possuir um Digital Object Identifier (doi®) associado a ela, o doi® deve ser informado na referência. doi®s podem ser localizados gratuitamente através da ferramenta Crossref query.
10. **Ética em Pesquisa:** Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com vertebrados deverá citar o protocolo de pesquisa aprovado pela comissão de ética da instituição onde o trabalho foi desenvolvido. Em caso de pesquisas envolvendo seres humanos e relatos de casos clínicos, o número de cadastro na base de dados do Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) deve ser informado no manuscrito. É proibida a identificação de pacientes, assim como o uso de suas iniciais, nome e número de registro. O termo de consentimento esclarecido, assinado pelo paciente, autorizando o uso de sua imagem e documentação médica para fins científicos deverá ser fornecido pelos autores como arquivos suplementares. Todos os ensaios clínicos devem ser registrados nas plataformas WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ou ClinicalTrials.gov antes do ensaio clínico ter início. O número de registro do ensaio clínico deve constar no manuscrito e ao final do resumo e do abstract.
11. **Reprodução de conteúdo protegido por direitos autorais:** Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o país de fabricação entre parênteses. Ao reproduzir material protegido por direitos autorais, os autores devem enviar como arquivo suplementar a autorização dos detentores dos direitos autorais.
12. **Republicação:** Este periódico publica exclusivamente conteúdo inédito, exceto quando se aplicam as condições previstas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos da Área Médica (ICMJE, em inglês). Neste caso, os autores devem enviar como arquivo suplementar a autorização da casa publicadora detentora dos direitos autorais da primeira publicação. A primeira publicação deve ser citada em nota de rodapé também.