

ANÁLISE COMPARATIVA DE DUAS PRILOCAÍNAS DISPONÍVEIS NO MERCADO - ESTUDO PILOTO

ANALYZES COMPARATIVE OF TWO AVAILABLE PRILOCAÍNES IN THE MARKET PILOT STUDY

*José Rodrigues LAUREANO FILHO**
*Ricardo José de Holanda VASCONCELLOS***
*Alberto Cavalcanti de Melo LUZ****
*Diego de Barros e Silva Sampaio CARVALHO****
*Rodrigo Barbosa GONÇALVES****

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi o de comparar duas prilocaínas disponíveis no mercado, analisando a eficácia da anestesia, com relação ao tempo de latência, a duração da anestesia, a dor pós-operatória. A amostra utilizada foi obtida através da demanda espontânea de pacientes que procuraram o Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP-UPE). Para isto, foram utilizadas fichas de exame clínico, de avaliação do procedimento cirúrgico e da necessidade do uso de analgésico. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tempo de latência e à duração do efeito anestésico entre os anestésicos estudados bem como não se evidenciou tal diferença no que diz respeito ao controle da dor pós-operatória. Entretanto, observou-se significância estatística diretamente proporcional na relação entre tempo de cirurgia e dor após três horas do procedimento cirúrgico com o uso da Citocaína.

Decritores: Anestésico, Prilocaína.

ABSTRACT

The purpose of the present study was to compare two commercially available prilocaines by analyzing the efficacy of the anesthesia in relation to the period of latency, the duration of the anesthesia and postoperative pain. The sample used was obtained from patients spontaneously seeking the services of the Department of and Oral and Maxillofacial surgery of the School of Dentistry of the University of Pernambuco. To this end use was made of treatment charts of the clinical examination, the evaluation of the surgical procedure and the need for painkillers. The results showed that there were no statistically significant differences between the anesthetics studied with regard to the period of latency and duration of the anesthetic effect. Nor was any such difference seen in relation to the postoperative control of pain. However, directly proportional statistical significance was observed in the relationship between duration of surgery and pain three hours after the surgical procedure with the use of Citocaine.

Descriptors: anesthetic, prilocaine.

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial que, de sobremaneira, tem sido combatida para o conforto dos pacientes que sofrem de qualquer tipo de doença. Os anestésicos locais são drogas de uso freqüente em odontologia e seu desenvolvimento tem contribuído para o controle da dor durante

procedimentos odontológicos.

Os anestésicos locais interferem no processo de condução nervosa por reduzirem a taxa de despolarização da membrana, levando à diminuição da amplitude do potencial de ação.

A prilocaína é um anestésico do grupo amida que apresenta início de efeito rápido, baixa toxicidade

*Mestre e Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buço-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba -Unicamp, Professor da Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da FOP/UPE.

**Cirurgião-dentista, Especialista e Mestre em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Professor da Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da FOP/UPE.

***Cirurgião-Dentista pela FOP/UPE.

e é metabolizado pelo fígado.

No Brasil, a prilocaína é disponível comercialmente para uso odontológico na concentração de 3% associada à felipressina a 0,03UI/ml (VOLPATO, 2001).

Em outros países, pode ser encontrada na concentração de 4% sem vasoconstrictor ou associada à adrenalina 1:200.000.

Mesmo existindo um grande número de marcas comerciais de prilocaína no mercado, são poucos os estudos que visam comparar a efetividade de marcas comerciais que apresentam a mesma concentração do sal anestésico e vasoconstrictor, demonstrando a necessidade de estudos com este objetivo.

A dor decorrente de exodontias tem sido bastante estudada, tendo em vista que uma boa parte da população têm experiência negativa com esse tipo de cirurgia, principalmente pela presença de dor durante ou após estas intervenções. Assim, busca-se analisar a eficiência de dois anestésicos, para que com isso contribuir para a seleção do melhor anestésico a ser usado.

REVISÃO DE LITERATURA

A prilocaína foi sintetizada por Löfgren e Tegnér em 1953, sendo, apenas, descrita em 1960, quando se iniciou sua comercialização. Por possuir uma biotransformação rápida com conseqüente menor toxicidade, é considerada por alguns como o mais seguro de todos os anestésicos locais.

Oppermann, Celeste (1996) compararam o efeito de duas marcas comerciais de prilocaína com felipressina 0,03UI/ml. Avaliaram o tempo de latência e a duração da anestesia em tecidos moles de pacientes submetidos ao bloqueio dos nervos alveolar inferior, lingual e bucal para intervenções periodontais. Não observaram diferenças estatisticamente significantes entre as duas marcas testadas.

Andrade (1999) afirma que a prilocaína

apresenta menor toxicidade que a lidocaína com potência e tempo de latência semelhantes. O mesmo autor afirma ainda que se o procedimento odontológico exigir anestesia pulpar com duração superior a 30 minutos a prilocaína 3% com felipressina 0.03UI /ml pode ser o anestésico de escolha.

Mariano, Santana e Couro (2000) compararam a prilocaína 3% com felipressina e lidocaína 2% com noradrenalina em cirurgias de dentes inclusos, e encontraram resultados semelhantes entre as duas soluções anestésicas no tocante à garantia de eficácia transoperatória.

Volpato et al. (2001) avaliaram três soluções anestésicas locais comerciais de prilocaína a 3% com felipressina e concluíram que as soluções não apresentaram diferença de efetividade (latência, e duração da anestesia) no que diz respeito à anestesia pulpar.

Castro et al. (2002), estudando o grau de ansiedade, a experiência anterior e a dor experimentada de diferentes técnicas de anestesia local em acadêmicos de odontologia, observaram que pacientes ansiosos tendem a esperar nível maior de sensibilidade frente ao tratamento odontológico e que para as anestésias a expectativa de dor é maior que a percebida.

Baseado no exposto, propomo-nos a comparar duas prilocaínas disponíveis no mercado, analisando a eficácia da anestesia, com relação ao tempo de latência, à duração da anestesia e à dor pós-operatória.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na Faculdade de Odontologia de Pernambuco FOP/UPE, na clínica de cirurgia do 7º período de graduação.

A população estudada foi obtida de maneira espontânea, de acordo com a demanda de pacientes que procuravam o ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da Faculdade de

Odontologia de Pernambuco da Universidade de Pernambuco.

Para serem inclusos nesta pesquisa, os pacientes deveriam estar enquadrados nos seguintes critérios de seleção:

1. Não apresentavam alterações sistêmicas que contra-indicavam os procedimentos cirúrgicos e pudessem influenciar os resultados da pesquisa;

2. Possuíam indicação para duas exodontias em lados opostos na maxila, que não fossem os terceiros molares;

A amostra obtida constou de 20 pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 40 anos tendo sido realizadas 40 exodontias na maxila.

A amostra foi dividida em dois grupos baseando-se primeiro no tipo de anestésico utilizado. Através de sorteio aleatório, um dos lados foi anestesiado com tipo de anestésico e outro lado com o segundo tipo, se as cirurgias foram realizadas em momentos distintos. Sendo assim, os grupos foram formados da seguinte maneira:

- No grupo A, os pacientes foram anestesiados com CITOCAÍNA® (Cloridrato de Prilocaina 3% com felipressina 0,03UI/ml – Cristália).

- No grupo B, os mesmos pacientes foram submetidos à anestesia com PRILONEST® (Cloridrato de Prilocaina 3% com felipressina 0,03UI/ml - DFL).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por um mesmo aluno do 7º período de graduação da Faculdade de Odontologia de Pernambuco FOP/UPE.

Tratou-se de um estudo descritivo, comparativo e pareado no qual foi utilizado um ensaio clínico aleatório.

Para obtenção dos dados, foi utilizada uma ficha de avaliação (ANEXO 1) na qual foi anotada desde a identificação do paciente até o diagnóstico dos elementos dentários em questão, entre outros dados. O início da ação anestésica e o término foram registrados pelo paciente. A quantidade de tubetes anestésicos utilizados no procedimento cirúrgico

também foi analisada como um indicativo da eficácia da anestesia.

Os pacientes receberam um formulário que constou de uma avaliação da sintomatologia dolorosa pós-operatória, após 03, 06, 12 e 24 horas, de acordo com uma escala analógica visual. Esta escala representa um método para registrar a dor, universalmente utilizado, no qual o paciente referiu o grau de incômodo.

Neste mesmo formulário, o paciente informou se houve necessidade do uso de analgésicos bem como sua quantidade e o horário de administração (03, 06, 12 ou 24 horas após o procedimento cirúrgico).

O tempo de injeção da solução anestésica foi padronizado em 02 minutos. O tempo de latência foi cronometrado a partir do fim da injeção da solução anestésica até o início da ação do anestésico, que foi avaliado através dos relatos da percepção dos sintomas clínicos da anestesia pelo paciente, sintomas estes que lhe foram previamente explicados.

Após os procedimentos de assepsia e antisepsia, foi realizada a técnica cirúrgica propriamente dita. Os materiais e os instrumentais para a realização dos procedimentos cirúrgicos são os mesmos utilizados rotineiramente na clínica cirúrgica.

No pós-operatório, foi prescrito Dipirona Sódica 500 mg de 6/6 horas em caso de dor, por, no máximo, 24 horas.

Toda a análise estatística foi calculada utilizando o SPSS (Standard Version) para Windows. Na análise estatística realizada, correlações lineares não paramétricas (Kendall's tau_b e Spearman's rho) foram calculadas para detectar relações estatisticamente significantes entre as variáveis escalares (numéricas) e ordinais (em série) ("idade", "número de tubetes", "tempo de cirurgia", "tempo de latência", "duração do efeito" e suas relações entre si).

Para analisar as relações com variáveis

nominais, "experiência anterior" e dor pós-operatória (pacientes que sentiram ou não dor, independente do horário e da intensidade), foi aplicado o processo de categorização das variáveis escalares (numéricas). Nesse processo de transformação, os valores dessas variáveis foram associados a quatro grupos baseados em percentis. Com os valores categorizados, foi possível aplicar o teste chi-quadrado de Pearson. Em todos os testes de hipóteses, os valores de P iguais ou menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O anestésico Prilonestâ apresentou uma duração de anestesia média de 02 horas e 16 minutos e um tempo de latência de 47 segundos, enquanto que a Citocaína® apresentou uma média de 02 horas e 21 minutos de duração e 57 segundos de tempo de latência. Com base nos dados, observou-se que não houve diferença estatística significativa entre os anestésicos no que diz respeito à duração da anestesia e ao tempo de latência (TABELA 1).

Comparação entre Citocaína® e Prilonest®	P
Número de tubetes	0,40
Tempo de cirurgia	0,96
Tempo de latência	0,54
Duração do efeito do anestésico	0,72
Dor após 3 horas	0,59
Dor após 6 horas	0,91

Tabela 1. Valor de P obtido através do teste T (nível de significância $P \leq 0,05$).

Malamed (1993), estudando a duração do efeito da Prilocaína 4% sem vasoconstrictor sobre a polpa dental, encontrou resultados para a técnica infiltrativa de 10 minutos e para técnica de bloqueio de 60 minutos. Este mesmo autor, estudando a prilocaína a 3% em anestesia infiltrativa na maxila com 0.9 ml, observou que a ela tem um tempo de latência de 2 a 3 minutos e uma duração de ação, quando associada a vasoconstrictor, de 27 minutos

para anestesia pulpar e 1.5 a 4 horas para anestesia de tecidos moles.

As informações referentes à duração do efeito anestésico ficaram dentro dos limites estudados por Malamed (1993), enquanto que os achados que dizem respeito ao tempo de latência ficaram destoantes em relação aos encontrados pelo autor.

Assim como Oppermann, Celeste (1996) e Volpato et al. (2001), não se constatou diferença estatística significativa entre os anestésicos pesquisados, no que diz respeito ao tempo de latência e duração da anestesia.

Os dados acima citados podem não estar condizentes com a realidade, pois se admite a possibilidade de o paciente não perceber os sintomas iniciais do efeito anestésico. Observa-se, então, que a forma utilizada para avaliar o tempo de latência não foi a mais adequada. Como se trata de um estudo piloto, para o desenvolvimento da pesquisa, esta avaliação deve ser realizada através de outra metodologia, verificando o efeito da anestesia por meio de um sindesmótomo, agulha ou sonda exploradora, a cada 30 segundos.

Diferente de Castro et al. (2002), no presente trabalho, não foram encontrados resultados significantes que evidenciem qualquer relação entre experiências anteriores dos pacientes aos procedimentos cirúrgicos e a sua percepção de dor nas cirurgias registradas. De todos os pacientes estudados apenas três apresentaram uma experiência negativa ao procedimento cirúrgico.

Numa comparação direta entre os tempos de cirurgia e a dor após 03 horas, não houve diferença estatística significativa quando o anestésico utilizado foi o Prilonestâ (Kendall's tau_b, $P = 0,258$ e Spearman's rho, $P = 0,250$).

Utilizando o anestésico Citocaína, observou-se que, quando o tempo de cirurgia aumenta, a presença de dor, após 3 horas da conclusão do procedimento, também aumenta e os dados (Kendall's

tau_b, $P=0,04$ e Spearman's rho, $P=0,02$) mostram valores estatisticamente significante dessa relação.

Esta relação sugere que com o tempo de cirurgia aumentado existe uma maior probabilidade de haver dor pós-operatória, utilizando o anestésico Citocaína, já que não houve diferença estatística entre o tempo de cirurgia dos dois anestésicos (TABELA 1).

A análise da dor pós-operatória também foi realizada, tomando como base os pacientes que sentiram ou não dor, independente da hora e da intensidade. Tanto com o anestésico Citocaína quanto com o Prilonestã não foi revelada nenhuma diferença estatística significativa, quando foram comparados os pacientes que sentiram e os que não sentiram dor com as variáveis: tempo de cirurgia, duração da anestesia e número de tubetes (TABELA 2).

Prilonest®	Valor de P
Nº de Tubetes	0,582
Tempo de Cirurgia	0,597
Duração	0,163
Citocaína®	Valor de P
Nº de Tubetes	0,550
Tempo de Cirurgia	0,365
Duração	0,414

Tabela 2. Dor pós-operatória (nível de significância $P \leq 0,05$).

Analisando-se a relação entre as duas variáveis que medem a dor pós-operatória com Citocaína e Prilonestã, levando-se em consideração o número de pacientes que sentiram dor, independente da intensidade e do horário, foi obtido o seguinte resultado com chi-quadrado de Pearson: $P=0,095$. Isto significa que não há relação estatisticamente significativa entre as dores sentidas com um ou outro anestésico no pós-operatório.

Comparando os dados acima referentes à dor pós-operatória, podemos deduzir que o Prilonestã protege com mais eficiência após 3 horas que a Citocaína (GRÁFICO 1).

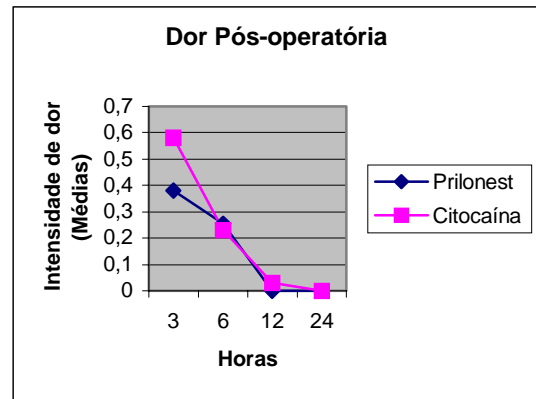


Gráfico 1. Dor pós-operatória

Com relação à dor pós-operatória, o presente estudo observou casos de presença de dor até as primeiras 12 horas, não observando nenhuma dor 24 horas após as cirurgias.

No que se refere ao uso de analgésicos no pós-operatório, observou-se que com o uso da Citocaína apenas 02 pacientes utilizaram analgésico após 03 horas, 01 paciente, após 06 horas e 01 paciente, após 12 horas do procedimento cirúrgico. Já com o Prilonestã apenas um paciente utilizou analgésico, 03 horas após o procedimento cirúrgico, não havendo notificação do uso de analgésicos nas horas subsequentes. Com isso podemos afirmar que foi ínfima a quantidade de analgésico utilizada de maneira geral pelos pacientes. Este dado pode ser explicado pelo fato de o tempo de cirurgia ter sido curto e as cirurgias terem sido de baixo grau de complexidade.

Apesar de os dados referentes na tabela 1 no que diz respeito à comparação direta entre os grupos A e B sobre a presença de dor após 03 e 06 horas não serem estatisticamente significantes, pode-se observar uma tendência do Prilonestã em apresentar um maior conforto pós-operatório, quando comparado a Citocaína. Sugere-se esta relação, uma vez que cinco pacientes que fizeram uso da Citocaína relataram dor após 03 horas, enquanto que com o Prilonestã apenas quatro apresentaram sintomatologia dolorosa. Além disso, a média de

intensidade de dor pós-operatória com o uso da Citocaína foi maior que com Prilonestã (TABELAS 4 e 5). A quantidade de pacientes que relataram dor após 06 horas foi a mesma (três) para os dois grupos de anestésico (A e B), e a média de intensidade de dor dos dois anestésicos foi semelhante (TABELAS 4 e 5). Houve apenas um único caso relatado de dor após 12 horas, relacionado ao uso da Citocaína, não ocorrendo o mesmo com o Prilonestã. Somado a isso, observa-se também um maior consumo de analgésico no pós-operatório de cirurgias realizadas com a Citocaína.

As diferenças entre as médias de tubetes utilizados na cirurgia do grupo com Citocaína e Prilonestã não são suficientes, segundo os dados colhidos, para concluir que um anestésico precisa de mais tubetes do que outro (TABELA 2). O número médio de tubetes utilizados por cirurgia foi de 1.45, quando o anestésico utilizado foi o Prilonestã e de 1.60, quando foi utilizada a Citocaína, sendo que o número máximo de tubetes utilizados foi 3 em apenas uma cirurgia com o uso do Prilonestã (TABELAS 3 e 4). A partir desse fato, sugere-se novamente uma tendência de o Prilonestã apresentar um melhor comportamento no pós-operatório, tendo em vista que, mesmo com a utilização de uma menor quantidade de tubetes nas cirurgias, houve menos relatos de dor no pós-operatório em comparação com a Citocaína.

A necessidade de se utilizar mais de um tubete anestésico em algumas exodontias pode ser explicado pelo fato de haver erro de técnica devido à inexperiência dos alunos, adicionado ao nível de estresse e ao limiar de dor de cada paciente.

É possível que este resultado indique que o importante é a eficiência da aplicação do anestésico por parte do profissional, e não, a quantidade que o mesmo aplica.

O fato de algumas das relações estatísticas não terem significância comprovada pode ser

justificado, uma vez que a amostra não foi suficientemente adequada, e o trauma cirúrgico, muito pequeno.

Sugere-se que estudos futuros sejam feitos com uma quantidade maior de pacientes, e que ainda as exodontias sejam realizadas em grupos de dentes.

CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos, chegamos às seguintes conclusões:

1. Com relação ao tempo de latência e à duração do efeito anestésico, não houve diferença estatística significativa entre os anestésicos estudados.
2. Não se evidenciou diferença estatística significativa entre a Citocaína e o Prilonestã no que diz respeito ao controle da dor pós-operatória. Porém observa-se significância estatística diretamente proporcional na relação entre tempo de cirurgia e dor após 03 horas do procedimento cirúrgico com o uso da Citocaína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALMEIDA, F. M. et al. Sugestão de um protocolo farmacológico para o controle da dor decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos, **Rev. Paul. Odontol.**; 22(1); 10-6, jan-fev 2000.
- 2 - ANDRADE, E. D. **Terapêutica Medicamentosa em Odontologia**, 1a Edição. São Paulo. Editora Artes Médicas, 1999 p.59.
- 3 - AYTÉS, L. B.; ESCODA, C. G. **Anestesia Odontológica**. 1ª Edição, Madrid: Avances, 1997, 52p.
- 4 - CASTRO F.C.de; MENESES, M.T.V.; PORDEUS, I.A.; PAIVA, S.M. de. Tratamento odontológico no período da gravidez: enfoque para o uso de anestésicos locais. **J. Bras. Clin. Odontol. Int.** Curitiba, V. 6, n. 31, p 62-76, Jan-fev. 2002.

- 5 - CASTRO, F. P. L.; ROSA, A. L.; BARROS, V. M. R. Ansiedade e Dor frente a diferentes técnicas de anestesia local, **Pesq. Odontol. Bras.** Vol 16, suplemento (anais do 19º Reunião anual do SBPqO), 2002.
- 6 - ERICKSON, E. Review of the properties of two new local anesthetics: prilocaine and lidocaine, **Acta Anesth Scand**, vol 25, 54-58p, 1996.
- 7 - FREITAS, A. C.; SETTE, M.; ALMEIDA, E.R. Estudo toxicológico dos cloridratos de lidocaína e prilocaína associados ou não a um composto vasoconstrictor. **Anais Fac. Odont. Univ. Fed. Pernamb.**, Recife, V.8 (1), p. 3-9, 1997.
- 8 - PORTO, G. G.; SILVA, N. L. Avaliação pós-operatória do controle da dor pós-exodontias simples com infiltração de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 e lidocaína 2% com noradrenalina 1:200.000, **TCC (Graduação – FOP-UPE)** 2001.
- 9 - GOLDMAN, R. S.; AJI M.; NEREIDE, M. Avaliação da eficácia e dos efeitos cardiovasculares da associação prilocaína + felipressina em procedimentos odontológicos. **Rev. Bras. Odontol.**; 50(4); 40-7, jul-ago.1993.
- 10 - GOLDMAN, V. EVERS, H. prilocaine-felipressin: a new combination for dental analgesia. **Dental Pract**, v. 19, n.7, p.2-8,1969.
- 11 - MALAMED, K. F. et al. **Manual de Anestesia Local**, 3º Edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1993.
- 12 - MARIANO, R.C. Análise comparativa do efeito anestésico da lidocaína 2% e da prilocaína 3%, **Rev. Bras. Cir. Implant.**; 7(27); 15-9, jul-ago. 2000.
- McLean, c. et al An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. **J. Endod.** V.19, n.3, p.146-150, 1993.
- 13 - MOORE, P. A. Adverse drug interactions in dental practices: interactions, **JADA**, vol 130, abr 1999, 541-548p.
- 14 - MOORE, P. A. **Preventing Local Anesthesia Toxicity** JADA, vol 123, p. 60-64. sep 1992;
- 15 - NEDER, A. C. Citocaína 3% (ph elevado) com Felipressina: estudo comparativo com outras preparações similares no mercado; observações clínicas em 653 pacientes. **Rev. Paul. Odontol.**; 11(1); 34-5, 37, jan-fev, 1989.
- 16 - OPPERMANN R. V.,; CELESTE R. K. Avaliação clínica de dois anestésicos contendo prilocaína e felipressina. **Revi. ABO Nac.** V. 4, n.3, p1-3, 1996.
- 17 - RICIERI, C. B.; COSTA, A. R.; BATISTA, D. Q.; ARANEGA, A. Utilização dos anestésicos locais por cirurgiões-dentistas de Araçatuba. **Pesq. Odontol. Bras.** Vol 16, suplemento (anais do 19º Reunião anual do SBPqO), 2002.
- 18 - ROOD, J. P. Adverse reaction to dental local anaesthetic injection-‘allergy’ is not the cause, **Br Dent J.**; 189(7); 380-4, 2000 oct 14.
- 19 - SALLES, C. L. F. et al. Influência de vasoconstrictores associados a anestésicos locais sobre a pressão arterial de ratos hipertensos e normotensos, **Acta sci**, 21(2); 395-401, jun. 1999.
- 20 - SOUZA, J. A.; FARIA, M. T. P. Intoxicação sistêmica por anestesia local: relato de um caso, **Rev. Bras. Odontol.**; 48(3); 50-2, 54-5; maio-jun 1991.
- 21 - SOUZA, J. A.; SOUZA, J. F. A.; VASCONCELOS, P. S. G. Toxicidade Sistêmica dos Anestésicos, **RGO**, 39 (2): 143-146, mar-abr 1991.

22 - VOLPATO, M. C. et al. Avaliação clínica de três soluções anestésicas locais comerciais de prilocaína 3% com felipressina, **APCD**, vol 55, nº6, nov-dez 2001.

23 - WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica para Dentistas**, 1ª Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1995. p.76.

24 - WYNN, R. L. **Investigación sobre mecanismos de los anestésicos locales** Journal de Clínica en Odontología, Ano 13 – nº13 p. 59-61, 1997/1998