

A EFICÁCIA DA ARTICAÍNA EM TÉCNICAS ANESTÉSICAS INFILTRATIVAS NA MANDÍBULA EM ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

THE EFFECTIVENESS OF ARTICAININE IN THE MANDIBLE INFILTRATING ANESTHETICS TECHNIQUES IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Perito MAM¹, Costa DS², Ferraz NS³, Ribas TRC⁴

RESUMO

Introdução: A Articaína tem sido recomendada por proporcionar uma boa eficácia anestésica na região de mandíbula embora haja evidências contraditórias na literatura. A técnica anestésica infiltrativa na região de mandíbula não é a técnica de eleição na prática clínica, pois se acredita que a camada cortical da mandíbula impede a difusão da base anestésica para o interior do osso esponjoso. **Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi comparar a eficácia da Articaína em técnicas infiltrativas de mandíbula em adultos. **Método:** para o levantamento dos estudos foi acessada as bases de dados PubMed, BVS (Medline) e Lilacs. **Resultados:** A inclusão dos estudos foi limitada a ensaios clínicos randomizados comparando a Articaína associada a vasoconstrictor e outras bases anestésicas associadas ou não a substâncias vasoconstritoras; estudos que avaliaram a eficácia e a segurança da Articaína; assim como início, duração do efeito anestésico e suas manifestações adversas. **Conclusões:** Até o presente momento a decisão de usar Articaína em técnicas infiltrativas de mandíbula não pode ser baseada em nenhuma evidência convincente de superioridade sobre outras bases anestésicas.

DESCRIPTORIOS: Anestesia Dentária; Anestesia Local; Anestésicos Locais; Carticana; Lidocaína.

ABSTRACT

Introduction: the Articaine has been recommended to provide a good anesthetic efficacy in the region of the jaw although there is conflicting evidence in the literature. The anesthetic infiltration in the region of the mandible is not the method of choice in clinical practice, it is believed that the mandible cortical layer prevents the diffusion of the anesthetic base into the cancellous bone. **Objective:** the aim of this systematic review was to compare the effectiveness of techniques Articaine infiltrative jaw in adults. **Method:** for the survey of the studies was accessed the databases PubMed, BVS (Medline) and Lilacs. **Results:** inclusion of studies was limited to randomized controlled trials comparing Articaine associated with vasoconstrictor and other bases anesthetic associated or not with vasoconstrictor substances, studies that evaluated the efficacy and safety of Articaine well as onset, duration of anesthesia and adverse manifestations. **Conclusions:** to date the decision to use Articaine techniques infiltrative jaw cannot be based on any convincing evidence of superiority over other bases anesthetic.

DESCRIPTORS: Dental Anesthesia; Local Anesthesia; Local Anesthetics; Carticaine; Lidocaine.

¹ Mario Alberto Marcondes Perito – Doutor em Odontologia - área de Concentração em Dentística pela Universidade Guarulhos e-mail: perito@ung.br

² Daiane da Silva Costa - Graduada em Odontologia -Universidade Guarulhos – UnG. e-mail: ane_x3@hotmail.com

³ Nelliking da Silva Ferraz – Graduação em Odontologia -Universidade Guarulhos – UnG. e-mail: nelly_king@hotmail.com

⁴ Tânia Rocha Cabral Ribas – Doutora em Odontologia - área de Concentração em Periodontia pela Universidade Guarulhos – UnG. - e-mail: tribas@prof.ung.br

INTRODUÇÃO

Anestésicos locais são fármacos capazes de promover o bloqueio reversível da condução nervosa, causada por uma depressão da excitação nas terminações nervosas ou uma inibição do processo de condução nos nervos periféricos em área circunscrita do organismo, sem alteração do nível de consciência^{1,2}.

Considerando os aspectos estruturais a molécula de anestésico local é constituída por um radical lipofílico, radical hidrofílico e uma cadeia intermediária. O radical lipofílico usualmente representado por um anel aromático confere as bases anestésicas um grau de lipossolubilidade permitindo que a base anestésica penetre pela membrana da célula nervosa³, onde se considera que a solubilidade nos lipídeos de um anestésico local, parece estar relacionada com a sua potência intrínseca³.

Além do grupamento lipofílico as bases anestésicas, apresentam um radical hidrofílico geralmente uma amina secundária ou terciária, que permite que a base percorra a fibra nervosa interagindo, portanto, com as estruturas celulares. A cadeia intermediária nos permite classificar os anestésicos locais em agentes do tipo éster (aminoéster) ou amida (aminoamida). As bases anestésicas do tipo éster são metabolizadas no sangue por ação de enzimas esterases específicas como as pseudocolinesterases encontradas no plasma. Os anestésicos do tipo éster caracterizam-se por maior potencial alergênico, além de ser rapidamente metabolizados o que geralmente determina menor tempo de duração anestésica.

As bases anestésicas do tipo amida são relativamente estáveis, pois sofrem lenta metabolização hepática sob a ação de enzimas como as amidases e transferases. A Articaína é uma base anestésica do tipo amida, e apresenta em sua estrutura molecular uma cadeia lateral do tipo éster e uma vez na circulação sistêmica é rapidamente biotransformada por esterases plasmáticas pelo processo de hidrólise da cadeia lateral³⁻⁵.

A Articaína é portanto, a única base anestésica metabolizada tanto no plasma quanto no fígado e que possui um anel tiofeno como porção lipofílica. Ela possui muitas das propriedades físico-químicas de outras bases anestésicas, exceto pela porção aromática e pelo alto grau de ligação as proteínas relacionados à maior duração do efeito anestésico⁶. Todas as bases anestésicas apresentam um grau de ação vasoativa, embora o grau de vasodilatação possa variar e alguns anestésicos provocar vasoconstrição como a cocaína⁷. A Articaína apresenta um efeito vasodilatador semelhante ao

da lidocaína e após a injeção do anestésico local nos tecidos, leva os vasos sanguíneos da área a se dilatar o que resulta no aumento da perfusão no local e consequentemente a diminuição da profundidade e do tempo de duração anestésica devido à rápida difusão da solução anestésica do local da injeção.

A maioria das soluções de anestésicos locais preparadas comercialmente sem um vasoconstritor apresentam pH entre 5,5 e 7,0. Quando injetado no tecido, a ampla capacidade de tamponamento dos líquidos teciduais rapidamente faz o pH retornar no ponto de injeção 7,4 correspondente ao pH tecidual normal. As soluções anestésicas contendo vasopressores como noradrenalina, adrenalina, são acidificadas pelo fabricante para retardar a oxidação do vasoconstritor e consequentemente aumentar o tempo de duração anestésica.

A oxidação rápida do vasopressor pode ser adiada aumentando a vida útil do produto, através do acréscimo de antioxidantes, como o bissulfito de sódio numa concentração entre 0,05% e 0,1%⁸⁻¹⁰. Considerando as manifestações adversas, a Articaína é um dos anestésicos locais mais seguros pois, por ser rapidamente metabolizada e produzir um metabólito inativo, o risco da toxicidade sistêmica e sobredosagem é menor, mesmo após a injeção repetida⁵. Outras reações adversas relativas a Articaína foram relatadas incluindo hipersensibilidade, complicações oftalmológicas, necrose isquêmica, febre, calafrios, artralgiás, neurotoxicidade¹¹⁻¹⁴.

No Brasil, a comercialização da base Articaína foi realizada apenas em 1999 e somente em 2002 passou a ser fabricada por uma empresa nacional. Por ter se tornado um anestésico de fácil aquisição no mercado nacional e por estar no mercado mundial por um tempo superior que a Lidocaína⁸ pode-se esperar que um número crescente de cirurgiões-dentistas faça uso desta solução anestésica, especialmente em procedimentos invasivos e de duração intermediária como em intervenções cirúrgicas buco-maxilo-faciais, tratamentos endodônticos e implantodontia.

A Articaína pode proporcionar o alívio da dor para a maioria dos procedimentos odontológicos semelhantes a outras bases anestésicas incluindo as intervenções de redução de fratura do zigomático¹⁵. Apesar da associação de substâncias vasoconstritoras as bases anestésicas estar relacionada ao aumento da duração anestésica, a associação de substâncias vasoconstritoras como a adrenalina a Articaína 2% e Articaína 4% na exodontia de dentes superiores e inferiores não apresentou efeito anestésico superior, demonstrando assim que a concen-

tração da base anestésica não tem efeito significativo sobre a eficácia clínica¹⁶⁻¹⁷.

Recentemente a Articaína só é comercializada a 4%. Um estudo prospectivo avaliou as manifestações adversas da Articaína-adrenalina (1:100.000) versus lidocaína-adrenalina (1:200.000) nas propriedades cardíacas, pressão arterial sistólica e diastólica e saturação de oxigênio onde não foi detectada diferenças significativas entre as duas soluções¹⁸.

Corbett et al. (2008)¹⁹, avaliou a eficácia da Articaína e Prilocaína em anestesia infiltrativa na região de molares inferiores e concluíram que não há nenhuma diferença significativa entre as duas bases. Abdulwahab et al. (2009)²⁰, por meio de infiltração de Articaína na região de primeiros molares inferiores obteve maior eficácia anestésica pulpar da Articaína-adrenalina quando comparada com a Lidocaína-adrenalina. Katyal (2010)²¹, por meio de uma metanálise comparou a Articaína e a Lidocaína, e concluiu que a Articaína é mais provável de alcançar o sucesso anestésico se comparada com a lidocaína na região de primeiro molar.

OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática por meio de publicações que abordaram a temática da eficácia da Articaína em técnicas anestésicas infiltrativas de mandíbula.

MÉTODO

Os limites utilizados na busca foram o idioma do artigo, sendo selecionados apenas aqueles em inglês e português e os que foram publicados nos últimos sete anos. Foram obedecidos os sete passos para a realização de uma revisão sistemática recomendados pela Colaboração Cochrane.

Os critérios de inclusão para a seleção foram:

1) estudos que avaliaram eficácia da Articaína em técnicas anestésicas infiltrativas de mandíbula em adultos;

2) Foi realizada a pesquisa bibliográfica de estudos randomizados nas bases de dados PubMed, BVS (Medline) e Lilacs nos últimos sete anos com as palavras chaves Articaína, técnicas infiltrativas, mandíbula.

Os critérios de exclusão para a seleção dos estudos foram os artigos que em seus resumos não descreviam a metodologia detalhadamente e os estudos que avaliaram técnicas anestésicas complementares após a técnica infiltrativa como a intraóssea, intraligamentar, intrapulpar foram excluídos e estudos com número reduzido de amostra (menor que vinte pacientes) e estudos

onde foram ministrados ao paciente no transoperatório doses complementares de bases anestésicas.

Os artigos foram avaliados de forma independente por dois avaliadores (MAMP e TRCR).

Os estudos devem ser ensaios clínicos randomizados que apresentem:

- comparação da Articaína associada a vasoconstritor a outras bases anestésicas associadas ou não a substâncias vasoconstritoras, e/ou;

- avaliação da eficácia e da segurança da Articaína, e/ou;

- comparação da concentração de substâncias vasoconstritoras, e/ou;

- tempo de início, duração e eficácia anestésica, e/ou;

- avaliação das manifestações adversas.

Em uma segunda etapa, foi feito um quadro dos artigos com a avaliação dos resumos (*abstract*) daqueles previamente selecionados relacionando os artigos que apresentaram a Articaína com maior eficácia e os estudos que não apontam a Articaína com maior eficácia. Posteriormente foi realizada a leitura e discussão dos textos.

Após a extração dos dados foi realizada a monitorização dos artigos relevantes considerando o objetivo da revisão sistemática.

Após a publicação, a revisão poderá sofrer críticas e receber sugestões que serão incorporadas às edições subsequentes.

RESULTADOS

A partir da busca realizada na plataforma PubMed e nas bases de dados Lilacs da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), um total de 55 artigos foram encontrados sendo 52 artigos na plataforma PubMed e 3 artigos da base de dados Lilacs que não constavam na plataforma PubMed. A partir da leitura dos resumos foram excluídos os artigos cujos procedimentos metodológicos não foram descritos ou não claramente descritos. Assim foram selecionados para este estudo 14 artigos que apontam que a Articaína apresenta maior eficácia e 16 artigos apontam que a Articaína não apresenta maior eficácia, totalizando 29 artigos.

Esses resultados, no seu conjunto, justificam a oportunidade da realização de revisões sistemáticas que possam, idealmente contribuir para que se avalie o significado desses resultados para a comprovação da eficácia da Articaína em técnicas infiltrativas na mandíbula.

Quadro 1 – Estudos que avaliam a eficácia da Articaína pura

ou associada a substâncias vasoconstritoras ou comparada a outras bases anestésicas associadas ou não a substâncias vasoconstritoras na região da mandíbula. Guarulhos, 2013.

Articaína apresentando maior eficácia	Articaína não apresentando igual ou menor eficácia
Colombini et al. (2006) ²²	Claffey et al. (2004) ³⁴
Kanaa et al. (2006) ²³	Berlin et al. (2005) ³⁵
Robertson et al. (2007) ²⁴	Mikesell et al. (2005) ³⁶
Rebolledo et al. (2007) ²⁵	Rosenberg et al. (2007) ³⁷
Haase et al. (2008) ²⁶	Corbett et al. (2008) ¹⁹
Abdulwahab et al. (2009) ²⁰	Sumer et al. (2008) ³⁸
Pabst et al. (2009) ²⁷	Tortamano et al. (2009) ³⁹
Kanaa et al. (2009) ²⁸	Aggarwal et al. (2009) ⁴⁰
Jaber et al. (2010) ²⁹	Brandt et al. (2011) ⁴¹
Katyal et al. (2010) ²¹	Martin et al. (2011) ⁴²
Meechan et al. (2011) ³⁰	Poorni et al. (2011) ⁴³
Meechan (2011) ³¹	McEntire et al. (2011) ⁴⁴
Silva et al. (2011) ³²	Yilmaz et al. (2011) ⁴⁵
Kanaa et al. (2012) ³³	Martínez-Rodríguez et al. (2012) ⁴⁶
	Morais et al. (2012) ⁴⁷
	Odabas et al. (2012) ⁴⁸

DISCUSSÃO

fato que as técnicas de bloqueio regional da mandíbula apresentam índices relevantes de insucessos e desconforto para o paciente por anestesiarem grandes áreas para a realização de pequenos procedimentos odontológicos. A utilização da técnica anestésica infiltrativa supraperióstea na região da mandíbula associada a bases anestésicas que apresenta alto grau de difusibilidade nos tecidos como a base Articaína vem sendo proposta por diferentes estudos em substituição as técnicas de bloqueio regional, principalmente na região de mandíbula.

A técnica anestésica infiltrativa não é a técnica de eleição na mandíbula do adulto, pois a espessura cortical pode impedir a difusão da solução anestésica para o interior do osso esponjoso. Contudo, considera-se que a presença de orifícios no corpo da mandíbula permitam a difusão da solução anestésica para o interior do espaço esponjoso³⁰. Por meio dos estudos revisados, vários

fatores podem ser considerados para explicar a eficácia da Articaína.

Em comparação com a Lidocaína, a Articaína proporciona um melhor efeito anestésico em procedimentos odontológicos realizados na mandíbula por meio de técnicas anestésicas infiltrativas. Os estudos avaliados apontam maior eficácia da Articaína 4%, principalmente na região de primeiro molar inferior³³. A melhor efetividade anestésica da Articaína 4% pode ser explicada pelo maior grau de lipossolubilidade relacionada à sua estrutura química. A Articaína apresenta na sua estrutura química um radical amida e um radical éster o que facilita o processo de biotransformação e consequentemente reduz o risco de manifestações adversas decorrentes da sobredosagem por ser rapidamente metabolizada³.

Mikesell et al. (2005)³⁶, em seus estudos concluiu que a Articaína consegue promover uma eficácia anestésica semelhante estatisticamente, quando comparada a outras bases anestésicas.

Claffey et al. (2004)³⁴, em um estudo duplo cego randomizado, não encontraram diferenças significativas na eficácia da aplicação de técnica anestésica convencional para o nervo alveolar inferior em dentes mandibulares posteriores com pulpite irreversível utilizando Articaína 4% com 1:100.000 de Epinefrina e Lidocaína 2% com 1:100.000 de Epinefrina. Resultados semelhantes foram observados por Rosenberg et al. (2007)³⁷, que em estudo duplo cego randomizado também não encontraram diferenças significativas no sucesso da aplicação destas soluções em anestésias suplementares em molares superiores e inferiores com pulpite irreversível.

Kanaa, et al., (2006)²³, por meio de um estudo duplo cego, randomizado e controlado em indivíduos adultos sadios, mostraram que a infiltração no sulco vestibular mandibular na região de primeiro molar permanente poderia oferecer uma boa eficácia anestésica dependendo da escolha da solução, e concluem que a Articaína 4% quando comparada a Lidocaína 2% com 1:1000.000 de Epinefrina promove maior eficácia anestésica. Estudos realizados por Robertson, et al. (2007)²⁴, com semelhante delineamento corroboram com os mesmos resultados.

Aggarwal, et al. (2009)⁴⁰, relataram que em pacientes com pulpite irreversível o sucesso da técnica anestésica por bloqueio do nervo alveolar inferior diminuiu. As aplicações de infiltração suplementar bucal de Lidocaína e Articaína poderiam aumentar a taxa de sucesso da técnica por bloqueio. Contudo, este fato não foi observado no estudo duplo cego, prospectivo e randomizado

no qual foram aplicadas técnicas bucais suplementares com Articaína 4% com 1:200.000 de Epinefrina e Lidocaína 2% com 1:100.000 de Epinefrina, não sendo encontrado aumento na taxa de sucesso.

Poorni et al. (2011)⁴³, em um estudo duplo cego randomizado relataram não encontrar diferenças significativas entre o bloqueio do nervo alveolar inferior com Articaína 4% com 1:100.000 de Epinefrina e Lidocaína 2% com 1:100.000 de Epinefrina em molares inferiores com pulpíte irreversível.

Em estudo comparando a eficácia da injeção de volumes distintos de Articaína 4% com 1:100.000 Epinefrina em técnicas anestésicas bucais para anestesia de primeiros molares inferiores, Martin et al.(2011)⁴², verificaram que a aplicação de 3,6ml da solução mostrou eficácia estatisticamente superior à aplicação de 1,8ml, porém em ambos os casos a taxa de sucesso de 70% não foi suficiente para embasar a indicação da técnica como primária.

McEntire et al. (2011)⁴⁴, mostraram em seus estudos que a eficácia de uma infiltração bucal de uma solução de Articaína 4% na região de primeiro molar não foi influenciada pela concentração de Epinefrina (1:1000.000 e 1:200.000). Estudos sugerem que a infiltração vestibular de 4% de Articaína com adrenalina 1:100.000 é tão eficaz quanto a lidocaína com 1:80.000 de epinefrina em anestesia pulpar de primeiros molares inferiores^{19,30}.

Em pacientes pediátricos Odabas et al. (2012)⁴⁸, em um estudo duplo cego randomizado, não encontraram diferenças significativas na eficácia da aplicação de Articaína 4% e Mepivacaína 3%.

CONCLUSÕES

Até o presente momento a decisão de usar Articaína em técnicas infiltrativas de mandíbula não pode ser baseada em nenhuma evidência convincente de superioridade sobre outras bases anestésicas. Mais pesquisas devem ser realizadas para avaliação da potência anestésica da articaína como base anestésica em técnicas anestésicas infiltrativas na mandíbula em adultos.

REFERÊNCIAS

- 1- Caterall WA, Mackie K. Local Nasthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). Goodman & Gilman's The Parmacological Basis of therapeutics. 11 ed. New York: McCraw-Hill; 2006. p. 369-86.
- 2- Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. Clin J Pain. 2002; 18(4):216-233.
- 3- Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D Articaïne hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. J Am Dent Assoc. 2001;132:177-85.
- 4- Oertel R, Ebert U, Rahn R, Kirch W. The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine. Reg Anesth Pain Med. 1999; 24: 524-28.
- 5- Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin pharmacokinet. 1997; 33: 417-25.
- 6- Tucker G T. Plasma binding and disposition of local anesthetics. Int Anesthesiol Clin. 1975; 13:33-59.
- 7- Benowitz N. L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. Pharmacol toxicol. 1993; 72:1-12.
- 8- Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. Quintessence Int. 2005; 36:197-201.
- 9- Moore PA, Doll B, Delie RA et al. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCl with 1:200,000 epinephrine and 4% articaine HCl with 1:100,000 epinephrine when administered, intraorally for periodontal surgery. J Periodontol. 2007; 78: 247-53.
- 10- Santos CF, Modena KC, Giglio FP. Epinephrina concentration (1:100,000 or 1:200,000 does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized crossover study. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65:2445-52.
- 11- Malanin K, Kalimo K. Hypersensitivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. Anesth Prog. 1995; 42:144-5.
- 12- Peñarrocha-Diago M, Sanchis-Bielsa JM. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia with articaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 90:21-4.
- 13- Kocer B, Ergan S, Nazliel B. Isolated abducens nerve palsy following mandibular block articaine anesthesia, a first manifestation of multiple sclerosis: a case report. Quintessence Int. 2009; 40:251-6.
- 14- Miller PA, Haas DA. Incidence of local anaesthetic-induced neuropathies in Ontario from 1994-1998 (abstract 3869). J Dent Res. 2000;79(Spec Iss):627.

- 15- Bissada E, Chacra ZA, Ahmarani C, Poirier J, Rahal A. Orbitozygomatic complex fracture reduction under local anesthesia and light oral sedation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:1378–82.
- 16- Fritzsche C, Pässler L. Ultracain D-S und ultracain 2% suprarenin vergleichende untersuchungen zur lokalanästhesie in der zahnärztlichen chirurgie. *Quintessenz.* 2000; 51:507–14.
- 17- Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry – a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig.* 2006; 10:145–50.
- 18- Elad S, Admon D, Kedmi M 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 blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105: 725–30.
- 19- Corbett IP, Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. Articaine infiltration for anesthesia of mandibular first molars. *J Endod.* 2008; 34:514–8.
- 20- Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifkar S, Al-Jazzaf A, Alshuraidah A, Zovko J, Close J. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(8):1018-24
- 21- Katyal V. The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a metaanalysis. *J Dent.* 2010; 38:307–17.
- 22- Colombini BL, Modena KCS, Calvo AM, et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:169-74.
- 23- Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. *J Endod.* 2006; 32: 296–8.
- 24- Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCarty M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(8):1104-12.
- 25- Rebolledo AS, Molina ED, Aytes LB, Escoda CG. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(2):E139-44.
- 26- Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M. Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(9):1228-35.
- 27- Pabst L, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. The Efficacy Buccal Infiltration of Articaine in Prolongin Duration of Pulpal Anesthesia in the Mandibular First Molar. *Anesth Prog.* 2009 ;56(4):128-34.
- 28- Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG. Articaine buccal infiltration enhances the effectiveness of lidocaine inferior alveolar nerve block. *Int Endod J.* 2009;42(3):238-46.
- 29- Jaber A, Whitworth JM, Corbett IP, Al-Baqshi B, Kanaa MD, Meechan JG. The efficacy of infiltration anesthesia for adult mandibular incisors: a randomized double-blind cross-over trial comparing articaine and lidocaine buccal and buccal plus lingual infiltrations. *Br Dent J.* 2010;209(9):E16.
- 30- Meechan JG, Jaber AA, Corbett IP, Whitworth JM. Buccal versus lingual articaine infiltration for mandibular tooth anesthesia: a randomized controlled trial. *Int Endod J.* 2011;44(7):676-81.
- 31- Meechan JG. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults. *Jada.* 2011;142(9):19S-24S.
- 32- Silva ISA, Oliveira IM, Souza LMA, Ramacciato JC, Motta, RHL. Estudo comparativo da Articaina 4% com adrenalina 1:100.000 e Lidocaina a 2% com adrenalina 1:100.000 na insensibilização das mucosas lingal, jugal e labial da mandíbula. *Pesq Bras em Odontop e Ci Integ.* 2011; 11(1): 59-64.
- 33- Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. A prospective randomized trial of different supplementary local anesthetic techniques after failure of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis in mandibular teeth. *J Endod.* 2012;38(4):421-5.
- 34- Claffey E, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2004;30(8):568-71.

- 35- Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(3):361-6.
- 36- Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod.* 2005;31(4):265-70.
- 37- Rosenberg PA, Amin KG, Zibari Y, Lin LM. Comparison of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine when used as a supplemental anesthetic. *J Endod.* 2007;33(4):403-5.
- 38- Sumer M, Misir F, Celebi N, Muglali M. A comparison of pain with articaine with adrenaline, prilocaine with phenylpressin and lidocaine with adrenaline. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 1;13(7):E427-30.
- 39- Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009;35(2):165-8.
- 40- Aggarwal V, Jain A, Kabi D. Anesthetic efficacy of supplemental buccal and lingual infiltrations of articaine and lidocaine after an inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009;35(7):925-9.
- 41- Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(5):493-504.
- 42- Martin M, Nusstein J, Drum M, Beck M. Anesthetic Efficacy of 1.8 ml versus 3.6 ml of 4% Articaine with 1:100,000 Epinephrine as a Primary Buccal Infiltration of the Mandibular First Molar. *J Endod.* 2011;37:588-92.
- 43- Poorni S, Veniashok B, Senthilkumar AD, Indira R, Ramachandran S. Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a prospective randomized double-blind clinical trial. *J Endod.* 2011;37(12):1603-7
- 44- McEntire M, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of 4% Articaine with 1:100,00 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.
- 45- Yilmaz Y, Eyuboglu O, Keles S. Comparison of the efficacy of articaine and prilocaine local anesthesia for pulpotomy of maxillary and mandibular primary molars. *Eur J Paediatr Dent.* 2011 ;12(2):117-22.
- 46- Martínez-Rodríguez N, Barona-Dorado C, Martínez-Arés M, Cortés-Bretón-Brinkman J, Martínez-González JM. Evaluation of the anesthetic properties and tolerance of 1:100,000 articaine versus 1:100,000 lidocaine. A comparative study in surgery of the lower third molar. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):345-51.
- 47- Morais HH, Santana Santos T, Costa Araújo FA, Freitas Xavier RL, Vajgel A, Vasconcellos RJH. 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.
- 48- Odabas ME, Cinar C, Deveci C, Alaçam A. Comparison of the anesthetic efficacy of articaine and mepivacaine in pediatric patients: a randomized, double-blind study. *Pediatr Dent.* 2012;34(1):42-5.