

**EFICÁCIA DE SOLUÇÕES ANESTÉSICAS E DIFERENTES CONDUTAS
CLÍNICAS PARA O MANEJO DE MOLARES INFERIORES COM PULPITE
IRREVERSÍVEL: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA**

Efficacy of anesthetic solutions and different clinical approaches for the
management of lower molars with irreversible pulpitis: a systematize
review of the literature

 Lucas Nunes Cechin^a

 Israel Bangel Carlotto^b

 Guilherme Pauletto^b

 Sidnei Flores de Pellegrin^a

 Carlos Alexandre Sousa Bier^a

^aGraduate in Dentistry, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil.

^bPost-Graduate Program in Oral Science, Faculty of Dentistry, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil.

Autor de correspondência: Guilherme Pauletto - E-mail: guilhermepauletto@hotmail.com

Data de envio: 25/10/2022 **Data de aceite:** 20/06/2023



RESUMO

Objetivo: Dificuldades anestésicas podem decorrer de cenários de infecção e inflamação, como são os casos de pulpíte irreversível. Logo, o propósito da presente revisão sistematizada foi auxiliar o clínico a alcançar anestesia profunda durante o tratamento de urgência endodôntica de molares mandibulares com pulpíte irreversível.

Materiais e métodos: Foram selecionados via PubMed, ensaios clínicos randomizados realizados com pacientes com pulpíte irreversível em molares mandibulares procurando atendimento de urgência. Estes deveriam avaliar o sucesso anestésico através do relato de dor durante a abertura coronária e/ou instrumentação dos canais radiculares. Dois desfechos primários distintos eram alvo deste estudo (soluções anestésicas e condutas alternativas). Para soluções anestésicas, foram incluídos 18 estudos, e para condutas alternativas, 10 estudos. **Revisão de literatura:**

Diversas estratégias têm sido investigadas para aumentar o percentual de sucesso anestésico, como o uso de técnicas complementares ao bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI), o aumento do volume de anestésico ou do vasoconstritor, o tamponamento das soluções e condutas alternativas. **Discussão:** Constatou-se que não há diferença na taxa de sucesso no BNAI e para técnicas anestésicas complementares para os diferentes agentes anestésicos. Além disso, a maior concentração de adrenalina, o aumento do volume da solução utilizada, substâncias capazes de tamponar a solução anestésica, a administração ou injeção de anti-inflamatórios, a crioterapia e o óxido nítrico também parecem melhorar as taxas de sucesso anestésico. **Conclusão:** Diversos métodos alternativos parecem promissores para potencializar uma anestesia profunda, e devem ser mais bem investigados para a adoção de parâmetros em prol de seu emprego definitivo.

Palavras-chave: Endodontia. Anestesia. Nervo mandibular. Medicação pré-anestésica.

ABSTRACT

Aim: Anesthetic difficulties may arise from scenarios of infection and inflammation, as in cases of irreversible pulpitis. Therefore, the purpose of this systematized review was to help the clinician to achieve deep anesthesia during emergency endodontic treatment of mandibular molars with irreversible pulpitis. **Materials and methods:** Randomized clinical trials performed with patients with irreversible pulpitis in mandibular molars seeking emergency care were selected via PubMed. These should assess anesthetic success by reporting pain during coronary opening and/or instrumentation of root canals. Two distinct primary outcomes were the target of this study (anesthetic solutions and alternative approaches). For anesthetic solutions, 18 studies were included, and for alternative conducts, 10 studies. **Literature review:** Several strategies have been investigated to increase the percentage of anesthetic success, such as the use of complementary techniques to inferior alveolar nerve block (IANB), increasing the volume of anesthetic or vasoconstrictor, tamponade of solutions and alternative approaches. **Discussion:** It was found that there is no difference in the success rate for the IANB and for complementary anesthetic techniques for the different anesthetic agents. In addition, higher adrenaline concentration, increased volume of solution used, substances capable of buffering the anesthetic solution, administration or injection of anti-inflammatories, cryotherapy and nitrous oxide also seem to improve anesthetic success rates. **Conclusion:** Several alternative methods seem promising to potentiate deep anesthesia, and should be better investigated for the adoption of parameters in favor of its definitive use.

Keywords: Endodontics. Anesthesia. Mandibular nerve. Preanesthetic medication.

INTRODUÇÃO

Os principais critérios que influenciam a avaliação de um Cirurgião-Dentista por parte do paciente são sua capacidade de controlar a dor e de realizar anestésias sem grandes desconfortos¹. Satisfazer este aspecto, mantendo em boas condições a relação profissional-paciente, pode se tornar um enorme desafio ao clínico despreparado para a resolução de casos complexos de anestesia local. Mesmo para muitos endodontistas experientes, as dificuldades anestésicas mais desafiadoras podem decorrer de cenários de infecção e inflamação, como são os casos de pulpite irreversível².

Conquistar anestesia profunda de forma rápida e com confiança em um dente agudamente inflamado é um trabalho árduo³. Sabe-se que para impedir a propagação do impulso nervoso, a forma não ionizada do anestésico local precisa adentrar a membrana plasmática das células neurais e, dessa forma, bloquear seus canais de sódio. No entanto, a inflamação e a infecção diminuem o pH tecidual, retardando o início da anestesia e interferindo no bloqueio nervoso, pois quanto mais ácido for o meio em que o anestésico é depositado, menor será a disponibilidade de sua forma não ionizada capaz de se difundir para o interior do nervo⁴. Ademais, em uma pulpite irreversível, o tecido está banhado em exsudatos inflamatórios, os quais além de diminuir o limiar de excitabilidade do nervo, fazem com que os vasos sanguíneos estejam dilatados, causando mais rapidamente a eliminação do anestésico do local de injeção⁵.

Estudos em ratos auxiliam na explicação sobre a dificuldade aumentada de anestésias dentas com pulpite aguda⁶⁻⁸. Estes trabalhos sugerem que as fibras C dos nervos sensitivos, que estão relacionadas à dor excruciante e espontânea, característica da pulpite irreversível, são mais resistentes aos anestésicos que as outras fibras. Os estudos ainda citam que alguns canais de sódio (Na⁺) dessas fibras apresentam resistência à ação da lidocaína, levando a maiores dificuldades em obter completa anestesia das mesmas^{6,7}. Além disso, há indícios que a inflamação estimula a neoformação de canais de sódio resistentes à tetrodotoxina (TTXr) no tecido pulpar, os quais são resistentes à ação dos anestésicos locais⁸.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é revisar na literatura disponível os melhores agentes anestésicos, as melhores concentrações de vasoconstritor, a adição de substâncias às soluções e condutas clínicas alternativas que auxiliem o

Cirurgião-Dentista a realizar, de maneira mais confortável para o paciente, o tratamento endodôntico de urgência de molares mandibulares sob anestesia profunda e efetiva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistematizada da literatura que utilizou a base de dados PubMed para a seleção de artigos científicos relevantes ao objetivo do trabalho.

Buscas na literatura

A pesquisa pelos artigos foi realizada através do uso dos termos “local anesthesia”, “molar” e “irreversible pulpitis”, utilizando o descritor booleano “AND”. Uma busca manual nas referências dos resultados obtidos na busca eletrônica também foi realizada. Ao fim, a busca resultou em 74 estudos. Dois desfechos primários distintos eram alvo deste estudo (soluções anestésicas e condutas alternativas). Para soluções anestésicas, foram incluídos 18 estudos, e para condutas alternativas, 10 estudos.

Crítérios de inclusão

Para ambos os desfechos foram incluídos ensaios clínicos randomizados em humanos, redigidos na língua inglesa, publicados a partir do ano de 2010, onde os pacientes tivessem necessariamente sido diagnosticados com pulpite irreversível em molar mandibular e sua urgência tivesse sido realizada sob anestesia durante a execução da pesquisa. Os estudos deveriam avaliar o sucesso anestésico através do relato de dor durante as etapas de abertura coronária e/ou instrumentação dos canais radiculares utilizando a escala visual analógica. Cada desfecho foi avaliado individualmente juntamente dos critérios acima elencados, nos estudos recuperados na busca.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos trabalhos em que os pacientes apresentassem radiolucidez no periápice do dente a ser tratado ou em que os pacientes apresentassem dentes superiores envolvidos, e aqueles que, durante sua leitura, acabaram mostrando não aludir ao tema pesquisado.

Triagem

Dois pesquisadores (L.N.C., I.B.C.), independentemente, avaliaram os títulos/resumos pelos critérios de inclusão e exclusão em 'excluir', 'incluir' e 'incerto'. Após, os artigos classificados como inclusos e incertos foram selecionados para leitura na íntegra pelos mesmos pesquisadores, de forma independente. Discrepâncias na triagem de títulos/resumos e artigos em texto completo foram resolvidas por meio de discussão. Em caso de discordância, foi obtida a opinião de um terceiro revisor (G.P.).

Mapeamento

Tabelas comparativas foram construídas a partir dos estudos incluídos, com a extração das seguintes informações: autor (ano), objetivo (comparação) e resultados.

REVISÃO DE LITERATURA

Na tentativa de bloquear o nervo alveolar inferior, grandes dificuldades são experienciadas pelo Cirurgião-Dentista, principalmente quando se trata de dentes agudamente inflamados⁹. Ao investir em tornar essa anestesia mais previsível, surgem questões como: qual solução anestésica utilizar? O volume da injeção altera o sucesso da anestesia? A adição de complementos na solução pode aumentar a previsibilidade para o bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI) e anestésias complementares em dentes irreversivelmente inflamados?

Tabelas comparativas entre os estudos incluídos foram elaboradas para elucidar a questões acima listadas.

Agente anestésico em anestesia primária

Tabela 1 - Eficácia de diferentes soluções anestésicas em técnicas primárias de anestesia.

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Sampaio et al.</i> ¹⁰ (2012)	Lidocaína versus bupivacaína em BNAI	Não houve diferença estatisticamente significativa
<i>Ashraf et al.</i> ¹¹ (2013)	Lidocaína versus articaína em BNAI e em IM por V	Não houve diferença estatisticamente significativa para o BNAI. Articaína foi superior para a IM por V
<i>Parirokh et al.</i> ¹² (2015)	Lidocaína versus bupivacaína em BNAI	Não houve diferença estatisticamente significativa
<i>Allegretti et al.</i> ¹³ (2016)	Lidocaína versus mepivacaína versus articaína em BNAI	Não houve diferenças estatisticamente significativas
<i>Visconti et al.</i> ¹⁴ (2016)	Lidocaína versus mepivacaína em BNAI	Mepivacaína foi superior
<i>Aggarwal et al.</i> ¹⁵ (2017)	Lidocaína versus bupivacaína versus articaína em BNAI	Não houve diferenças estatisticamente significativas

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior

IM: infiltração mandibular

V: vestibular

Agente anestésico em anestesia complementar

Tabela 2 - Eficácia de diferentes soluções anestésicas em técnicas complementares de anestesia.

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Rogers et al.</i> ¹⁶ (2014)	Lidocaína versus articaína em IM por V complementar ao BNAI	Articaína foi superior
<i>Shapiro et al.</i> ¹⁷ (2018)	Lidocaína versus articaína em IM por V, complementar ao BNAI	Não houve diferenças estatisticamente significativas para os primeiros molares
<i>Aggarwal et al.</i> ¹⁸ (2019)	Lidocaína versus articaína em IL complementar ao BNAI	Não houve diferença estatisticamente significativa

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior

IM: infiltração mandibular

V: vestibular

IL: anestesia intraligamentar

Volume de solução administrada

Tabela 3 - Eficácia de diferentes volumes de solução anestésica administrada em diversas técnicas anestésicas.

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Abazarpour et al.</i> ¹⁹ (2015)	Um versus dois tubetes de articaína em BNAI	Dois tubetes foi superior
<i>Aggarwal et al.</i> ²⁰ (2018)	0,2 ml versus 0,6 ml de lidocaína em IL complementar ao BNAI	0,6 ml foi superior
<i>Silva et al.</i> ²¹ (2019)	Um versus dois tubetes de articaína em BNAI	Não houve diferença estatisticamente significativa

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior
IL: anestesia intraligamentar

Concentração de adrenalina

Tabela 4 - Eficácia de diferentes concentrações de adrenalina em diversas técnicas anestésicas.

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Pereira et al.</i> ²² (2013)	1:100.000 versus 1:200.000 de adrenalina com articaína em IO	Não houve diferença estatisticamente significativa
<i>Aggarwal et al.</i> ²³ (2020)	1:80.000 versus 1:200.000 de adrenalina com lidocaína em IL complementar ao BNAI	1:80.000 foi superior

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior
IL: anestesia intraligamentar
IO: anestesia intraóssea

Adição de substâncias à solução anestésica

Tabela 5 - Eficácia da adição de substâncias à solução anestésica.

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Kreimer et al.</i> ²⁴ (2012)	Adição de manitol à lidocaína em BNAI	Foi capaz de aumentar as taxas de sucesso
<i>Saatchi et al.</i> ²⁵ (2015)	Adição de bicarbonato de sódio à lidocaína em BNAI	Não foi capaz de aumentar as taxas de sucesso significativamente
<i>Shadmehr et al.</i> ²⁶ (2017)	Substituição da adrenalina por clonidina no uso de lidocaína em BNAI	Foi capaz de aumentar as taxas de sucesso
<i>Mousavi et al.</i> ²⁷ (2020)	Adição de sulfato de magnésio à lidocaína em BNAI	Foi capaz de aumentar as taxas de sucesso

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior

Condutas alternativas

Tabela 6 - Eficácia de diferentes condutas previamente ou após o momento anestésico.

(continua)

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Oleson et al.</i> ²⁸ (2010)	Administração de ibuprofeno prévio ao BNAI	Não aumentou as taxas de sucesso
<i>Parirokh et al.</i> ²⁹ (2010)	Administração de ibuprofeno ou de indometacina previamente ao BNAI	Ambas as medicações foram capazes de aumentar as taxas de sucesso
<i>Stanley et al.</i> ³⁰ (2012)	Administração de óxido nitroso previamente ao BNAI	Foi capaz de aumentar a taxa de sucesso
<i>Akhlaghi et al.</i> ³¹ (2016)	IM por V com cetorolaco de trometamina após o BNAI	Foi capaz de aumentar a taxa de sucesso
<i>Saha et al.</i> ³² (2016)	Administração de cetorolaco de trometamina ou de diclofenaco potássico previamente ao BNAI	As duas medicações foram capazes de aumentar as taxas de sucesso. O cetorolaco de trometamina foi superior ao diclofenaco potássico
<i>Saatchi et al.</i> ³³ (2016)	IM por V com bicarbonato de sódio previamente ao BNAI	Foi capaz de aumentar a taxa de sucesso

Tabela 6 - Eficácia de diferentes condutas previamente ou após o momento anestésico.

(conclusão)

Autor (Ano)	Objetivo (Comparação)	Resultados
<i>Bidar et al.</i> ³⁴ (2017)	Administração de ibuprofeno ou de dexametasona previamente ao BNAI	As duas medicações foram capazes de aumentar as taxas de sucesso
<i>Topçuoğlu et al.</i> ³⁵ (2019)	Administração de crioterapia após o BNAI	Foi capaz de aumentar a taxa de sucesso
<i>Aksoy e Ege</i> ³⁶ (2020)	IM por V com tramadol após o BNAI	Não foi capaz de aumentar a taxa de sucesso
<i>Aggarwal et al.</i> ³⁷ (2021)	IL com diclofenaco sódico ou com dexametasona previamente ao BNAI	A dexametasona foi capaz de aumentar a taxa de sucesso

BNAI: bloqueio do nervo alveolar inferior

IM: infiltração mandibular

V: vestibular

IL: anestesia intraligamentar

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo revelam a inexistência de superioridade anestésica da articaína e da bupivacaína sobre a lidocaína na técnica do BNAI^{10-13,15}. Em linha antagônica, um estudo anterior relatou superioridade para a mepivacaína na comparação com a lidocaína no BNAI¹⁴, e outro estudo, embora sem diferença estatística, também relatou uma tendência maior de sucesso a mepivacaína¹³. No entanto, uma revisão sistemática prévia com metanálise, que incluiu estudos com baixo risco de viés³⁸, demonstrou não haver diferenças significativas entre mepivacaína e a lidocaína nas taxas de sucesso do BNAI. Em contradição a esses achados, outra revisão sistemática com metanálise³⁹ apresentou resultados superiores para a articaína e para mepivacaína sobre a lidocaína. Todavia, esses achados foram encontrados na metanálise geral, sendo que quando se realizou a metanálise somente dos estudos com baixo risco de viés, também não foi observado diferença entre as soluções. Portanto, é coerente supor que não há diferença nas taxas de sucesso no BNAI entre mepivacaína e a lidocaína, uma vez que a compilação dos ensaios clínicos randomizados de alta qualidade suporta esse achado.

Com relação as técnicas complementares ao BNAI, não houve diferença nas taxas de sucesso entre a articaína e a lidocaína na técnica IL¹⁸. Já para a técnica IM,

um estudo¹⁶ relatou superioridade para a articaína, e outro estudo¹⁷ relatou taxas similares entre lidocaína e articaína. É presumível assumir que esse conflito de resultados possa estar relacionado com questões metodológicas. Um estudo iniciou o acesso à câmara pulpar 5 minutos após a anestesia¹⁶, ao passo que o outro estudo, 15 minutos após¹⁷. A articaína tem capacidade de se difundir com maior facilidade através de osso cortical⁴⁰, sendo está uma possível justificativa de sua superioridade com apenas 5 minutos de espera para o acesso endodôntico. Já em 15 minutos, é lógico imaginar que ambas as soluções já tenham exercido seus mecanismos de ação, e portanto, por isso não foi observado diferenças significativas entre ambas.

Embora a escolha do agente anestésico não tenha alterado os resultados do uso da complementação com IL, a concentração de adrenalina parece interferir nos resultados desta técnica. A maior concentração de adrenalina foi capaz de aumentar a capacidade desta técnica de anestésiar profundamente os dentes com polpa inflamada²³. Esse aumento também foi observado ao aumentar o volume de solução anestésica utilizada²⁰. Outras considerações sobre o volume anestésico empregado podem ser realizadas ao avaliar a efetividade da utilização de mais de 1 tubete anestésico ao realizar o BNAI. O senso comum entre os clínicos dita que a utilização de maiores volumes de solução anestésica em casos de inflamação em dentes mandibulares é conduta indispensável para anestesia profunda. Esse pensamento pode ser explicado pelo alto tempo de latência existente para que uma anestesia pulpar seja obtida na mandíbula após bloqueios nervosos mandibulares. Desta forma, resultados similares poderiam ser obtidos ao se esperar o tempo necessário para o anestésico atingir o efeito desejado, tempo este que pode, ainda, variar de paciente para paciente⁴¹. Os 2 estudos incluídos nesta revisão sobre o tema em questão resultaram em aumento da taxa de sucesso anestésico aumentando de 1 para 2 tubetes o volume de solução administrada em BNAI^{19,20}, embora 1 dos estudos não tenha obtido diferenças estatisticamente significativas²¹. É importante salientar que revisões sistemáticas com metanálise prévias^{42,43} não encontraram vantagens em aumentar o volume anestésico e citam que existem condutas alternativas mais efetivas para alcançar anestesia profunda.

A eficácia da adição de substâncias ao tubete anestésico também foi testada em 4 diferentes estudos²⁴⁻²⁷. Resultados positivos foram encontrados para a adição de sulfato de magnésio, manitol e bicarbonato de sódio à lidocaína em BNAI, embora o bicarbonato de sódio não tenha obtido diferenças estatisticamente

significativas^{24,25,27}. Dessa forma, a utilização de substâncias capazes de tamponar a solução anestésica parece promissora, uma vez que a solução anestésica tamponada pode aumentar o conforto durante a injeção, diminuir o tempo de latência⁴⁴ e supostamente, aumentar a efetividade clínica. Além disso, a substituição da adrenalina por clonidina ao se utilizar lidocaína em BNAI também atingiu maiores taxas de sucesso²⁶. A clonidina é um agente agonista seletivo dos receptores α -2 utilizado como anti-hipertensivo central na medicina, com seu potencial de melhorar anestésias já relatado anteriormente em cirurgia de terceiros molares⁴⁵.

Os resultados encontrados nesta revisão dão suporte a administração de anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais previamente ao tratamento de urgência endodôntica^{29,32,34}. Estes resultados estão de acordo com o encontrado em diferentes revisões sistemáticas com meta-análise^{42,43,46,47}. Sabe-se que os anestésicos locais têm seu efeito limitado perante a diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores devido aos efeitos dos mediadores inflamatórios presentes na polpa dental irreversivelmente inflamada⁹. Portanto, a ação benéfica dos medicamentos deve-se as ações dos anti-inflamatórios esteroidais sobre o ácido araquidônico ou dos anti-inflamatórios não esteroidais sobre as ciclo-oxigenases, as quais estão diretamente relacionadas em impedir os efeitos da cascata de inflamação, que tem como produto a liberação de mediadores inflamatórios⁴⁸. Além disso, alguns estudos desta revisão incluíram a possibilidade da injeção de anti-inflamatórios, resultando em efeitos positivos no aumento da taxa de sucesso anestésico em um menor intervalo de tempo previamente ao procedimento e logo após a administração do anestésico local^{31,36,37}. Em consonância, a injeção de bicarbonato de sódio³³, a crioterapia³⁵ e o óxido nitroso³⁰ também se mostraram uma ótima alternativa.

É evidente que a presente revisão apresenta algumas limitações. Primeiro, embora somente ensaios clínicos randomizados foram incluídos, existem variações metodológicas entre eles, fato esse, que leva à heterogeneidade e que limita a comparação exata entre os estudos. Em segundo lugar, por se tratar de uma revisão sistematizada, não foi realizada uma avaliação de risco de viés dos estudos incluídos, sendo essa análise possível de se realizar no futuro durante uma revisão sistemática completa.

Diante do exposto, a presente revisão identificou que não há diferença na taxa de sucesso no BNAI e para técnicas anestésicas complementares para os diferentes agentes anestésicos, exceto, a técnica IM após o BNAI com uso de articaína e espera

de apenas 5 minutos para acesso a câmara pulpar, que se mostrou mais eficaz na anestesia profunda. Além disso, a maior concentração de adrenalina, o aumento do volume da solução utilizada, substâncias capazes de tamponar a solução anestésica, a administração ou injeção de anti-inflamatórios, a crioterapia e o óxido nitroso também parecem melhorar as taxas de sucesso anestésico da polpa severamente inflamada. Por fim, os estudos futuros devem se concentrar em padronizar questões metodológicas na busca por resultados mais sólidos e fidedignos, e estabelecer parâmetros precisos para o uso clínico das condutas alternativas, visando um emprego seguro e preciso de sua associação com os agentes anestésicos.

CONCLUSÃO

Embora os estudos incluídos tenham certa heterogeneidade, tratam-se de ensaios clínicos randomizados, os quais tem como característica um alto nível de evidência, devido ao processo de randomização, e controle de possíveis variantes. Dessa forma, os achados suportam que para o BNAI não há uma solução anestésica que se sobressaia em casos de molares inferiores com pulpíte irreversível. Diversos métodos alternativos parecem promissores para potencializar uma anestesia profunda, e devem ser melhor investigados para a adoção de parâmetros em prol de seu emprego definitivo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- 1- DE ST Georges J. How dentists are judged by patients. *Dent Today*. 2004;23(8):96,98-9.
- 2- Denunzio M. Topical anesthetic as an adjunct to local anesthesia during pulpectomies. *J Endod*. 1998;24(3):202-3.
- 3- Fleury A. Local anesthesia failure in endodontic therapy: the acute inflammation factor. *Compendium*. 1990;11(4):210,2,4.
- 4- Vandermeulen E. Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure. *Rev BelgE Med Dent*. 2000;55(1):29-40.
- 5- Brown R. The failure of local anesthesia in acute inflammation. *Br Dent J*. 1981;151(7):214.
- 6- Brodin P. Differential inhibition of A, B and C fibres in the rat vagus nerve by lidocaine, eugenol and formaldehyde. *Arch Oral Biol*. 1985;30(6):477-80.

- 7- Scholz A, Kuboyama N, Hempelmann G, Vogel W. Complex blockade of TTX-resistant Na⁺ currents by lidocaine and bupivacaine reduce firing frequency in DRG neurons. *J Neurophysiol.* 1998;79(4):1746-54.
- 8- Roy M, Nakanishi T. Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* 1992;12(6):2104-11.
- 9- Hargreaves KM, Keiser K. Local anesthetic failure in endodontics: mechanisms and management. *Endod Topics.* 2002;1(1):26-39.
- 10- Sampaio RM, Carnaval TG, Lanfredi CB, Horliana AC, Rocha RG, Tortamano IP. Comparison of the anesthetic efficacy between bupivacaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis of mandibular molar. *J Endod.* 2012;38(5):594-7.
- 11- Ashraf H, Kazem M, Dianat O, Noghrehkar F. Efficacy of articaine versus lidocaine in block and infiltration anesthesia administered in teeth with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study. *J Endod.* 2013;39(1):6-10.
- 12- Parirokh M, Yosefi MH, Nakhaee N, Abbott PV, Manochehrfar H. The success rate of bupivacaine and lidocaine as anesthetic agents in inferior alveolar nerve block in teeth with irreversible pulpitis without spontaneous pain. *Restor Dent Endod.* 2015;40(2):155-60.
- 13- Allegretti CE, Sampaio RM, Horliana AC, Armonia PL, Rocha RG, Tortamano IP. Anesthetic Efficacy in Irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *Braz Dent J.* 2016;27(4):381-6.
- 14- 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):1314-9.
- 15- Aggarwal V, Singla M, Miglani S. Comparative evaluation of anesthetic efficacy of 2% lidocaine, 4% articaine, and 0.5% bupivacaine on inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Oral Facial Pain Headache.* 2017;31(2):124-8.
- 16- Rogers BS, Botero TM, McDonald NJ, Gardner RJ, Peters MC. Efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration in mandibular molars with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study. *J Endod.* 2014;40(6):753-8.
- 17- Shapiro MR, McDonald NJ, Gardner RJ, Peters MC, Botero TM. Efficacy of articaine versus lidocaine in supplemental infiltration for mandibular first versus second molars with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Endod.* 2018;44(4):523-8.
- 18- Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S. Efficacy of articaine versus lidocaine administered as supplementary intraligamentary injection after a failed inferior alveolar nerve block: a randomized double-blind study. *J Endod.* 2019;45(1):1-5
- 19- Abazarpour R, Parirokh M, Nakhaee N, Abbott PV. A comparison of different volumes of articaine for inferior alveolar nerve block for molar teeth with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2015;41(9):1408-11.
- 20- Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S, Sharma V, Bhasin SS. Does the volume of supplemental intraligamentary injections affect the anaesthetic success rate after a failed primary inferior alveolar nerve block? A randomized-double blind clinical trial. *Int Endod J.* 2018;51(1):5-11.

- 21- Silva SA, Horliana ACRT, Pannuti CM, Braz-silva PH, Bispo CGC, Buscariolo IA, et al. Comparative evaluation of anesthetic efficacy of 1.8 mL and 3.6 mL of articaine in irreversible pulpitis of the mandibular molar: a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219536.
- 22- Pereira LA, Groppo FC, Bergamaschi CDEC, Meechan JG, Ramacciato JC, Motta RH, et al. Articaine (4%) with epinephrine (1:100,000 or 1:200,000) in intraosseous injections in symptomatic irreversible pulpitis of mandibular molars: anesthetic efficacy and cardiovascular effects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(2):85-91.
- 23- Aggarwal V, Singla M, Saatchi M, Hasija M. Anaesthetic efficacy of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine (1:80,000 and 1:200,000) in intraligamentary injection after a failed primary inferior alveolar nerve block: a randomized double-blind study. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(4):275-80.
- 24- Kreimer T, Kiser R, Reader A, Nusstein J, Drum M, Beck M. Anesthetic efficacy of combinations of 0.5 mol/L mannitol and lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod*. 2012;38(5):598-603.
- 25- Saatchi M, Khademi A, Baghaei B, Noormohammadi H. Effect of sodium bicarbonate-buffered lidocaine on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Endod*. 2015;41(1):33-5.
- 26- Shadmehr E, Aminozarbian MG, Akhavan A, Mahdavian P, Davoudi A. Anaesthetic efficacy of lidocaine/clonidine for inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *Int Endod J*. 2017;50(6):531-9.
- 27- Mousavi SA, Sadaghiani L, Shahnaseri S, Zandian A, Farnell DJJ, Vianna ME. Effect of magnesium sulphate added to lidocaine on inferior alveolar nerve block success in patients with symptoms of irreversible pulpitis: a prospective, randomized clinical trial. *Int Endod J*. 2020;53(2):145-53.
- 28- Oleson M, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. Effect of preoperative ibuprofen on the success of the inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2010;36(3):379-82.
- 29- Parirokh M, Ashouri R, Rekabi AR, Nakhaee N, Pardakhti A, Askarifard S, et al. The effect of premedication with ibuprofen and indomethacin on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2010;36(9):1450-4.
- 30- Stanley W, Drum M, Nusstein J, Reader A, Beck M. Effect of nitrous oxide on the efficacy of the inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod*. 2012;38(5):565-9.
- 31- Akhlaghi NM, Hormozi B, Abbott PV, Khalilak Z. Efficacy of ketorolac buccal infiltrations and inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Endod*. 2016;42(5):691-5.
- 32- Saha SG, Jain S, Dubey S, Kala S, Misuriya A, Kataria D. Effect of oral premedication on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):25-9.
- 33- Saatchi M, Farhad AR, Shenasa N, Haghghi SK. Effect of sodium bicarbonate buccal infiltration on the success of inferior alveolar nerve block in mandibular first molars with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Endod*. 2016;42(10):1458-61.

- 34- Bidar M, Mortazavi S, Forghani M, Akhlaghi S. Comparison of effect of oral premedication with ibuprofen or dexamethasone on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2017;58(4):231-6.
- 35- Topçuoğlu HS, Arslan H, Topçuoğlu G, Demirbuga S. The effect of cryotherapy application on the success rate of inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2019;45(8):965-9.
- 36- Aksoy F, Ege B. Efficacy of submucosal tramadol and lidocaine on success rate of inferior alveolar nerve block in mandibular molars with symptomatic irreversible pulpitis. *Odontology.* 2020;108(3):433-40.
- 37- Aggarwal V, Singla M, Saatchi M, Gupta A, Hasija M, Meena B, et al. Preoperative intraligamentary injection of dexamethasone can improve the anesthetic success rate of 2% lidocaine during the endodontic management of mandibular molars with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2021;47(2):161-8.
- 38- Vieira WA, Paranhos LR, Cericato GO, Franco A, Ribeiro MAG. Is mepivacaine as effective as lidocaine during inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis? A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2018;51(10):1104-17.
- 39- Nagendrababu V, Pulikkotil S, Suresh A, Veetil S, Bhatia S, Setzer F. 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.
- 40- 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. *Journal of Endodontics.* 2011;37(12):1603-7.
- 41- Scarfone RJ, Jasani M, Gracely EJ. Pain of local anesthetics: rate of administration and buffering. *Ann Emerg Med.* 1998;31(1):36-40.
- 42- Corbella S, Taschieri S, Mannocci F, Rosen E, Tsisis I, Del Fabbro M. Inferior alveolar nerve block for the treatment of teeth presenting with irreversible pulpitis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Quintessence Int.* 2017;48(1):69-82.
- 43- Zanjir M, Lighvan N, Yarascavitch C, Beyene J, Shah P, Azarpazhooh A. Efficacy and safety of pulpal anesthesia strategies during endodontic treatment of permanent mandibular molars with symptomatic irreversible pulpitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Endod.* 2019;45(12):1435-64.
- 44- Malamed SF, Tavana S, Falkel M. Faster onset and more comfortable injection with alkalinized 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000. *Compend Contin Educ Dent.* 2013;34(1):10-20.
- 45- Brkovic B, Todorovic L, Stojic D. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(4):401-6.
- 46- Sivaramakrishnan G, Alsobaiei M, Sridharan K. Interventions for anesthetic success in symptomatic irreversible pulpitis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dent Anesth Pain Med.* 2019;19(6):323-41.
- 47- Tupyota P, Chailertvanitkul P, Laopaiboon M, Ngamjarus C, Abbott PV, Krisanaprakornkit S. Supplementary techniques for pain control during root

- canal treatment of lower posterior teeth with irreversible pulpitis: A systematic review and meta-analysis. *Aust Endod J.* 2018;44(1):14-25.
- 48- Miura T. Direction of strategic use: a new classification of non-steroidal anti-inflammatory drugs based on reactivity with peroxidase. *Yakugaku Zasshi.* 2013;133(6):681-9.