

Parecer Técnico Científico

Cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* diferentes formulações de cloridrato de lidocaína com vasoconstritor em procedimentos odontológicos

Brasília

2022

Informações:

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenação de Pesquisa e Comunicação Científica

Laboratório de Saúde Baseada em evidências

SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1 - Edifício Fepecs - Brasília - DF

CEP: 70.335-900

E-mail: cpecc@escs.edu.br

Autores

Fábio Ferreira Amorim (coordenador)

Aline Mizusaki Imoto (vice-coordenadora)

Cláudia Cardoso Gomes da Silva

Cláudia Vicari Bolognani

Leila Bernarda Donato Göttems

Levy Aniceto Santana

Lucas Ribeiro dos Santos

Márcio Luis Duarte

Maria Stella Peccin da Silva

Paulo Ricardo Giusti

Raiza Meira Vieira

Sanderson César Macedo Barbalho

Sérgio Eduardo Soares Fernandes

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento se refere à avaliação do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) em comparação aos anestésicos cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS). Esse parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ ESCS). O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do anestésico local cloridrato de mepivacaína (3%) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) em procedimentos odontológicos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) versus cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos.

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: () A Favor (x) Incerta () Contra

População-alvo: Pessoas em procedimentos odontológicos.

Tecnologia: Cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL)

Comparador: Cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca de evidências foi realizada nas bases de dados científicas: *Medline (PUBMED)*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram identificados 456 registros e ao final do processo, não foram incluídos estudos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas à eficácia e segurança do cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL), quando comparado ao cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos. Não foram encontrados estudos com as concentrações da medicação especificadas. Todos os estudos incluídos para a leitura do texto completo se referem a um comparador em porcentagem diversa a estabelecida pela pergunta da pesquisa.

4. CONTEXTO

As doenças bucais são um problema de saúde pública, impactando a saúde e a qualidade de vida das pessoas, sendo as crianças, os idosos e as pessoas em situação de vulnerabilidade social as principais afetadas.¹ Dessa forma, as ações de saúde bucal são fundamentais para garantir a integralidade do cuidado à saúde dos usuários do SUS.^{1,2} Porém, muitas vezes os procedimentos odontológicos podem ser lembrados como eventos traumáticos associados a dor, o que pode impactar na procura dos usuários por atendimento odontológico, sendo assim o manejo adequado da dor é fundamental tanto para o próprio conforto do usuário durante os procedimentos odontológicos como para sua aderência ao tratamento.³ Em um estudo realizado por Peretz B et al. (1998)⁴, foi observado que mais de 50% dos norte americanos evitam tratamentos odontológicos por medo da dor. Cerca de 14% das crianças holandesas de 4 a 11 anos têm ansiedade odontológica, que está associada ao medo da dor,⁵ sendo que a anestesia local é a principal forma de prevenção da dor e do desconforto no tratamento odontológico.⁶ Nesse contexto, esse Parecer Técnico-Científico (PTC) teve por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.1. Propriedades dos anestésicos locais na odontologia

Os anestésicos locais são bases orgânicas fracas compostas de formas carregadas e não carregadas quando em solução, possuindo a capacidade de bloquear reversivelmente os canais de sódio das membranas de axônio das fibras nervosas, o que impede a transmissão de sinais de dor ao interromper a despolarização do nervo.⁷⁻⁹ Acredita-se que apenas as formas não carregadas sejam capazes de se difundir através dos tecidos intersticiais e atingir a membrana nervosa, sendo que a dispersão do anestésico local pelo tecido ocorre mais rapidamente à medida que a porcentagem da forma não carregada aumenta.^{8,10} Essa proporção de anestésico carregado e não carregado é determinada pelo pH da solução e dos tecidos circundantes e pelo pKa do agente específico. Nesse aspecto, o aumento da acidez da solução ou dos tecidos (por exemplo, infecção local) reduz a proporção de anestésico na forma não carregada de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, dificultando a analgesia.¹⁰

A maioria das soluções com anestésicos locais são comercializadas com pH entre 5,0 e 7,0, pois esses são mais estáveis nessa faixa de pH, tendo vida útil de três a quatro anos em temperatura ambiente.⁸ Para algumas formulações, o pH da solução anestésica é aumentado para 7,2 a 7,4 (pH fisiológico) pela adição de bicarbonato de sódio. Isso resulta em uma proporção maior de anestésico na forma não carregada, aumentando assim o efeito analgésico e diminuindo a dor no momento da injeção [3,4,7].^{8,11,12}

De forma clássica, os anestésicos locais podem ser classificados como amidas ou ésteres [9,10]. Os anestésicos locais da classe das amidas incluem lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, ropivacaína e levobupivacaína.^{7,13} Os agentes ésteres mais comuns incluem procaína (novocaína), 2-cloroprocaína, tetracaína, cocaína e benzocaína.^{7,13}

As propriedades ideais de um anestésico local são ter baixa toxicidade, não irritar os tecidos, não lesionar as estruturas nervosas, ser eficaz na analgesia, possuir baixo tempo de latência e a duração adequada.¹⁴ Nesse aspecto, devido a maior toxicidade e frequência de reações alérgicas, os ésteres têm indicações limitadas para infiltração local, exceto em pacientes com alergia a agentes da classe amida.^{7,15}

Os anestésicos locais, como a lidocaína e a mepivacaína, são compostos químicos que bloqueiam de maneira reversível os potenciais de ação em todas as membranas excitáveis. O sistema nervoso central e o sistema cardiovascular são, portanto, particularmente suscetíveis a suas ações. A maioria das ações sistêmicas dos anestésicos locais é relacionada com seu nível sanguíneo ou plasmático no órgão-alvo, sendo que, quanto maior o nível, mais intensa será a ação e a possibilidade de efeitos colaterais.¹⁶ A biotransformação dos anestésicos locais da classe amida se dá inicialmente pelo fígado,¹⁷ sendo a velocidade proporcional a função e a perfusão hepáticas. Pessoas com fluxo sanguíneo hepático abaixo do habitual (como insuficiência cardíaca congestiva) ou função hepática deficiente (como cirrose hepática) são incapazes de efetuar a biotransformação dos anestésicos locais do tipo amida em velocidade normal.^{18,19} Essa biotransformação mais lenta acarreta níveis sanguíneos elevados do anestésico, aumentando o potencial e toxicidade. Dessa forma, disfunção hepática é uma contraindicação relativa à administração de anestésicos locais do tipo amida.¹⁶

4.2. Tratamento recomendado

A lidocaína é o anestésico local mais utilizado em odontologia, estando incorporado ao estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2022. Está incorporada ainda em solução associada a epinefrina nas seguintes apresentações: cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000.²⁰

A lidocaína foi o primeiro anestésico do grupo amida a ser sintetizado, sendo uma droga hidrofóbica, o que reduz sua velocidade de hidrólise, além de possuir um valor de pKa baixo, resultando num rápido bloqueio neurológico.^{21,22} Sua duração de ação é baseada em dois fatores: hidrofobia moderada e ligação amida. A ligação amida impede a degradação do fármaco pelas esterases e a hidrofobia permite a permanência no local onde foi administrada. Além disso, tem baixo poder alergênico.²³

Para uso na odontologia, a lidocaína se apresenta em concentrações a 1% e 2%, sendo a dose recomendada de 4,0 mg/kg, não devendo exceder 300 mg em adultos (30 mL de lidocaína 1%), quando não associada a vasoconstritor.^{16,24} Como a lidocaína possui ação vasodilatadora, o que reduz seu tempo de ação, essa droga muitas vezes é utilizada associada a um vasoconstritor.²⁵ A epinefrina é o vasoconstritor mais comumente utilizado, geralmente disponível em soluções associadas a lidocaína em diluições a 1:50.000, 1:80.000, 1:100.000 e 1:200.000.¹⁶ Como exemplo, o tempo de ação da lidocaína 1% sem uso de vasoconstritor é 50 a 120 minutos, com início da ação em 2 a 5 minutos. A lidocaína 1% associada a epinefrina 1:200.000 possui duração de 60 a 180 minutos, com início da ação em 2 a 5 minutos.²⁴ Quando associada a solução de epinefrina 1:200.000, a dose recomendada de lidocaína é 7,0 mg/Kg, não devendo exceder 500 mg em adultos.²⁴ Ademias, além de reduzir a absorção sistêmica de lidocaína, a adição do vasoconstritor possui ainda como vantagem reduzir o sangramento no local do procedimento.²⁶

Concentrações mais altas de lidocaína além de 1% não promovem melhor início ou duração da analgesia e podem aumentar o risco de toxicidade. O tamponamento da lidocaína com bicarbonato de sódio diminui a dor da injeção, especialmente quando é utilizada a solução associada a epinefrina, podendo ainda encurtar o tempo o início do efeito anestésico.^{24,27}

A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e excretada pelo rim, sendo 10% na forma inalterada, sendo o anestésico local mais seguro para uso em gestantes. Sua utilização dentro das faixas de doses recomendadas também é segura em crianças.¹⁶ Para uma margem adicional de segurança, 80% da dose máxima permitida deve ser usada em crianças menores de oito anos de idade.²⁸ Além disso, como os anestésicos da classe amida são metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins, a dose total de lidocaína deve ser reduzida em aproximadamente 50% em pacientes idosos com doença hepática ou renal grave.^{11,29} Reações alérgicas são extremamente raras.^{15,30}

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1. Descrição

A mepivacaína é um anestésico do grupo das amidas, sendo o terceiro anestésico local mais utilizada na odontologia atrás da lidocaína e da articaína.^{14,16} Distingue-se da lidocaína por apresentar menor atividade vasodilatadora. Nesse aspecto, vale salientar que um efeito significativo da vasodilatação é o aumento da velocidade de absorção da droga pela corrente sanguínea, diminuindo a duração e a intensidade da analgesia e aumentando a concentração sérica do anestésico com maior risco de desenvolvimento de efeitos colaterais.¹⁴ Dessa forma, por possuir um efeito vasodilatador menor que a lidocaína, há uma possibilidade de usar a mepivacaína um efeito mais duradouro mesmo sem a associação com um vasoconstritor.^{16,31-34} Nesse aspecto, o tempo de ação da mepivacaína para a anestesia pulpar é de aproximadamente 20 a 40 minutos e de 2 a 3 horas para a anestesia dos tecidos moles. Em comparação, a lidocaína associada a epinefrina fornece 60 minutos de anestesia pulpar em circunstâncias ideais e 3 a 5 horas de anestesia de partes moles.³⁴

Para uso na odontologia, a dose recomendada de 5,0 mg/kg, não deve exceder 300 mg em adultos, quando não associada a vasoconstritor. Quando associada a solução de epinefrina essa dose pode se elevada. Por exemplo, quando associada a epinefrina 1:200.000, a dose recomendada de mepivacaína é 5,0 a 7,0 mg/Kg, não devendo exceder 500 mg em adultos.²⁴ No Brasil, a mepivacaína está disponível como solução a 3% sem vasoconstritor ou como solução a 2% associada a epinefrina 1:100.000.¹⁶

A fim de equilibrar as ações vasodilatadoras intrínsecas dos anestésicos, podem ser associadas a vasoconstritores como a epinefrina. Os vasoconstritores são adições importantes a uma solução anestésica local como a mepivacaína³⁵⁻³⁷ Primeiramente pela sua ação vasoconstritora que diminui a perfusão sanguínea para o local de administração da mepivacaína, o que diminui sangramento e prolonga o efeito. Outra ação é a absorção mais lenta da mepivacaína resultando em níveis sanguíneos menores do anestésico, diminuindo assim o risco de toxicidade da mepivacaína.^{12,38}

A velocidade de absorção dos anestésicos locais após a administração parenteral (subcutânea, intramuscular ou IV) está relacionada tanto com a vascularização do local da injeção quanto com a vasoatividade da substância.¹⁶ A biotransformação local da mepivacaína se dá inicialmente pelo fígado³⁸. A velocidade de biotransformação da mepivacaína é proporcional a função e a perfusão hepáticas, as quais influenciam significativamente a velocidade de biotransformação. Pacientes com fluxo sanguíneo hepático abaixo do habitual (hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva) ou função hepática deficiente (cirrose) são incapazes de efetuar a biotransformação dos anestésicos locais do tipo amida em velocidade normal.^{18,19}

Por ser uma droga pertence ao grupo das amidas, é metabolizada pelo fígado e seus produtos excretados pelos rins, onde 1 a 16% da dose aplicada são excretadas inalteradas.^{39,40} Os rins são os órgãos excretadores primários

tanto para a mepivacaína quanto para seus metabólitos. Uma porcentagem da dose do anestésico local é excretada inalterada na urina. Essa porcentagem varia de acordo com a substância. Os pacientes com insuficiência renal significativa podem ser incapazes de eliminar do sangue o anestésico local original ou seus principais metabólitos, resultando em um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos desse composto e, portanto, em maior potencial de toxicidade. A porcentagem da mepivacaína inalterada encontrada na urina é de 1 a 16% da dose aplicada.^{16,40,41}

A gravidez é uma relativa ao uso de mepivacaína devido ao metabolismo fetal deficiente relacionado à imaturidade hepática.^{7,13} A toxicidade sistêmica da mepivacaína é similar a lidocaína¹⁰.⁷ Ademais, da mesma forma como observado com a lidocaína, reações alérgicas são extremamente raras.^{15,30}

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

6.1. Pergunta da pesquisa

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas em tratamento odontológico
Intervenção (tecnologia)	Cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL)
Comparador	Cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000.
Desfechos (Outcomes)	Escalas de avaliação da analgesia, duração do efeito anestésico, reação a dor na polpa dental, reação a dor nos tecidos moles, alteração de sinais vitais e complicações pós-operatórias.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados (estudos primários).

Pergunta: O uso do anestésico cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) é eficaz e seguro quando comparado ao uso de cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em pacientes onde é necessário anestesia em tratamentos odontológicos.

6.2. Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 18 de dezembro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Web of Science. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências.

O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>“Dentistry”[MeSH] OR “Oral Medicine”[MeSH] OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral)</p> <p>AND</p> <p>“Mepivacaine”[MeSH] OR (Mepivacaina Braun) OR (Isogaine) OR (Meaverin) OR (Mecain) OR (Mepihexal) OR (Mepivacain-Injektapas) OR (Mepivacain Injektapas) OR (Mepivacaine Hydrochloride) OR (Mepivacaine Monohydrochloride) OR (Mepivastesin) OR (Polocaine) OR (Scandinibsa) OR (Scandonest) OR (Scandicain) OR (Scandicaine) OR (Carbocaine) OR (Carbocaïne) OR (Isocaine)</p> <p>AND</p> <p>“Lidocaine”[MeSH] OR (2-(Diethylamino)-N-(2,6-Dimethylphenyl)Acetamide) OR (2-2EtN-2MePhAcN) OR (Lignocaine) OR (Lidocaine Carbonate (2:1)) OR (Lidocaine Carbonate) OR (Lidocaine Hydrocarbonate) OR (Lidocaine Hydrochloride) OR (Lidocaine Monohydrochloride) OR (Lidocaine Monoacetate) OR (Xyloneural) OR (Lidocaine Sulfate (1:1)) OR (Octocaine) OR (Xylesthesin) OR (Xylocaine) OR (Xylocitin) OR (Dalcaine) OR (Lidocaine Monohydrochloride, Monohydrate)</p> <p>AND</p> <p>“Epinephrine”[MeSH] OR (4-(1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl)-1,2-benzenediol) OR (Adrenaline) OR (Epinephrine Acetate) OR (Acetate, Epinephrine) OR (Medihaler-Epi) OR (Epinephrine Hydrochloride) OR (Adrenaline Hydrochloride) OR (Epitrate) OR (Lyophrin) OR (Epifrin) OR (Epinephrine Bitartrate) OR (Adrenaline Acid Tartrate) OR (Epinephrine Hydrogen Tartrate) OR (Adrenaline Bitartrate)</p>	80
EMBASE	<p>('dentistry'/exp OR 'dental medicine' OR 'dental specialties' OR 'dental specialty' OR 'dental system' OR 'dentistry' OR 'occupational dentistry' OR 'pathology, oral' OR 'specialties, dental' OR 'state dentistry') AND ('mepivacaine'/exp OR '1 methyl 2', 6` pipecoloxylidide' OR 'apf 112'</p>	111

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>OR 'apf112' OR 'arestocaine hydrochloride' OR 'biocaine (mepivacaine)' OR 'carbocain' OR 'carbocain dental' OR 'carbocaina' OR 'carbocaine' OR 'carbocaine caudal 1.5%' OR 'carbocaine dental' OR 'carbocaine hcl' OR 'carbocain' OR 'dl 1 methyl 2', 6` pipercoloxylidide' OR 'dl 1 methyl 2', 6` piperdoxylidide' OR 'dl 1, 2', 6` trimethylpipercolanilide' OR 'dl 1, 2', 6` trimethylpipercolanilide' OR 'dl n methylhexahydropicolinic acid 2, 6 dimethylanilide' OR 'dl n methylpipercolic acid 2, 6 dimethylanilide' OR 'intra epicaine' OR 'isocaine 3%' OR 'isocaine hydrochloride' OR 'meaverin' OR 'meaverin ultra' OR 'mepicaton 3%' OR 'mepihexal' OR 'mepiracaine' OR 'mepivacain' OR 'mepivacaine' OR 'mepivacaine hydrochloride' OR 'mepivacainehydrochlorid' OR 'mepivacine' OR 'mepivastesin' OR 'n methylpipercolic acid 2, 6 dimethylanilide' OR 'n methylpipercolic acid 2, 6 xylidide' OR 'polocaine (mepivacaine)' OR 'polocaine-mpf' OR 'scandicain' OR 'scandicaine' OR 'scandinibsa' OR 'scandonest' OR 'scandonest plain' OR 'tevacaine') AND ('lidocaine'/exp OR '2 diethylamino 2', 6` acetoxylidide' OR 'aeroderm' OR 'after burn spray' OR 'akten' OR 'algrx 3268' OR 'algrx3268' OR 'alpha diethylamino 2, 6 dimethylacetanilide' OR 'alphacaine' OR 'alphacaine hydrochloride' OR 'anestacaine' OR 'anestacon' OR 'anestacone' OR 'aritmal' OR 'betacaine' OR 'carbonate lidocaine' OR 'carbonated lidocaine solution' OR 'cidancaina' OR 'col 1077' OR 'col1077' OR 'corus 1030' OR 'corus1030' OR 'cuivasil spray' OR 'dalcaine' OR 'dentipatch' OR 'dequaspray' OR 'dextrose plus lidocaine' OR 'diethylamino 2, 6 dimethylacetanilide hydrochloride' OR 'diethylaminodimethylacetanilid hydrochloride' OR 'diethylaminodimethylacetanilide hydrochloride' OR 'dolicaine' OR 'dube spray' OR 'duncaine' OR 'dynexan' OR 'ela-max' OR 'ela-max plus' OR 'esracain' OR 'esracain jelly' OR 'esracain ointment' OR 'esracaine' OR 'farmacaina' OR 'gesicain jelly' OR 'gesicain ointment' OR 'gesicain viscous' OR 'glydo' OR 'gravocain' OR 'isicaine' OR 'jetocaine' OR 'jetokain' OR 'l-caine' OR 'laryng-o-jet kit' OR 'laryng-o-jet spray' OR 'laryngotracheal anaesthesia kit' OR 'laryngotracheal anesthesia kit' OR 'lecasin' OR 'leostesin' OR 'leostesin jelly' OR 'leostesin ointment' OR 'lida mantle' OR 'lidbree' OR 'lidocain' OR 'lidocain gel' OR 'lidocain ointment' OR 'lidocain spray' OR 'lidocaine' OR 'lidocaine carbonate' OR 'lidocaine chloride' OR 'lidocaine hydrocarbonate' OR 'lidocaine hydrochloride' OR 'lidocaine hydrochloride 0.1% and dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.2% and dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.2% in dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.4% and dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.4% in dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.8% and dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 0.8% in dextrose 5%' OR 'lidocaine hydrochloride 5% and dextrose 7.5%' OR 'lidocaine hydrochloride monohydrate' OR 'lidocaine hydrochloride preservative free' OR 'lidocaine hydrochloride viscous' OR 'lidocaine monohydrate' OR 'lidocaine plus dextrose' OR 'lidocaine sulfate' OR 'lidocaine sulfate dihydrate' OR 'lidocaine sulphate' OR 'lidocaine sulphate dihydrate' OR 'lidocaine viscous' OR 'lidocaton' OR 'lidocor' OR 'lidocorit' OR 'lidoderm' OR 'lidoject 1' OR 'lidoject 2' OR 'lidonest' OR 'lidopain' OR 'lidopen' OR 'lidorx' OR 'lidothetin' OR 'lignocaine' OR 'lignocaine gel' OR 'lignocaine hydrochloride' OR 'lignostab' OR 'lignostab a' OR 'lignostab n' OR 'lincaine' OR 'liquocaine' OR 'liris' OR 'll 30' OR 'll30' OR 'lmx 4' OR 'lmx 4 with tegaderm' OR 'lmx 5' OR 'lta ii kit' OR 'maricaine' OR 'n, n diethyl n` (2, 6 dimethylphenyl) glycinamide' OR 'neo lidocaton' OR 'neo novutox' OR 'neolidocaton' OR 'omega diethylamino 2, 6 dimethylacetanilide' OR 'otipax' OR 'paediatric lta kit' OR 'pediatric lta kit' OR 'penles' OR 'radiaguard' OR 'ralvo' OR 'remicaine gel' OR 'roxicaina' OR 'rucaina' OR 'rucaina pomada' OR 'ruciana' OR 'solarcaine' OR 'solcaine' OR 'sp 103' OR 'sp103' OR 'truxacaine' OR 'uad caine' OR 'vasocaine' OR 'versatis' OR 'xidocaine' OR 'xilina' OR 'xiline' OR 'xilocaina viscosa' OR 'xilonest pomada' OR 'xilotane gel' OR 'xilotane oral' OR 'xilyne' OR 'xylcaine' OR 'xylestesin' OR 'xylestesin s' OR 'xylocain' OR 'xylocain aerosol' OR 'xylocain creme' OR 'xylocain gargle' OR 'xylocain gel' OR 'xylocain liniment' OR 'xylocain ointment' OR 'xylocain salve' OR 'xylocain spray' OR 'xylocain viscous' OR 'xylocain viskos' OR 'xylocain visks' OR 'xylocaina aerosol' OR 'xylocaina gel' OR 'xylocaina ointment' OR 'xylocaina pomada' OR 'xylocaina spray' OR 'xylocaine' OR 'xylocaine 1.5% with dextrose 7.5%' OR 'xylocaine 10% oral' OR 'xylocaine 4% preservative free' OR 'xylocaine 5% with glucose 7.5%' OR 'xylocaine adhesive ointment' OR 'xylocaine aerosol' OR 'xylocaine dental' OR 'xylocaine dental cartridges' OR 'xylocaine gel' OR 'xylocaine hcl' OR 'xylocaine hcl for spinal' OR 'xylocaine</p>	

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>heavy' OR 'xylocaine hydrochloride' OR 'xylocaine jelly' OR 'xylocaine ointment' OR 'xylocaine preservative free' OR 'xylocaine solution' OR 'xylocaine spray' OR 'xylocaine topical' OR 'xylocaine topical solution' OR 'xylocaine viscous' OR 'xylocaine viscous topical solution' OR 'xylocaine viscus' OR 'xylocaine viskeus topical solution' OR 'xylocaine visquese' OR 'xylocaine visqueuse' OR 'xylocaine-mpf' OR 'xylocard' OR 'xylocitin' OR 'xyloctin' OR 'xyloneural' OR 'xylonor' OR 'xyloproct n' OR 'xyloton' OR 'xylotox' OR 'xylyne' OR 'zingo' OR 'ztlido') AND ('epinephrine'/exp OR '1 (3, 4 dihydroxyphenyl) 2 (methylamino) ethanol' OR '3, 4 dihydroxy 1 [1 hydroxy 2 (methylamino) ethyl] benzene' OR '3, 4 dihydroxy alpha [(methylamino) methyl] benzyl alcohol' OR 'adnephtrin' OR 'adnephrine' OR 'adrenal hydrochloride' OR 'adrenalin' OR 'adrenalin chloride' OR 'adrenalin hydrochloride' OR 'adrenalin in oil' OR 'adrenalin, topical' OR 'adrenalina' OR 'adrenalina sintetica' OR 'adrenaline' OR 'adrenaline aguettant' OR 'adrenaline chloride' OR 'adrenaline hydrochloride' OR 'adrenaline injection' OR 'adrenaline tartrate' OR 'adrenamine' OR 'adrenapax' OR 'adrenazin' OR 'adrenine' OR 'adrin' OR 'adrine' OR 'advaradin' OR 'asthmahaler' OR 'balmadren' OR 'biorenine' OR 'bosmin' OR 'bronitin mist' OR 'bronkaid mist' OR 'chelafrin' OR 'd adrenalin' OR 'dextro adrenalin' OR 'dl adrenalin' OR 'drenamist' OR 'dylephrin' OR 'dyspne inhal' OR 'epiglauftrin' OR 'epimephrine' OR 'epinefrina' OR 'epinephran' OR 'epinephrin' OR 'epinephrine' OR 'epinephrine chloride' OR 'epinephrine hydrochloride' OR 'epirenamine' OR 'epirenan' OR 'exadrin' OR 'glaucon' OR 'glaucosan' OR 'glauftrin' OR 'glin epin' OR 'glycirenán' OR 'haemostatin' OR 'hemisine' OR 'hemostasin' OR 'hemostatin' OR 'hypernephtrin' OR 'isopto epinal' OR 'l adrenalin' OR 'l adrenaline' OR 'l epinephrine' OR 'l-adrenalin' OR 'levo adrenalin' OR 'levo adrenalin hydrochloride' OR 'levo adrenaline' OR 'levo epinephrine' OR 'levoadrenalin' OR 'levoadrenaline' OR 'levoepinephrine' OR 'levorenin' OR 'levorenine' OR 'methylaminoethanolcatechol' OR 'methylerteranol' OR 'mucidrina' OR 'myosthenine' OR 'n methylnoradrenalin' OR 'nephridine' OR 'nialine' OR 'paranephtrin' OR 'posumin' OR 'primatene mist' OR 'racemic adrenalin' OR 'renaglandin' OR 'renaglandulin' OR 'renaleptine' OR 'renalina' OR 'renaline' OR 'renoform' OR 'renostypticin' OR 'renostyptin' OR 'scurenaline' OR 'simplene' OR 'soladren' OR 'sphygmogenin' OR 'styptirenal' OR 'supracapsulin' OR 'supranephrene' OR 'supranephtrin' OR 'supranol' OR 'suprarenaline' OR 'suprarenin' OR 'suprarenine' OR 'suprel' OR 'surenine' OR 'surrenine' OR 'sus phrine injection' OR 'sus-phrine injection' OR 'sus-phrine sulfite-free' OR 'susphrine' OR 'symjepi' OR 'sympathin i' OR 'takamina' OR 'tonogen' OR 'trenamist' OR 'vasoconstrictine' OR 'vasodrine' OR 'vasotonin' OR 'vasotonin forte seron' OR 'weimer adrenaline' OR 'weradren')</p>	
The Cochrane Library	“Dentistry” AND “Mepivacaine” AND “Lidocaine” AND “Epinephrine”	18
LILACS	<p>“Odontologia” or (Curso de Odontologia) or (Dentística) or (Dentistry) or (Odontología) or (Odontologie) or (MH:E06) or (MH:H02.163) or (MH:SH1.020.020.040.020) AND “Mepicacaína” or (Mepivacaine) or (Mepivacaína) or (Mépivacaïne) or (Carbocaína) or (MH:D03.383.621.450) AND “Lidocaína” or (Lidocaine) or (Lidocaína) or (Lidocaïne) or (Lignocaína) or (MH:D02.065.199.092.500) OR (MH:D02.092.146.113.092.500) AND “Epinefrina” or (Epinephrine) or (Epinefrina) or (Épinéphrine) or (Adrenalina) or (MH:D02.033.100.291.310) or (MH: D02.092.063.291.310) or (MH:D02.092.211.215.454) or (MH:D02.092.311.461) or (MH:D02.455.426.559.389.657.166.175.461)</p>	27
Scopus	<p>“Dentistry” OR “Oral Medicine” OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral) AND “Mepivacaine” OR (Mepivacaina Braun) OR (Isogaine) OR (Meaverin) OR (Mecain) OR (Mepihexal) OR (Mepivacain-Injektapas) OR (Mepivacain Injektapas) OR (Mepivacaine</p>	172

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>Hydrochloride) OR (Mepivacaine Monohydrochloride) OR (Mepivastesin) OR (Polocaine) OR (Scandinibsa) OR (Scandonest) OR (Scandicain) OR (Scandicaine) OR (Carbocaine) OR (Carbocaine) OR (Isocaine)</p> <p>AND</p> <p>“Lidocaine” OR (2-Diethylamino-N-2,6-Dimethylphenyl Acetamide) OR (2-2EtN-2MePhAcN) OR (Lignocaine) OR (Lidocaine Carbonate 2:1) OR (Lidocaine Carbonate) OR (Lidocaine Hydrocarbonate) OR (Lidocaine Hydrochloride) OR (Lidocaine Monohydrochloride) OR (Lidocaine Monoacetate) OR (Xyloneural) OR (Lidocaine Sulfate 1:1) OR (Octocaine) OR (Xylesthesin) OR (Xylocaine) OR (Xylocitin) OR (Dalcaine) OR (Lidocaine Monohydrochloride, Monohydrate)</p> <p>AND</p> <p>“Epinephrine” OR (4-1-Hydroxy-2-methylaminoethyl-1,2-benzenediol) OR (Adrenaline) OR (Epinephrine Acetate) OR (Acetate, Epinephrine) OR (Medihaler-Epi) OR (Epinephrine Hydrochloride) OR (Adrenaline Hydrochloride) OR (Epitrate) OR (Lyophrin) OR (Epifrin) OR (Epinephrine Bitartrate) OR (Adrenaline Acid Tartrate) OR (Epinephrine Hydrogen Tartrate) OR (Adrenaline Bitartrate)</p>	
Web of Science	<p>“Dentistry” OR “Oral Medicine” OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral)</p> <p>AND</p> <p>“Mepivacaine” OR (Mepivacaina Braun) OR (Isogaine) OR (Meaverin) OR (Mecain) OR (Mepihexal) OR (Mepivacain-Injektupas) OR (Mepivacain Injektupas) OR (Mepivacaine Hydrochloride) OR (Mepivacaine Monohydrochloride) OR (Mepivastesin) OR (Polocaine) OR (Scandinibsa) OR (Scandonest) OR (Scandicain) OR (Scandicaine) OR (Carbocaine) OR (Carbocaine) OR (Isocaine)</p> <p>AND</p> <p>“Lidocaine” OR (2-(Diethylamino)-N-(2,6-Dimethylphenyl)Acetamide) OR (2-2EtN-2MePhAcN) OR (Lignocaine) OR (Lidocaine Carbonate (2:1)) OR (Lidocaine Carbonate) OR (Lidocaine Hydrocarbonate) OR (Lidocaine Hydrochloride) OR (Lidocaine Monohydrochloride) OR (Lidocaine Monoacetate) OR (Xyloneural) OR (Lidocaine Sulfate (1:1)) OR (Octocaine) OR (Xylesthesin) OR (Xylocaine) OR (Xylocitin) OR (Dalcaine) OR (Lidocaine Monohydrochloride, Monohydrate)</p> <p>AND</p> <p>“Epinephrine” OR (4-1-Hydroxy-2-methylaminoethyl-1,2-benzenediol) OR (Adrenaline) OR (Epinephrine Acetate) OR (Acetate, Epinephrine) OR (Medihaler-Epi) OR (Epinephrine Hydrochloride) OR (Adrenaline Hydrochloride) OR (Epitrate) OR (Lyophrin) OR (Epifrin) OR (Epinephrine Bitartrate) OR (Adrenaline Acid Tartrate) OR (Epinephrine Hydrogen Tartrate) OR (Adrenaline Bitartrate)</p>	48
Total		456

6.3. Seleção de estudos

- Critérios de inclusão: Estudos clínicos randomizados (estudos primários) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que compararam a eficácia ou segurança do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em pacientes onde é necessário anestesia em tratamentos odontológicos.
- Critérios de exclusão: Estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram identificados 456 estudos nas bases de dados utilizadas. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Com base no título e resumo, foram selecionados 23 estudos. Para a leitura do texto completo, foram selecionados 11 estudos. Após a leitura do texto completo, todos os estudos foram excluídos.

A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos

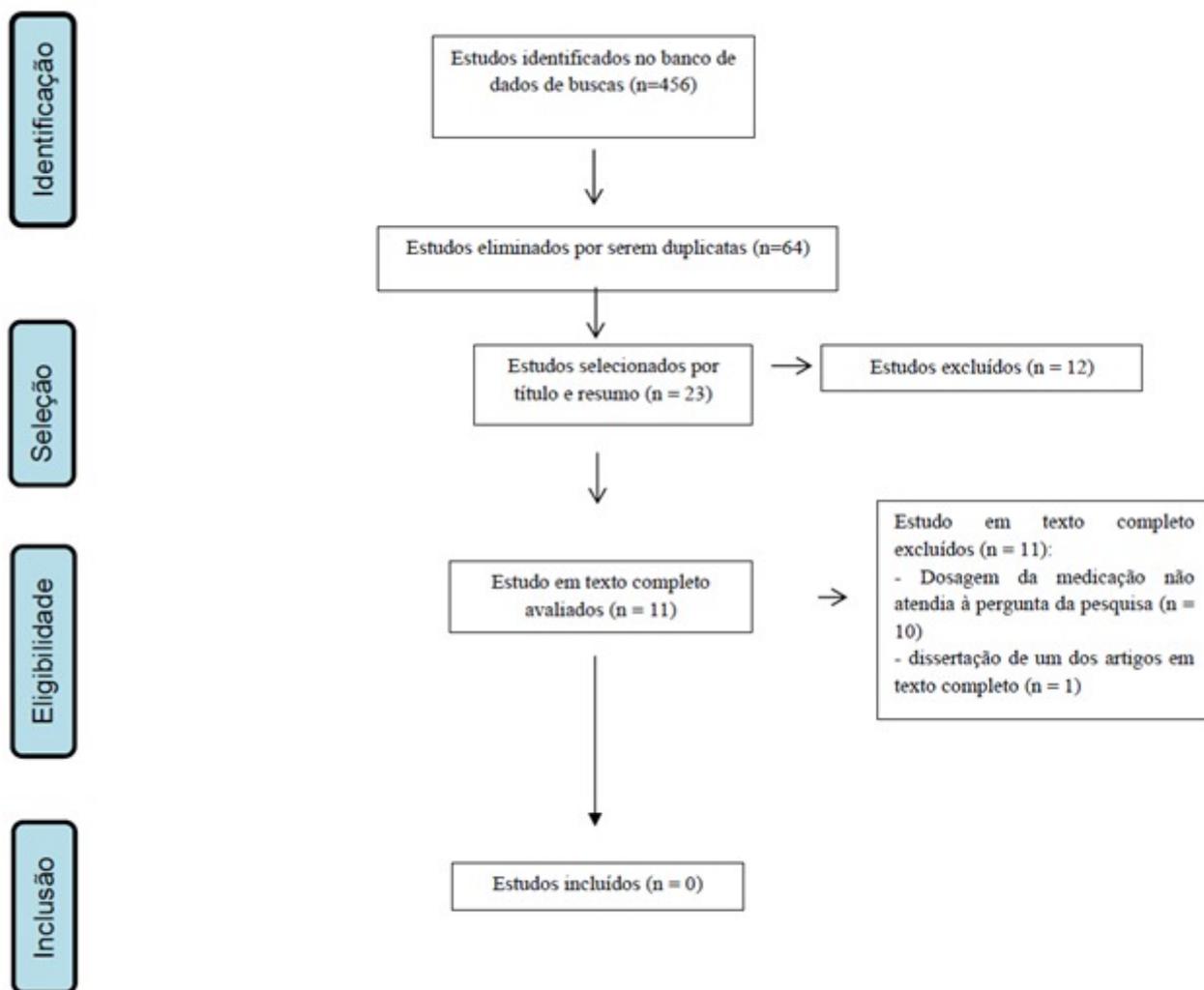


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Artigos excluídos da análise após leitura do texto completo:

- A revisão de St George et al. (2018)⁴², bem como a Geus et al. (2019)⁴³ foram excluídas por incluírem apenas estudos que avaliavam a eficácia da mepivacaína frente a lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000. Mesmo motivo pelo qual o trial de Chen et al. (2004)⁴⁴ foi excluído.
- O trial de Maniglia-Ferreira et al. (2009)⁴⁵ foi excluído por avaliar a mepivacaína 2% versus lidocaína 2% com fenilefrina 1:2.500.
- O trial de Toffoli et al. (2011)⁴⁶ foi excluído por avaliar uma forma diferente de mepivacaína do nosso objetivo de estudo - a forma lipossomal.
- O estudo de Porto et al. (2007)⁴⁷ foi excluído pois a lidocaína 2% não estava associada com a epinefrina.
- Visconti et al. (2016)⁴⁸ foi excluído pois a lidocaína 2% está associada a epinefrina 1:100.000.

- Visconti (2010)⁴⁹ é o mesmo estudo de Visconti 2016, mas trata-se da dissertação.
- Nagendrababu et al. (2019)⁵⁰ inclui diversos estudos que não se encaixam na dosagem da medicação estabelecida para o presente PTC.
- Allegretti (2012)⁵¹ e Allegretti et al. (2016)⁵² (mesmo estudo), foram excluídos pois usaram mepivacaína 2% e lidocaína 2%, associadas com epinefrina 1:100.000.
- Srisurang et al. (2011)⁵³ foi excluído porque usaram Lidocaína a 2%, mepivacaína a 2% , todos com epinefrina 1:100.000.
- Barath et al. (2015)⁵⁴ foi excluído pois usaram Mepivacaína 2% com adrenalina 1:80.000.
- Su et al. (2014)⁵⁵ foi excluído porque usou soluções de 3% de mepivacaína, 2% mepivacaína com levonordefrina 1:20.000 e 2% mepivacaína com adrenalina 1:100.000 em comparação com soluções de lidocaína, incluindo lidocaína a 2% com 1:100.000 adrenalina ou 1:50.000 adrenalina.

6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Não foram encontrados estudos que satisfazem os critérios de inclusão do presente PTC.

6.5. Avaliação da qualidade metodológica

Caso fossem incluídas revisões sistemáticas, estas teriam sua qualidade metodológica avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2) Risk-of-Bias tool for Randomized Trials (RoB 2) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos.⁵⁶ A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário seria sumarizada por meio de uma tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE.⁵⁷

6.6. Síntese dos resultados

Não foram encontrados estudos que satisfazem os critérios de inclusão do presente PTC.

6.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

Não foram encontrados estudos comparando a eficácia do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos.

6.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não foram encontrados estudos comparando do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos.

6.9. Avaliação de Risco de viés e da qualidade da evidência

Não foram encontrados estudos comparando a eficácia e segurança do anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a hemitartrato epinefrina 1:100.000 (0,01 mg/mL) *versus* cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas à eficácia e segurança anestésico local cloridrato de mepivacaína 2% (20 mg/mL) associado a cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:80.000, cloridrato de lidocaína 2% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 e cloridrato de lidocaína 1% associado a hemitartrato de epinefrina 1:200.000 em procedimentos odontológicos.

Não foram encontrados estudos para a comparação medicamentosa pesquisada.

Todos os estudos incluídos para a leitura do texto completo se referem a um comparador em porcentagem diversa a estabelecida pela pergunta da pesquisa.

8. REFERÊNCIAS

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260.
2. Lima AMFS, Lyra LS, Guimarães LLV et al. Saúde Bucal em sistemas universais de saúde: análise comparativa do Brasil e Reino Unido. *Res Soc Dev*. 2021;10(10):e185101018444.
3. Hargreaves KM, Cohen S, Berman LH. *Pathways of the Pulp*. 10th ed. Saint Louis: Mosby; 2011:691-705.
4. Peretz B, Moshonov J. Dental anxiety among patients undergoing endodontic treatment. *J Endod*. 1998; 24(6):435-437.
5. Ten Berge M, Veerkamp JS, Hoogstraten J et al. Childhood dental fear in the Netherlands: prevalence and normative data. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;Apr;30(2):101-107.
6. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P et al. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140(8):1018-1024.
7. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North America*. 2000;18(2):217.
8. Christoph RA, Buchanan L, Begalla K, Schwartz S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. *Ann Emerg Med*. 1988;17(2):117-120.
9. Berde CB. Toxicity of local anesthetics in infants and children. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 2):S14-S20.
10. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 1965;150(1):152-159.
11. Stanton-Hicks, MD. Local anesthetics: Pharmacology and clinical applications. *Hosp Formul* 1987;22:156-171.
12. Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent Clin North Am*. 2010;54(4):587-599.
13. Ahlstrom KK, Frodel JL. Local anesthetics for facial plastic procedures. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002 Feb;35(1):29-53, v-vi.
14. Rabêlo HTLB, Cruz JHA, Guênes GMT et al. Anestésicos locais utilizados na Odontologia: uma revisão de literatura. *Arch Health Inest*. 2020;8(9):540-548.
15. Giovannitti JA, Bennett CR. Assessment of allergy to local anesthetics. *J Am Dent Assoc*. 1979 May;98(5):701-706.
16. Malamed SF. *Manual de anestesia local*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
17. Harris WH, Cole DW, Mital M et al. Methemoglobin formation and oxygen transport following intravenous regional anesthesia using prilocaine. *Anesthesiology*. 1968;29(1)65-69.
18. Nation RL, Triggs EJ. Lidocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4(4):439-448.
19. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med*. 1973;78(4):499-508.
20. Brasil. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

21. Paiva LCA, Cavalcanti AL. Anestésicos locais em Odontologia: Uma revisão de literatura. UEPG Cienc Biol Saúde. 2005;11(2):35-42.
22. Gordh T. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1433-1437.
23. Teixeira RN. Anestesia local sem vasoconstritor versus com vasoconstritor [dissertação] Porto, Portugal: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2014.
24. Hsu DC. Diagnosis of invasive aspergillosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis?search=aspergillosis%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
25. Peñarrocha M, Sanchis BJM, Martínez GJM. Anestesia local em Odontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
26. Kennedy RM, Luhmann JD. The "ouchless emergency department". Getting closer: advances in decreasing distress during painful procedures in the emergency department. *Pediatr Clin North Am*. 1999 Dec;46(6):1215-1247, vii-viii.
27. McGee, DL. Local and topical anesthesia. In: *Clinical Procedures In: Emergency Medicine*, 5th edition, Roberts, JR, Hedges, JR (Eds), Saunders Elsevier: Philadelphia, 2010. p. 481.
28. McCreight, A, Stephan, M. Local and regional anesthesia. In: *Textbook of Pediatric Emergency Procedures*, 2nd edition, King, C, Henretig, FM (Eds), Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2008. p. 439
29. Klotz U. Antiarrhythmics: elimination and dosage considerations in hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):985-996.
30. Vasconcelos RJH, Nogueira RVB, Leal AKR et al. Alterações sistêmicas decorrentes do uso da lidocaína e prilocaína na prática odontológica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2002;1(2):13-19.
31. Badr N, Aps J. Efficacy of dental local anesthetics: A review. *J Dent Anesth Pain Med*. 2018;18(6):319-332.
32. Ram D, Peretz B. Administering local anaesthesia to paediatric dental patients - current status and prospects for the future. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(2):80-89.
33. Malamed SF. Clinical Action of Specific Agents. In: *Handbook of Local Anesthesia*, 5th ed. St. Louis: Elsevier Mosby. 2004. p. 55-81.
34. Brockmann WG. Mepivacaine: a closer look at its properties and current utility. *Gen Dent*. 2014;62(6):70-5.
35. Brown G. The influence of adrenaline, noradrenaline vasoconstrictors on the efficacy of lidocaine, *J Oral Ther Pharmacol*. 1968;4(5):398-405.
36. Carpenter RL, Kopacz DJ, Mackey DC. Accuracy of Doppler capillary flow measurements for predicting blood loss from skin incisions in pigs. *Anesth Analg*. 1989;68(3):308-11.
37. Myers RR, Heckman HM. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology*. 1989;71(5):757-62.

38. Finder RL, Moore PA. Adverse drug reactions to local anesthesia. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):447-57.
39. Miller RD, Hondeghem LM. Anestésicos Locais. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica.* 10. ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora; 2010:301-307.
40. Santaella GM. *Soluções anestésicas locais: uma revisão de literatura [monografia]*: Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.
41. Miller RD, Hondeghem LM. Anestésicos Locais. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica.* 10. ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora; 2010:301-7.
42. St George G, Morgan A, Meechan J et al. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7.
43. Geus JL, Costa JK, Wambier LM et al. Different anesthetics on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A network systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(2):87-97.e4.
44. Chen XM, Shi ZD, Huang DM et al. Anesthetic efficacy of 2% mepivacaine in conservative dentistry. *West China J Stomatology.* 2004;22(5):390-2.
45. Maniglia-Ferreira C, Almeida-Gomes F, Carvalho-Sousa B et al. Clinical evaluation of the use of three anesthetics in endodontics. *Acta Odontol Latinoam.* 2009;22(1):21-6.
46. Tofoli GR, Cereda CM, Groppo FC et al. Efficacy of liposome-encapsulated mepivacaine for infiltrative anesthesia in volunteers. *J Liposome Res.* 2011;21(1):88-94.
47. Porto GG, Vasconcelos BCE, Gomes, ACA et al. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal (internet).* 2007;12(1):E60-4. PMID: 17195831.
48. Visconti RP, Tortamano IP, Buscariolo IA. Comparison of the anesthetic efficacy of mepivacaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a double-blind randomized clinical trial. *J endod.* 2016;42(9):1314-19.
49. Visconti RP. *Eficácia anestésica da mepivacaína no bloqueio mandibular em molares inferiores com pulpite irreversível [tese]*: São Paulo: Faculdade de Odontologia - Universidade de São Paulo (USP); 2010.
50. Nagendrababu V, Pulikkotil SJ, Suresh A, et al. Efficacy of local anaesthetic solutions on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Endod J.* 2019; 52(6):779-89.
51. Allegretti CE. *Eficácia da articaina, da lidocaína e da mepivacaina associadas à epinefrina em pacientes com pulpite irreversível em molares mandibulares [tese]*: São Paulo: Faculdade de Odontologia - Universidade de São Paulo (USP); 2012.
52. Allegretti CE, Sampaio RM, Horliana AC et al. Anesthetic efficacy in irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *Braz Dent J.* 2016;27:381-6.
53. Srisurang S, Narit L, Prisana P. Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration. *J Investig Clin Dent.* 2011;2(1):23-8.

54. Barath S, Triveni VS, Sai Sujai GV et al. Efficacy of 2% mepivacaine and 2% lignocaine in the surgical extraction of mesioangular angulated bilaterally impacted third molars: A double-blind, randomized, clinical trial. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015 Aug;7(Suppl 2):S600-6.
55. Su N, Liu Y, Yang X et al. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Inter Dent J.* 2014;64(2):96-107.
56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.