

# Clinical evaluation of different epinephrine concentrations for local dental anesthesia\*

## Avaliação clínica da epinefrina em diferentes concentrações para anestesia local odontológica

Cristina Saragiotto Caldas<sup>1</sup>, Cristiane de Cássia Bergamaschi<sup>2</sup>, Guilherme de Menezes Succi<sup>3</sup>, Rogério Heládio Lopes Motta<sup>4</sup>, Juliana Cama Ramacciato<sup>4</sup>

\*Recebido da Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20150001

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Clinical trials comparing lidocaine associated to different epinephrine concentrations are scarce. This study aimed at comparing cardiovascular parameters, anesthetic efficacy and level of discomfort during the injection of two 2% lidocaine solutions associated to 1:100.000 or 1:200.000 epinephrine.

**METHODS:** Participated in this cross-sectional double blind study 30 patients (24.3±4.7 years) who were submitted to anamnesis, vital signs evaluation and baseline threshold measurement of right upper canine tooth. In each clinical session, with 15 days interval, 1.8mL of one of the anesthetic solutions were administered. Anesthetic efficacy was measured with electric stimulation and vital parameters were evaluated in three periods: 5 minutes before, during and soon after anesthesia. At the end of each session, the visual analog scale was applied to evaluate injection pain sensitivity, which was repeated 24h later.

**RESULTS:** All volunteers had satisfactory pressure levels to carry out the trial. There has been no statistically significant differences in systolic blood pressure (p=0.33), diastolic blood pressure (p=0.1505), heart rate (p=0.9464) and oxygen saturation (p=0.9297) considering each local anesthetic solution in each moment (during and after anesthesia). Formulations of 2% lidocaine with 1:100.000 and 1:200.000 epinephrine have shown no statistical differences for all anesthetic parameters (p>0.05).

**CONCLUSION:** Considering the volume used in this study, decreased epinephrine concentration on lidocaine solution has not affected its clinical efficacy and has not influenced cardiovascular parameters.

**Keywords:** Epinephrine, Local anesthesia, Vasoconstrictors.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estudos clínicos comparando o uso da lidocaína associada a diferentes concentrações de epinefrina na odontologia são escassos. O objetivo deste estudo foi comparar parâmetros cardiovasculares, eficácia anestésica e grau de desconforto durante a injeção de 2 soluções de lidocaína a 2% associadas a epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000.

**MÉTODOS:** Trinta pacientes (24,3±4,7 anos) foram incluídos (estudo cruzado e duplamente encoberto) e submetidos a anamnese, avaliação de sinais vitais e mensuração do limiar basal do dente canino superior direito. Em cada sessão clínica, com intervalo de 15 dias, foram administrados 1,8mL de uma das soluções anestésicas. A eficácia anestésica foi mensurada com estímulo elétrico, e os parâmetros vitais foram avaliados em 3 períodos: 5 minutos antes, durante e logo após a anestesia. Ao final de cada sessão foi aplicada a escala analógica visual para avaliação da sensibilidade dolorosa da injeção, e repetida após 24h.

**RESULTADOS:** Todos os voluntários apresentaram níveis pressóricos satisfatórios para realização do estudo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de pressão arterial sistólica (p=0,33), pressão arterial diastólica (p=0,1505), frequência cardíaca (p=0,9464) e saturação de oxigênio (p=0,9297) considerando cada anestésico local em cada momento (durante e após a anestesia). As formulações de lidocaína a 2% com epinefrina a 1:100.000 e 1:200.000 não apresentaram diferença estatística para todos os parâmetros anestésicos (p>0,05).

**CONCLUSÃO:** Considerando o volume utilizado no presente estudo, a redução da concentração da epinefrina na solução de lidocaína não afetou sua eficácia clínica e não influenciou os parâmetros cardiovasculares.

**Descritores:** Anestesia local, Epinefrina, Vasoconstritores.

### INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são os fármacos mais utilizados em Odontologia para o controle da dor perioperatória, sendo essencial para o sucesso dos procedimentos clínicos. Entretanto, fatores como a escolha inadequada da solução anestésica, a sobredosagem do sal anestésico, a injeção intravascular acidental de vasoconstritor e a administração rápida da solução podem levar a um aumento sanguíneo do fármaco administrado e a um maior potencial para efeitos tóxicos<sup>1,2</sup>. As complicações sistêmicas relacionadas à injeção intravascular de

1. Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic, Área de Biossegurança, Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade de Sorocaba, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Sorocaba, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil.

4. Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic, Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, Campinas, SP, Brasil.

Apresentado em 02 de outubro de 2014.

Aceito para publicação em 24 de novembro de 2014.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP.

#### Endereço para correspondência:

Cristina Saragiotto Caldas  
Rua José Rocha Junqueira, 13 – Ponte Preta  
13045-755 Campinas, SP, Brasil.  
E-mail: cristina.caldas@slmandic.edu.br

anestésicos locais recaem basicamente sobre a interação entre os vasoconstritores adrenérgicos e os receptores do sistema nervoso autônomo simpático, pois sua ação terapêutica vasoconstritora ocorre por meio da ligação com os receptores  $\alpha_1$ . Além disso, os vasoconstritores podem atuar em outros receptores, alterando parâmetros cardiovasculares como a pressão arterial e a frequência cardíaca<sup>3</sup>.

A adição de vasoconstritores a uma solução anestésica traz várias vantagens clínicas, pois aumentam a duração e a qualidade da anestesia, diminuem os níveis plasmáticos do sal anestésico e, conseqüentemente, a probabilidade de ocorrerem efeitos sistêmicos adversos e toxicidade. Além disso, reduzem a concentração necessária para anestesia adequada e controlam a hemorragia durante procedimentos cirúrgicos<sup>3-5</sup>. Entretanto, a injeção intravascular acidental dos vasoconstritores simpatomiméticos ou o seu uso em doses excessivas podem ocasionar manifestações sistêmicas como distúrbios cardiovasculares, hipertensão, taquicardia, arritmias, tremores e cefaleia. De acordo com Laragnoit et al.<sup>6</sup>, pacientes saudáveis toleram um aumento de epinefrina no plasma, mas o mesmo pode não ocorrer em pacientes com problemas cardiovasculares. Existe controvérsia na literatura a respeito do uso de anestésicos locais associados à epinefrina em pacientes com problemas cardiovasculares, embora a administração dessas soluções seja utilizada para evitar a dor e o desconforto dos pacientes durante o atendimento odontológico<sup>7</sup>.

Estudos prévios têm demonstrado a segurança clínica da utilização da epinefrina a 1:100.000 em pacientes cardiopatas controlados<sup>8,9</sup>, mas ainda são escassos os trabalhos na literatura que tenham comparado a lidocaína associada a epinefrina em diferentes concentrações. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros cardiovasculares, a eficácia anestésica e o grau de desconforto durante a injeção de 2 soluções anestésicas de lidocaína a 2% associadas a concentrações diferentes de epinefrina.

## MÉTODOS

Foram avaliados 30 voluntários, sendo 18 do gênero feminino e 12 do gênero masculino. A idade entre os gêneros não mostrou diferenças estatisticamente significativas (teste t,  $p=0,3243$ ), sendo que as mulheres tinham em média  $22,6\pm 3,7$  anos e os homens  $24,3\pm 4,7$  anos. Todos passaram por avaliação médica e apresentavam boa saúde. Além disso, não tomavam qualquer fármaco que pudesse alterar a percepção da dor, conforme verificado na anamnese escrita e no questionamento oral.

Os critérios de inclusão foram possuir dentes caninos superiores do lado direito livres de cáries e restaurações extensas, traumas, tratamento endodôntico, e responsíveis a estímulo elétrico ("Pulp tester"); não terem feito uso de qualquer fármaco que alterasse a percepção de dor (anti-inflamatórios, analgésicos, ansiolíticos, antidepressivos). Os critérios de exclusão foram gestantes, histórico de hipersensibilidade aos fármacos em estudo (lidocaína) e conservantes contidos nas soluções testadas (bissulfito de sódio), evidência de disfunção orgânica ou desvio significativo do normal, história de doença psiquiátrica que pudesse comprometer a capacidade de fornecer consentimento por escrito, história de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool.

A pesquisa foi realizada em três sessões, sendo a primeira sessão para anamnese e avaliação de sinais vitais basais: pressão arterial por meio de um esfigmomanômetro aneróide com estetoscópio (AccumedGlicomed<sup>®</sup>,

Registro na ANVISA Esfigmomanômetro n° 10385180030, Registro na ANVISA Estetoscópio n° 80275310014), saturação parcial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), frequência cardíaca (OX-P-10, Transmai Equipamentos Médicos Hospitalares Ltda., Registro na ANVISA n° 80052640002), e avaliação do limiar basal de resposta do canino superior direito com o aparelho emissor de impulsos elétricos *Pulp tester* elétrico (Vitality Scanner modelo 2006, Analytic Technology, Redmond, EUA, Registro no Ministério da Saúde n° 103.1111.0033). Para este último parâmetro foi considerado o valor da média de 3 medidas distintas. Os voluntários foram submetidos a mais duas sessões clínicas, com uma ordem de aplicação aleatória previamente definida para aplicação das duas soluções em teste e com intervalo mínimo de duas semanas entre as anestésias. Em cada sessão de anestesia foi administrado 1,8mL (1tubete) da solução A (lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 - DFL<sup>®</sup>, Rio de Janeiro) ou solução B (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000 - DFL<sup>®</sup>, Rio de Janeiro) na região vestibular apical do canino superior direito (técnica infiltrativa subperióstica), e cada paciente foi controle dele mesmo. A infiltração no canino superior foi administrada com tubete anestésico de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 ou tubete de lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000, ao longo do ápice da raiz do canino superior direito. Em cada sessão todos os parâmetros vitais foram avaliados em três períodos: 5 minutos antes da administração do anestésico; durante a injeção do anestésico; e logo após a injeção.

A administração das soluções sempre foi realizada por um único operador que utilizou a prática da boa técnica anestésica com velocidade de injeção lenta (em média 2 minutos por tubete, ou seja, 1mL/min) para um conforto maior do paciente<sup>10</sup>. O pesquisador-operador não foi envolvido na avaliação dos parâmetros da anestesia, caracterizando o estudo como duplamente encoberto. Ao final de cada sessão foi aplicada a escala analógica visual (EAV) para avaliação da sensibilidade dolorosa da injeção. Essa mesma escala foi aplicada 24h após cada sessão para avaliação de dor após o procedimento anestésico no local da punção.

A EAV é uma linha de 10cm sem números ou demarcações, exceto nas extremidades onde havia as marcações entre zero e 10. A marcação zero corresponde a nenhuma dor, e o número 10 corresponde a dor de máxima intensidade (Figura 1). A classificação da dor foi feita pela colocação de uma marca vertical sobre a linha; a distância entre a marca e a extremidade da marcação zero foi medida por um paquímetro digital, (Pantec, São Bernardo do Campo, Brazil), avaliando-se a sensação de dor do paciente. Os pacientes foram orientados a preencher as escalas para demarcar o nível de dor que estavam sentindo no momento da anotação<sup>11,12</sup>.

A profundidade da anestesia foi monitorada com o estímulo elétrico ("Pulp tester"). Imediatamente após o término da injeção do anestésico local, o canino superior direito foi estimulado com o *Pulp tester* a cada dois minutos, até não apresentar resposta ao estímulo máximo (80), passando então a ser estimulado a cada 10 minutos até o retor-

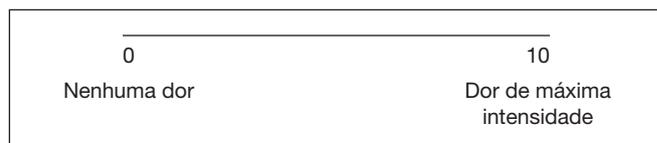


Figura 1. Escala analógica visual

no ao limiar basal de resposta. A ausência de resposta até o estímulo máximo no *Pulp tester* (80) foi considerada como anestesia pulpar. A anestesia foi considerada como bem sucedida quando apresentou duas ausências de respostas consecutivas dentro dos 10 minutos iniciais. O tempo de latência foi considerado como o período entre o final da injeção anestésica até a não percepção do estímulo<sup>13</sup>. Após a técnica anestésica, os voluntários foram submetidos ao teste de *pin-prick*, sendo a mucosa vestibular puncionada com o bisel de uma agulha gengival 30G a cada 10 minutos, até o retorno total da anestesia em tecido mole<sup>14</sup>.

**Análise estatística**

Os dados foram analisados pelo BioEstat, versão 5.0 (Instituto Mamirauá, Belém, PS, Brasil). A idade, dor, latência e duração de anestesia foram comparadas pelo teste *t* de Student. Demais variáveis foram comparadas pelo teste de Friedman. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade São Leopoldo Mandic (CEP/SL Mandic - Protocolo 07/125) e previamente às sessões de anestesia, os voluntários assina-

ram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando em participar da pesquisa.

**RESULTADOS**

Todos os voluntários apresentaram níveis pressóricos satisfatórios para a realização do estudo. Em relação à saturação de oxigênio, não houve uma variação dos níveis iniciais observados, os quais permaneceram por volta de 96% de saturação. Quanto à frequência cardíaca, não houve variações significativas que pudessem interferir nos resultados obtidos no estudo. A figura 2 mostra os valores dos sinais vitais obtidos durante e após a anestesia utilizando as duas soluções com epinefrina 1:100.000 (1:100) ou 1:200.000 (1:200). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de pressão arterial sistólica (Friedman,  $p=0,33$ ), pressão arterial diastólica (Friedman,  $p=0,1505$ ), frequência cardíaca (Friedman,  $p=0,9464$ ) e saturação de oxigênio (Friedman,  $p=0,9297$ ) considerando cada anestésico local em cada momento (durante e após a anestesia). A tabela 1 mostra as características gerais da amostra avaliada.

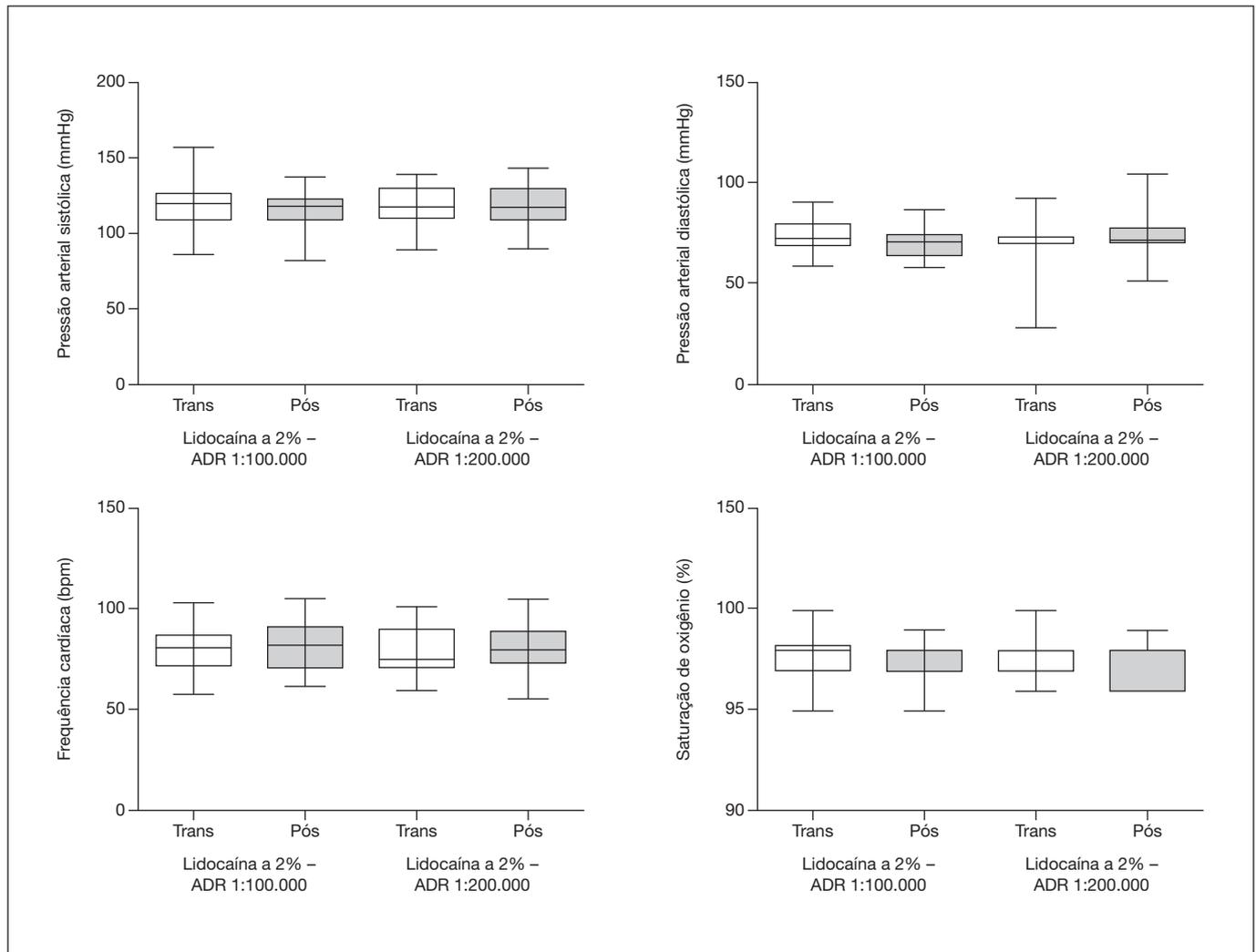


Figura 2. Valores dos sinais vitais durante e após anestesia utilizando ambas as soluções

**Tabela 1.** Características gerais dos voluntários avaliados

Variáveis	Categorias	Distribuição	Valor de p
Gênero (n e %)	Feminino	18 (60)	-
	Masculino	12 (40)	-
Idade (anos)*	Feminino	22,6±3,7	0,3243
	Masculino	24,3±4,7	

\*Valores expressos em média ± DP.

A tabela 2 mostra a porcentagem de sucesso e latência de anestesia pulpar e duração da anestesia pulpar em tecidos moles. As formulações de lidocaína a 2% com epinefrina a 1:100.000 e 1:200.000 não apresentaram diferenças estatísticas para todos os parâmetros anestésicos avaliados ( $p>0,05$ ).

**Tabela 2.** Sucesso da anestesia, latência da anestesia pulpar (minutos), duração da anestesia pulpar (minutos) e duração da anestesia em tecido mole (minutos) com ambas as soluções

	Lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000	Lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000	Valor de p
Sucesso da anestesia (%)	100	100	-
Latência da anestesia pulpar (min)	1,29±1,90	1,10±1,47	0,67
Duração anestesia pulpar (min)	41,61±14,16	41,03±17,79	0,88
Duração anestesia em tecido mole (min)	148,06 ± 58, 10	137,93 ± 70,67	0,54

A tabela 3 mostra a dor relatada pelos voluntários na EAV (em milímetros) durante a administração das soluções anestésicas e a dor na região anestesiada 24h após as sessões. As formulações não diferiram com relação à dor durante a injeção anestésica ( $p>0,05$ ). Com relação à dor após o procedimento anestésico, com a formulação de lidocaína a 2% com epinefrina a 1:200.000, os voluntários não relataram sensibilidade no dia seguinte à injeção, diferentemente da lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 ( $p=0,001$ ). Além disso, nenhum voluntário apresentou qualquer tipo de sintomatologia associada, como cefaleia, taquicardia e tontura.

**Tabela 3.** Dor durante a injeção e 24 horas após a administração de ambas as soluções

	Lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000	Lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000	Valor de p
Dor durante injeção (mm)	29,03±22,01	19,24±17,83	0,06
Dor pós-injeção (mm)	2,58±7,28	0±0,0	*0,001

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a eficácia anestésica de duas soluções comerciais de lidocaína a 2% associadas a concentrações distintas de epinefrina (1:100.000 e 1:200.000) utilizando o volume de um tubete anestésico (1,8mL), a fim de minimizar a concentração de

vasoconstritor (18 e 9µg, respectivamente) e a possível interferência nos parâmetros cardiovasculares. A formulação com epinefrina a 1:200.000 já existia em outros sais anestésicos, como a articaína e a bupivacaína. Entretanto, a associação com a lidocaína foi recentemente viabilizada no mercado brasileiro, e ainda são escassos os trabalhos comparando soluções anestésicas de lidocaína associadas a diferentes concentrações de epinefrina.

A metodologia utilizada para avaliação de anestesia pulpar foi o teste elétrico ("pulp tester"), reconhecido como o padrão para esse tipo de estudo desde 1946, sendo considerado um método seguro, preciso e reprodutível, pois mimetiza as respostas nervosas funcionais<sup>15-17</sup>, sem causar lesões à polpa dental<sup>18</sup>. A resposta ao estímulo elétrico é caracterizada como uma sensação subjetiva, entretanto, os voluntários foram seus próprios controles, dando confiabilidade ao estudo. O "pulp tester" pode ser usado como uma ferramenta efetiva para prever o nível de anestesia antes de um procedimento odontológico, alertando o clínico para possíveis problemas anestésicos<sup>17</sup>.

Neves et al.<sup>8</sup> compararam o uso de lidocaína a 2% sem vasoconstritor e associada a epinefrina 1:100.000 em bloqueio do nervo alveolar inferior em pacientes com problemas coronarianos. Os autores avaliaram pressão arterial e eletrocardiograma e constataram que não houve diferença de comportamento de pressão arterial e nem de alteração de frequência cardíaca, concluindo que o uso do vasoconstritor é seguro para esse perfil de paciente. A técnica utilizada apresenta maior incidência de injeção intravascular acidental e mesmo assim, o estudo mostrou que não houve interferência nos parâmetros cardiovasculares. Além disso, no estudo de Neves et al.<sup>8</sup> foi utilizada a epinefrina 1:100.000, enquanto que no presente estudo também foi avaliada a lidocaína associada a epinefrina 1:200.000, diminuindo ainda mais a concentração de vasoconstritor. Conrado et al.<sup>9</sup> mostraram que o uso de vasoconstritor (epinefrina 1:100.000) na solução anestésica para extração dentária não causou riscos adicionais aos pacientes com problemas cardiovasculares comparando-se ao uso de anestésico sem vasoconstritor. No presente estudo, tanto a concentração de 1:100.000 como 1:200.000 demonstraram ser seguras no volume utilizado, corroborando com os autores mencionados. Além disso, Cáceres et al.<sup>19</sup> concluíram que o efeito do anestésico local, com ou sem vasoconstritor, não apresentou alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares e Moraes et al.<sup>2</sup> e Bispo et al.<sup>20</sup> também concluíram que as diferentes concentrações de epinefrina associadas a lidocaína e articaína não alteraram os parâmetros cardiovasculares dos voluntários.

De maneira semelhante aos resultados apresentados na literatura, o presente estudo mostrou que o uso de vasoconstritor nas concentrações de 1:100.000 ou 1:200.000 não alterou os parâmetros cardiovasculares e a saturação de oxigênio. Dessa forma, menor concentração (1:200.000) testada no presente trabalho pode ser uma alternativa ainda mais segura aos pacientes com comprometimentos sistêmicos, tais como os idosos, apresentando maior margem de segurança para esses pacientes. Entretanto, novos estudos clínicos devem ser realizados para esta comprovação.

Apesar de a epinefrina exercer menor interferência na pressão arterial por ação nos receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos<sup>3</sup> que os outros vasoconstritores adrenérgicos, a dose máxima recomendada para pacientes cardiopatas compensados é de apenas 0,04mg/sessão, ou seja, 2 tubetes anestésicos contendo epinefrina a 1:100.000<sup>21</sup>.

Adicionalmente, a literatura demonstra que é possível utilizar 2 tubetes de lidocaína com epinefrina 1:100.000 com boa eficácia anestésica ou ainda utilizar o dobro de tubetes com a mesma segurança clínica com a lidocaína associada a epinefrina 1:200.000. Quando há a necessidade de se usar volumes maiores de anestésicos locais, é também aconselhável utilizar a menor concentração de epinefrina (1:200.000)<sup>7,22</sup>.

Hersh et al.<sup>23</sup> compararam os parâmetros cardiovasculares de voluntários submetidos a anestesia infiltrativa em região de canino superior direito com altas doses de articaína a 4% associada a epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000. De maneira semelhante ao presente estudo, as formulações de articaína com epinefrina 1:200.000 e 1:100.000 apresentaram eficácia anestésica semelhante. Entretanto, os pesquisadores observaram um aumento da pressão sistólica e da frequência cardíaca durante a anestesia com epinefrina 1:100.000, concluindo que concentrações menores de vasoconstritor são mais seguras para pacientes que apresentem alterações sistêmicas.

De maneira semelhante aos resultados apresentados no presente estudo, Elad et al.<sup>24</sup> demonstraram que a articaína associada a epinefrina 1:200.00 e lidocaína associada a epinefrina 1:100.000 apresentaram a mesma eficácia clínica e não interferiram nos parâmetros cardiovasculares como pressão sistólica, pressão diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Cassidy et al.<sup>25</sup> recomendaram o uso da lidocaína a 2% associada a epinefrina 1:200.000 devido à menor possibilidade de alterações cardiovasculares quando comparada ao risco potencial com a concentração de 1:100.000 em certos pacientes com comprometimento sistêmico. Embora o presente estudo não tenha envolvido a avaliação de procedimentos cirúrgicos para avaliar a eficácia anestésica em voluntários, é importante ressaltar a influência dessa diferença de concentração de vasoconstritor em parâmetros clínicos como a hemostasia. Um estudo de Moore et al.<sup>26</sup> mostrou que em pacientes submetidos a cirurgia periodontal, ambas as concentrações de epinefrina proporcionaram controle de dor adequado, entretanto, os autores enfatizam que a maior concentração de epinefrina (1:100.000) favorece a melhor visualização do campo cirúrgico, assim como menor sangramento, devendo essa associação ser indicada em pacientes que toleram a maior concentração do vasoconstritor. Dessa forma, espera-se que o presente estudo possa contribuir para a comprovação científica da eficácia da associação de lidocaína a 2% com epinefrina a 1:200.000. Entretanto, considerando a importância do tema e o tamanho da amostra avaliada, é imprescindível a realização de novos estudos clínicos para que seja cada vez mais evidenciado o uso da epinefrina em menor concentração na Odontologia.

## CONCLUSÃO

Considerando o volume anestésico utilizado, os resultados do presente estudo mostraram que a redução da concentração da epinefrina na solução de lidocaína não afetou a sua eficácia clínica e demonstrou segurança clínica nos parâmetros cardiovasculares avaliados.

## REFERÊNCIAS

1. Brkovic BM, Savic M, Andric M, Jurisic M, Todorovic L. Intra-septal vs. periodontal ligament anaesthesia for maxillary tooth extraction: quality of local anaesthesia and haemodynamic response. *Clin Oral Investig*. 2010;14(6):675-81.
2. de Moraes HH, de Santana Santos T, de Costa Araújo FA, de Freitas Xavier RL, Vajgel A, de Holanda Vasconcelos RJ. Hemodynamic changes comparing 2% lidocaine and 4% articaine with epinephrine 1:100,000 in lower third molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2012;23(4):1204-11.
3. Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(4):401-8.
4. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(9):546-51.
5. Vieira CL, Caramelli B. Como deve ser realizada a anestesia para tratamento odontológico em pacientes com doença cardíaca? *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):230.
6. Laragnoit AB, Neves RS, Neves IL, Vieira JE. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). *Clinics*. 2009;64(3):177-82.
7. de Moraes HH, de Santana Santos T, Araújo FA, Vajgel A, de Holanda Vasconcelos RJ. Hemodynamic changes comparing lidocaine HCl with epinephrine and articaine HCl with epinephrine. *J Craniofac Surg*. 2012;23(6):1703-8.
8. Neves RS, Neves IL, Giorgi DM, Grupi CJ, César LA, Hueb W, et al. Effects of epinephrine in local dental anesthesia in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):545-51.
9. Conrado VC, de Andrade J, de Angelis GA, de Andrade AC, Timerman L, Andrade MM, et al. Cardiovascular effects of local anesthesia with vasoconstrictor during dental extraction in coronary patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):507-13.
10. Kanaa MD, Meechan JG, Corbett IP, Whitworth JM. Speed of injection influences efficacy of inferior alveolar nerve blocks: a double-blind randomized controlled trial in volunteers. *J Endod*. 2006;32(10):919-23.
11. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-404.
12. Noboa MM, Ramacciato JC, Teixeira RG, Vicentini CB, Groppo FC, Motta RH. Evaluation of effect soft wo dexamethasone formulations in impacted third molar surgeries. *Rev Dor*. 2014;(15)3:163-8.
13. Certosimo AJ, Archer RD. A clinical evaluation of the electric pulp tester as an indicator of local anesthesia. *Oper Dent*. 1996;21(1):25-30.
14. Sreekumar K, Bhargava D. Comparison of onset and duration of action of soft tissue and pulp al anesthesia with three volumes of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine in maxillary infiltration anesthesia. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(4):195-9.
15. Dreven LJ, Reader A, Beck M, Meyers WJ, Weaver J. An evaluation of an electric pulp tester as a measure of analgesia in human vital teeth. *J Endod*. 1987;13(5):233-8.
16. Lemmer B, Wiemers R. Circadian changes in stimulus threshold and in the effect of a local anesthetic drug in human teeth: studies with an electronic pulp tester. *Chronobiol Int*. 1998;6(2):157-62.
17. Raab WH, Reithmayer K, Müller HF. A procedure for testing local anesthetics. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1990;45(10):629-32.
18. Mc Daniel KE, Rowe NH, Charbeneau GT. Tissue response to an electric pulp tester. *J Prosthet Dent*. 1973;29(1):84-7.
19. Cáceres MT, Ludovice AC, Brito FS, Darrioux FC, Neves RS, Scanavacca MI, et al. Effect of local anesthetics with and without vasoconstrictor agent in patients with ventricular arrhythmias. *Arq Bras Cardiol*. 2008;1(3):128-33,142-7.
20. Bispo CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Borsatti MA, da Silva JC Jr, et al. Cardiovascular responses to different stages of restorative dental treatment unaffected by local anaesthetic type. *Aust Dent J*. 2011;56(3):312-6.
21. Budenz AW. Local anesthetics and medically complex patients. *J Calif Dent Assoc*. 2000;28(8):611-9.
22. McEntire M, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine versus 4% articaine with 1:200,000 epinephrine as a primary buccal infiltration in the mandibular first molar. *J Endod*. 2011;37(4):450-4.
23. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C, et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(11):1562-71.
24. Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(6):725-30.
25. Cassidy JP, Phero JC, Grau WH. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. *Anesth Prog*. 1986;33(6):289-97.
26. Moore PA, Doll B, Delie RA, Hersh EV, Korostoff J, Johnson S, et al. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine with 1:200,000 epinephrine and 4% articaine HCl with 1:100,000 epinephrine when administered intraorally for periodontal surgery. *J Periodontol*. 2007;78(2):247-53.