



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de odontologia de Piracicaba



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluna: Daniela Belisario Baroni

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Ano de Conclusão do Curso: 2007

TCC 339

Assinatura do orientador

Daniela Belisario Baroni

**EFEITO DA ARTICAÍNA SOBRE A PORÇÃO ANTERIOR DO NERVO MENTAL.
ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS.**

Monografia apresentada ao Curso de
Odontologia da Faculdade de Odontologia de
Piracicaba – UNICAMP, para obtenção do
Diploma de Cirurgião Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo



Piracicaba

2007

idade FOP/UNICAMP
Chamada.....
B268e
.....
Ex.....
ato BCL

1. 781559

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

B268e	Baroni, Daniela Belisario. Efeito da articaína sobre a porção anterior do nervo mental. estudo histológico em ratos. / Daniela Belisario Baroni. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2007. 27f. : il. Orientador: Francisco Carlos Groppo. Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Toxicidade. 2. Anestésicos. 3. Nervos. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título. (mg/fop)
-------	---

Dedico este trabalho aos meus pais, José Roberto e Vera Lúcia Baroni, que me acompanharam nesta trajetória, dando-me o apoio e a confiança de que precisava.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que guia todos os meus passos colocando-me em condições de aprender sempre, através do exemplo de tantas pessoas maravilhosas que coloca em meu caminho.

Ao Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, pela destreza e habilidade com que orientou nosso trabalho.

Às alunas de pós-graduação, Michelle Franz Montan, Karina Cogo e Cristiane de Cássia, pela ajuda que me deram nas etapas mais difíceis deste trabalho.

Ao meu namorado, Octaviano Murakami, por toda a força que me deu ao longo desta trajetória.

SUMÁRIO

Lista de ilustrações.	5
Lista de palavras e abreviaturas em latim.	6
RESUMO.	7
SUMARY.	8
INTRODUÇÃO.	9
OBJETIVOS.	12
MATERIAL E MÉTODOS.	12
RESULTADOS.	16
DISCUSSÃO.	20
CONCLUSÃO.	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	23
ANEXO.	27

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	p.
Figura 1. Representação esquemática da distribuição da inervação da mandíbula de ratos adultos.	12
Figura 2. Exemplos da classificação qualitativa utilizada (aumento de 100 vezes).	15
Figura 3. Exemplos da classificação qualitativa utilizada (aumento de 400 vezes).	16
Figura 4. Distribuição dos escores (medianas) entre os grupos de estudo e controles.	17
Figura 5. Lâminas representativas dos animais do grupo 1 (articaína) – lado tratado (100 e 400x de aumento).	17
Figura 6. Lâminas representativas dos animais do grupo 1 (articaína) – lado controle (100 e 400x de aumento).	18
Figura 7. Lâminas representativas dos animais do grupo 2 (lidocaína) – lado tratado (100 e 400x de aumento).	18
Figura 8. Lâminas representativas dos animais do grupo 2 (lidocaína) – lado controle (100 e 400x de aumento).	19
Figura 9. Lâminas representativas dos animais do grupo 3 (epinefrina) – lado tratado (100 e 400x de aumento).	19
Figura 10. Lâminas representativas dos animais do grupo 3 (epinefrina) – lado controle (100 e 400x de aumento).	20

LISTA DE PALAVRAS E ABREVIATURAS EM LATIM

AL = anestésico local.

et.al. = e outros (abreviatura de "et alii").

HE = hematoxilina e eosina.

M1 = 1º molar inferior.

M2 = 2º molar inferior.

M3 = 3º molar inferior.

NAI = nervo alveolar inferior.

RESUMO

A articaína é um anestésico local que foi introduzido na clínica odontológica Brasileira em 1999. Um aumento dos casos de parestesia tem sido verificado em países que utilizam o fármaco em larga escala. A alta concentração do sal anestésico (4%) tem sido apontada como responsável pela sua toxicidade, entretanto, não existem dados suficientes que confirmem esta relação. Em vista disso, o objetivo deste estudo foi comparar a atividade sobre o tecido nervoso da articaína e da lidocaína a 2%. Os fármacos foram administrados (100 µL) na região anterior do nervo mental de 24 ratos, divididos em 3 grupos: G1 - articaína a 4% com epinefrina 1:100.000; G2 - lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 e G3 – solução de epinefrina a 1:100.000. Tais soluções foram injetadas no lado direito e o contra-lateral foi utilizado como controle (100 µL de NaCl a 0,9%). Previamente às injeções, os animais foram anestesiados com injeção de tiopental (40mg/kg) e, após 24 horas, foram mortos e tiveram suas mandíbulas removidas e submetidas a técnicas histológicas de rotina. A análise histopatológica por microscopia óptica (aumentos de 100 e 400x) da porção anterior do nervo mental foi comparada entre os grupos. Os resultados revelaram infiltrado inflamatório (polimorfonucleares) ao redor do perineuro que se mostrou, na mediana, intenso no G3, moderado no G1 e leve nos grupos G2 e controle. Não houve diferenças histológicas (sob coloração com HE) considerando o endoneuro ou perineuro de cada grupo. Concluiu-se que as soluções empregadas não afetaram a estrutura nervosa, apesar da reação inflamatória observada.

SUMARY

Articaine is a local anaesthetic that was introduced in Brazilian dental clinic in 1999. A raise of paresthesia's incidence has been verified in countries that use this drug in wide scale. The high concentration of this local anaesthetic (4%) has been pointed as the responsible for the toxicity; however, there aren't enough data that confirm this relation. Due to it, the aim of this study was to compare the activity of articaine and lidocaine on nervous tissue. The drugs had been managed in the mental nerve anterior portion of 24 rats, divided in 3 groups: G1 - articaine 4% with epinephrine 1:100.000; G2 - lidocaine 2% with epinephrine 1:100.000 and G3 - solution of epinephrine 1:100.000. These solutions had been injected in the right side and the left side was used as control (NaCl 0.9%). Previously to the injections, the animals had been anaesthezied with tiopental injection (40mg/kg) and, after 24 hours, had been killed and had their jaws removed and submitted to routine histological techniques. The histopathological analysis by optical microscope - increases of 100 and 400x- of the mental nerve anterior portion was compared among the groups. The results had disclosed inflammatory infiltrated around the mental nerve, classified as intense in G3, moderate in G1 and light in groups G2 and Control. It did not have histological differences (under coloration with EH) considering the mental nerve of each group. The employed solutions had not affected the nervous structure, despite the inflammatory reaction observed. A possible cause of the greater inflammatory infiltrated in G3 could be the intense blood vessel constriction caused by the injection of epinephrine not provided of anaesthetic salt.

INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais (AL) são fármacos que, quando em contato com fibras nervosas, interrompem todas as modalidades de condução nervosa. Estas substâncias têm ampla aplicação na clínica médica e odontológica, promovendo anestesia local com suficiente intensidade, sendo que reversibilidade de efeito é sua principal característica. O sítio de ação dos AL é a membrana celular, onde interrompem o processo de excitação-condução por se ligarem a sítios específicos dos canais de sódio voltagem-dependentes, impedindo o influxo do referido íon, a despolarização celular e a conseqüente geração de um potencial de ação (Neidle & Yagiela, 1998).

Os ALs são divididos em dois grupos, de acordo com suas estruturas químicas: o grupo do tipo amida e o grupo do tipo éster, o qual não encontra atualmente representante no comércio brasileiro. A principal diferença estrutural entre ésteres e amidas é a ligação existente entre a extremidade aminoterminal e o radical aromático. A maior parte dos anestésicos locais em uso no mundo todo, no momento, é do tipo amida, incluindo lidocaína, prilocaína, articaína, procainamida, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína e ropivacaína (Neidle & Yagiela, 1998). Na clínica odontológica brasileira, os anestésicos comumente utilizados são a lidocaína, a prilocaína, a articaína, a mepivacaína, e a bupivacaína.

A lidocaína é a amida anestésica-local mais antiga e mais freqüentemente utilizada, quase sempre na concentração de 2%, pela sua versatilidade e características favoráveis: início de ação rápido, duração intermediária e potência adequada. Também possui atividades antiarrítmica, antiepiléptica e analgésica.

A articaína foi sintetizada em 1974 por Muschawech e Rippel, sendo introduzida na Suíça e na Alemanha no final dos anos 70 (Oertel *et al.*, 1997; Daublander *et al.*, 1997). No entanto, só no ano de 1999 começou a ser comercializada no Brasil, através da importação. Até 1984, seu nome genérico era carticaína e, desde então, vem sendo denominada articaína. Este anestésico é um sal do tipo amida que é combinado a um éster, o que lhe confere características peculiares, como uma melhor difusão em tecidos moles e uma baixa toxicidade. A presença de um grupo éster adicional também permite a hidrólise pelas colinesterases plasmáticas. Esta biotransformação na corrente sangüínea possibilita a conversão da articaína em ácido articaínico (metabólito inativo), fenômeno que justifica a sua baixa toxicidade sistêmica (Oertel *et al.*, 1997).

A articaína possui uma boa eficiência: rapidez de ação anestésica profunda, duração total adequada e possibilidade de produzir anestesia com pequenos volumes. A igualdade da eficácia analgésica associada à baixa toxicidade sistêmica permite o uso deste fármaco em concentrações mais altas (4%) do que outros anestésicos do tipo amida (Haas & Lennon *et al.*, 1990).

Um estudo prévio apontou que a articaína e a prilocaína foram significativamente associadas com parestesia (Haas & Lennon, 1995). O mesmo estudo não encontrou nenhum caso que pudesse ser atribuído à lidocaína. A principal característica comum entre ambas – articaína e prilocaína, é que são os únicos anestésicos locais injetáveis, usados em Odontologia, com concentração de 4%. A neurotoxicidade dos anestésicos locais tem sido sugerida como um fator causador hipotético da parestesia pós-injeção. Haveria, conseqüentemente, diferenças na incidência de parestesia baseadas na droga empregada (Haas &

Lennon, 1995). Outros estudos têm observado resultados similares (Yagiela, 2004; Haas, 2002; Ruetsch *et al.*, 2001; Pitkanen *et al.*, 1999; Leuschner & Leblanc, 1999; Simon *et al.*, 1998).

A denteição dos roedores se tornou um modelo importante para investigações das interações entre anestésicos locais, neurônios periféricos e seus respectivos tecidos-alvo. A injúria experimental em nervos faciais, através da injeção de anestésicos locais, tem sido bastante utilizada para tais estudos.

De maneira similar ao do homem, o suprimento nervoso da polpa e do periodonto do 1º molar inferior em ratos é feito pelo nervo alveolar inferior (NAI) por via de um ou mais diminutos ramos, designados molares anteriores, que emergem do tronco principal do NAI, nas proximidades do forame mandibular. Já o 2º molar inferior dos animais tem uma inervação dual. A porção mesial recebe um ou mais pequenos ramos do NAI que cursam juntamente com os ramos do 1º molar inferior. A porção distal é suprida por um ramo molar posterior do nervo lingual. O 3º molar inferior é innervado unicamente pelo ramo molar posterior e não há nenhuma inervação por ramos do NAI. Aproximadamente 2mm à frente do forame mandibular, ao nível correspondente ao final apical da raiz do incisivo, o tronco principal do NAI se divide em dois grandes ramos. O grande ramo dorsal (nervo mental) cursa adiante, sem ramificações, através da extensão do canal mandibular, para sair via forame mental, anteriormente ao 1º molar inferior (Figura 1). O ramo ventral, designado nervo incisivo em função de ter como único alvo o incisivo, cursa adiante, abaixo e medialmente ao nervo mental (Naftel *et al.*, 1999).

Como relatos de parestesia na clínica odontológica têm aumentado de modo significativo concomitantemente à introdução de mais anestésicos locais no

mercado, o objetivo deste estudo será avaliar o efeito de dois anestésicos locais sobre a estrutura da porção anterior do nervo mental, em ratos.

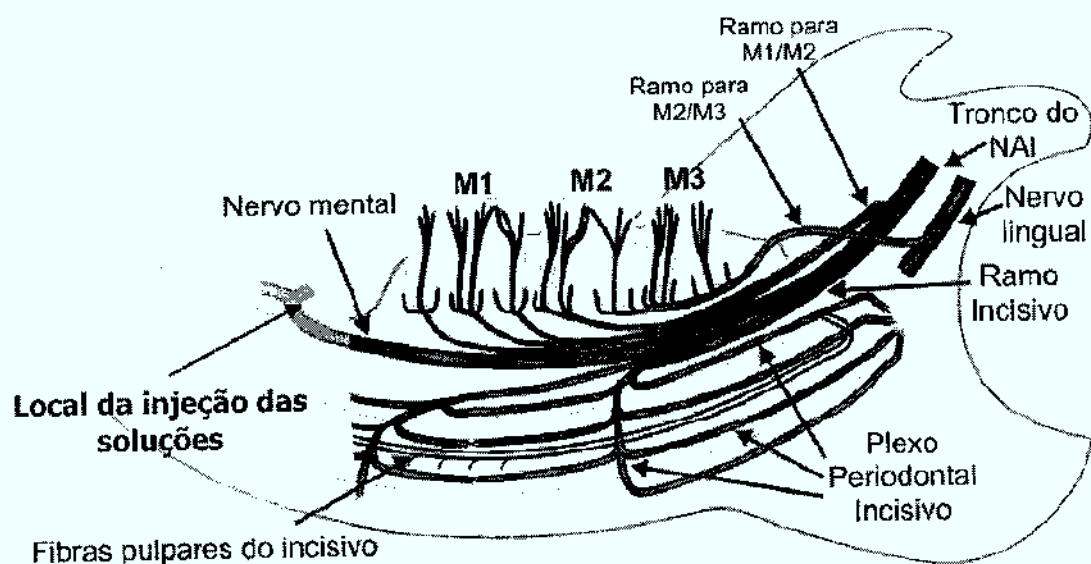


Figura 1. Representação esquemática da distribuição da inervação da mandíbula de ratos adultos (adaptado de Naftel *et al.*, 1999).

OBJETIVOS:

Deficiências neurológicas seguidas da administração de anestésicos locais na clínica odontológica têm sido relatadas com frequência. Por conseguinte, o objetivo do presente estudo é comparar a neurotoxicidade da articaína com a da lidocaína sobre as fibras nervosas do nervo mental, em ratos.

MATERIAL e MÉTODOS

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética na Experimentação Animal (CEEAA) do Instituto de Biologia/UNICAMP, obtendo aprovação (**protocolo 830-1, ANEXO 1**).

Soluções

- Solução de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine – DFL);
- Solução de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (Alphacaine – DFL);
- Solução de epinefrina 1:100.000 feita a partir de epinefrina 1:1.000;
- Solução salina (cloreto de sódio 0,9%) estéril;
- Microseringa Hamilton modelo 750T, 500µl;
- Lâminas de bisturi nº 15;
- Tubos tipo eppendorf;
- Micropipeta com volume variável.

Animais

Foram utilizados 24 ratos (*Rattus norvegicus*, Wistar, SPF****) machos adultos, com 6 a 10 semanas de vida, com pelo menos 250g de peso. Os animais foram divididos em três grupos de 8 animais cada. Este número é maior ou igual a de outros estudos que utilizaram anestésicos locais em ratos (Baliki *et al.*, 2003; Arreto *et al.*, 2002; Leiker *et al.*, 1995; Rifai *et al.*, 2004).

Procedimento anestésico

No dia do experimento os ratos foram divididos em 3 grupos distintos:

- 1) Solução de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine – DFL);
- 2) Solução de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (Alphacaine – DFL);
- 3) Solução de epinefrina 1:100.000 feita a partir de epinefrina 1:1.000.

Os animais foram anestesiados com tiopental na dose de 30 a 40mg/kg e, em seguida, foram feitas infiltrações com 100 µL de cada solução, de acordo com o grupo, no lado direito de cada animal, na mucosa alveolar próximo à mesial do 1º. Molar inferior. Na mesma região do lado contra-lateral foi infiltrado um volume igual de solução salina (NaCl a 0,9%).

O volume de solução anestésica empregado equivale à injeção de quatro tubetes em um adulto de 70kg. A injeção foi realizada com uso de agulha hipodérmica de 30G, adaptada à micro-seringa com capacidade de volume de 500µL. Após 24 horas do procedimento, os animais foram mortos por asfixia em CO₂ em câmara fechada. As mandíbulas foram imediatamente removidas e seccionadas em hemi-mandíbulas do lado esquerdo (controle) e hemi-mandíbulas do lado direito (teste), identificadas segundo o grupo e acondicionadas em solução de formaldeído a 10% tamponado com fosfato de sódio a 0,1M (pH 7,2–7,4) em temperatura ambiente durante 3 dias. Decorrido este período, as mesmas foram submetidas a uma solução de EDTA a 4% e 4,4g/L de NaOH (Warshawsky & Moore, 1967) em temperatura ambiente, com trocas diárias do agente quelante. Este processo durou cerca de 45 dias, até que se verificou completa descalcificação. Após a descalcificação, as peças foram lavadas em água corrente e acondicionadas em álcool 50%, para a preservação de sua integridade. Seqüencialmente, as peças foram submetidas a um processo de desidratação através da troca do álcool 50% por 70%, e, posteriormente, por álcool absoluto. Decorrido o tempo necessário à desidratação, as peças foram embebidas em xilol até sua completa diafanização, e, em seguida, incluídas em parafina. Foram

obtidos cortes de 5µm no sentido transversal em micrótomo eletrônico, os quais serão submetidos à fixação em lâminas e coloração por hematoxilina e eosina.

Os cortes foram analisados em microscópio óptico com 100 e 400 vezes de aumento e fotografias foram obtidas de cada animal em cada grupo em pelo menos três profundidades. As imagens foram analisadas através de software Image Tool 3.0 for Windows e descritas em termos qualitativos.

Para a classificação quanto ao infiltrado inflamatório, foram consideradas 5 diferentes intensidades de infiltrado: 0 – ausente; 1 – muito leve; 2 – leve; 3 – moderada e; 4 – intenso. As Figuras 2 e 3 mostram exemplos da classificação em aumentos de 100 e 400 vezes, respectivamente.

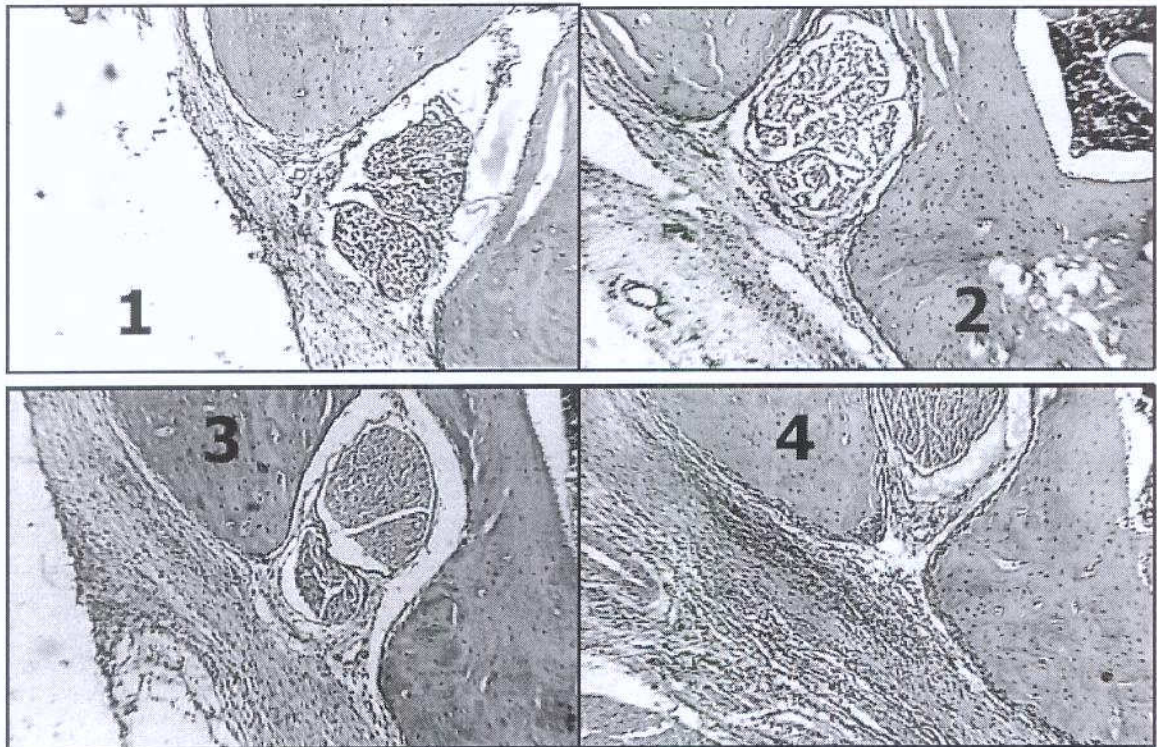


Figura 2. Exemplos da classificação qualitativa utilizada (aumento de 100 vezes).

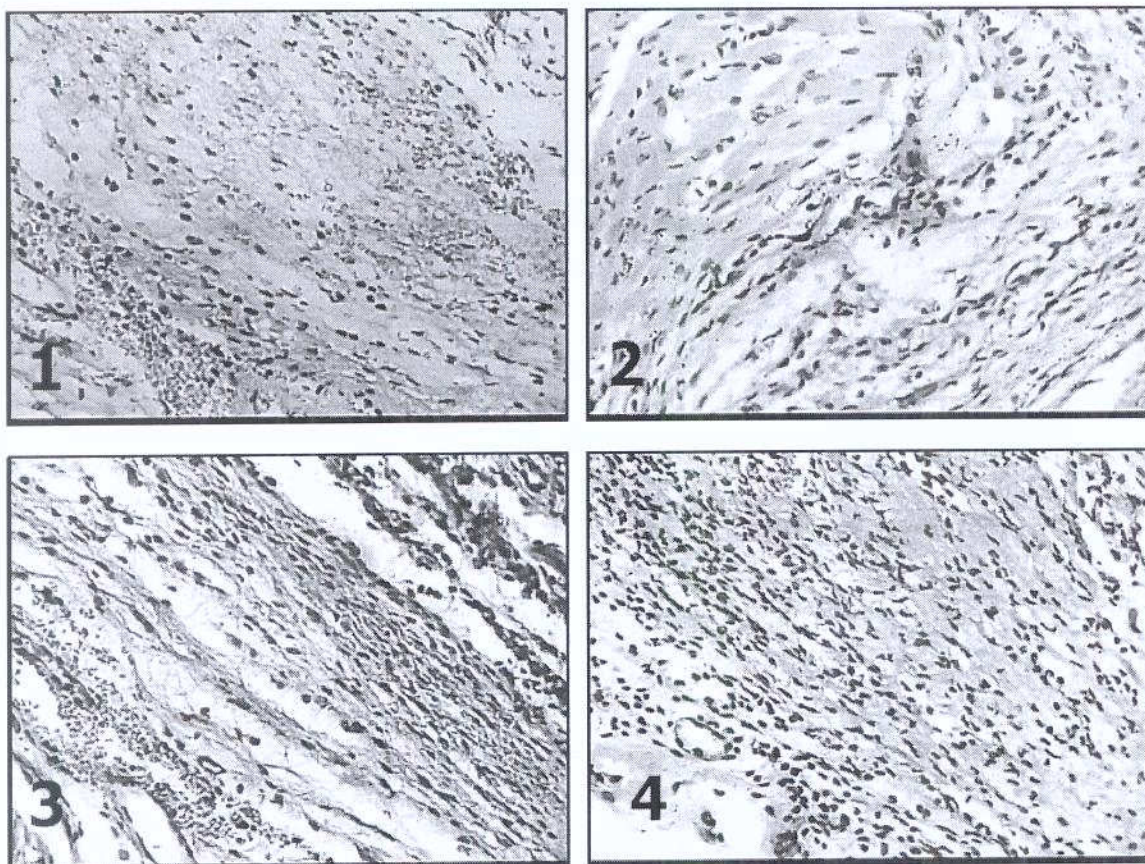


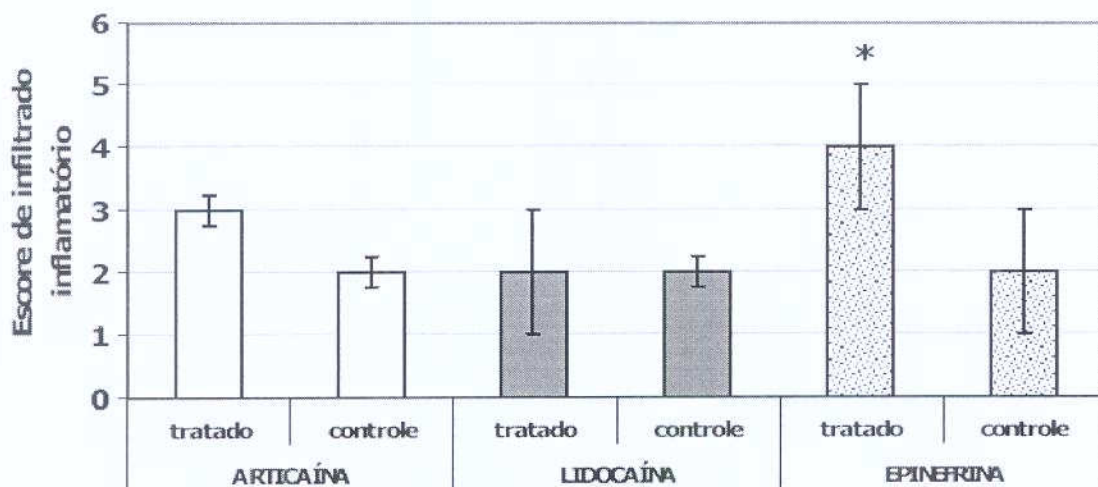
Figura 3. Exemplos da classificação qualitativa utilizada (aumento de 400 vezes).

Análise Estatística

Os escores obtidos considerando os grupos e seus controles foram comparados utilizando-se o teste Kruskal-Wallis e teste de Dunn para comparação entre os grupos, com 5% de nível de significância.

RESULTADOS

A Figura 4 mostra as medianas obtidas junto aos grupos em estudo e seus controles. As barras de erro representam o desvio interquartilico.



* - Diferenças estatisticamente significantes ($p < 0.05$) com relação aos demais grupos.

Figura 4. Distribuição dos escores (medianas) entre os grupos de estudo e controles. As barras de erro representam o desvio interquartilício.

As Figuras 5, 6, 7, 8, 9 e 10 são representativas das lâminas histológicas obtidas com os grupos 1 (articaína), 2 (lidocaína) e 3 (epinefrina), do lado tratado e controle, respectivamente.

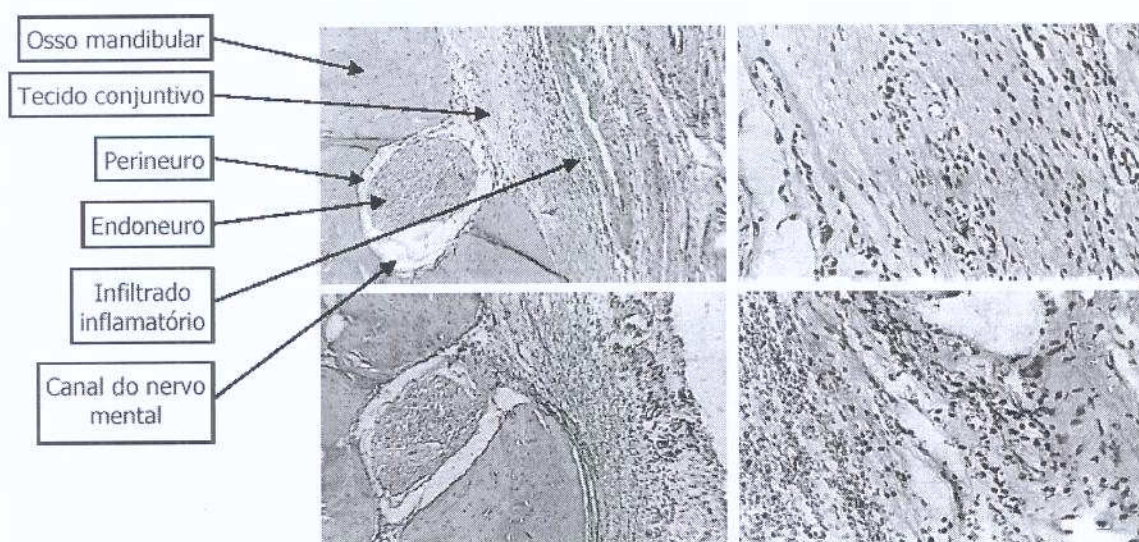


Figura 5. Lâminas representativas dos animais do grupo 1 (articaína) – lado tratado (100 e 400x de aumento).

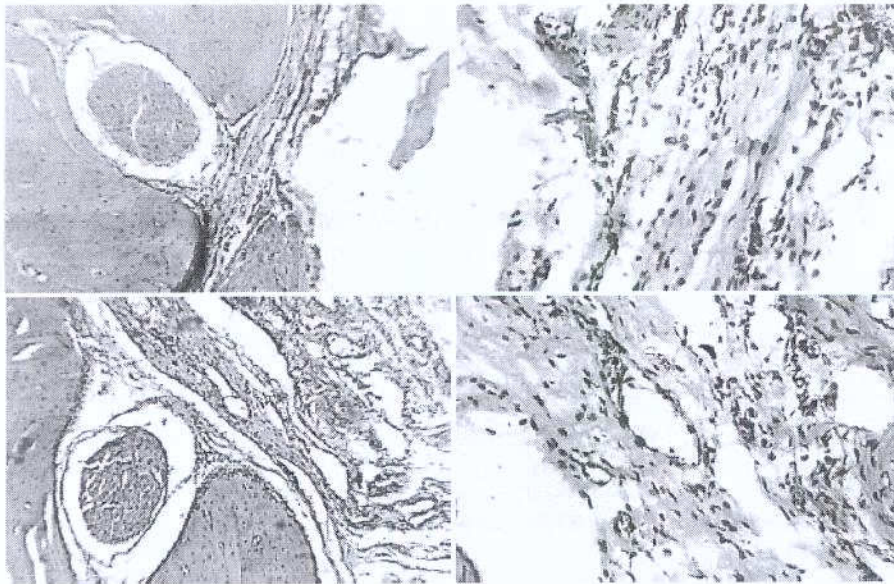


Figura 6. Lâminas representativas dos animais do grupo 1 (articaína) – lado controle (100 e 400x de aumento).

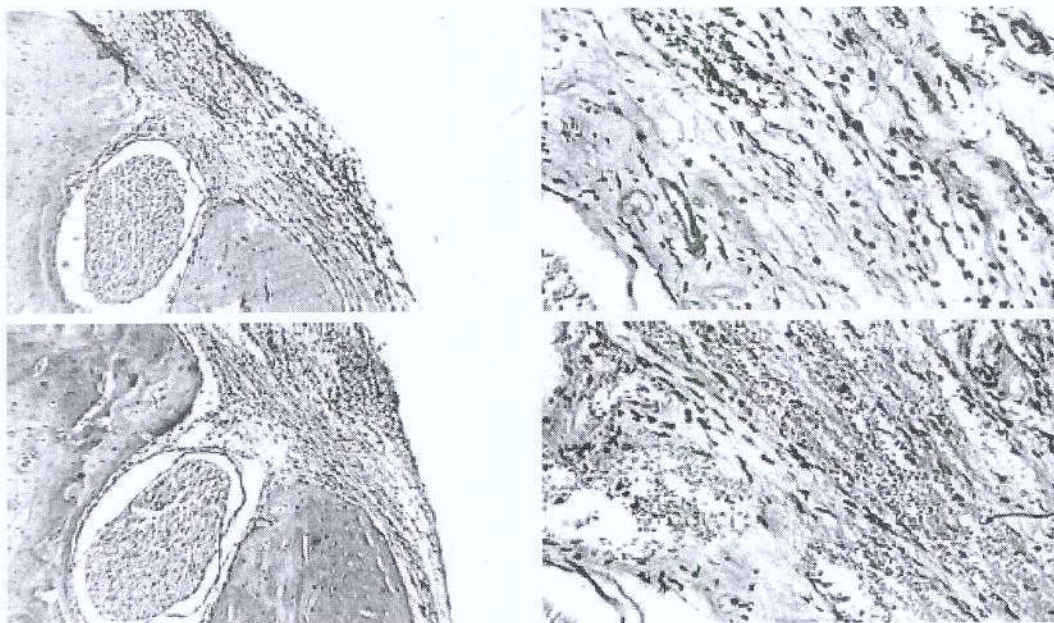


Figura 7. Lâminas representativas dos animais do grupo 2 (lidocaína) – lado tratado (100 e 400x de aumento).

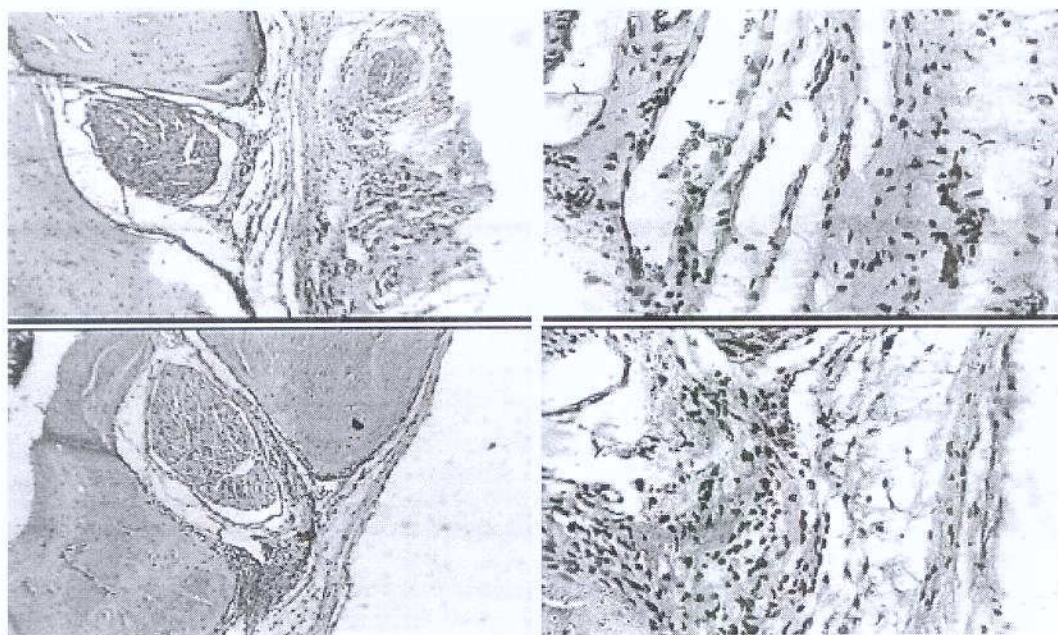


Figura 8. Lâminas representativas dos animais do grupo 2 (lidocaína) – lado controle (100 e 400x de aumento).

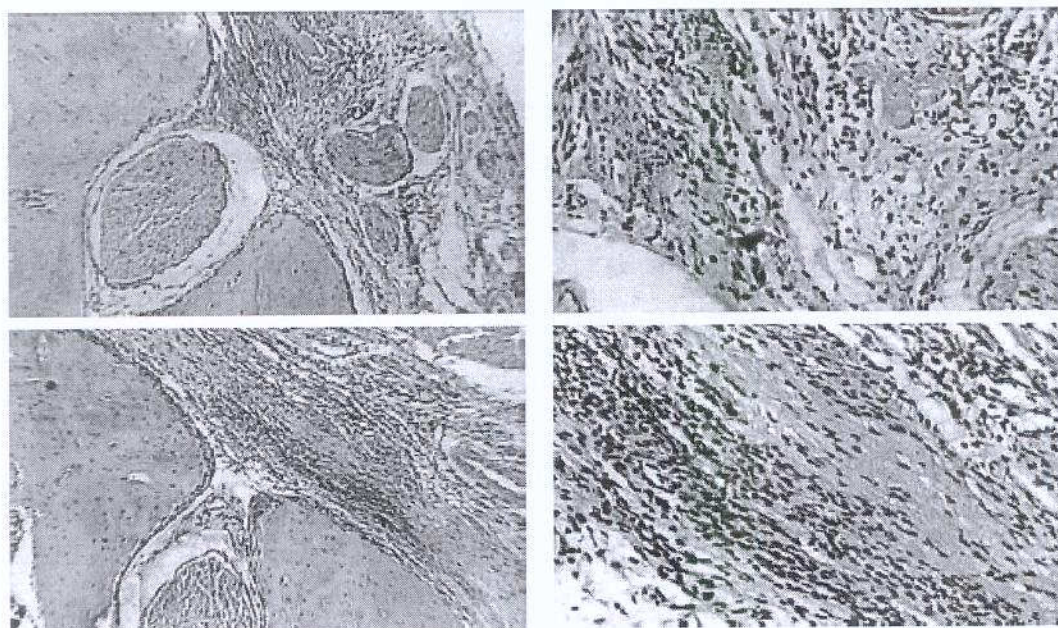


Figura 9. Lâminas representativas dos animais do grupo 3 (epinefrina) – lado tratado (100 e 400x de aumento).

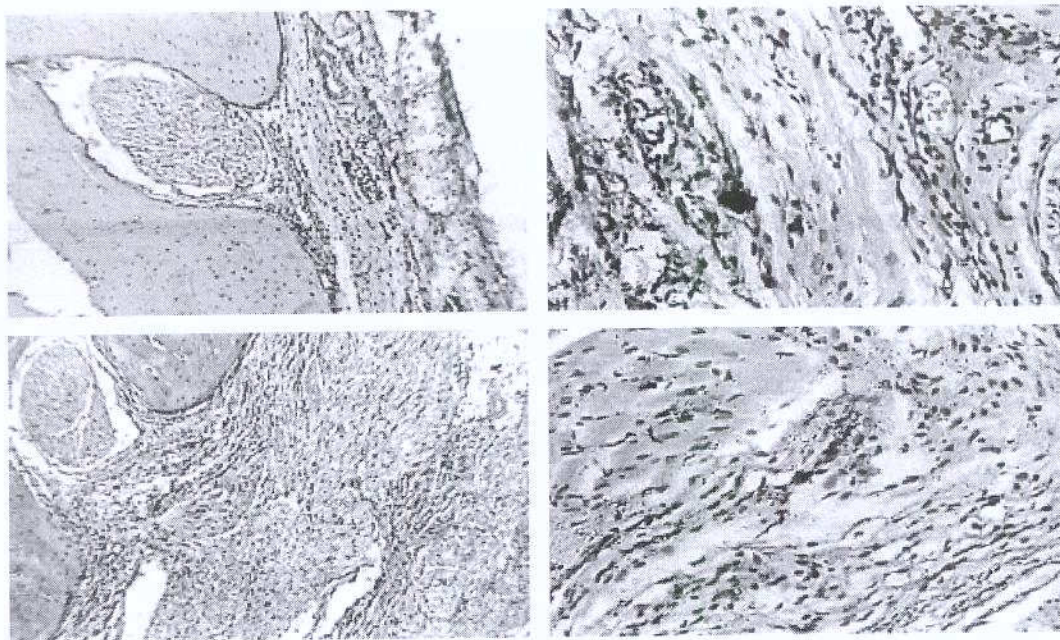


Figura 10. Lâminas representativas dos animais do grupo 3 (epinefrina) – lado controle (100 e 400x de aumento).

DISCUSSÃO

O estudo de Haas & Lennon (1995) mostrou que a articaína e a prilocaína estavam significativamente associadas com parestesia, particularmente do nervo alveolar inferior e lingual. No mesmo estudo, não foram apontados casos que pudessem ser atribuídos à lidocaína. A principal característica comum entre a articaína e a prilocaína apontadas é que estas seriam os únicos anestésicos locais injetáveis, usados em Odontologia, com concentração de 4% (no Brasil, não existe formulação de prilocaína a 4%). Assim, sugeriu-se que uma neurotoxicidade intrínseca destes anestésicos locais teria sido um fator causador hipotético da parestesia pós-injeção (Haas & Lennon, 1995). Haveria, conseqüentemente, diferenças na incidência de parestesia baseadas na droga empregada. Outros

estudos têm observado resultados similares (Yagiela, 2004; Haas, 2002; Ruetsch et al., 2001; Pitkanen et al., 1999; Leuschner & Leblanc, 1999; Simon et al. 1998).

De fato, existem alguns relatos recentes de efeitos indesejáveis relacionados ao uso da articaína em Odontologia (Magliocca et al., 2006; Finsterer et al., 2005; El-Qutob et al., 2005), entretanto, nenhum deles verificou distúrbios em grandes populações, sendo a maior parte relatos de casos isolados, algumas vezes severos o bastante para inviabilizar ou descontinuar o uso da articaína. O estudo de Leuschner & Leblanc (1999) que avaliou a toxicidade de doses repetidas, a toxicidade sobre o sistema reprodutivo, o potencial mutagênico e a tolerância local da articaína, não mostrou mudanças patológicas sistêmicas, mesmo em doses consideradas tóxicas. Doses maiores que dez vezes a dose máxima recomendada para seres humanos não causaram nenhuma evidência de dano sobre o feto ou sobre a reprodução de animais. A tolerância local à droga mostrou-se entre boa e muito boa.

De maneira similar, o presente estudo não mostrou quaisquer evidências de aumento do infiltrado inflamatório significativo após 24 horas da administração da articaína, o qual poderia ser responsabilizado por eventuais danos na estrutura nervosa. A análise da estrutura nervosa, sob microscopia óptica e coloração de HE, também não mostrou quaisquer diferenças entre o lado que recebeu o fármaco e o lado que recebeu apenas solução salina. Estes resultados corroboram com os achados de Ribeiro et al. (2003) que observaram em estudo comparativo entre lidocaína, bupivacaína, articaína e mepivacaína sobre o tecido subcutâneo de ratos, que a articaína não produziu um infiltrado inflamatório significativo neste modelo. Além disso, os autores concluíram que a concentração das drogas não

influenciaram a intensidade da inflamação, fato também observado no presente estudo.

O trabalho de Ribeiro et al. (2003) também mostrou que a lidocaína foi o anestésico que menos induziu o infiltrado inflamatório, embora este tenha sido ligeiramente superior ao provocado pela solução fisiológica de NaCl a 0,9%. Estes achados são muito similares aos encontrados no presente estudo, uma vez que a lidocaína produziu os menores escores de inflamação, que foram muito similares àqueles observados no grupo controle (NaCl a 0,9%).

Curiosamente, neste estudo o maior infiltrado inflamatório foi observado após a administração da epinefrina, fato não demonstrado previamente na literatura. Este achado poderia ser atribuído a alguma contaminação da solução utilizada, entretanto, a solução controle que serviu de base para a solução de epinefrina 1:100.000 utilizada no estudo não induziu infiltrado significativo. Uma possível explicação para um maior infiltrado inflamatório neste grupo seria a maior intensidade da vasoconstrição ocasionada pela injeção de epinefrina ocorrida devido à ausência do sal anestésico. É notória a capacidade de vasodilatação de todas as amidas anestésicas locais utilizadas em Odontologia, sendo que os vasoconstritores são usualmente acrescentados às formulações para compensar este efeito (Malamed, 1997). Assim, a vasoconstrição intensa induzida no local, sem a devida compensação pelo anestésico local, poderia ser responsável pelo ocorrido. Mesmo esta maior concentração de infiltrado inflamatório, a qual foi considerada "severa" na maior parte dos animais, não pareceu afetar a estrutura nervosa. Notoriamente, foi mais comum encontrar maior presença de sangue no tecido conjuntivo onde foi realizada a injeção de epinefrina. Este efeito é

conhecido como vasodilatação rebote, ou hemorragia rebote, e ocorre quando o tecido permanece em muito tempo sobre hipóxia.

CONCLUSÃO

Pudemos concluir que não houve interferência dos anestésicos locais estudados quanto ao nível de infiltrado inflamatório no local da injeção e também não houve alteração da estrutura nervosa.

Novos estudos, utilizando métodos mais avançados para estudar o efeito da articaína sobre a estrutura nervosa, poderão ajudar a entender o exato mecanismo pelo qual a mesma está mais fortemente associada à parestesia e toxicidade neural. Aparentemente, o infiltrado inflamatório, como mostrado pelo presente estudo, não faz parte do problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Arreto CD, Robert C, Limoge A, Gaudy JF. Use of the jaw opening reflex for assessing the effects of local anaesthetics in freely moving rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2002 Jul-Aug; 48(1): 45-51.

Baliki M, Al-Amin HA, Atweh SF, Jaber M, Hawwa N, Jabbur SJ, Apkarian AV, Saade NE. Attenuation of neuropathic manifestations by local block of the activities of the ventrolateral orbito-frontal area in the rat. *Neuroscience*. 2003;120(4):1093-104.

Daublander M, Muller R, Lipp MD. The incidence of complications associated with local anaesthesia in dentistry. **Anesth Prog.** 1997; 44(4):132-41.

El-Qutob D, Morales C, Pelaez A. Allergic reaction caused by articaine. **Allergol Immunopathol (Madr).** 2005 Mar-Apr;33(2):115-6.

Finsterer J, Haberler C, Schmiedel J. Deterioration of Kearns-Sayre syndrome following articaine administration for local anesthesia. **Clin Neuropharmacol.** 2005 May-Jun; 28(3):148-9.

Haas DA & Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. **J Can Dent Assoc.** 1995; 61(4): 319-30.

Haas DA et al. Comparison of articaine and prilocaine anesthesia by infiltration in maxillary and mandibular arches. **Anesth Prog.** 1990; 37(5):230-7.

Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. **J Can Dent Assoc.** 2002 Oct;68(9):546-51.

Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** 1995 Oct;108(4):380-8.

Leuschner J & Leblanc D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine. **Arzneimittelforschung.** 1999 Feb;49(2): 126-32.

Magliocca KR, Kessel NC, Cortright GW. Transient diplopia following maxillary local anesthetic injection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006 Jun;101(6):730-3.

Malamed SF. **Handbook of local anesthesia.** 4.ed. St Louis: CV Mosby; 1997.

Naftel JP et al. Course and composition of the nerves that supply the mandibular teeth of the rat. **The Anatomical Record.** 1999; 256:433–447.

Oertel R et al. Clinical pharmacokinetics of articaine. **Clin Pharmacokinet.** 1997; 33(6):417-25.

Pitkanen MT, Xu M, Haasio J, Rosenberg PH. Comparison of 0.5% articaine and 0.5% prilocaine in intravenous regional anesthesia of the arm: a cross-over study in volunteers. **Reg Anesth Pain Med.** 1999 Mar-Apr;24(2):131-5.

Ribeiro PD Jr, Sanches MG, Okamoto T. Comparative analysis of tissue reactions to anesthetic solutions: histological analysis in subcutaneous tissue of rats. **Anesth Prog.** 2003;50(4):169-80.

Rifai K, Chidiac JJ, Hawwa N, Baliki M, Jabbur SJ, Saade NE. Occlusion of dentinal tubules and selective block of pulp innervation prevent the nociceptive behaviour

induced in rats by intradental application of irritants. Arch Oral Biol. 2004 Jun;49(6):457-68.

Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem. 2001 Aug;1(3):175-82.

Simon MA, Vree TB, Gielen MJ, Booij LH. Comparison of the effects and disposition kinetics of articaine and lidocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. Pharm World Sci. 1998 Apr;20(2):88-92.

Warshawsky H & Moore G. A technique for the fixation and decalcification of rat incisors for electron microscopy. **J Histochem Cytochem**. 1967: 15:542–549.

Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. **Pharmacology and Therapeutics for Dentistry**. 4.ed. St. Louis: Missouri, 1998, p.206-220.

Yagiela JA. Recent developments in local anesthesia and oral sedation. Compend Contin Educ Dent. 2004 Sep;25(9):697-706.

ANEXO 1

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Animal.



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Biologia



Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 830-1, sobre "EFEITO DA ARTICAINA SOBRE A PORÇÃO ANTERIOR DO NERVO MENTAL – ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS" sob a responsabilidade de Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo / Daniela Belisário Baroni está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 08 de junho de 2005.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 830-1, entitled "THE EFFECT OF ARTICAINA ON ANTERIOR BRANCH OF MENTAL NERVE. HISTOLOGICAL STUDY IN RATS", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on June 8, 2005.

Campinas, 08 de junho de 2005.

Profa. Dra. Liana Verinaud
Presidente - CEEA/IB/UNICAMP

Fátima Alonso
Secretária - CEEA/IB/UNICAMP

UNICAMP / FOP
BIBLIOTECA