

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TÉCNICAS ANALGÉSICAS E ANESTÉSICAS PARA O CONTROLO DA DOR EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Pacôme Louis René Huet
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TÉCNICAS ANALGÉSICAS E ANESTÉSICAS PARA O CONTROLO DA DOR EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Pacôme Louis René Huet
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Tiago João Ferro

outubro de 2023

DEDICATÓRIA

Quero dedicar este trabalho aos meus pais, a minha irmã e aos meus avós. Porque é graças a eles que estou aqui hoje. Eles me trazem a felicidade e a força de que preciso para continuar todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Je voudrais tout d'abord remercier ma mère, mon père et ma sœur qui ont toujours été là pour moi. Ils m'ont permis de réaliser ces études et de vivre cette aventure si belle et si intense, ici, au Portugal. Ils ont toujours cru en moi et c'est grâce à eux que j'en suis arrivé là. Je vous aime.

Je remercie également mes grands-parents que j'aime, qui ont toujours su avoir les mots justes et me donner la motivation nécessaire pour avancer dans ma vie de jeune étudiant. Je remercie également tous les autres membres de ma famille.

Je tiens à remercier Élise qui m'accompagne dans cette aventure à Egas Moniz et qui aura été là jusqu'à la toute fin de ces belles études. J'ai hâte que tu termines à ton tour, j'ai de la chance de t'avoir. Je t'aime.

Je voudrais remercier toutes mes nouvelles rencontres portugaises et plus particulièrement Sacha et Fabien mes colocataires durant 4 incroyables années. Ils étaient mes colocataires, ce sont devenus mes frères. Sans oublier Jordan, mon binôme de toujours avec qui, chaque jour, j'ai appris. Sa détermination et son aide m'ont permis d'atteindre les objectifs que nous nous étions fixés ensemble.

Merci à eux mais aussi à toutes les personnes que j'ai rencontré à Egas Moniz et avec qui j'ai vécu des moments inoubliables.

Je voudrais également remercier mes amis Rennais et notamment mes Loups, présents depuis le lycée et avec qui j'ai vécu des années fantastiques, mais ce n'était que le début car le plus beau arrive. Merci à eux pour leur amitié indéfectible et leur présence malgré la distance, je vous aime les gars.

Finalmente, gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Tiago Ferro pela sua ajuda e o seu acompanhamento. Agradeço mais uma vez ao meu orientador, bem como a todos os professores que encontrei ao longo destes 5 anos em Egas Moniz. Um grande obrigado a esta faculdade.

RESUMO

A International Association for the Study of Pain define dor como “uma experiência emocional e sensorial desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial” (Pergolizzi *et al.*, 2020). A dor constitui uma preocupação significativa tanto para os doentes durante a realização de actos médicos invasivos, como para os profissionais de saúde envolvidos. Em Medicina Dentária, os motivos de consulta são muito variados. Os utentes apresentam-se no consultório para realizar check-ups regulares, visitas programadas para tratamento planeado ou porque existem queixas e sintomatologia, muitas vezes com dor, que necessitam de observação urgente (Morris *et al.*, 2019). A dor dentária pode ser provocada por trauma, infeção ou ter uma origem não dentária (Hargreaves & Abbott, 2005). O tratamento sintomático pode ser realizado com recurso a diferentes meios farmacológicos, dos quais se destacam os analgésicos e os anestésicos. Existem ainda várias técnicas locais que podem ser utilizadas na gestão clínica destes doentes, nomeadamente a utilização de bloqueios nervosos periféricos. A satisfação dos doentes e o seu bem-estar é primordial em qualquer acto médico, devendo estes ter acesso aos meios e técnicas mais adequadas para supressão ou tratamento da dor. Desta forma, é imprescindível que os Médicos Dentistas conheçam e possam utilizar os vários recursos à sua disposição. Conhecer os diferentes fármacos e técnicas analgésicas, incluindo os seus efeitos adversos, é fundamental para a tomada de decisões clínicas (Dana *et al.*, 2018). Considerando ainda que os actos cirúrgicos são invasivos, estando associados a níveis elevados de stress e estímulos dolorosos, torna-se importante conhecer os fármacos anestésicos utilizados na prática clínica diária. Estes fármacos podem ter uma aplicação local ou sistémica (geral), com destaque para a possibilidade de serem administrados por via inalatória, devido às suas propriedades clínicas e terapêuticas. Desta forma, a avaliação da via área deve ser rigorosa e dirigida às potenciais complicações que advém da sua utilização. A escolha da modalidade anestésica depende assim de vários factores, incluindo pessoais, técnicos e da experiência do Médico Dentista (Baptista, 2011).

O objetivo desta dissertação é realizar uma revisão narrativa da literatura científica e da evidência clínica disponível, com determinação das técnicas analgésicas e anestésicas mais eficazes e com menos potencial de induzir efeitos adversos. Este processo baseia-se na pesquisa e revisão de artigos científicos em plataformas digitais, incluindo a PubMed, The Cochrane Library, Elsevier Embase, entre outros. Pretende-se abordar os mecanismos fisiopatológicos dos estímulos dolorosos e a sua origem em patologia dentária, e os métodos disponíveis na prática clínica actual mais adequados e eficazes na sua resolução e controlo. Serão consideradas e comparadas as guidelines analgésicas utilizadas em diferentes regiões (p.ex. EUA, Europa, Reino Unido), evidenciando as limitações existentes e potencial de melhoria.

Palavras-chave: Dor, analgesia, anestesia.

ABSTRACT

The International Association for the Study of Pain defines pain as "an unpleasant emotional and sensory experience associated with actual or potential tissue injury" (Pergolizzi *et al.*, 2020). Pain constitutes a significant concern both for patients during the performance of invasive medical acts and for the health professionals involved. In dentistry, the reasons for consultation are varied. Patients come to the office for regular check-ups, scheduled visits for planned treatment or because there are complaints and symptoms, often with pain, that require urgent observation (Morris *et al.*, 2019). Dental pain can be caused by trauma, infection or have a non-dental origin (Hargreaves & Abbott, 2005). Symptomatic treatment can be performed using different pharmacological means, among which analgesics and anaesthetics stand out. There are also several local techniques that can be used in the clinical management of these patients, namely the use of peripheral nerve blocks. Patient satisfaction and well-being is paramount in any medical act, and patients should have access to the most adequate means and techniques for pain suppression or treatment. Thus, it is essential that dentists know and can use the various resources at their disposal. Knowledge of the different drugs and analgesic techniques, including their adverse effects, is fundamental for clinical decision making (Dana *et al.*, 2018). Considering also that surgical acts are invasive, being associated with high levels of stress and painful stimuli, it is important to know the anesthetic drugs used in daily clinical practice. These drugs may have a local or systemic (general) application, with emphasis on the possibility of administration by inhalation due to their clinical and therapeutic properties. Thus, the evaluation of the airway must be thorough and directed at the potential complications arising from its use. The choice of anesthetic modality thus depends on several factors, including personal, technical and the experience and knowledge of the Dentist (Baptista, 2011).

The aim of this dissertation is to carry out a narrative review of the scientific literature and the clinical evidence available, with determination of the most effective analgesic and anesthetic techniques with less potential for inducing adverse effects. This process is based on the search and review of scientific articles in digital platforms, including PubMed, The Cochrane Library, Elsevier Embase, among others. The aim is to address the pathophysiological mechanisms of painful stimuli and their origin in dental pathology, and the most appropriate and effective methods available in current clinical practice for their resolution and control. The analgesic guidelines used in different regions (e.g. USA, Europe, UK) will be considered and compared, highlighting the existing limitations and potential for improvement.

Keywords: Pain, analgesia, anaesthesia.

ÍNDICE

I.	DOR.....	13
A.	Definição	13
B.	Os diferentes tipos de dor	13
1.	Dor aguda	14
2.	Dor crónica	15
3.	Dor fisiológica	16
a)	Dor nociceptiva.....	16
b)	Dor neuropática	17
C.	Classificação da intensidade da dor.....	17
D.	A dor em Medicina Dentária	20
1.	A dor infecciosa.....	21
2.	Dor traumática	23
3.	Dor não-dentária	23
II.	A ANALGESIA EM MEDICINA DENTARIA.....	24
A.	Definição	24
B.	A Escada Analgésica	25
C.	Analgésicos não-opioides	26
1.	Paracetamol	27
a)	Características.....	27
b)	Mecanismo de ação e eficácia	27
c)	Forma galénica e Posologia.....	28
d)	Combinações com outros fármacos.....	29
e)	Efeitos secundários e precauções de utilização	30
2.	Os AINEs.....	31
a)	Características.....	31
b)	Mecanismo de ação e eficácia	31
c)	Forma galénica e posologia	33
d)	Combinações com outros fármacos `	33
e)	Efeitos secundários e precauções de utilização	34
D.	Os analgésicos opioides.....	35
1.	Os opioides fracos	35
a)	Codeína.....	36
b)	Tramadol.....	36
2.	Os opioides fortes	37
a)	Precauções e posologia.....	38
b)	Riscos e derivas	40

E.	Comparação de eficácia e combinações dos Opioides e Não-opioides.....	41
III.	A ANESTESIA EM MEDICINA DENTARIA	43
A.	Definição	43
B.	As diferentes formas de anestésias em Medicina Dentaria	44
C.	Anestesia local.....	45
1.	Anestesia para apical	45
2.	Anestesia intraligamentar	45
3.	Anestesia intrapulpal	45
D.	Anestesia loco-regional	46
E.	Os produtos anestésicos.....	47
1.	Conteúdo de produtos anestésicos.....	47
2.	Os anestésicos locais	48
a)	Estrutura dos anestésicos	48
b)	Mecanismo de ação e propriedades químicas.....	49
3.	As diferentes moléculas anestésicas	51
4.	A utilização dos vasoconstritores	53
F.	Riscos dos anestésicos locais.....	53
1.	Toxicidade	55
2.	Alergia	56
3.	Alternativas aos anestésicos locais.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Escala Visual Analógica adaptada da Direção-Geral da Saúde.....	18
Figura 2 - Exemplo da Escala Visual Analógica adaptada da Direção-Geral da Saúde.....	18
Figura 3 - Escala Numérica adaptada da Direção-Geral da Saúde.....	19
Figura 4 - Escala Qualitativa adaptada da Direção-Geral da Saúde.....	19
Figura 5 - Escala de faces adaptada da Direção-Geral da Saúde.....	19
Figura 6 - Representação esquemática de um dente (adaptada de Renton, T., 2020).....	21
Figura 7 - Representação da escada analgésica da OMS.....	26
Figura 8 - Representação esquemática da molécula de N-Acetil-Para-Aminofenol (adaptada de Józwiak-Bebenista, M. <i>et al.</i> , 2014).....	27
Figura 9 - Gráficos que comparam a eficácia do ibuprofeno em função da dose administrada (adaptada de Hargreaves, K. <i>et al.</i> , 2005).....	33
Figura 10 - Comparação da eficácia dos analgésicos no tratamento da dor em Medicina Dentária (adaptado de Hargreaves, K. <i>et al.</i> , 2005).....	42
Figura 11 - Ilustração da inserção de uma agulha durante a anestesia do nervo alveolar inferior de acordo com a técnica convencional atual (adaptada de Kim, C. <i>et al.</i> , 2018)...	46
Figura 12 - Representação da estrutura dos anestésicos locais com suas três principais componentes (adaptada de Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).....	48
Figura 13 - Ilustração esquemática da ação dos anestésicos locais no organismo (adaptada de Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).....	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Posologias do paracetamol segundo as informações de Sales M., Therapeutic Guidelines: Analgesic. Version 4, 2002.....	29
Tabela 2 - Fármacos utilizados para o tratamento da dor e inflamação pós-operatória na Medicina Dentária (adaptada de Abramowicz, M., 2007).....	35
Tabela 3 - Os diferentes níveis de perigosidade (adaptada da Drug Enforcement Administration, 2019).....	39
Tabela 4 - Tabela mostrando um exemplo do cálculo da quantidade de anestésico local num tubo anestésica (adaptada de Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).....	48
Tabela 5 - Tabela com os cinco anestésicos locais utilizados na Medicina Dentária, adaptada de (Giovannitti, J. A. <i>et al.</i> , 2013).....	51
Tabela 6 - Tabela representando as doses máximas de anestésicos locais administráveis de acordo com um estudo realizado no Canadá (adaptada de Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).....	56

ABREVIATURAS

IASP – Internationnal Association for the Study of Pain

DCPC - Dor Crónica Pós-Cirúrgica

COX – Ciclooxigenase

ANSM – Agência Nacional para a Segurança dos Medicamentos e Produtos de Saúde

FDA - Food and Drug Administration

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

NPQI - N-acetil-p-benzoquinona imina

PGE - Prostaglandinas da Série E

DEA - Drug Enforcement Administration

INTRODUÇÃO

A dor é uma das principais razões de consulta em Medicina Dentária, sendo o controlo da dor um elemento essencial na prática clínica. Este controlo está associado a maior conforto dos utentes, reduz o stress e a ansiedade e permite a antecipação de possíveis complicações. As técnicas de anestesia e analgesia são meios essenciais para que os Médicos Dentistas tratem eficazmente a dor, permitindo a realização de tratamentos odontológicos. Os analgésicos são fármacos que diminuem a sensação de dor, enquanto os anestésicos bloqueiam a condução nervosa, impedindo que a dor seja percebida.

Existem muitas opções de analgesia e anestesia em Medicina Dentária, cada uma com vantagens e desvantagens em termos de eficácia, duração de ação, efeitos secundários e custos. Torna-se necessário individualizar e seleccionar a melhor técnica para cada utente e para cada tratamento, considerando os vários fatores que influenciam a escolha da técnica a ser usada, incluindo a própria idade do utente, a duração e a natureza do tratamento dentário a realizar. No entanto, o Médico Dentista também deve considerar o estado de saúde global do utente e a sua história médica para evitar erros durante a utilização de anestésicos ou durante a prescrição de fármacos.

A utilização de analgésicos e anestésicos encontra-se generalizada em Medicina Dentária, sendo importante para fornecer tratamentos seguros e eficazes. Portanto, é necessário conhecer o modo de administração, os possíveis efeitos secundários e precauções a ter em consideração para garantir uma experiência de tratamento confortável.

DESENVOLVIMENTO

I. DOR

A. Definição

Segundo a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é definida como: "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões reais ou potenciais dos tecidos, ou descrita em termos sugestivos de tais lesões" (Cohen *et al.*, 2021).

No entanto, uma definição mais recente indica a dor como um sintoma que acompanha as situações patológicas que requerem cuidados de saúde (Raja *et al.*, 2020).

A intensidade, a qualidade e a duração da dor podem variar consideravelmente e os mecanismos fisiopatológicos e os significados são diversos. Por este motivo, é difícil definir o conceito de dor de uma forma concisa e precisa (Raja *et al.*, 2020).

B. Os diferentes tipos de dor

É importante considerar as diferenças entre os tipos de dor mais comuns: dor aguda, dor crônica e dor neuropática. Compreender estas distinções é essencial para um diagnóstico preciso e para a prestação de um tratamento adequado ao doente, de forma a promover uma recuperação mais rápida e eficaz.

Segundo um estudo, a dor dentária aguda pode ser tão grave que obriga as pessoas a recorrer às urgências. Durante um período de três anos, um serviço de urgência recebeu 2.504 visitas devido a dores de dentes, o que representa 0,7% de todas as visitas. A causa mais comum destas visitas foi um problema dentário não especificado. A idade média dos pacientes era de 29 anos, com uma maioria de homens (53,9%) (Pergolizzi, J. V. *et al.*, 2020).

Os serviços de urgência podem não ser o local mais apropriado para tratar dores de dentes, mas existem várias razões que justificam este recurso indevido. Por exemplo, os doentes podem não ter acesso ao seu Médico Dentista habitual quando a dor surge, ou podem ter problemas económicos ou de reembolso (Currie *et al.*, 2017).

Este tipo de estudo indica que para além dos Médicos Dentistas, também os profissionais médicos que trabalham no Serviço de Urgência devem ser capazes de fazer um diagnóstico preciso da dor do paciente, identificando e abordando a dor de origem dentária de forma eficaz.

1. Dor aguda

A dor aguda é uma dor intensa, imediata e muitas vezes de curta duração, que surge como resultado de uma lesão num tecido ou órgão. Quando uma dor aguda ocorre, é importante relatá-la detalhadamente, incluindo as suas características, de forma identificar a causa e estabelecer um tratamento rapidamente. Quanto mais tempo uma dor aguda perdure, maior é o risco de se tornar crónica e permanente. É uma dor frequentemente considerada como um "sinal de alerta" para o corpo humano (Small & Laycock, 2020).

Esta dor aguda é recorrente após uma intervenção cirúrgica, mas é temporária, e na maioria das vezes, essas dores desaparecem após uma semana. É uma dor pós-operatória comum (Glare *et al.*, 2019). Ela não deve causar desconforto nem prejudicar a recuperação pós-operatória do paciente.

Os pacientes podem sentir dores agudas causadas por problemas dentários, que vão desde uma simples cárie até um abscesso ou doença periodontal. As cáries surgem após a deterioração do esmalte dentário, frequentemente causada pela acumulação da placa bacteriana. É essencial tratá-las para prevenir uma dor aguda persistente e o desenvolvimento de patologias mais graves e dolorosas, como a gengivite, que se manifesta através de sintomas como inchaço, edema e vermelhidão das gengivas. A gengivite resulta em inflamação e perda irreversível das estruturas de suporte do dente, podendo levar a infecções e um abscesso periodontal (Hammel, J. M. & Fischel, J., 2019).

O abscesso decorre da extensão de uma infeção local nas estruturas da base do dente, como as gengivas e os ligamentos dentários. Em alguns casos, os abscessos gengivais podem requerer uma intervenção de emergência, como incisão e drenagem ou aspiração com agulha como medida provisória para aliviar a dor e a inflamação do paciente (Hammel, J. M. & Fischel, J., 2019).

No entanto, em alguns casos, a dor persiste além do período normal de cicatrização dos tecidos, tornando-se uma dor crónica. A prevalência da dor crónica pós-cirúrgica (“DCPC”), suficientemente intensa para causar um impacto funcional significativo no indivíduo, é de cerca de 10% após todas as cirurgias. Globalmente, mais de 320 milhões de pessoas são submetidas a intervenções cirúrgicas em cada ano, o que representa um grande potencial para a DCPC (Glare *et al.*, 2019).

2. Dor crónica

A dor crónica é um problema generalizado, complexo e angustiante que afecta um grande número de indivíduos. Os custos para a sociedade também são significativos, sendo uma das principais causas de absentismo laboral. Ocorre, na maioria das vezes, após uma lesão ou doença com resolução incompleta dos mecanismos inflamatórios. No entanto, não se trata apenas de um sintoma que acompanha outras doenças, sendo considerada uma entidade clínica distinta (Mills *et al.*, 2019).

Devido à sua durabilidade no tempo, a dor crónica tem um impacto significativo no comportamento e na saúde global do indivíduo. Independentemente da sua causa inicial, é necessário que seja tratada de forma eficaz e contínua. Esta entidade clínica surge em qualquer idade, desde crianças pequenas até aos idosos, existindo uma maior prevalência no género feminino (Greenspan, J. D. *et al.*, 2007).

. A dor crónica pode ser relacionada com doenças, deficiências genéticas ou morfológicas, infeções e mesmo intervenções cirúrgicas. Também pode ocorrer após um acidente grave ou amputação traumática/cirúrgica.

Quando os doentes e os médicos consideram a dor crónica como uma doença, as expectativas devem considerar como objetivo o seu controlo a longo prazo, ao invés da resolução rápida (ou seja, a recuperação e estabilização da função e das emoções do doente). A dor crónica, tal como outras doenças, está associada a alterações únicas e por vezes específicas no sistema nervoso periférico e central e a muitas limitações na qualidade de vida (com impacto importante na vida diária) (Cohen *et al.*, 2021).

Para prevenir e reduzir o impacto da dor crónica, é necessário abordar os fatores de risco que podem desencadeá-la, como a dor aguda, o estilo de vida e o comportamento do paciente em relação à dor. É importante colocar o paciente no centro das atenções.

Ele deve saber que pequenas dores agudas podem se tornar em dores crônicas muito mais desagradáveis. O cuidado do paciente começa assim que ele apresenta qualquer pequena dor, para que esta não resulte em patologias mais graves (Mills et al., 2019).

Em indivíduos suscetíveis observa-se um aumento da sensibilidade à dor, que ocorre alguns dias após a exposição a estímulos dolorosos persistentes. A analgesia eficaz para a dor aguda pode prevenir o desenvolvimento de dor crónica. Uma das formas mais importantes para reduzir os episódios de dor crónica é prevenir os episódios de dor aguda e tratá-los adequadamente quando ocorrem (Mills *et al.*, 2019).

Em Portugal, em 2019, 32% da população afirma sofrer de dor crónica, que provoca limitações físicas, bem como alterações psicológicas e sociais que podem ter efeitos negativos na vida privada e profissional (Maricoto Silva *et al.*, 2020).

3. Dor fisiológica

Do ponto de vista da dor fisiológico, distinguem-se dois tipos de dor: a dor nociceptiva e a dor neuropática.

a) Dor nociceptiva

A dor nociceptiva surge devido a lesões ou inflamações nos tecidos. Os nociceptores, presentes na pele, músculos, órgãos internos e vasos sanguíneos, são responsáveis pela percepção e transmissão da dor através de fibras nervosas.

Entre as fibras nervosas responsáveis por essas dores nociceptivas, as fibras C desempenham um papel central na transmissão da dor, transmitindo os sinais nociceptivos da medula espinhal para o cérebro. São fibras caracterizadas pelo seu pequeno diâmetro, o que resulta numa condução do sinal mais lenta. As fibras do tipo C são sensíveis a estímulos nociceptivos, como estímulos mecânicos, térmicos e químicos (Yen, C. T. et Lu, P. L., 2013, & Cohen, S. P. et Mao, J., 2014).

Elas atuam da mesma forma que as fibras A δ , que estão associadas à dor aguda localizada, enquanto as fibras C estão envolvidas em dores contínuas, de baixa intensidade e parcialmente localizadas. Esses sinais são transmitidos ao sistema cerebral por meio da interpretação pelo tálamo.

O tálamo é uma estrutura do sistema nervoso central, mais especificamente do diencéfalo, envolvido na integração e modelação desses sinais com posterior transmissão ascendente para o córtex cerebral (Yen, C. T. & Lu, P. L., 2013).

A dor nociceptiva manifesta-se através de sintomas físicos, como sensações de queimadura, corte ou beliscão, frequentemente associados a sinais locais como inchaço, vermelhidão ou calor. Essas dores podem ser provocadas por lesões, inflamações ou doenças (Finnerup *et al.*, 2016).

b) Dor neuropática

Por outro lado, as dores neuropáticas resultam de lesões ou doenças no sistema nervoso do paciente, afetando o sistema nervoso periférico (nervos) ou central (cérebro e medula espinhal), ou ambos. Estas dores estão associadas a sensações anormais como parestesias, dormência, queimadura, choques elétricos e até dores fantasmas. Elas também podem levar a uma maior sensibilidade à dor, cansaço ou depressão.

O tratamento das dores fisiológicas tem como objetivo aliviar a dor e melhorar o bem-estar físico e emocional do paciente. Pode incluir várias abordagens, como o uso de medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e antidepressivos (Rodrigues-Amorim *et al.*, 2020).

C. Classificação da intensidade da dor

A dor é um sintoma comum a muitas doenças e distúrbios fisiopatológicos. Pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando a sua capacidade de dormir, comer, trabalhar e sociabilizar com os outros.

O controlo eficaz da dor é um objetivo dos profissionais de saúde. Para um tratamento adequado, é essencial uma avaliação detalhada e o registo das características e da intensidade da dor de forma contínua e com regularidade.

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde estabeleceu a dor como “O quinto sinal vital”. Isso significa que a intensidade da dor deve ser avaliada e registrada da mesma forma que outros sinais vitais, como a frequência cardíaca, a respiração e a temperatura corporal. Para avaliar a intensidade da dor, os profissionais de saúde podem utilizar uma

variedade de escalas, como a "escala visual analógica", a "escala numérica", a "escala qualitativa" ou a "escala de faces". É importante que os profissionais de saúde usem palavras e explicações claras no contacto com os utentes e doentes, e garantam que estes indivíduos percebam corretamente o significado da escala utilizada.

Como já referido anteriormente, a dor é subjetiva e por vezes difícil de avaliar, mesmo utilizando instrumentos específicos. Os pacientes avaliam a dor através de uma escala, mas essa avaliação é influenciada por diferentes fatores, como sensibilidade, personalidade e experiências passadas. Alguns pacientes sentem dor menos intensamente do que outros, e fatores como stress ou ansiedade em relação ao tratamento também podem influenciar a classificação que o paciente atribuirá à dor que sente. É importante interpretar essas avaliações com cuidado e levar em consideração os aspetos clínicos para uma avaliação precisa da dor e um tratamento adequado do paciente.

Apresentam-se em seguida as diferentes escalas que podem ser utilizadas segundo a Direção-Geral da Saúde na norma circular nº 9/DGCG de 14/6/2003:

Escala Visual Analógica

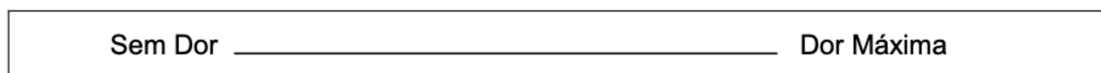


Figura 1 - Escala Visual Analógica adaptada da Direção-Geral da Saúde

É uma linha horizontal (ou vertical) de 10 centímetros. Em cada uma das extremidades encontram-se os níveis "Sem Dor" ou "Dor Máxima". O paciente, para avaliar a dor, deve fazer uma cruz na linha para representar o grau de dor.

Aqui está um exemplo de preenchimento da escala visual analógica fornecido pela Direção-Geral da Saúde na norma circular nº 9/DGCG de 14/6/2003:

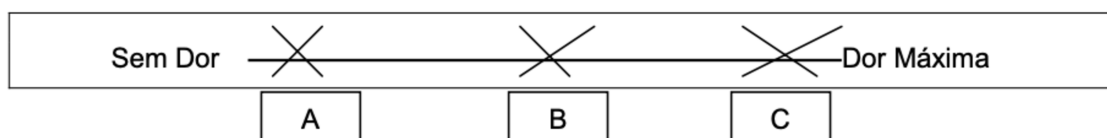


Figura 2 - Exemplo da Escala Visual Analógica adaptada da Direção-Geral da Saúde

"Um paciente com Dor Leve marcará uma cruz próxima da extremidade com a classificação 'Sem Dor' (posição A). Se ele tiver uma Dor Moderada, marcará uma cruz na zona central da linha (posição B). Se ele tiver uma Dor Intensa, marcará uma cruz próxima da extremidade com a classificação 'Dor Máxima' (posição C)."

Escala Numérica

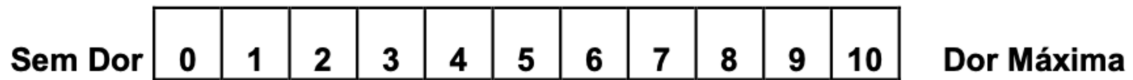


Figura 3 – Escala Numérica adaptada da Direção-Geral da Saúde

Esta escala é uma régua dividida em 11 partes iguais, com numeração de 0 a 10. O paciente deve indicar o número que corresponde à sua escala de dor percebida. Por exemplo, se um paciente tiver uma dor leve, ele escolherá um número mais próximo da extremidade correspondente a "Sem Dor". E no caso contrário, ele selecionará um número mais próximo de "Dor Máxima".

Escala Qualitativa

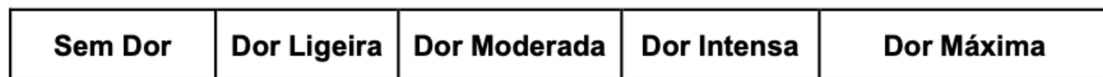


Figura 4 – Escala Qualitativa adaptada da Direção-Geral da Saúde

A escala qualitativa é representada por palavras e não por números ou uma linha. O paciente deve avaliar sua dor com base em adjetivos que variam de dor ausente a dor máxima. Esta classificação é feita em 5 graus: sem dor, dor ligeira, dor moderada, dor intensa, dor máxima.

Escala de Faces

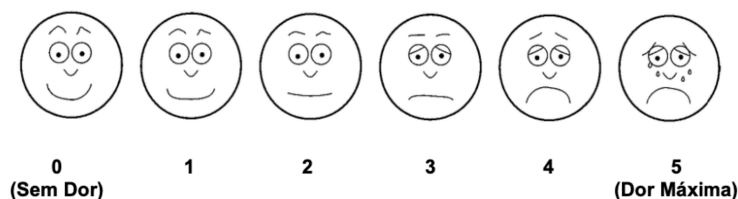


Figura 5 – Escala de faces adaptada da Direção-Geral da Saúde

Esta escala permite que o paciente selecione a intensidade da dor com base nas expressões apresentadas em cada uma das faces da escala (total de 6 faces). As expressões faciais variam da primeira (0 - sem dor) com uma face feliz até a última (5 - dor máxima) com uma face muito triste.

Estas diferentes escalas permitem ao médico uma análise rápida da percepção do indivíduo. Portanto, estes instrumentos são uma base inicial adequada que avalia a intensidade da dor, permitindo ajustar e escolher o tipo de analgésicos durante a prescrição de fármacos.

D. A dor em Medicina Dentária

A dor em Medicina Dentária pode ser causada por diferentes fatores. Uma das causas mais frequentes de dor oral tem como base a presença de infeções bacterianas, com origem nas cáries dentárias e infeções periodontais. As infeções dentárias podem ocorrer por diversas razões e podem incluir infeções na polpa dentária ou no periodonto (S.V. Mahadevan *et al.*, 2005).

A principal preocupação do Médico Dentista é a eliminação da origem da infeção antes de recorrer a um tratamento analgésico, uma vez que é significativamente mais urgente o tratamento da infeção do que o tratamento sintomático. Uma pulpíte ou um abscesso podem desenvolver-se quando o esmalte do dente está cariado. As bactérias podem penetrar no dente e afetar a dentina e a polpa (Figura 1). Quando uma infeção não é tratada pelo médico dentista, pode estender-se e atingir o osso e os tecidos moles, resultando num abscesso ou osteomielite (S.V. Mahadevan *et al.*, 2005).

A dor oral também pode resultar de traumatismo dentário, disfunções temporomandibulares e de outras origens não-dentárias. As dores dentárias podem se manifestar de várias formas, reproduzindo sintomas que o paciente pode perceber como condições não relacionadas aos dentes (semelhantes a dores de cabeça e outras afecções comuns). A dor alodínica (sensação de dor desencadeada por um estímulo normalmente não doloroso) é observada em casos de fraturas dentárias ou pulpíte reversível em resposta aos estímulos frios (aumento da sensibilidade das fibras A- δ). A dor surda, espontânea e intensa da pulpíte irreversível é sensível ao calor (hipersensibilidade das fibras C) e pode causar ao paciente uma sensação de enxaqueca forte (Renton, T., 2020).

A dor de abscesso dentário, caracterizada por dores agudas durante a mastigação, pode parecer semelhante a distúrbios da articulação temporomandibular. Portanto, é importante classificar essas dores de acordo com sua origem e compreender o paciente quando ele descreve seus sentimentos (Renton, T., 2020).

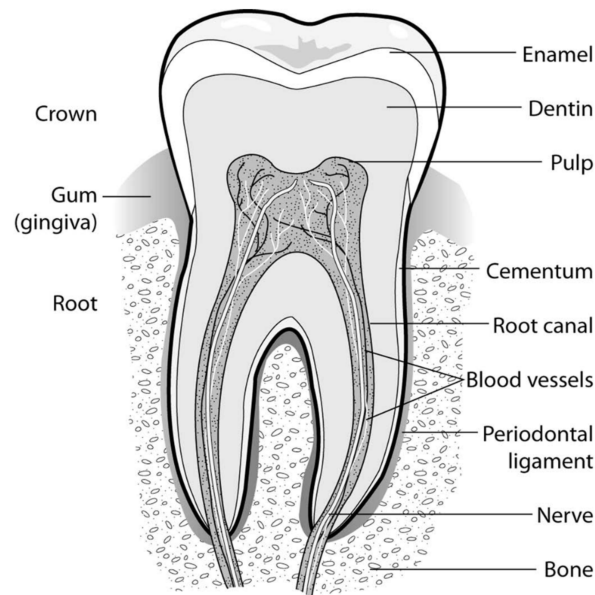


Figura 6 - Representação esquemática da anatomia de um dente, adaptada de Renton, T., 2020.

1. A dor infecciosa

Esta dor surge devido a uma inflamação da polpa (termo médico: "pulpite"). O processo inflamatório ocorre devido à presença de bactérias nas cavidades cariadas ou em obturações dentárias infiltradas. As dores dentárias infecciosas podem ser classificadas em 5 categorias da menos à mais grave (MacAuley *et al.*, 2013).

Pulpite reversível

Uma dor intensa e de curta duração pode estar associada a uma pulpite reversível. Quando a cárie atinge a polpa dentária e esta fica inflamada, ocorre a sensação de dor. Se a pulpite for reversível, isso significa que a polpa ainda apresenta capacidade de induzir uma resposta inflamatória local e posteriormente recrutar células e mediadores com efeitos correctivos, anti-inflamatórios.

Os doentes que apresentam dentes com pulpíte reversível referem uma sensibilidade aumentada ao frio, com dor temporária. Assim que o estímulo frio cessa, a dor desaparece. Lesões na cavidade dentária e traumas dentários fazem parte das principais causas de pulpites reversíveis (MacAuley *et al.*, 2013).

Pulpíte irreversível

Uma dor intensa e de longa duração é frequentemente associada a uma pulpíte irreversível, que ocorre principalmente quando as bactérias induzem mecanismos inflamatórios e lesões irreparáveis à polpa. Cavidades cariadas não tratadas ou traumas dentários podem ser considerados factores de risco para esta situação (MacAuley *et al.*, 2013). Os indivíduos referem dor muito intensa, muitas vezes com dificuldade na identificação do local exato da dor, apresentando-se muitas vezes como dor generalizada no quadrante onde o dente infectado está localizado. Ao longo do tempo a dor pode diminuir, uma vez que a polpa adquire características de necrose. O principal risco está relacionado com a extensão da infecção aos tecidos periapicais (MacAuley *et al.*, 2013).

Necrose dentaria

Uma pulpíte não tratada pode levar à necrose do dente (polpa), e a dor diminuirá gradualmente. Um dente necrosado pode ser visível pela sua alteração de cor no esmalte. No entanto, a ausência de tratamento pode causar infecção nos tecidos ao redor do dente, resultando em uma periodontite apical (MacAuley *et al.*, 2013).

Abcesso apical agudo

Um abscesso apical agudo é uma manifestação comum de uma periodontite apical não tratada e está associado a edema e sinais inflamatórios locais, com mobilidade do dente. A dor é profunda e pulsátil, espontânea, e agrava com o tempo. Um abscesso apical crónico pode não ser doloroso para o paciente, nem apresentar sinais clínicos extra-orais evidentes (sem edema). Os abscessos crónicos geralmente drenam para o interior da cavidade oral, mas às vezes podem surgir como uma protuberância cutânea externa (MacAuley *et al.*, 2013).

Abcesso agudo (Celulite)

Os abscessos agudos podem disseminar-se na forma de celulite pelos espaços dos tecidos moles até o assoalho da boca (angina de Ludwig), podendo causar abscessos na região do pescoço. Esse tipo de complicação pode levar à obstrução das vias respiratórias de alguns pacientes, dependendo da gravidade do abscesso e do tempo de evolução sem tratamento. O estado geral de saúde do paciente afeta assim a propagação da infecção (MacAuley et al., 2013).

2. Dor traumática

Os traumatismos dentários resultam de uma força violenta aplicada na arcada dentária por um agente externo, frequentemente associada à fratura parcial ou total de um ou mais dentes. São um problema social em crescimento, comuns em crianças, geralmente causados por um impacto direto ou indireto (Andersson, 2013).

O diagnóstico é baseado numa avaliação clínica e pode ser confirmado por radiografia. Os traumatismos dentários são muito prevalentes nos primeiros anos de vida e vão diminuindo com a idade. Apesar da pequena superfície da região bucal (aproximadamente 1% da superfície corporal), ela é responsável por 5% de todas as lesões corporais. As crianças podem representar até 17% dos traumatismos bucais observados em Medicina Dentária (Andersson, 2013).

As lesões dentárias são comuns, afetando até 92% dos pacientes com lesões bucais, enquanto as lesões nos tecidos moles afetam 28% dos mesmos pacientes, às vezes de forma simultânea. Fraturas da mandíbula são mais raras (6%). As causas variam com a idade: quedas em crianças pequenas, atividades desportivas ou golpes em crianças, agressões e acidentes de trânsito nos adolescentes e adultos jovens (Andersson, 2013).

3. Dor não-dentária

Alguns pacientes podem apresentar sintomas dolorosos na região dos dentes, mas que, após observação e análise, são devidos a estruturas não-dentárias.

São desconfortos sentidos na boca ou na mandíbula e que, portanto, podem ser difíceis de identificar e definir. Existem algumas patologias reconhecidas e comuns associadas a essas dores não dentárias.

As disfunções temporomandibulares são distúrbios na articulação temporomandibular (ATM), que permite a ligação da mandíbula ao crânio. Podem causar dores referida na mandíbula, rosto, pescoço ou ouvidos. A sinusite também faz parte das patologias comuns associadas a dores dentárias. É uma inflamação das mucosas que revestem o interior dos seios peranasais. Os seios peranasais são cavidades ósseas (divididas em 4 pares) localizadas nos ossos faciais que comunicam com as fossas nasais por pequenos orifícios nos quais o muco produzido nos seios é drenado (Renton, 2020).

A inflamação da mucosa dos seios, também conhecida como rinossinusite, é causada por uma infecção viral ou bacteriana. Quando um vírus ou bactéria se espalha para os seios, a mucosa fica irritada e tende a inflamar, causando uma obstrução dos orifícios sinusais. O muco não é drenado normalmente para o nariz, o que leva ao acúmulo e ao desenvolvimento de bactérias, resultando em infecção dos seios. A dor é latejante e progressiva, pode manifestar-se como dor nos molares, pré-molares ou caninos maxilares (Renton, 2020).

II. A ANALGESIA EM MEDICINA DENTÁRIA

A. Definição

De acordo com a etimologia, o termo "analgesia" vem do grego an- ("sem") e algésis ("dor"), o que significa suprimir a sensibilidade à dor sem causar perda de consciência. Os analgésicos serão utilizados no tratamento sintomático da dor. No entanto, existem diferentes tipos de tratamentos analgésicos que podem ser usados, dependendo do grau de dor referida (levando também em consideração as contraindicações e efeitos secundários). Podem ser prescritos para tratar dores agudas, bem como dor crônica.

Quando se prescreve um tratamento analgésico a um doente, é importante emitir uma receita por escrito com as informações necessárias sobre quando, como e de que forma deve administrar os fármacos. Este passo é ainda mais importante quando se utilizam simultaneamente vários fármacos, uma vez que a maioria dos analgésicos apresentam um intervalo de tempo regular que deve ser respeitado durante a administração.

Esse intervalo varia de acordo com os diferentes tipos de fármacos disponíveis no mercado. Para que o tratamento seja eficaz, é desejável que estes intervalos sejam respeitados, para que a duração da ação do fármaco seja adequada e para evitar potenciais sobredosagens em caso de administração de quantidade superior à dose recomendada (Vargas-Schaffer G., 2010).

A dose prescrita varia de acordo com o paciente e de acordo com o grau de dor. A posologia deve ser adaptada para que o paciente sinta o efeito analgésico, uma vez que não existe "dosagem padronizada" para tratar a dor. A adaptação da posologia deve ser feita levando em consideração o risco de efeitos secundários, para que o paciente não seja exposto a riscos relacionados a uma dose excessiva e um mau tratamento. Quando um paciente apresenta queixas, é importante de adaptar a dosagem e o tratamento analgésico a serem usados, daí a importância das diferentes escalas mencionadas anteriormente que são fornecidas ao paciente para que possamos compreender o seu nível de dor (Vargas-Schaffer G., 2010).

B. A Escada Analgésica

Os pacientes que utilizam analgésicos são principalmente aqueles que sofrem de dores inflamatórias, consideradas agudas. Como foi descrito anteriormente, em Medicina Dentária essa inflamação pode ser causada por uma infecção, trauma ou um fator não relacionado aos dentes. Esses fármacos devem ser usados apenas para completar o tratamento dentário, diminuindo a sensação de dor (para aliviar essa dor antes do tratamento ou para aliviar a dor pós-operatória) (Hargreaves & Abbott, 2005).

Existem várias classificações de analgésicos: os dois grandes grupos denominam-se analgésicos opioides, também chamados "narcóticos", e os não-opioides, também chamados "não narcóticos" (Becker, D. E., 2010).

A OMS classificou os analgésicos em 3 níveis de acordo com sua potência, na chamada "Escada Analgésica". Esta classificação permite titular e seleccionar fármacos mais eficazes para responder às queixas apresentadas pelos indivíduos.

O Nível 1 é composto pelos analgésicos ditos "não opioides", para tratamento de dores leves a moderadas. O Nível 2 é composto pelos analgésicos opioides fracos, eficazes no tratamento das dores moderadas a intensas.

Por último, o nível 3 é composto pelos analgésicos opioides fortes, usados para dores intensas e dores que persistam aos analgésicos de níveis 1 e 2 (Anekar, A. *et al.*, 2023).

Essa classificação permite associar um tipo de dor aos fármacos mais adequados. Os diferentes analgésicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com adjuvantes (possivelmente cafeína, ou ácido ascórbico: vitamina C por exemplo) (Derry, C. J. *et al.*, 2014). Os analgésicos do nível 2 frequentemente são combinados com analgésicos não opioides (O paracetamol por exemplo). Essas combinações de fármacos são muito comuns na Medicina Dentária.

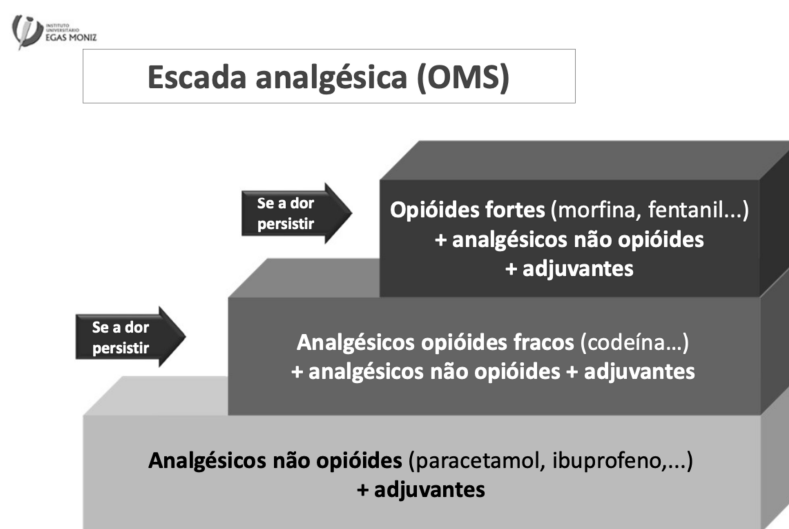


Figura 7 - Representação da escada analgésica da OMS

C. Analgésicos não-opioides

Os analgésicos não opioides fazem parte dos analgésicos de Nível 1 segundo a Escada da OMS. Os principais analgésicos nessa categoria são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que representam cerca de 5 a 10% de todos os fármacos prescritos anualmente. O ibuprofeno é um AINEs de utilização comum e faz parte dos fármacos de escolha em Medicina Dentária (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

Um outro AINEs muito comum em Medicina Dentária é o paracetamol. Este fármaco tem as características dos AINEs, mas não apresenta efeito anti-inflamatório significativo, sendo uma escolha adequada para tratamento da dor ligeira a moderada (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

1. Paracetamol

a) Características

O paracetamol (segundo a Denominação Comum Internacional da OMS) e o acetaminofeno (Estados Unidos) são as duas denominações oficiais do mesmo composto químico: N-Acetil-Para-Aminofenol (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

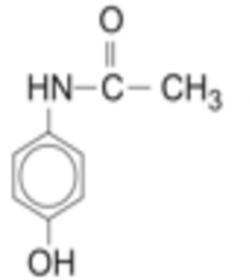


Figura 8 - Representação esquemática da molécula de N-Acetil-Para-Aminofenol, adaptada de Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014.

Este fármaco tem propriedades analgésicas e antipiréticas idênticas aos AINEs, mas ausência de atividade anti-inflamatória. É um dos analgésicos mais utilizados em a nível global, com eficácia e segurança demonstradas em múltiplos ensaios. É uma escolha de primeira linha para analgesia oral que pode ser usada por longos períodos (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

Também é uma alternativa para pacientes nos quais o uso de AINEs é contraindicado, tais como indivíduos com história prévia de nefropatia, condições erosivas ou ulcerativas da mucosa gastrointestinal, distúrbios hemorrágicos, ou intolerância ou alergia aos AINEs. Também é preferível evitar o uso de AINEs durante a gravidez, pois as prostaglandinas mantêm a permeabilidade do canal arterial durante o desenvolvimento do feto) (Becker D. E., 2010 & Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

b) Mecanismo de ação e eficácia

O mecanismo de ação concentra-se no Sistema Nervoso Central, inibindo a produção de prostaglandinas, impedindo a atividade da COX-1 e COX-2 (no hipotálamo), que são responsáveis pelo desencadeamento do mecanismo da dor. Não tem efeito na síntese periférica de prostaglandinas, especialmente nos tecidos inflamados, o que explica sua falta de eficácia anti-inflamatória (Becker D. E., 2010).

Mais recentemente surgiu uma nova hipótese sobre o mecanismo de ação do paracetamol. De acordo com alguns estudos, sugere-se que o paracetamol possa inibir uma forma de ciclooxigenase (COX) ainda não identificada, possivelmente a COX-3. Estudos em animais mostraram que as diferentes formas de COX nos tecidos respondem de maneira variável ao paracetamol, o que sugere a possibilidade da existência de mais de duas isoformas dessa enzima. Mais recentemente, uma variante da COX-2, sensível à inibição pelo paracetamol, foi identificada. Portanto, a COX-3 pode ser produzida a partir do mesmo gene que a COX-2, embora apresente características moleculares distintas. O paracetamol funciona principalmente como analgésico e antipirético, mas seu mecanismo de ação exato, incluindo seu potencial como inibidor da COX-3, ainda requer esclarecimentos (Botting R. M., 2000).

Logo após ser ingerido, o paracetamol atua no cérebro, na medula espinhal e nos sistemas nervosos. Estudos recentes sobre o seu mecanismo de ação consideram molécula como um pró-fármaco (um fármaco que, após a administração, é convertido pelo organismo em um fármaco farmacologicamente ativo), que, por meio de seus metabólitos ativos, interage com o sistema endocanabinoide do organismo. Um estudo em ratos demonstrou que o paracetamol passa por uma desacetilação em p-aminofenol, que reage, por sua vez, com o ácido araquidônico sob a ação da amida hidrólase de ácidos gordos. Esse processo ocorre na medula espinhal, e essa cascata de reações é responsável pela formação de um metabólito ativo do medicamento, a N-araquidonoilfenolamina de amida de ácido gordo (Józwiak-Bebenista, M. & Nowak, J. Z., 2014).

Em termos de eficácia contra a dor, um estudo demonstrou que a administração de Paracetamol (1000mg) cada 6 horas produziu analgesia comparável à eficácia do Ibuprofeno (600mg), que é um AINE, após a extração do terceiro molar (Barden, J. *et al.*, 2004).

c) Forma galénica e Posologia

O Paracetamol está disponível no mercado na forma de comprimidos, granulados efervescentes, suspensões orais, supositórios ou soluções para administração endovenosa. Por via oral, seu efeito clínico ocorre após cerca de 30 minutos, e algumas substâncias co-analgésicos podem acelerar o início dos efeitos (por exemplo, cafeína) (Pergolizzi, J. V. *et al.*, 2020).

Na Medicina Dentária, a prescrição de Paracetamol é na maioria dos casos realizada na forma de comprimidos orais. O conteúdo ativo de Paracetamol nos comprimidos orais varia, a maioria dos comprimidos contém 500 mg ou 1000 mg, mas existem preparações complexas que podem conter 325 mg ou 750 mg.

As posologias variam de acordo com a idade e o peso do paciente. Aqui está um resumo das posologias típicas para o uso do paracetamol em crianças e adultos:

Tabela 1 - Posologias do paracetamol segundo as informações de Sales M., Therapeutic Guidelines: Analgesic. Version 4, 2002.

Posologie paracétamol		
	Childrens	Adults
Dose/prise	15mg/kg	500 ou 1000mg
Intervalle	4h em 4h	4 em 4h ou 6h em 6h
Dose journalière maximale	90mg/kg (4000 mg maximum)	4000mg maximum

Um estudo que visava demonstrar a eficácia do Paracetamol no tratamento da dor na Medicina Dentária comparou a eficácia do fármaco, com base na dose administrada ao paciente após a extração do terceiro molar (n = 540). Uma dose única de 1000 mg de Paracetamol foi comparada a 650 mg de Paracetamol e a um placebo. Quanto à intensidade da dor, foi observado que ambos os grupos de paracetamol ofereciam um controle significativamente melhor da dor em comparação com o placebo, e que a dose de 1000 mg proporcionava uma melhoria de 24% em relação à dose de 650 mg (p = 0,001) (Qi, D. S. *et al.*, 2012).

d) Combinações com outros fármacos

O paracetamol é frequentemente usado em combinação com outros agentes. É importante informar os pacientes sobre o uso dessa molécula em relação à dose acumulada e à toxicidade potencial, pois os pacientes têm acesso a produtos sem prescrição médica contendo Paracetamol (Pergolizzi, J. V. *et al.*, 2020).

Este fármaco é considerado como um analgésico "fraco". Portanto, às vezes é combinado com AINEs ou co-analgésicos. Em caso de dor persistente, pode ser associado

a opioides fracos (tramadol ou codeína) ou opioides fortes (morfina ou fentanil) (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

A combinação Paracetamol - Codeína é uma associação comum para melhorar a analgesia no tratamento da dor. Existem preparações comerciais com quantidades variáveis de Codeína adicionadas ao Paracetamol. Geralmente, 8 mg, 9,75 mg, 10 mg, 15 mg ou 30 mg de Codeína são combinados com 500 a 600 mg de paracetamol. Considera-se que são necessários pelo menos 25 a 30 mg de codeína para obter uma analgesia eficaz (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

e) Efeitos secundários e precauções de utilização

Pacientes com doença hepática podem ocasionalmente apresentar efeitos secundários relacionados ao uso de Paracetamol devido ao metabolismo da molécula, que ocorre no fígado. O Paracetamol pode causar lesões hepáticas em alguns desses pacientes, mesmo quando a dose terapêutica é normal. Outros pacientes com risco de toxicidade incluem aqueles com consumo elevado de álcool e aqueles que tomam fármacos indutores de enzimas. Especificamente, as enzimas do citocromo P450. As enzimas do CYP450 constituem um sistema enzimático que metaboliza 80% dos medicamentos (Manikandan, P. & Nagini, S., 2018).

Estas enzimas são expressas no fígado e metabolizam o paracetamol, que sofre uma N-hidroxilação para formar um metabólito tóxico, a N-acetil-p-benzoquinona imina (NPQI), que é rapidamente inativada pelos grupos sulfidrílicos da glutatona e depois excretada na urina. A baixa actividade do CYP450 é, portanto, um obstáculo ao metabolismo do paracetamol no organismo (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

Entre os exemplos de medicamentos indutores do citocromo P450, incluem-se: a rifampicina, os barbitúricos e a carbamazepina (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

A hepatotoxicidade é o efeito adverso mais comum do Paracetamol. Para causar intoxicação hepática, uma overdose do fármaco oral aguda deve corresponder a uma dose ≥ 150 mg/kg (aproximadamente 7,5 g em adultos) em 24 horas (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

O uso inadequado do Paracetamol é a principal causa de transplante de fígado relacionado a fármacos em França (Agência Nacional para a Segurança dos Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM), 2019).

Também se registaram casos semelhantes nos Estados Unidos, levando a FDA (Food and Drug Administration) a acrescentar o paracetamol à lista de fármacos que devem ser cuidadosamente controlados nos Estados Unidos. Devido à facilidade de overdose com Paracetamol, a FDA também propôs realizar novas soluções para limitar os riscos: reduzir a dose máxima única permitida de Paracetamol de 1000 mg para 650 mg. Foi sugerido que doses elevadas deste fármaco, ou seja, acima de 325 mg, só fiquem disponíveis com receita médica (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

2. Os AINEs

a) Características

Os AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) são fármacos que permitem antecipar ou controlar regular os processos inflamatórios e a produção de mediadores que inflamações que induzem dor nos pacientes. É uma classe muito utilizada na prescrição médica, bem como na automedicação para dores agudas ou crônicas.

Sobre os mediadores que induzem os processos inflamatórios, a ciclooxigenase (COX) desempenha um papel na produção de prostaglandinas, que estão envolvidas no processo de modelação e transmissão da dor. São metabolitos produzidos a partir do ácido araquidônico pela ação da COX. As prostaglandinas da série E (PGE), em particular a PGE₂, são as mais importantes nesse mecanismo. A PGE₂ é um mediador pró-inflamatório que estimula as terminações nervosas da dor e promove a inflamação local, aumentando a sensação de dor percebida pelo sistema nervoso central. Ao catalisar a formação de prostaglandinas como a PGE₂, a COX desempenha, portanto, um papel importante na modulação da dor. Esta enzima é considerada o alvo terapêutico típico dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para o alívio da dor (Vane, J. R. *et al.*, 1998).

Todos os AINEs têm propriedades comuns: analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas. No entanto, os AINEs estão associados a numerosos efeitos secundários que podem resultar em reações adversas, às vezes graves.

b) Mecanismo de ação e eficácia

Os AINEs são inibidores da ciclo-oxigenase (COX). A COX1 (localizada nos rins, estômago, etc.) tem uma função fisiológica.

Ela permite a síntese das prostaglandinas (PG) envolvidas nos rins (manutenção do fluxo sanguíneo), estômago (citoproteção) e síntese de tromboxano A₂ plaquetário (vasoconstrição e agregação plaquetária) (Osafo, N. *et al.*, 2017).

Sua inibição é responsável pelos efeitos adversos dos AINEs (toxicidade gástrica, redução do fluxo sanguíneo renal e efeito antiagregante plaquetário). A COX-2 pode ser induzida durante processos inflamatórios e de dor, mas essa enzima também está presente em alguns tecidos, onde desempenha um papel na manutenção da homeostase, o equilíbrio interno do organismo. Ela está envolvida na proteção gastrointestinal, na regulação da função renal, na resposta à dor e à inflamação, bem como na regulação da temperatura corporal (López, D. E. & Ballaz, S. J., 2020).

Todos os AINEs inibem a transformação do ácido araquidónico em prostaglandinas através a sua ação inibitória da COX. Os COXIB são inibidores "seletivos" da COX2, que foram disponibilizados no mercado mais recentemente como uma nova classe de AINEs que influenciam preferencialmente a síntese de prostaglandinas durante processos inflamatórios, sem efeitos adversos gástricos. Em contrapartida, eles estão associados a efeitos adversos cardiovasculares graves (risco de enfarte do miocárdio) (Barkin, R. L *et al.*, 2010 & Becker D. E., *et al.*, 2010).

Existem vários AINEs e eles podem ser classificados em diferentes categorias em função da sua estrutura química. Em primeiro lugar, temos os salicilatos, que foram os primeiros AINE a serem identificados. São derivados do ácido 2-hidroxibenzóico, também conhecido como ácido salicílico. A aspirina, ou ácido acetilsalicílico (AAS), é um exemplo bem conhecido. Seguem-se os derivados arilados ou heteroarilados do ácido salicílico, como o ibuprofeno, o fenoprofeno, o naproxeno e a oxaprozina, que são os AINE mais populares e mais utilizados (Bindu, S. *et al.*, 2020). Outra categoria são os derivados do ácido indol/indenoacético, incluindo medicamentos como a indometacina e o sulindac. Os antranilatos, derivados do ácido antranílico, incluem fármacos como o diclofenac, o mefenamic e o meclofenamic. Por fim, temos os oxicams, com o piroxicam e o meloxicam, caracterizados pela presença de um heterociclo 4-hidroxibenzotiazina (Bindu, S. *et al.*, 2020). Os AINEs podem também ser classificados de acordo com a sua atividade inibidora específica da ciclo-oxigenase.

Em Medicina Dentária, os AINEs como o ibuprofeno, são eficazes no tratamento da dor e inflamação aguda associada a procedimentos endodônticos, cirúrgicos, restauradores ou periodontais (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

c) Forma galénica e posologia

. Existe diferentes formas farmacêuticas (comprimidos, suspensão oral, supositório). As formulações orais convencionais são altamente eficazes em doses entre 200 e 800 mg (dose diária máxima de 3.200 mg). Na maioria dos casos, uma dose de 400 a 600 mg (a cada 6 horas) é prescrita para tratar uma dor inflamatória moderada (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

Uma análise demonstrou que o ibuprofeno produz analgesia relacionada à dose selecionada em uma faixa de 200 a 800 mg (Figura 9). Portanto, o aumento da dose de ibuprofeno resulta em uma analgesia cada vez mais significativa e, conseqüentemente, um aumento do efeito anti-inflamatório. Os riscos relacionados aos efeitos secundários também estão relacionados a essa dose.

Um Médico Dentista prudente deve encontrar o equilíbrio entre as necessidades de analgesia do paciente e o risco de causar efeitos indesejáveis (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

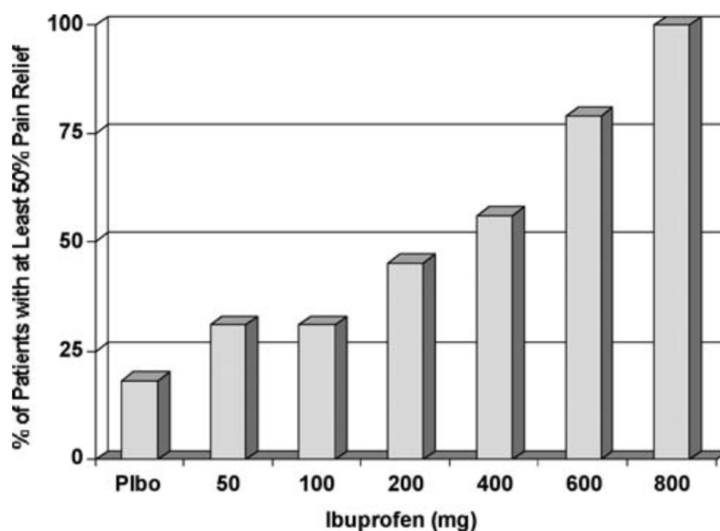


Figura 9 - Gráficos que comparam a eficácia do ibuprofeno em função da dose administrada, adaptada de Hargreaves, K. *et al.*, 2005.

d) Combinações com outros fármacos

A combinação de AINEs e paracetamol é comum, e alguns estudos comprovam a eficácia analgésica da combinação desses dois analgésicos não opioides. Um estudo com 408 adultos submetidos à extração de pelo menos dois terceiros molares inclusos sugere que a combinação de paracetamol e ibuprofeno proporcionou um alívio da dor

significativamente maior ao longo de 48 horas do que a administração de qualquer dos comprimidos individualmente ou do placebo ($p < 0,001$ para todos) (Daniels, S. E. *et al.*, 2018).

Um estudo também demonstrou que a combinação de paracetamol (1000 mg) e Ibuprofeno (600 mg) melhorou significativamente o alívio da dor após o tratamento endodôntico em comparação com o uso de Ibuprofeno (600 mg) em monoterapia (Menhinick, K. A. *et al.*, 2004).

e) Efeitos secundários e precauções de utilização

Os AINEs devem sempre ser prescritos e usados na dose mínima eficaz e por pequenos períodos. Na primeira semana de tratamento, o risco gastrointestinal (úlceras, hemorragia) aumenta com a dose de AINEs ingeridos em caso de histórico de hemorragia/perfuração e quando existe uma associação com outros AINEs ou anticoagulantes (Edwards, J. E. *et al.*, 1999)

Sobre as mulheres grávidas, foram conduzidos estudos por várias instituições sobre o uso de paracetamol e o risco de desenvolver asma brônquica em crianças. Esses estudos compararam outros fatores, como febre, infecções maternas ou inflamação das membranas do feto, que também podem contribuir para o desenvolvimento da asma em crianças pequenas. Até o momento, não existem evidências definitivas que permitam afirmar categoricamente que o uso de paracetamol por mulheres grávidas inevitavelmente leva ao desenvolvimento de asma em crianças. Portanto, o paracetamol continua sendo uma escolha recomendada para o alívio da dor e da febre em mulheres grávidas (Józwiak-Bebenista, M. *et al.*, 2014).

Por outro lado, pessoas idosas apresentam um risco aumentado de efeitos secundários com os AINEs, e particularmente risco aumentado de hemorragias gastrointestinais. Os AINEs estão contraindicados em caso de insuficiência renal grave. Ao inibir a ação vasodilatadora das prostaglandinas renais, podem causar insuficiência renal funcional. Esse efeito colateral depende da dose administrada (Bindu, S. *et al.*, 2020).

É importante referir que o Paracetamol e o Ibuprofeno não são os únicos fármacos utilizados neste contexto. No entanto, eles são alguns dos AINEs mais usados pelos Médicos Dentistas em todo o mundo, o que realça a importância de saber o funcionamento, as suas interações e a forma de utilização.

Aqui está uma tabela com medicamentos não opioides utilizados para o tratamento da dor e inflamação pós-operatória na Medicina Dentária.

Tabela 2 – Fármacos utilizados para o tratamento da dor e inflamação pós-operatória na Medicina Dentária, adaptada de Abramowicz, M., 2007.

Drugs	Dosage
Ibuprofen	400 - 800 mg
Flurbiprofen	50 - 100 mg
Ketoprofen	25 - 75 mg
Naproxen	550 mg
Diflunisal	500 - 1000 mg
Diclofenac	50 - 100 mg
Celecoxib	200 mg
Paracetamol	500 - 1000 mg

D. Os analgésicos opioides

Os analgésicos opióides são considerados os fármacos analgésicos mais potentes. São utilizados em situações diversas, como dor cirúrgica, dor pós-cirúrgica ou dor crónica de intensidade moderada a elevada. Assim como os AINEs, existem várias formas farmacêuticas e vias de administração possíveis (oral, bucal, rectal, endovenosa, transdérmica, intranasal).

Os opióides são habitualmente classificados em 3 grupos distintos: os derivados naturais (morfina e codeína), os derivados sintéticos (fentanil e metadona) e derivados semissintéticos (oxicodona, hidromorfona) (Pergolizzi, J. *et al.*, 2020).

Eles também podem ser diferenciados em duas classes quanto aos efeitos e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas: opioides "fracos" (por exemplo: codeína, tramadol) e opioides "fortes" (por exemplo: morfina, fentanil etc.).

1. Os opioides fracos

Os analgésicos opióides "fracos" fazem parte do Nível 2 da escala analgésica. Os mais utilizados são a codeína (derivada do ópio) e o tramadol. Esses analgésicos têm eficácia máxima inferior à dos opioides fortes (morfina). O efeito geral dos analgésicos opioides fracos é devido à sua ligação a receptores específicos, chamados "Receptores Opióides", principalmente o receptor mu (μ). Esses receptores encontram-se localizados

principalmente nas regiões medulares e cerebrais envolvidas na transmissão e modulação da mensagem da dor (Pathan, H. *et al.*, 2012). Na activação destes receptores há uma hiperpolarização dos neurónios, com redução da propagação dos impulsos nervosos para o cérebro e, portanto, uma inibição na percepção da dor pelo doente. Os opióides têm um efeito analgésico potente e direto a nível medular, em comparação com os não opióides, que têm ação apenas central e não periférica. No entanto, essa ativação dos receptores é responsável pela manifestação de vários efeitos secundários devido à sua localização no sistema nervoso central e em outros tecidos periféricos do organismo (Pergolizzi, J. *et al.*, 2020).

a) Codeína

A codeína é um opioide muito utilizado e é considerada como um pró-fármaco (uma molécula sem actividade farmacológica cujo princípio ativo precisa ser transformado por enzimas localizadas nas células do fígado para ter uma ação terapêutica eficaz). Uma vez no sistema, a codeína é convertida em morfina pelo citocromo P450 CYP2D6 (Becker D. E., 2010).

Geralmente, é tomada na forma de comprimidos, cápsulas ou xarope. No entanto, existem outras formas de consumo de codeína, como a injeção ou a inalação nasal, que podem aumentar significativamente os riscos para a saúde. (Smith H. S., 2009)

Quanto a algumas contraindicações da codeína, é importante advertir que vários medicamentos tomados ao mesmo tempo por um paciente podem tanto inibir quanto estimular a atividade da enzima CYP2D6. Por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina (Prozac) e a paroxetina (Paxil), foram identificados como inibidores do CYP2D6, o que pode reduzir a eficácia da codeína. (Becker D. E., *et al.*, 2010). Também é recomendável não prescrever codeína a pacientes com dependência nos opióides. (Cicero, T. J. *et al.*, 1999).

b) Tramadol

O tramadol é um analgésico com duas ações que atua a nível central e periférico. A sua regulamentação é menos rigorosa do que a da codeína ou da morfina. Nos Estados Unidos, não é classificado como uma substância controlada (Becker D. E., 2010).

Uma parte do seu mecanismo de ação é idêntico ao mecanismo dos antidepressivos tricíclicos, que envolve a inibição da recaptação de neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina. Esta ação provoca um aumento dos sinais inibitórios nos nervos, reduzindo assim a sensação de dor.

O tramadol é um opioide cuja eficácia no tratamento da dor aguda após uma operação não é tão eficaz quanto a de alguns outros opioides. O seu principal metabolito, o O-Desmetiltramadol (M1), atua como agonista nos receptores mu (μ), proporcionando alívio da dor semelhante ao da codeína. A formação deste metabolito depende das enzimas CYP2D6 e apresenta riscos de interações medicamentosas semelhantes aos da codeína (Cicero, T. J. *et al.*, 1999).

Também existe em combinação com o Paracetamol, mas a sua eficácia é inferior à combinação de codeína e paracetamol, principalmente no contexto da Medicina Dentária (Moore, P. A. *et al.*, 1998).

2. Os opióides fortes

Os opióides "fortes" são analgésicos de Nível 3 de acordo com a classificação da OMS, dos quais a morfina é o produto de referência, mas que também incluem o fentanil e a oxycodona, entre outros. Estes opióides fortes são utilizados no tratamento da dor intensa e/ou resistente a outros analgésicos de níveis mais baixos.

A morfina

A morfina é extraída do ópio, obtido a partir das flores de papoila. É um dos fármacos mais utilizados e reconhecidos no tratamento da dor. A morfina tem uma ação pré- e pós-sináptica devido ao seu efeito agonista preferencial nos receptores mu (μ), que são abundantes na medula espinhal. Este local de ação inibe diretamente a transmissão de mensagens nociceptivas ascendentes. Os receptores mu (μ) são responsáveis, portanto, pelo importante efeito analgésico dos opióides, mas também por dois dos efeitos secundários mais indesejáveis atribuídos aos opióides: depressão e dependência. A estimulação dos receptores mu (μ) é proporcional à dose, com maior incidência de efeitos secundários para doses maiores. Portanto, há uma diferença de resposta entre os opioides analgésicos (agonistas mu, μ) e os não opióides (Sverrisdóttir, E. *et al.*, 2015).

Na maioria das vezes, a morfina é administrada por via oral, mas também está disponível em diferentes formas, como comprimidos, cápsulas e xarope. A morfina também pode ser administrada, conforme necessário, por via subcutânea ou endovenosa. A eficácia varia e depende da via de administração. É necessário prescrever uma dose oral de 30 mg de morfina para obter a eficácia analgésica de uma injeção intramuscular de 10 mg (Becker D. E., 2010).

Em Medicina Dentária, um estudo com 228 pacientes submetidos à extração do terceiro molar comparou a eficácia da morfina com base na técnica de administração.

Os resultados mostraram que os grupos tratados com morfina intranasal (IN) 15 mg e morfina intravenosa (IV) 7,5 mg reduziram rapidamente e eficazmente a dor em comparação com o placebo. A morfina intranasal 15 mg demonstrou vantagens semelhantes em termos de rapidez, intensidade e duração do efeito em comparação com a morfina intravenosa 7,5 mg. Ainda, a morfina intranasal 15 mg foi mais eficaz do que a morfina intranasal 7,5 mg, demonstrando uma dependência da dose sobre a eficácia do fármaco (Christensen, K. S. *et al.*, 2008).

a) Precauções e posologia

Os opióides fortes e fracos têm praticamente o mesmo mecanismo de ação e são sujeitos aos mesmos efeitos secundários dependentes da dose, incluindo obstipação, náuseas, sonolência, confusão, dependência, principalmente em doses elevadas, depressão respiratória e coma em caso de overdose. Os opióides são classificados como depressores (pois diminuem a actividade do sistema nervoso, incluindo o ritmo respiratório). Nos Estados Unidos, os opióides são substâncias altamente controladas e classificadas pela DEA (Drug Enforcement Administration), com exceção do tramadol e da buprenorfina (Pergolizzi, J. *et al.*, 2020).

Tabela 3 - Os diferentes níveis de perigosidade (adaptada da Drug Enforcement Administration, 2019)

SCHEDULE	DESCRIPTION	EXAMPLES
Schedule 1	Drugs with no currently accepted medical use and a high potential for abuse. They are the most dangerous drugs of all the drug schedules with potentially severe psychological or physical dependence.	<ul style="list-style-type: none"> - Heroin - Lysergic acid diethylamide (LSD) - Marijuana (Cannabis) - Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) - Methaqualone - Peyote
Schedule 2	Drugs with a high potential for abuse, with use potentially leading to severe psychological or physical dependence. These drugs are also considered dangerous.	<ul style="list-style-type: none"> - Combination products with less than 15mg of hydrocodone per dosage unit (Vicodin) - Cocaine - methamphetamine - Methadone - Hydromorphone (Dilaudid) - Meperidine (Demerol) - Oxycodone (OxyContin) - Fentanyl - Dexedrine - Adderall - Ritalin
Schedule 3	Drugs with a moderate to low potential for physical and psychological dependence. Schedule 3 drugs abuse potential is less than Schedule 1 and Schedule 2 drugs but more than Schedule 4.	<ul style="list-style-type: none"> - Products containing less than 90mg of codeine per dosage unit (Tylenol and codeine) - Ketamine - Anabolic steroids - Testosterone
Schedule 4	Drugs with a low potential for abuse and low risk of dependence.	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">- Xanax <li style="width: 50%;">- Ativan <li style="width: 50%;">- Soma <li style="width: 50%;">- Talwin <li style="width: 50%;">- Darvon <li style="width: 50%;">- Ambien <li style="width: 50%;">- Darvocet <li style="width: 50%;">- Tramadol <li style="width: 50%;">- Valium
Schedule 5	Drugs with lower potential for abuse than Schedule 4 and consist of preparations containing limited quantities of certain narcotics. Schedule 5 drugs are generally used for antidiarrheal, antitussive, and analgesic purposes.	<ul style="list-style-type: none"> - Cough preparations with less than 200mg of codeine per 100ml (Robitussin AC) - Lomotil - Motofen - Lyrica - Parepectolin

A analgesia com opióides apresenta interesse considerável na prática clínica. Os opioides devem ser prescritos na dose eficaz mais baixa para o paciente e por um curto período, idealmente 1 ou 2 dias (Dowell, D. *et al.*, 2016).

O género é um dos fatores genéticos que podem estar associados a uma variabilidade na resposta das pessoas ao uso de opioides. Um estudo realizado após a extração do terceiro molar concluiu que as mulheres experimentam níveis de dor significativamente mais elevados do que os homens. Com base nesses resultados, os Médicos Dentistas devem levar em consideração que a prescrição deve ser feita com base nos níveis de dor relatados pelo paciente.

Isso prova que não existe uma prescrição fixa para todos os pacientes: alguns podem receber uma dose excessiva de medicamento, enquanto outros podem sentir dores persistentes pós-operatórias devido à sub-medicação (Averbuch, M. *et al.*, 2000).

b) Riscos e derivas

Em Medicina Dentária, a utilização de opióides é criticada por alguns autores que consideram que as prescrições são excessivamente longas e que não são necessários para o tratamento da dor pós-cirúrgica dentária (Dowell, D. *et al.*, 2016).

Um estudo comparativo das prescrições de opióides por dentistas ingleses e americanos demonstrou que os dentistas americanos prescreviam 37 vezes mais opioides do que os britânicos, uma vez que 22,3% de todas as prescrições dos dentistas americanos incluíam opioides, em comparação com apenas 0,6% dos dentistas britânicos (Suda, K. J. *et al.*, 2019). Esta diferença significativa deve-se ao sobreconsumo dos opioides nos Estados Unidos. Isso foi impulsionada por vários fatores, incluindo a falta de cuidados de saúde acessíveis, muitas pessoas não têm acesso a alternativas médicas acessíveis para tratar seus problemas de saúde. A crescente prescrição dos opioides para aliviar a dor crónica (não relacionada com o cancro) criou dependência desses fármacos. A falta de cobertura médica levou muitas pessoas a recorrer aos opioides, frequentemente mais acessíveis, para aliviar a sua dor. Esta situação contribuiu para a crise dos opioides nos Estados Unidos, destacando a necessidade de uma reforma no sistema de saúde para garantir um tratamento adequado para problemas de dor crónica e dependência de substâncias narcóticas (Alam, A., & Juurlink, D. N., 2016).

Noutro estudo, que envolveu 79 pessoas às quais foram prescritos opióides após uma extração dentária, 72 dos 79 dentistas emitiram uma prescrição cuja quantidade média de comprimidos narcóticos (opióides) por receita foi de 28. Nos 21 dias após a extração, em média, ainda ficaram 15 comprimidos de opioides não utilizados por cada paciente, totalizando 1.010 comprimidos restantes com todos os pacientes (Maughan, B. C. *et al.*, 2016).

Nos Estados Unidos, os Médicos Dentistas prescrevem 12% de todos os produtos opióides de liberação imediata, com estudos que sugerem uma prescrição em quantidade de analgésicos opioides superior à necessária para o paciente. (Lutfiyya, M. N. *et al.*, 2018).

Estima-se que cerca de um milhão de comprimidos de opióides prescritos após cirurgias dentárias não sejam utilizados a cada ano e possam ser desviados ou usados de forma inadequada por outros membros da família. Isso pode contribuir para a dependência e o vício (Maughan, B. C. *et al.*, 2016).

A dependência de opióides é considerada quando o organismo de um paciente se adapta aos efeitos desses fármacos narcóticos, e quando, em caso de interrupção abrupta, o paciente experimenta sintomas de abstinência acompanhados de reações opostas às dos opióides (a dor do paciente retorna e persiste).

Para evitar o desenvolvimento de síndromes de abstinência, é recomendada uma redução gradual da dose. Esses sintomas às vezes são confundidos com uma amplificação da dor inicial do paciente, o que pode ser confuso para o diagnóstico do paciente (Reed M. D., 2013).

O vício não é definido da mesma forma que a dependência. É um comportamento compulsivo centrado na busca de uma substância narcótica pelos seus efeitos positivos, mas não por razões médicas. O comportamento viciante pode ser reforçado por uma substância específica, mas não é uma propriedade farmacodinâmica. Um paciente que não apresenta comportamento viciante pode ser facilmente desmamado de doses de opióides sem temer o desencadeamento de um comportamento viciante (Reed M. D., 2013).

Após a observação desses diferentes estudos, fica claro que os opioides têm um mecanismo de ação mais eficaz do que os analgésicos não opióides. No entanto, os seus efeitos secundários e os riscos sobre a utilização devem ser ponderados antes da prescrição.

E. Comparação de eficácia e combinações dos Opioides e Não-opioides

Os diferentes modos de ação não excluem as combinações. Os opioides são frequentemente usados em combinação com o Paracetamol e o Ibuprofeno para tratar dores dentárias agudas (Kardelis, A. C. *et al.*, 2002).

A combinação de 600-650 mg de paracetamol e 60 mg de codeína mostrou ser muito eficaz no alívio da dor pós-operatória. De acordo com um estudo, foi observado que 38% dos 1.886 pacientes que receberam apenas 600-650 mg de paracetamol tiveram uma resposta analgésica (definida como uma redução de 50% ou mais na dor), enquanto a

adição de 60 mg de codeína aumentou essa resposta para 42% em 1.123 pacientes. (Oxford League Table of Analgesic Efficacy, 2005)

Portanto, os opióides isoladamente (ou seja, sem a prescrição de outros analgésicos) geralmente não são usados para dores dentárias. Eles devem ser usados em conjunto com fármacos não opióides, após a administração das doses máximas eficazes (1.000 mg de Paracetamol) (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

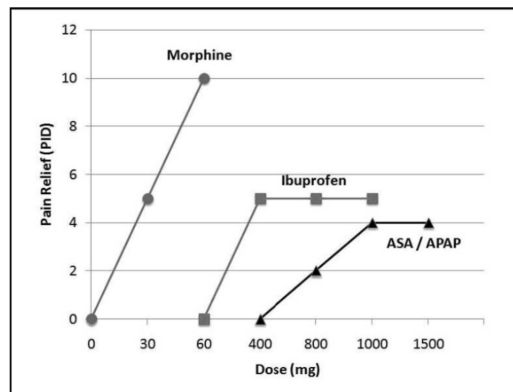


Figura 10 – Comparação da eficácia dos analgésicos no tratamento da dor em Medicina Dentária, adaptado de Hargreaves, K. *et al.*, 2005

Este gráfico representa uma curva dose-resposta para analgésicos administrados por via oral. A curva dose-resposta de opioides, como a morfina, demonstra uma eficácia ilimitada, o que significa que doses mais elevadas proporcionam um aumento constante na analgesia. Com posologia equivalente, todos os opioides têm uma resposta à dose semelhante. Por outro lado, os analgésicos não opióides mostram um efeito "limitado", geralmente suficiente para aliviar a dor leve a moderada. Por exemplo, para o ibuprofeno, doses superiores a 400 mg não proporcionam alívio adicional da dor. Para a aspirina (ASA) e o paracetamol (APAP), esse efeito de "teto" é atingido a 1000 mg e é ligeiramente inferior ao dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o Ibuprofeno (Hargreaves, K. *et al.*, 2005).

O Médico Dentista tem uma responsabilidade acrescida na prescrição de analgésicos. Os analgésicos de nível I, II ou III são classificados como forma de auxílio aos profissionais da saúde na escolha do melhor fármaco com base nos diferentes tipos de dor, sejam elas leves, moderadas ou intensas.

O Paracetamol é a primeira opção para dores leves a moderadas, enquanto os AINEs e os opióides fracos, isolados ou em combinação, são indicados para situações mais intensas ou quando o Paracetamol é contraindicado. Opióides fortes são prescritos quando o uso de analgésicos de nível 1 e 2 não conseguiu aliviar a dor. As dores pós-operatórias muitas vezes causam stress e desconforto ao paciente, o que é um aspecto importante a ter em consideração pelo Médico Dentista para garantir o sucesso do tratamento.

Por fim, a vigilância em relação à automedicação continua sendo uma das principais prioridades em todo o mundo (especialmente nos Estados Unidos), apesar da remoção da venda livre de codeína, a fim de evitar interações medicamentosas e riscos de dependência em pacientes.

III. A ANESTESIA EM MEDICINA DENTÁRIA

A. Definição

A origem etimológica do termo encontra-se na palavra grega "anaesthesia" – “ἀναίσθησία”. É composta por duas partes distintas: o prefixo "an-", que significa "sem", e o conceito de "aesthesia" (que pode ser traduzido como "sensação", correspondendo à capacidade de sentir). A anestesia representa a ausência total ou parcial de sensação. Pode ser causada por um traumatismo ou induzida artificialmente. O termo "anestesia" é comumente usado para se referir à ação médica de inibir a dor nos indivíduos através da administração de uma substância (ou várias) com propriedades anestésicas.

Durante um procedimento dentário invasivo, como uma extração dentária, o tratamento de uma cárie ou, por exemplo, um tratamento endodôntico, a anestesia local permite bloquear a transmissão da dor através da injeção de uma substância na área do dente a ser tratado e territórios adjacentes. O Médico Dentista desempenha, portanto, o papel de cirurgião e anestesista. Os anestésicos locais são considerados os medicamentos mais frequentemente utilizados em Medicina Dentária. De acordo com um estudo realizado nos Estados Unidos, estima-se que mais de 300 milhões de tubos de anestésicos locais são administradas a cada ano por dentistas (Rosenberg, M., 2005).

B. As diferentes formas de anestésias em Medicina Dentária

A anestesia é um elemento fundamental para o tratamento dos pacientes, tanto em termos de conforto quanto para o sucesso do tratamento. Existem duas formas principais de prática anestésica na Medicina Dentária: a administração local e a administração loco-regional. A escolha é feita com base em várias características, como a seleção da molécula anestésica adequada de acordo com o contexto Médico do paciente e o procedimento planeado, o domínio das técnicas de anestesia durante a aplicação na boca do paciente e a prevenção dos riscos associados aos procedimentos de anestesia local e/ou loco-regional.

A anestesia local pode ser aplicada de várias maneiras, sob a forma de gel ou spray, com o objetivo de reduzir a dor causada pela inserção da agulha nos tecidos, mas não impede a potencial dor durante a injeção em planos mais profundos. No entanto, a anestesia local é predominantemente aplicada por infiltração: o objetivo é obter uma ação direta do produto anestésico escolhido nas ramificações nervosas colaterais e/ou terminais da área onde o tratamento está sendo realizado. O anestésico funciona através da difusão do produto pelos tecidos duros e/ou tecidos moles (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

A anestesia loco-regional é principalmente realizada por infiltração junto às bainhas nervosas dos feixes neurovasculares e tem como objetivo interromper a condução nervosa no território terminal de inervação das ramificações colaterais e dos ramos do nervo. O ponto de injeção fica a montante da região a ser tratada, a nível de um tronco nervoso principal (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

Cada uma das anestésias por infiltração é realizada com uma seringa cujo tamanho e diâmetro variam de acordo com a técnica anestésica utilizada. É recomendável realizar uma manobra de aspiração quando o Médico Dentista está a injetar o produto. Esse movimento permite saber exatamente onde está a ponta da agulha e onde o anestésico será depositado. Se a ponta da agulha estiver dentro de uma estrutura vascular, então, durante a aspiração, sangue será visível na seringa, alertando o Médico Dentista (Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).

C. Anestesia local

Na Medicina Dentária, três tipos de procedimentos anestésicos são frequentemente realizados: a anestesia para-apical, a intraligamentar e a intrapulpar.

1. Anestesia para-apical

A anestesia para-apical pode ser realizada na maioria dos tratamentos dentários. É das técnicas mais utilizadas devido à sua simplicidade, rapidez e baixos riscos. A injeção deve ser feita ao nível do ápex, paralelamente ao dente, com uma profundidade variável que depende da localização do dente (entre 5 e 10 mm). O efeito anestésico age rapidamente, mas geralmente é de curta duração e se dispersa apenas ao nível do dente onde a injeção ocorreu. Às vezes, é necessário administrar doses adicionais de anestésicos durante o tratamento, pois o efeito diminui rapidamente. O paciente geralmente não sente ou sente pouco desconforto após esse tipo de anestesia, pois não é invasiva, ao contrário das anestésias loco-regionais que visam anestésiar toda a área (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

2. Anestesia intraligamentar

Este método constitui uma alternativa menos desconfortável para o paciente. A injeção do produto é feita diretamente no espaço periodontal e ao longo da superfície radicular para atingir o ápex e anestésiar as fibras nervosas da polpa a uma profundidade mais ou menos semelhante à da anestesia para-apical. Isso oferece um efeito imediato e completo num único dente por um curto período, com baixo risco de efeitos secundários (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

3. Anestesia intrapulpar

Esta técnica é realizada pela injeção da solução na cavidade pulpar do dente, sendo necessária alguma pressão. Isso provoca uma dor intensa e muito desagradável para o paciente. Portanto, deve ser usada apenas como último recurso. Assim como na técnica intraligamentar, seu efeito ocorre imediatamente. É um método comumente utilizado durante um tratamento endodôntico ou durante uma cirurgia com o objetivo de tratar uma pulpíte (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

D. Anestesia loco-regional

A anestesia do nervo alveolar inferior é a anestesia loco-regional mais frequentemente realizada na Medicina Dentária, sendo também designada por anestesia ‘truncular’ ou anestesia da "espinha de Spix". O objetivo desta técnica é infiltrar o nervo alveolar inferior, um ramo do nervo mandibular, logo antes do seu trajecto pelo foramen mandibular, onde se torna intraósseo, para distribuir o anestésico numa parte da mandíbula do paciente.

Anatomicamente, a espinha de Spix forma um triângulo composto pelos seguintes elementos: o bordo inferior do músculo pterigoide lateral (na parte inferior), o bordo anterior do músculo pterigoide medial (na parte palatina) e o bordo anterior do ramo mandibular com uma parte do músculo temporal (porção orbitária) (na parte vestibular) (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

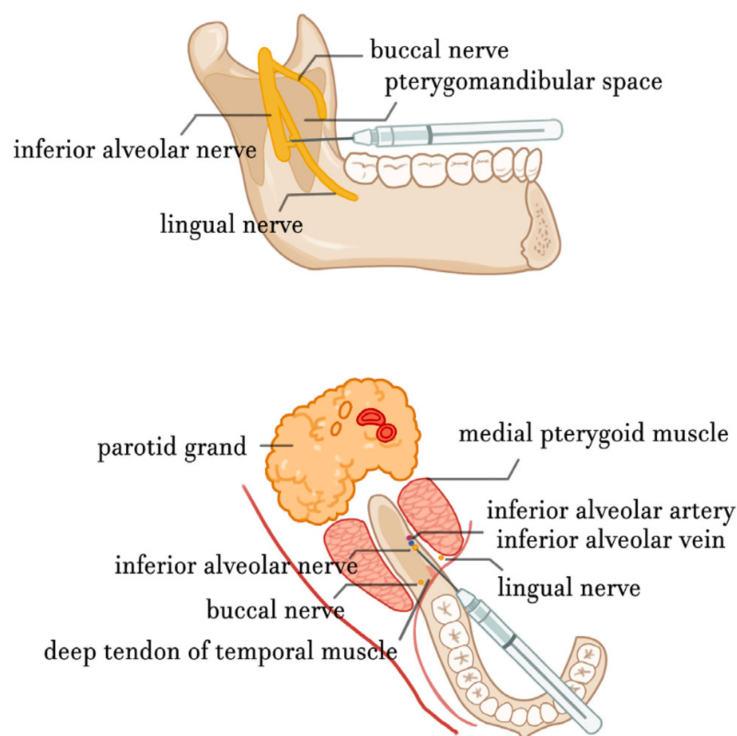


Figura 11 - Ilustração da inserção de uma agulha durante a anestesia do nervo alveolar inferior de acordo com a técnica convencional atual, adaptada de Kim, C. *et al.*, 2018.

É uma técnica que permite uma anestesia de longa duração do quadrante. Quando bem executada, apresenta excelente eficácia, e o paciente não sentirá dor ou sentirá muito

pouca durante o tratamento dentário. A anestesia do nervo alveolar é a técnica de anestesia local mais utilizada para a extração dos terceiros molares mandibulares (Kim, C. *et al.*, 2018).

No entanto, este método pode apresentar riscos e potenciais complicações. De fato, o controle da orientação e da profundidade da agulha são duas características essenciais na correta realização da anestesia, pois muitos vasos sanguíneos estão próximos do nervo alveolar.

Portanto, é importante verificar e prevenir a eventual administração de anestésico intravascular localmente, realizando uma pequena aspiração, como explicado anteriormente (Gaudy, J. *et al.*, 2009).

E. Os produtos anestésicos

1. Conteúdo de produtos anestésicos

Existem vários anestésicos locais disponíveis para bloquear nervos noutras regiões do corpo, mas apenas cinco agentes estão atualmente disponíveis em anestubos para tratamentos dentários (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

A escolha do anestésico, da quantidade e da concentração do vasoconstritor (se necessário) depende de diversos factores, como o estado de saúde do paciente, a sua idade ou peso. A escolha também é orientada pela duração do tratamento que vai ser realizado e pela experiência do Médico Dentista. É importante evitar a toxicidade relacionada à utilização de anestésicos locais concentrados, optando pela concentração mínima necessária e calculando a quantidade máxima para cada paciente. Isso é especialmente importante em crianças ou idosos, que são mais predispostos a reações adversas, pois o excesso das doses máximas pode levar a complicações graves, até mesmo fatais (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Os anestésicos locais são acondicionados em tubos com uma capacidade de 1,7 ml (no Canadá e na Europa) ou 1,8 ml (nos Estados Unidos), dependendo da sua origem de fabrico. Essa diferença tem pouco importância na dose administrada, uma vez que geralmente se utiliza o valor de 1,8 ml como referência para calcular a dose

recomendada. Para obter a quantidade de anestésico contida num tubo, é necessário realizar um cálculo simples: multiplica-se a percentagem da solução de anestésico local (em mg/ml) pela quantidade de solução contida na seringa (Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).

Tabela 4 - Tabela mostrando um exemplo do cálculo da quantidade de anestésico local num tubo anestésica, adaptada de Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020.

Information	Calculation and amount
A 2% solution has a concentration of 20 mg/mL The cartridge has 1.8 mL of solution	20 mg/mL \times 1.8 mL = 36 mg
A 4% solution has a concentration of 40 mg/mL The cartridge has 1.8 mL of solution	40 mg/mL \times 1.8 mL = 72 mg

2. Os anestésicos locais

a) Estrutura dos anestésicos

Todos os anestésicos locais são bases fracas e cada anestésico possui a mesma estrutura molecular que pode ser dividida em três partes. Numa das extremidades encontra-se um núcleo aromático (hidrofóbico) que melhora a solubilidade lipídica do composto. Esta região é seguida de uma cadeia intermediária, em que o seu comprimento desempenha um papel na natureza lipofílica ou hidrofílica da molécula, o que influencia sua potência e, portanto, sua toxicidade. Nesta cadeia intermediária, existe uma ligação química que caracteriza a família do anestésico (éster ou amida). No final da molécula, há um grupo hidrofílico, geralmente composto por uma amina terciária (e raramente secundária). Este grupo hidrofílico desempenha um papel na distribuição sanguínea, na difusão e no grau de ionização do anestésico (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

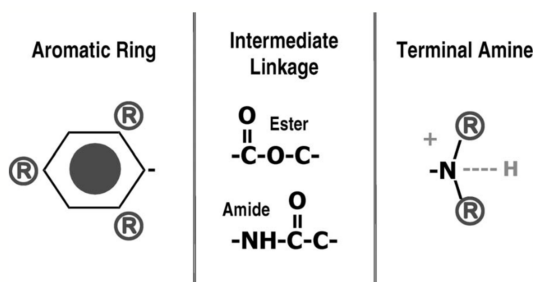


Figura 12 - Representação da estrutura dos anestésicos locais com suas três principais componentes, adaptada de Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006.

Como foi mencionado anteriormente, distinguem-se duas principais famílias de anestésicos utilizados na Medicina Dentária, diferenciados pela sua estrutura molecular. Estas moléculas apresentam características farmacológicas diferentes, principalmente ao nível do seu metabolismo. Os amino-ésteres foram os primeiros anestésicos locais descobertos e utilizados no final do século XIX, começando com a cocaína em 1884.

No entanto, a cocaína não é actualmente utilizada em Medicina Dentária devido ao seu potencial de induzir dependência e perfil de segurança pouco favorável. Mais eficazes, menos tóxicos e com menor risco de alergias, os anestésicos amino-amidas surgiram aproximadamente em 1940 e gradualmente ganharam considerável importância em comparação aos amino-ésteres (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Estas duas famílias também se diferenciam pelo local de metabolismo, sendo que os ésteres são metabolizados por hidrólise no plasma sanguíneo e as amidas são metabolizados por via enzimática no fígado (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

b) Mecanismo de ação e propriedades químicas

Do ponto de vista farmacocinético, como qualquer substância externa injetada no organismo, o anestésico passa por três fases distintas: absorção, distribuição e metabolização/eliminação.

A absorção corresponde ao processo pelo qual o anestésico é distribuído para o espaço vascular, principalmente através de difusão passiva. A velocidade desse processo depende das propriedades físico-químicas do produto, da quantidade injetada e dos vasoconstritores que podem ser usados para garantir a hemostasia local. Os vasoconstritores também retardam a absorção, prolongando assim o efeito anestésico (Wahl, M. J. & Brown, R. S., 2010).

Em seguida, ocorre a distribuição, que é dividida em duas etapas. Primeiro, a molécula é habitualmente transportada no sangue complexada com proteínas plasmáticas, sendo a distribuição sanguínea. Depois, ocorre a fase de redistribuição, que depende da vascularização dos órgãos e da afinidade deles pelo anestésico. No caso da anestesia da cavidade oral, os anestésicos administrados são transportados pela veia jugular diretamente para a circulação pulmonar.

Essa etapa desempenha um papel significativo na redução da toxicidade geral das amidas. No entanto, ela pode ser afetada, especialmente em pacientes com doenças pulmonares (Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).

Como mencionado anteriormente, os anestésicos têm duas formas químicas, uma base lipofílica não dissociada que se difunde para os nervos e uma forma dissociada hidrofílica que é eficaz localmente. Esta última bloqueia o influxo de sódio nas células (nervosas), interrompendo assim a condução nervosa (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

Há um equilíbrio entre a forma hidrofílica e a forma lipofílica. Em um pH fisiológico de 7.4, apenas uma fração do anestésico local está presente na forma lipofílica. Outro aspecto a ser considerado é que a concentração do anestésico varia de acordo com o diâmetro das fibras nervosas, sendo que fibras mais largas exigem uma concentração maior. As fibras condutoras da dor $A\delta$ (delta) e C são rapidamente inibidas devido ao seu pequeno diâmetro, enquanto as fibras motoras $A\alpha$ (alfa) são inibidas após um intervalo de tempo maior (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013 & Wahl, M. J. et Brown, R. S., 2010).

A dose máxima deve ser respeitada, e a combinação com adrenalina (um vasoconstritor) é recomendada para reduzir o fluxo sanguíneo localmente, prolongando assim a duração da anestesia e aumentando o seu efeito. No entanto, em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes ou em tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase ou antidepressivos tricíclicos, o uso de adrenalina é contraindicado (Niemi G., 2005).

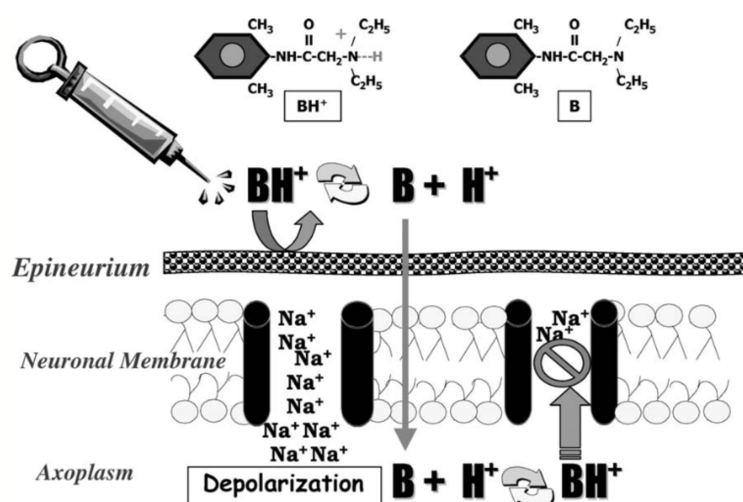


Figura 13 - Ilustração esquemática da ação dos anestésicos locais no organismo, adaptada de Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006.

De forma breve, o mecanismo de acção dos anestésicos locais ocorre no meio intracelular. Após administração da solução anestésica, esta apresenta-se em duas formas no meio, um catião (BH⁺), e uma base neutra (B). Esta última difunde-se através da membrana nervosa. A quantidade de base neutra presente no ambiente externo depende do pKa do anestésico local e do pH do tecido no local da injeção. Um pKa baixo, próximo do pH fisiológico (7,4) induzem uma maior quantidade de base não carregada, que posteriormente entrará no meio intracelular, após a difusão através da membrana neuronal para o axoplasma. Esses parâmetros são importantes para a potência e velocidade dos efeitos. Os anestésicos contribuem para a interrupção da transmissão neuronal através da inibição do influxo de iões sódio (Na⁺) pelos canais dependentes da voltagem (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

3. As diferentes moléculas anestésicas

Como mencionado anteriormente, existem cinco moléculas usadas para fins anestésicos em Medicina Dentária.

Tabela 5 - Tabela com os cinco anestésicos locais utilizados na Medicina Dentária, adaptada de Giovannitti, J. A. et al., 2013.

LOCAL ANESTHETICS AVAILABLE IN DENTAL CARTRIDGES	
Drug	Preparation
Lidocaine 2%	1:50,000 epinephrine 1:100,000 epinephrine
Mepivacaine 3%	Plain (no vasoconstrictor)
Mepivacaine 2%	1:20,000 levonordefrin
Prilocaine 4%	Plain 1:200,000 epinephrine
Articaine 4%	1:100,000 epinephrine 1:200,000 epinephrine
Bupivacaine 0.5%	1:200,000 epinephrine

Lidocaína

A lidocaína é o anestésico local mais frequentemente utilizado em Medicina Dentária (nos Estados Unidos) e serve como referência para avaliar outros anestésicos

locais. Uma solução de lidocaína a 2% associada a um vasoconstritor com uma concentração de 1:100.000 proporciona uma anestesia confiável e profunda por cerca de 60 minutos, com um período de anestesia nos tecidos moles que varia de 3 a 5 horas, dependendo da dose injetada (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

A lidocaína também está disponível na forma de uma solução a 2% com adrenalina a 1:50.000. Embora essa concentração possa ser útil para controlar sangramentos durante um tratamento cirúrgico, a sua utilização repetida para anestesia operatória ou cirúrgica deve ser evitado devido ao risco potencial de reações agudas à adrenalina, como hipertensão ou taquicardia em pacientes com risco. Este é um anestésico que também pode ser encontrado na forma de gel para uso tópico (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Articaína

A articaína é o anestésico local mais recente disponível em ampolas ou anestubos (introduzida na Europa em 1976 e nos Estados Unidos em 2000). A articaína é o anestésico mais utilizado por Médicos Dentistas em muitos países europeus (incluindo Alemanha e França) e no Canadá. Ela se diferencia dos outros anestésicos locais por duas características estruturais: é composta por regiões amida e éster, que passam por uma dupla degradação, hepática e plasmática, reduzindo assim sua toxicidade e semi-vida, permitindo que seja utilizada em concentrações mais altas (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

A articaína existe em anestubos na forma de uma solução a 4% com epinefrina em concentrações de 1:100.000 ou 1:200.000. O uso de uma concentração mais baixa de epinefrina é relevante quando a quantidade total de vasoconstritor deve ser limitada. Em algumas situações, a articaína parece ser mais eficaz do que outros anestésicos locais para técnicas de infiltração no maxilar e mandíbula. No entanto, é importante observar que a concentração de 4% de articaína tem sido associada ao desenvolvimento de paralisias após injeções de bloqueio nervoso (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Mepivacaína

Em termos de eficácia, a mepivacaína é semelhante à lidocaína. Ela está disponível em anestubos na forma de uma solução a 2% com 1:20.000 de levo noradrenalina e como uma solução normal a 3% sem vasoconstritores. Sua capacidade de agir como uma solução normal é devido à sua baixa tendência a causar dilatação dos

vasos sanguíneos, o que a torna adequada para procedimentos de curta duração. A mepivacaína é indicada nos casos em que a presença de um componente vasoativo está contra-indicada (por exemplo, em pacientes alérgicos) (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Uma outra particularidade da mepivacaína é sua foetotoxicidade, é a única molécula proibida para as mulheres grávidas (Skhiri, S.Z. *et al.*, 2011).

Prilocaína

A prilocaína, menos potente que a lidocaína, apresenta uma concentração mais elevada. Encontra-se disponível na forma de uma solução normal a 4% ou de uma solução a 4% com 1:200.000 de adrenalina. Em relação à sua duração de ação e eficácia, são comparáveis às da lidocaína, e a concentração de vasoconstritor que ela oferece é benéfica para procedimentos de curta duração ou quando a quantidade de vasoconstritor deve ser mantida no mínimo. É importante observar que a prilocaína tem uma incidência mais alta de parestesia associada a injeções de bloqueio de nervos em comparação com a lidocaína, o que explica seu uso limitado na Medicina Dentária (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Bupivacaína

A bupivacaína é o anestésico local mais lipossolúvel e, portanto, o mais potente. Apresenta a maior cardiotoxicidade de todos os anestésicos locais devido à atividade de seu enantiómero dextrógiro no tecido cardíaco. A sua elevada lipossolubilidade resulta numa percentagem menor do fármaco dissolvido na solução necessária para causar um bloqueio nervoso em comparação com um anestésico local menos lipossolúvel, como a mepivacaína. A bupivacaína está disponível em anestubos na forma de uma solução a 0,5% com 1:200.000 de adrenalina, sendo principalmente usada em Medicina Dentária para anestesia prolongada nos tecidos moles, proporcionando uma duração de ação estendida de 8 horas ou mais após os tratamentos.

Em combinação com fármacos analgésicos e anti-inflamatórios apropriados administrados após a cirurgia, a bupivacaína exerce um papel significativo na redução da dor no período pós-operatório (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

4. A utilização dos vasoconstritores

Um vasoconstritor é uma substância que causa a contração dos vasos sanguíneos, ou seja, do espaço dentro dos vasos pelos quais o sangue circula.

Essa vasoconstrição tem um impacto significativo na administração de anestésicos locais e oferece várias vantagens, incluindo o aumento da duração do anestésico (Becker, D. E. *et al.*, 2006).

Um tubo de um anestésico local sem vasoconstritor contém a molécula na forma de cloridrato com uma solução de enchimento (soro fisiológico) para evitar a dor pós-operatória no paciente e melhorar a eficácia do anestésico. Para anestubos com vasoconstritores, é adicionado metabissulfito de sódio, que retarda sua oxidação e, portanto, prolonga a duração do efeito do produto (Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

O anestésico permanece no local da injeção por mais tempo, prolongando assim a duração da anestesia. Isso é especialmente útil, pois permite que os Médicos Dentistas realizem tratamentos mais longos sem a necessidade de repetir as injeções de anestésicos. A ação vasoconstritora reduz a absorção sistêmica do anestésico local. Isso significa que menos anestésico é absorvido no sangue, reduzindo assim o risco de efeitos adversos associados a concentrações elevadas de anestésico no sangue (Wahl, M. J. *et al.*, 2010).

Outra vantagem importante do uso de um vasoconstritor é a redução do sangramento local ao nível da administração do anestésico. A constrição dos vasos sanguíneos reduz o fluxo sanguíneo na área, o que significa menor sangramento e melhor visibilidade para o Médico Dentista.

Dois vasoconstritores são comumente usados: a adrenalina (ou epinefrina) e a levonordefrina (usada nos Estados Unidos). A adrenalina é o vasoconstritor mais utilizado devido à sua eficácia, polivalência e segurança de uso. Tem sido usado em combinação com anestésicos locais desde 1903 e continua sendo a escolha preferida em muitas situações médicas (Wahl, M. J. *et al.*, 2010 & Giovannitti, J. A. *et al.*, 2013).

Em resumo, a adição de um vasoconstritor a uma solução de anestésico local oferece diversas vantagens, incluindo a prolongação da anestesia, a redução da absorção sistêmica do anestésico e a diminuição do sangramento local.

F. Riscos dos anestésicos locais

1. Toxicidade

Os anestésicos locais, utilizados em Medicina Dentária, são geralmente considerados substâncias seguras, e a incidência de efeitos adversos relacionados à sua administração é relativamente baixa. No entanto, devido à grande quantidade de injeções realizadas por Médicos Dentistas, é possível que reações indesejadas ocorram em alguns pacientes. Essas reações podem ser de natureza local ou sistêmica (Haas D. A., 1998).

A capacidade dos anestésicos locais de interromper estímulos dolorosos durante uma cirurgia é uma vantagem significativa, mas não há apenas aspectos positivos na sua utilização, sendo importante realizar uma análise de risco/benefício na sua utilização (frequência e quantidade). Estas moléculas não são exceção à conhecida regra de Paracelse: "É a quantidade que determina a toxicidade" (Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020). Por outras palavras, se utilizados numa dose excessiva, os seus efeitos adversos são potencialmente graves. Quando os níveis sistêmicos de anestésicos locais na corrente sanguínea atingem um limite crítico, isso pode levar a consequências abruptos e graves, incluindo problemas neurológicos e cardíacos (El-Boghdadly, K. *et al.*, 2018).

Do ponto de vista neurológico, um excesso de quantidade de anestésico local perturba as vias corticais inibitórias ao bloquear os canais de sódio voltagem-dependente, o que interfere na despolarização dos neurónios inibitórios. Esse bloqueio das vias inibitórias manifesta-se por meio de sintomas clínicos visíveis, incluindo alterações sensoriais e visuais, contração muscular e convulsões. À medida que as concentrações plasmáticas de anestésicos locais aumentam, as vias excitatórias também são afetadas, levando a uma fase de toxicidade neurológica. Essa fase é caracterizada por perda de consciência, estado de coma e, eventualmente, paragem respiratória (El-Boghdadly, K. *et al.*, 2018).

Para diminuir os riscos de toxicidade, é fundamental que o Médico Dentista tenha em consideração a idade e peso do paciente. Essas informações permitem realizar a administração das doses recomendadas com base num cálculo simples da dose máxima administrável por quilograma do paciente. O objetivo desse cálculo é limitar a concentração máxima do fármaco para que ele não se torne um disruptor no organismo (El-Boghdadly, K. *et al.*, 2018).

Tabela 6 - Tabela representando as doses máximas de anestésicos locais administráveis (de acordo com um estudo realizado no Canadá), adaptada de Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020.

Drug	Maximum
Articaine WITH vasoconstrictor	7 mg/kg (up to 500 mg) 5 mg/kg in children
Bupivacaine WITH vasoconstrictor	2 mg/kg (up to 200 mg)
Lidocaine WITH vasoconstrictor	7 mg/kg (up to 500 mg)
Mepivacaine WITH vasoconstrictor	6.6 mg/kg (up to 400 mg)
Prilocaine WITH vasoconstrictor	8 mg/kg (up to 500 mg)
Mepivacaine WITHOUT vasoconstrictor	6.6 mg/kg (up to 400 mg)
Prilocaine WITHOUT vasoconstrictor	8 mg/kg (up to 500 mg)

2. Alergia

As alergias causadas por anestésicos locais são raras (ou mesmo extremamente raras para anestésicos do tipo amida), mas podem ocorrer. Geralmente, são desencadeadas por substâncias excipientes, presentes para complementar as soluções anestésicas, como o dissulfeto de sódio ou o metilparabeno (Decloux, D. & Ouanounou, A., 2020).

Os sintomas das reacções alérgicas aos anestésicos locais podem manifestar-se como sensação de queimadura ou formigueiro no local onde a anestesia foi aplicada (parestesias), vermelhidão ou edema local, náuseas e vómitos ou dificuldade respiratória com aumento da frequência cardíaca (Jenerowicz, D. *et al.*, 2014).

No entanto, é importante não confundir uma reacção alérgica com uma reacção psicogénica. De facto, a ansiedade dos pacientes diante da anestesia local por vezes pode manifestar-se de forma exuberante com sintomas semelhantes aos de uma reacção alérgica: variações na frequência cardíaca, náuseas e vómitos ou dificuldade respiratória. Em casos graves, uma verdadeira alergia a anestésicos locais pode levar a um choque anafilático, uma reacção alérgica grave que pode ser fatal (Baluga J. C., 2003).

Para prevenir uma reacção alérgica, é importante conhecer todos os antecedentes de alergia do paciente. Em caso de reacção alérgica a anestésicos locais, é recomendado o uso de anestésicos sem aditivos para efetuar o tratamento (Becker, D. E. & Reed, K. L., 2006).

3. Alternativas aos anestésicos locais

A gestão da dor é um ponto essencial na Medicina Dentária durante o tratamento dos pacientes. Muitos pacientes podem sentir desconforto antes de irem ao Médico Dentista devido à dor potencial, ou devido a causas psicogénicas, incluindo ansiedade. É essencial um adequado controle da dor e do stress, de forma a realizar os tratamentos necessários da melhor forma possível. A anestesia geral ou a sedação permitem diminuir alguns riscos relacionados ao paciente, que pode ter reações abruptas ou não ser colaborante durante os tratamentos (Vargas Román, M.delP. *et al.*, 2003).

A anestesia geral não é realizada pelo Médico Dentista, mas por um Médico especialista em Anestesiologia. Compete a este profissional a administração dos fármacos adequados (principalmente narcóticos) e a monitorização dos parâmetros vitais do paciente para fornecer uma dose de anestesia adequada à sua morfologia. A anestesia geral requer a realização de exames, meios complementares de diagnósticos prévios ao acto anestésico, incluindo uma consulta. De forma générica, pretende-se que durante a anestesia geral o paciente não sinta dor e não tenha consciência do ato cirúrgico (Vargas Román, M.delP. *et al.*, 2003).

A anestesia sob sedação (vulgarmente designada por “sedação consciente”) é uma técnica diferente da anestesia geral, pois alivia a dor e o stress do paciente, mantendo-o acordado (embora seja possível atingir diferentes estados e níveis de consciência). Esta técnica é principalmente utilizada em pacientes que não podem tolerar procedimentos dentários com anestesia local ou que têm necessidades especiais, como crianças ou pessoas com limitações físicas ou psicológicas. A anestesia sob sedação também pode ser administrada por um Médico Anestesta, por via inalatória, oral ou intravenosa. Na via inalatória, um dispositivo é colocado na região nasal, por onde é administrado o principal agente inalatório utilizado na prática ambulatória, o protóxido de azoto. Este gás é conhecido por suas propriedades calmantes e relaxantes. No entanto, o uso excessivo pode ter complicações graves, como dificuldades respiratórias, diminuição da tensão arterial ou reações alérgicas graves (Giovannitti J. A., Jr, 2016).

CONCLUSÃO

A dor é um sintoma comum na Medicina Dentária e pode resultar de várias condições, incluindo cáries, doenças gengivais, lesões traumáticas e intervenções cirúrgicas. A gestão eficaz da dor é essencial para melhorar o conforto dos pacientes e promover a sua recuperação. Através do uso de analgésicos e anestésicos, o dentista pode atuar eficazmente contra a dor do paciente. A escolha de uma analgesia eficaz e a seleção adequada de anestésicos contribuem para reduzir ou interromper esse mecanismo doloroso.

É importante saber como dominar esses diferentes produtos para evitar qualquer risco secundário e outros efeitos indesejados potenciais. Nos últimos séculos, muitos estudos destacaram certas moléculas que contribuem para essa analgesia. Espera-se que no futuro possam ser utilizadas novos fármacos, mais seguros, eficazes e com tempo de acção mais curto, que permitirão um tratamento ainda mais eficaz para os pacientes.

BIBLIOGRAFIA

Abramowicz, M. (Ed.). (2007). Drugs for pain : treatment guidelines from The Medical Letter. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 5, 23-32.

Alam, A., & Juurlink, D. N. (2016). The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie, 63(1), 61–68. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0520-y>

Andersson, L. (2013). Epidemiology of traumatic dental injuries. Journal of Endodontics, 39(3 SUPPL.), S2. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.021>

Anekar, A. A., Hendrix, J. M., & Cascella, M. (2023, April 23). WHO Analgesic Ladder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>

Averbuch, M., & Katzper, M. (2000). A search for sex differences in response to analgesia. Archives of internal medicine, 160(22), 3424–3428. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.22.3424>

Baluga J. C. (2003). Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality?. Revista alergica Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993), 50(5), 176–181.

Barden, J., Edwards, J. E., McQuay, H. J., & Andrew Moore, R. (2004). Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. Pain, 107(1-2), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.09.021>

Barkin, R. L., Beckerman, M., Blum, S. L., Clark, F. M., Koh, E. K., & Wu, D. S. (2010). Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult?. Drugs & aging, 27(10), 775–789. <https://doi.org/10.2165/11539430-000000000-00000>

Becker D. E. (2010). Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. Anesthesia progress, 57(2), 67–80. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-57.2.67>

Becker, D. E., & Reed, K. L. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia progress*, 53(3), 98–110. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2006\)53\[98:EOLAP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2006)53[98:EOLAP]2.0.CO;2)

Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>

Botting R. M. (2000). Mechanism of action of acetaminophen : is there a cyclooxygenase 3 ? . *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31 Suppl 5, S202–S210. <https://doi.org/10.1086/317520>

Christensen, K. S., Cohen, A. E., Mermelstein, F. H., Hamilton, D. A., McNicol, E., Babul, N., & Carr, D. B. (2008). The analgesic efficacy and safety of a novel intranasal morphine formulation (morphine plus chitosan), immediate release oral morphine, intravenous morphine, and placebo in a postsurgical dental pain model. *Anesthesia and analgesia*, 107(6), 2018–2024. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187b952>

Cicero, T. J., Adams, E. H., Geller, A., Inciardi, J. A., Muñoz, A., Schnoll, S. H., Senay, E. C., & Woody, G. E. (1999). A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and alcohol dependence*, 57(1), 7–22. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(99\)00041-1](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(99)00041-1)

Cohen, S. P., & Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, f7656. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>

Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10289, pp. 2082–2097). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)

Currie, C. C., Stone, S. J., Connolly, J., & Durham, J. (2017). Dental pain in the medical emergency department: a cross-sectional study. *Journal of oral rehabilitation*, 44(2), 105–111. <https://doi.org/10.1111/joor.12462>

Daniels, S. E., Atkinson, H. C., Stanescu, I., & Frampton, C. (2018). Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clinical therapeutics*, 40(10), 1765–1776.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.019>

Decloux, D., & Ouanounou, A. (2020). Local anaesthesia in dentistry: a review. *International dental journal*, 71(2), 87–95. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/idj.12615>

Derry, C. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2014). Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(12), CD009281. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009281.pub3>

Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA*, 315(15), 1624–1645. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>

Edwards, J. E., McQuay, H. J., Moore, R. A., & Collins, S. L. (1999). Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *Journal of pain and symptom management*, 18(6), 427–437. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(99\)00093-7](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(99)00093-7)

El-Boghdadly, K., Pawa, A., & Chin, K. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local and regional anesthesia*, 11, 35–44. <https://doi.org/10.2147/LRA.S154512>

Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., ... Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>

Gaudy, J., Arreto, C. D., & Donnadieu, S. *Techniques analgésiques cranio-cervico-faciales: odontostomatologie, médecine esthétique*. Elsevier Masson, 2009.

Giovannitti, J. A., Jr, Rosenberg, M. B., & Phero, J. C. (2013). Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 25(3), 453–vi. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2013.03.003>

Glare, P., Aubrey, K. R., & Myles, P. S. (2019). Transition from acute to chronic pain after surgery. In *The Lancet* (Vol. 393, Issue 10180, pp. 1537–1546). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)

Greenspan, J. D., Craft, R. M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K. J., Fillingim, R. B., Gold, M. S., Holdcroft, A., Lautenbacher, S., Mayer, E. A., Mogil, J. S., Murphy, A. Z., Traub, R. J., & Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 132 Suppl 1(Suppl 1), S26–S45. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.014>

Haas D. A. (1998). Localized complications from local anesthesia. *Journal of the California Dental Association*, 26(9), 677–682.

Hammel, J. M., & Fischel, J. (2019). Dental Emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*, 37(1), 81–93. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.008>

Hargreaves, K., & Abbott, P. v. (2005). Drugs for pain management in dentistry. In *Australian Dental Journal* (Vol. 50, Issue 4 SUPPL. 2). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2005.tb00378.x>

Jenerowicz, D., Polańska, A., Glińska, O., Czarnecka-Operacz, M., & Schwartz, R. A. (2014). Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Postepy dermatologii i alergologii*, 31(3), 134–138. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40937>

Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(1), 11–23.

Kardelis, A. C., Meinberg, T. A., Sulte, H. R., Gound, T. G., Marx, D. B., & Reinhardt, R. A. (2002). Effect of narcotic pain reliever on pulp tests in women. *Journal of endodontics*, 28(7), 537–539. <https://doi.org/10.1097/00004770-200207000-00013>

Kim, C., Hwang, K. G., & Park, C. J. (2018). Local anesthesia for mandibular third molar extraction. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 18(5), 287–294. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2018.18.5.287>

López, D. E., & Ballaz, S. J. (2020). The Role of Brain Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Beyond Neuroinflammation : Neuronal Homeostasis in Memory and Anxiety. *Molecular neurobiology*, 57(12), 5167–5176. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02087-x>

MacAuley, Y., O'Donnell, P., & Duncan, H. F. (2013). Dental pain. *BMJ (Online)*, 347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6539>

Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current drug targets*, 19(1), 38–54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>

Maughan, B. C., Hersh, E. V., Shofer, F. S., Wanner, K. J., Archer, E., Carrasco, L. R., & Rhodes, K. V. (2016). Unused opioid analgesics and drug disposal following outpatient dental surgery: A randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence*, 168, 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.08.016>

Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>

Moore, P. A., Crout, R. J., Jackson, D. L., Schneider, L. G., Graves, R. W., & Bakos, L. (1998). Tramadol hydrochloride: analgesic efficacy compared with codeine, aspirin with codeine, and placebo after dental extraction. *Journal of clinical pharmacology*, 38(6), 554–560. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb05794.x>

Niemi G. (2005). Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. Best practice & research. *Clinical anaesthesiology*, 19(2), 229–245. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2004.12.004>

Osafo, N., Agyare, C., Obiri, D. D., & Antwi, A. O. (2017). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. InTech. doi: 10.5772/68090

Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British journal of pain*, 6(1), 11–16. <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>

Pergolizzi, J. V., Magnusson, P., LeQuang, J. A., Gharibo, C., & Varrassi, G. (2020). The pharmacological management of dental pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 21(5), 591–601. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1718651>

Qi, D. S., May, L. G., Zimmerman, B., Peng, P., Atillasoy, E., Brown, J. D., & Cooper, S. A. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acetaminophen 1000 mg versus acetaminophen 650 mg for the treatment of postsurgical dental pain. *Clinical therapeutics*, 34(12), 2247–2258.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.11.003>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. In *Pain* (Vol. 161, Issue 9, pp. 1976–1982). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Reed M. D. (2013). The balance between effective opioid-based pain management and patient safety: can it be achieved?. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 18(4), 264–268. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.4.264>

Renton, T. (2020). Tooth-Related Pain or Not? In *Headache* (Vol. 60, Issue 1, pp. 235–246). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/head.13689>

Rodrigues-Amorim, D., Olivares, J. M., Spuch, C., & Rivera-Baltanás, T. (2020). A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.554899>

Rosenberg M. (2005). *Handbook of Local Anesthesia*, 5th Edition. *Anesthesia Progress*, 52(1), 39–40. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2005\)52\[39:HOLATE\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2005)52[39:HOLATE]2.0.CO;2)

Skhiri, S.Z., Houidi, W., Douki, N.Z., Jemâa, M., Jemmali, B., & Blique, M. (2011). Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en odontologie. *Actualités odontostomatologiques*, 63-74.

Small, C., & Laycock, H. (2020). Acute postoperative pain management. *British Journal of Surgery*, 107(2), e70–e80. <https://doi.org/10.1002/bjs.11477>

Suda, K. J., Durkin, M. J., Calip, G. S., Gellad, W. F., Kim, H., Lockhart, P. B., Rowan, S. A., & Thornhill, M. H. (2019). Comparison of Opioid Prescribing by Dentists in the United States and England. *JAMA network open*, 2(5), e194303. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4303>

Sverrisdóttir, E., Lund, T. M., Olesen, A. E., Drewes, A. M., Christrup, L. L., & Kreilgaard, M. (2015). A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 74, 45–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.020>

S.V. Mahadevan, Gus M. Garmel (2005). An introduction to clinical emergency medicine. Guide for practitioners in the emergency department. Cambridge University Press, 53(2), 255-270.

Valentim Maricoto Silva, MF, & Aguilar Abrantes Nogueira, GM. (2020). Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica. *Revista de la OFIL* , 30(4), 363-364. Epub 25 de mayo de 2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000400020>

Vane, J. R., Bakhle, Y. S., & Botting, R. M. (1998). Cyclooxygenases 1 and 2. Annual review of pharmacology and toxicology, 38, 97–120. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97>

Vargas Román, M.delP., Rodríguez Bermudo, S., & Machuca Portillo, G. (2003). Dental treatment under general anesthesia: a useful procedure in the third millennium? (I). *Medicina*

oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal, 8(2), 129–135.

Vargas-Schaffer G. (2010). L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours ? : Vingt-quatre années d'expérience. *Canadian Family Physician*, 56(6), e202–e205.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902955/#sec-a.e.title>

Wahl, M. J., & Brown, R. S. (2010). Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. *General dentistry*, 58(2), 114–12

Yen, C. T., & Lu, P. L. (2013). Thalamus and pain. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*, 51(2), 73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>