

# Complicações Sistêmicas da Anestesia Local: Reações Adversas

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Liane Maciel de Almeida Souza**

**CRO-SE 766**

- :: Professora Titular de Anestesia e Cirurgia da UFS;
- :: Professora Colaboradora do PRODONTO/UFS;
- :: Mestre em Educação pela UFPB;
- :: Mestre em Patologia Oral pela UFRN;
- :: Doutora em Implantodontia pela Faculdade São Leopoldo Mandic;
- :: Pós-graduada em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial pelo CBCTBMF;
- :: Habilitada em sedação consciente óxido nitroso/oxigênio pela ABO/BA;
- :: Habilitada em Odontologia Hospitalar pelo CFO.



A anestesia local foi um marco divisório na Odontologia. Ela proporcionou tratamentos indolores e conseqüentemente a maior adesão aos procedimentos de manutenção da saúde oral.

Os anestésicos locais (AL) acondicionados em tubetes, no Brasil, são amidas. Estas reúnem características de uma droga ideal; pois são pouco irritantes, apresentam boa potência e duração, baixa alergenicidade, baixa toxicidade e reversibilidade<sup>1</sup>.

Para a obtenção de uma anestesia local segura, algumas etapas devem ser respeitadas sem negligenciar nenhum passo. É imperioso conhecer o perfil de saúde do paciente, usualmente por meio da anamnese detalhada e avaliação dos sinais vitais.

A classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA) é internacionalmente aceita e pode ser utilizada. Assim, a escolha da dose ideal do anestésico local é feita em função das condições de saúde do paciente<sup>2,3,4</sup>.

O controle da ansiedade pode ser muito útil e é conseguido por meios não farmacológicos (hipnose, acupuntura, auriculoterapia, aromaterapia e musicoterapia) ou farmacológicos (benzodiazepínicos, fitoterápicos, homeopatia,

antroposofia, óxido nitroso/oxigênio)<sup>3,4,5,6,7,8,9,10</sup>. A sedação mínima é recomendada na maioria dos pacientes e quase que mandatória em pacientes cardiopatas, hipertensos, diabéticos, fóbicos e pouco cooperativos<sup>6,10,11</sup>, pois ela propicia a manutenção dos níveis pressóricos e glicêmicos dentro dos padrões de normalidade, reduzindo o índice de intercorrências<sup>6,10,11</sup>. Mesmo nos pacientes pouco ansiosos, se o procedimento for longo e invasivo, é aconselhável que se proceda o protocolo de controle da ansiedade uma vez que o próprio tratamento odontológico é um fator estressor<sup>11</sup>.

Outro ponto é que previamente à técnica anestésica escolhida, a aspiração deve obrigatoriamente preceder a deposição do anestésico, particularmente em técnicas de bloqueio<sup>6,11</sup>. A injeção deve ser feita em velocidade lenta, cerca de 1mL/min, isto é, a injeção de um tubete deve ser realizada em quase dois minutos<sup>12</sup>.

Embora 90% das intercorrências anestésicas possam ser evitadas seguindo as etapas acima descritas, eventualmente podem ocorrer reações adversas aos AL. Estas podem ser categorizadas como: reações de superdosagem, reações alérgicas, idiossincrasias, metemoglobinemia e reações psicossomáticas<sup>13</sup>.

## REAÇÕES DE SUPERDOSAGEM

A superdosagem ocorre quando os níveis plasmáticos do anestésico local estão excessivamente altos, afetando diretamente o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular (SCV)<sup>13</sup>. Pode ser classificada como absoluta, quando uma grande quantidade de AL é administrada e relativa, quando o AL é injetado intravascularmente e de forma muito rápida, mesmo em doses usuais teoricamente seguras<sup>13,14,15</sup>.

Os fatores relacionados com a superdosagem podem ser classificados em: os relativos às características da droga; à quantidade de droga administrada; à técnica anestésica e os relativos ao paciente<sup>13,15,16</sup>.

Além disso, existe uma relação diretamente proporcional entre as propriedades do AL, como lipossolubilidade, potência e duração, com a toxicidade anestésica. Sendo assim, a bupivacaína em doses muito elevadas apresenta cardiotoxicidade, provocando o colapso cardiovascular, com arritmias cardíacas e resistência à reanimação cardiopulmonar (RCP)<sup>6,17</sup>.

Em pacientes com comprometimento sistêmico relacionado ao sistema cardiovascular, é o vasoconstritor, presente na formulação anestésica, que dita a quantidade total segura de AL. Pacientes saudáveis (ASA I) podem receber formulações comerciais com epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000, ou ainda, felipressina 0,03UI em doses aproximadas de um tubete a cada 10 kg peso, com limite máximo de 7 tubetes<sup>1,12</sup>.

Entretanto, naqueles pacientes com algum grau de comprometimento cardiovascular, ainda que bem controlados, é prudente limitar a quantidade de epinefrina para 0,04mg por consulta. Isso equivale a dois tubetes de anestésico com epinefrina na concentração de 1:100.000 ou quatro tubetes com epinefrina 1:200.000. A felipressina 0,03 UI deve ser limitada a 0,27 UI, ou seja, no máximo 5 tubetes, sempre considerando o peso do paciente<sup>1,12</sup>. Doses elevadas desses vasoconstritores podem levar ao risco cardiovascular<sup>13</sup>.

A aspiração durante a execução da técnica anestésica é fundamental durante bloqueios, pois injeções intravasculares, mesmo em dose segura, podem levar à superdo-

sagem relativa. O mesmo ocorre quando o AL é injetado muito rapidamente, causando aumento repentino dos níveis plasmáticos<sup>13,16</sup>.

Os fatores relacionados ao paciente são a idade, patologias sistêmicas, suscetibilidade individual e uso concomitante de outros fármacos<sup>13,14,15,16</sup>.

Em crianças e idosos (extremos de idade) as reações de superdosagem desenvolvem-se mais facilmente. A imaturidade do organismo jovem, com prejuízo da absorção, metabolismo e excreção, bem como a diminuição destas funções pelo processo da senescência nos idosos, são apontados como as causas principais de reações nesses pacientes. Pode ocorrer o aumento do tempo de meia-vida, elevando os níveis sanguíneos de AL circulante e aumentando o risco de superdosagem<sup>13,17</sup>.

Dentre os principais problemas sistêmicos que favorece as reações de superdosagem estão a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), disfunção renal e/ou hepática e a gestação. A ICC diminui a perfusão hepática acarretando o aumento da meia-vida dos AL do tipo amida, sendo que as disfunções hepática e renal podem comprometer a metabolização e excreção, levando a um aumento do AL no sangue. Já a gestação pode causar proteinemia na mãe, levando ao aumento da fração livre do AL no plasma de ambos, mãe e feto<sup>13,14,17</sup>.

Os pacientes hiper-reativos, particularmente bebês, apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de sobredosagem, pois possuem sistema renal e hepático imaturos, levando ao acúmulo do AL no organismo<sup>13,15</sup>.

A administração concomitante de outros medicamentos pode influenciar os níveis de AL. Cardiodepressores e antiarrítmicos, tais como digitálicos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, mexiletina e amiodarona, podem aumentar os níveis sanguíneos de AL livre e, assim, causar efeitos tóxicos<sup>14,16</sup>. Alguns agentes anti-histamínicos competem com os AL por enzimas oxidativas hepáticas durante sua metabolização. Estes podem diminuir a velocidade da biotransformação, levando ao aumento dos níveis sanguíneos de da lidocaína, por exemplo, favorecendo sua sobredose<sup>13,14,16</sup>.

**Figura 1:**

*Sinais e sintomas clínicos da superdosagem ao sal anestésico e ao vasoconstritor.*

SUPERDOSAGEM		
LEVE A MODERADA pelo sal anestésico	SEVERA pelo sal anestésico	Causada pela epinefrina
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ansiedade</li><li>• Loquacidade</li><li>• Confusão mental</li><li>• Desorientação</li><li>• Sonolência</li><li>• Zumbido</li><li>• Visão dupla</li><li>• Nistagmo</li><li>• Movimentos exacerbados</li><li>• Aumento da PA, FC, FR</li><li>• Perda da consciência</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Convulsões</li><li>• Depressão generalizada do SNC</li><li>• Queda da PA, FC e FR</li><li>• PCR</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ansiedade</li><li>• Medo e agitação</li><li>• Cefaleia pulsátil</li><li>• Tremor</li><li>• Fraqueza</li><li>• Sudorese</li><li>• Aumento da PAS</li><li>• Aumento da FC</li><li>• Arritmia cardíaca</li></ul>

Fonte: Adaptado do Andrade et al. (2011). PA =pressão arterial, FC =frequência cardíaca, FR=frequência respiratória, PAS =pressão arterial sistólica, PCR=parada cardiorespiratória

Geralmente as reações de sobredosagem no consultório são leves ou moderadas. Dificilmente casos graves acontecem quando os princípios básicos citados são respeitados<sup>18</sup>.

A Figura 1 mostra alguns sinais e sintomas que podem aparecer durante a sobredose do sal anestésico ou do vasoconstritor (FIGURA 1).

O tratamento da superdosagem pelo sal anestésico vai depender em que fase o paciente se encontra e deve ser norteado pelos sinais e sintomas clínicos, uma vez que alguns pacientes passam para fase de depressão do SNC sem apresentar os sintomas excitatórios iniciais. A decisão de manter o paciente no consultório ou chamar pelo socorro de urgência vai depender da experiência, da capacitação do profissional e do nível da gravidade da situação<sup>12,14</sup>.

Nos casos leves a moderados deve-se interromper o tratamento, acalmar o paciente, colocá-lo em posição supina com as pernas ligeiramente elevadas, administrar oxigênio, aguardar sua recuperação e liberá-lo com acompanhante. Quando apresentar convulsões, o socorro de urgência deve ser chamado prontamente. Enquanto o socorro não chega, o paciente deve receber oxigênio e diazepam (uma ampola

de 5 a 10 mg, via IV) ou midazolam (uma ampola de 5 a 15 mg, via IM), caso as convulsões se repitam ou sejam prolongadas. Se houver parada cardiorespiratória (PCR), prontamente iniciar a reanimação cardiopulmonar (RCP), seguindo o protocolo para reanimação da American Heart Association (ACLS) e, se possível, utilizar emulsão lipídica a 20% in bolus intravenoso de 1,5mL/kg<sup>13,14,15,16,17,18,19</sup>.

Nos casos de elevação abrupta da PA, a sangria do pavilhão auricular é aconselhável, visando o retorno da pressão aos níveis de normalidade<sup>20</sup>.

### REAÇÕES ALÉRGICAS

As alergias são definidas como um estado imunológico hipersensível, obtido por exposição a um antígeno particular e subsequente reexposição ao mesmo<sup>13</sup>.

Elas são classificadas quanto à gravidade, em leves ou graves; quanto ao início, em imediatas ou tardias, e quanto ao mediador envolvido e tempo de início, em tipo I, II, III e IV<sup>12,13,21</sup>.

As reações associadas às soluções de anestésicos locais são usualmente do tipo I ou tipo IV. O tipo I consiste em uma rea-

ção de hipersensibilidade imediata, onde ocorre a liberação de autacoides como histamina, bradicinina, prostaglandina, SR-a (substância de liberação lenta da anafilaxia), entre outros, além de uma infinidade de células sensibilizadas pela imunoglobulina E (IGE), principalmente mastócitos e basófilos. Estes mediadores causam vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, contração da musculatura lisa, hipotensão, edema e obstrução das vias aéreas (broncoespasmo), sendo responsáveis pelas manifestações clínicas graves como o angioedema, crise de asma e choque anafilático<sup>13,21</sup>.

As reações tipo IV têm início tardio e resultam da liberação de mediadores das células T sensibilizadas, causando uma resposta tissular superficial e localizada, apresentando como manifestação clínica a dermatite de contato<sup>13,21,22</sup>.

A reação alérgica aos anestésicos tipo amida é extremamente rara, embora existam relatos<sup>22</sup>. Quando presente, inviabilizam o uso de qualquer formulação destes AL.

A solução anestésica contida nos tubetes é composta por um sal anestésico, um agente vasoconstritor, um bacteriostático (usualmente parabenos), um antioxidante (bissulfitos), cloreto de sódio e água destilada<sup>13,21</sup>. Usualmente, as reações de hipersensibilidade estão mais associadas aos agentes bacteriostático e/ou antioxidante<sup>12,13,21</sup>.

Os parabenos (metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno) são utilizados como conservantes, bacteriostáticos e fungicidas em formulações anestésicas contidas em frascos-ampolas de múltiplas aplicações.

No Brasil, infelizmente também podem estar presentes, particularmente o metilparabeno, nos tubetes de plástico. Estes agentes podem ser associados a episódios de reações alérgicas. Nos pacientes com hipersensibilidade, é imperioso que o dentista evite as formulações que contenham esse agente<sup>21,22,23</sup>.

Já os bissulfitos (bissulfito de sódio ou metabissulfito de sódio), são antioxidantes associados às soluções anestésicas que contenham vasoconstritores do tipo adrenérgico (epinefrina, norepinefrina, fenilefrina e levonordefrina). Esses agentes são responsáveis pelas reações alérgicas em pacientes com histórico de hipersensibilidade às sulfas e nos asmáticos em uso de corticosteroides. Na hipersensibilidade a estes agentes, soluções sem vasoconstritor (mepivacaína a 3%) ou a prilocaína a 3% com felipressina 0,03UI poderão ser utilizadas com segurança<sup>12,21</sup>.

O tratamento das reações alérgicas vai depender do seu grau de gravidade e está intimamente relacionado a velocidade de instalação dos sintomas clínicos (FIGURAS 2 e 3)<sup>2,21</sup>.

## Figura 2: Tratamento das manifestações dermatológicas.

### Reações cutâneas

- Interrompa o procedimento
- Tranquelize o paciente
- Administre 1 mL de betametasona 4 mg/mL IM
- Prescreva anti-histamínico oral (loratidina 10mg), 1 vez ao dia, por 3 dias.
- Dispense o paciente com acompanhante
- Acompanhe diariamente a evolução do paciente

Fonte: Adaptado do ANDRADE et al, 2011 e MALAMED, 2013.

**Figura 3:**  
**Tratamento das reações alérgicas graves**

Edema de laringe	Broncoespasmo	Choque anafilático
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompa o procedimento</li> <li>• Coloque o paciente em uma posição confortável</li> <li>• Solicite socorro</li> <li>• Tranquilize o paciente</li> <li>• Administre 0,5mL de epinefrina 1.1000 (adulto) IM</li> <li>• Administre oxigênio de 6L a 5L/min</li> <li>• Com o paciente estável administre hidrocortizona 100mg IV ou IM e prometazina 50mg IM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompa o procedimento</li> <li>• Levante a cadeira e remova qualquer material que esteja na boca</li> <li>• Na presença de cianose, inicie as medidas de suporte básico de vida e solicite socorro</li> <li>• Tranquilize o paciente</li> <li>• Faça 2 aplicações de broncodilatador na forma de aerossol</li> <li>• Administre oxigênio de 6L a 5L/min</li> <li>• Não havendo regressão administre 0,5mL de epinefrina 1.1000 (adulto) ou IM</li> <li>• Com o paciente estável administre hidrocortizona 100mg IV ou IM e prometazida 50mg IM</li> <li>• Monitorize os sinais vitais por 30 minutos</li> <li>• Dispense o paciente com acompanhante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompa o procedimento</li> <li>• Solicite socorro</li> <li>• Paciente em posição supina com as pernas levemente elevadas</li> <li>• Institua medidas de suporte básico de vida</li> <li>• Administre 0,5mL de epinefrina 1.1000 (adulto) IM repetindo a dose de 5 a 10min se necessário não extrapolando 3 doses. Na criança a dose máxima é 0,3mL</li> <li>• Monitorize os sinais vitais a cada 5 minutos</li> <li>• Com o paciente estável administre hidrocortizona 100mg IM ou IV e prometazida 50mg IM</li> </ul>

Fonte: Adaptado do ANDRADE et al, 2011. IM= intramuscular; SC= subcutâneo; IV=intravenoso

Nos casos de reações alérgicas graves, onde o socorro é acionado, é responsabilidade do dentista o atendimento até a chegada da equipe médica. A partir daí ele é transferido para o hospital a fim de se proceder a estabilização do caso<sup>13,21,24</sup>.

É necessário se possuir medicações de urgência no consultório como: adrenalina, anti-histamínico, corticoides (injetáveis), broncodilatadores (aerossol) e oxigênio. Recomenda-se que o dentista possua treinamento para realizar as medidas de suporte básico de vida<sup>21,24</sup>.

### IDIOSSINCRASIA

A idiossincrasia é uma reação adversa rara, que acomete 1 a 5% da população mundial, responsável pelo desenvolvimento de uma sensibilidade particular a uma droga. Ela está associada a fatores genéticos e não depende da dose do AL, nem da exposição prévia ao mesmo. Um exemplo é a alteração genética que leva a deficiência da pseudocolinesterase, responsável pela metabolização dos anestésicos tipo éster, prolongando a meia-vida destes AL e, conseqüentemente, favorecendo maior toxicidade<sup>13</sup>.

O tratamento vai depender dos sinais e sintomas clínicos apresentados pelo paciente e seguem as mesmas recomendações das reações de superdosagem<sup>13</sup>.

## **METEMOGLOBINEMIA**

A metemoglobinemia é uma reação grave e rara. Ela pode ser congênita ou adquirida. Neste último caso, está associada ao excesso de metabólitos acumulados de alguns anestésicos locais (prilocaína e benzocaína) quando administrados em overdose<sup>13,15</sup>.

Estes metabólitos oxidam o ferro da hemoglobina em uma velocidade maior que sua capacidade enzimática de redução. Isso causa uma ligação mais estável entre o ferro da hemoglobina com o oxigênio, não permitindo que o oxigênio seja liberado para os tecidos, causando hipoxia tecidual, que pode ser severa<sup>16,25</sup>.

É uma reação dose dependente, isto é, as manifestações clínicas vão depender das concentrações plasmáticas da metemoglobina. Concentrações de metemoglobina até 10% são clinicamente assintomáticas, apenas notando-se uma leve cianose do leito ungueal e das mucosas. Níveis plasmáticos entre 20-45% manifestam-se como cefaleia, fraqueza, fadiga, taquicardia, dificuldade respiratória, náuseas e vômito. Com 50%, observam-se hipóxia grave e depressão do SNC e, com 70%, convulsão, choque e óbito<sup>13,15,16,25</sup>.

Um fator preocupante e que exige atenção do clínico é que os níveis sanguíneos máximos acontecem quando o paciente já deixou o consultório entre 3 e 4 horas após administração do anestésico e persistem por 12 a 15 horas<sup>15,16</sup>.

Assim, é importante instruir o paciente a contatar o profissional para o correto encaminhamento. Ao receber o contato por telefone do paciente, solicite que ele venha ao seu consultório, avalie a possibilidade de metemoglobinemia, faça um relatório preciso colocando o tipo e a quantidade de anestésicos utilizados, encaminhe e acompanhe o paciente ao atendimento de urgência<sup>15</sup>.

O tratamento é hospitalar, feito pela equipe médica, e consiste em administrar azul de metileno a 1% em solução salina de 1 a 2mg/kg em 10 minutos IV. Este pode ser repetido a

cada 1 hora sendo a dosagem máxima 7mg/kg. A suplementação de oxigênio não é efetiva, pois não há o transporte para os tecidos. Após a estabilização do caso, recomenda-se repouso e ingestão de suco de frutas cítricas<sup>13,15,16,25</sup>.

Pacientes com histórico clínico de gravidez, anemia, uso crônico de paracetamol, hemoglobinemias, metemoglobinemia congênita, ICC e IR (insuficiência respiratória) são mais susceptíveis a desenvolverem hipóxia e, em níveis plasmáticos mais baixos, metemoglobinemia. Nestes casos, deve-se evitar a prilocaína e a benzocaína<sup>15,16,25</sup>.

## **REAÇÕES PSICOSSOMÁTICAS**

As reações psicossomáticas não estão associadas a solução e/ou técnica anestésica, mas ao medo e ansiedade do paciente, podendo ser evitada pelo uso do protocolo de sedação mínima. Dentre as mais comuns temos o eritema cutâneo, a lipotimia, a síncope e a hiperventilação<sup>13</sup>.

### **Eritema cutâneo**

O eritema cutâneo caracteriza-se por placas avermelhadas na parte inferior da face, pescoço e tórax. Seu diagnóstico diferencial se faz com as reações alérgicas cutâneas sendo que, no primeiro caso, não existe prurido. O tratamento consiste em acalmar o paciente e administrar midazolam 7,5 mg VO (via oral) ou sedação com óxido nitroso/oxigênio<sup>13</sup>.

### **Lipotimia e síncope**

A lipotimia e síncope são complicações relativamente comuns que muitas vezes são confundidas. Em ambos os casos o paciente apresenta sudorese fria, tontura, palidez e visão turva. O que difere é que, na lipotimia, não existe a perda da consciência (pré-desmaio), enquanto na síncope o paciente perde a consciência<sup>16,16</sup>.

A prevenção e tratamento são similares e os quadros são de curta duração e regredem espontaneamente conforme as medidas instituídas pelo dentista<sup>13,16,26</sup>.

A prevenção consiste em uma boa anamnese; posicionamento do paciente em posição supina ou semi-inclinado; protocolo de controle de ansiedade; evitar estímulos visuais estressores; escolher uma técnica anestésica atraumática e uma

solução anestésica com potência e duração que atendam ao procedimento realizado; atender o paciente alimentado; evitar hiperestender a cabeça dos idosos e apoiar a mão ou cotovelo no pescoço do paciente<sup>16,26</sup>.

O tratamento consiste em interromper o atendimento deixando a cavidade oral livre; avaliar o grau de consciência do paciente; posicionar o paciente deitado de costas com as pernas levemente elevadas; afrouxar as roupas; inclinar a cabeça do paciente para trás a fim de facilitar a passagem de ar; monitorizar os sinais vitais; conversar como paciente; aguardar de 2 a 3 minutos para recuperação; cessado o mal-estar aguardar por mais 10 minutos para então liberar o paciente acompanhado. Nos casos de não recuperação após 3 minutos: solicite socorro médico de urgência; administrar oxigênio de 5L a 6L/min; monitorizar os sinais vitais<sup>26</sup>.

### **Hiperventilação**

A hiperventilação é definida como aumento, acima das necessidades metabólicas, da frequência respiratória (taquipnéia) e/ou na profundidade ou volume respiratório (hiperpinéia). Isto leva a um aumento na troca de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> pelos pulmões o que resulta na diminuição da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial e conseqüente alcalose respiratória e aumento do pH

sanguíneo. A hipocapnia (deficiência de CO<sub>2</sub> no sangue) reduz o fluxo sanguíneo cerebral e pode determinar a perda de consciência<sup>13,16,27</sup>.

Os sinais e sintomas mais notados são sensação de sufocamento; formigamento dos pés, mãos e região perioral; aumento da FR; aumento da profundidade dos movimentos respiratórios; dor torácica, distúrbio visuais; vertigem; dor abdominal; secura na boca; taquicardia; dor no peito; espasmos musculares; mãos em garra; câimbras e perda da consciência<sup>16,27</sup>.

Esta complicação raramente requer suporte básico de vida. O tratamento consiste em interromper o procedimento; deixar a cavidade oral livre; colocar o paciente sentado ou levemente inclinado; acalmar o paciente; administrar Diazepam 10mg IM ou IV lento, ou se preferir óxido nitroso/oxigênio. Instituir o protocolo de sedação mínima nas próximas consultas<sup>13,27</sup>.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora as reações adversas tenham uma baixa incidência, é imperioso que o cirurgião-dentista esteja apto a prevenir, diagnosticar e tratar as mesmas. Para isso ele deve se capacitar para realizar as medidas de suporte básico de vida e possuir as medicações em um kit de emergência no consultório.

## REFERÊNCIAS

1. MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Den Clin N Am*.2010; 54: 587-599.
2. ANDRADE ED; RANALI J. Anamnese e Avaliação dos Sinais Vitais. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011.
3. OKAWA K; ICHINOHE T; KANEKO Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2005;46(3):51-58.
4. LIN CS; WU SY; YI CA. Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2017;96(2):153-162
5. ALLISON, N. Hypnosis in modern dentistry: challenging misconceptions. *Faculty Dental Journal*, v. 6, n. 4, p. 172-175, Oct. 2015.
6. ARMFIELD, J. M.; HEATON, L. J. Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Australian Dental Journal*, n. 58, p. 390-407, 2013.
7. ELEUTÉRIO, A. S. L.; OLIVEIRA, D. S. B.; Pereira Júnior, E. S. Homeopatia no controle do medo e ansiedade ao tratamento odontológico infantil: revisão. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*, v. 23, n. 3, p. 238-44, set./dez. 2011.
8. DELLOVO AG, et al Effects of auriculotherapy and midazolam for anxiety control in patients submitted to third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018, 48:669-674.
9. SILVEIRA-SOUTO ML et al. Effect of Erythrina mulungu on anxiety during extraction of third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014. 19:e518-e524.
10. CUNHA RS et al. Herbal medicines as ansiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical Trial. *Clinical Oral Investigations*,2020.25(3):1579-1586
11. RANALI J, GROppo FC, Andrade ED. Protocolo de Sedação Mínima. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011
12. MALAMED SF. Manual de Anestesia Local. Rio de Janeiro, Elsevier, 6ª Ed. 2013.
13. POGREL MA; STEVENS RL; BOSOCK RC; ORR T. Complications with use the local Anesthetics. In: Bosack SC, Liebllich S. *Anesthesia Complications in the Dental Office*, Wiley Blackweel; Iowa/USA,1ed,2015.
14. BARBOSA MPL; BONI CLA; ANDRADE FCJ. Conduta na Intoxicação por anestésicos Locais, *Rev Med Gerais* 2010;20(sup1):S24-S30
15. VOLPATO MC; RANALI J. Reações de superdosagem das soluções anestésicas. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011.
16. RESENDE RG et al. Complicações Sistêmicas no Consultório Odontológico: parte II. *Arquivos de Odontologia*,2009,45(2):93-98
17. WEINBERG, G. L. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 35: 188-193, 2010
18. DIGREGORIO, G., et al. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 35: 181-187, 2010.
19. TURNER-LAWRENCE DE; KERNS II W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J Med Toxicol*. 2008; 21:109-14
20. OLIVEIRA RR; SILVERIO-LOPES S. Hipertensão Arterial Sistêmica: Efeito Hipotensor da Sangria no Ponto Reflexo Cerebral da Auriculoterapia. *Rev Bras Terap e Saúde*, 4(1):1-5, 2013.
21. RAMACCIATO JC; PERREIRA LA; MOTTA RHL. Reações Alérgicas. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011.
22. SPECA, S. J., et al. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Den Clin N Am* 54: 655-664, 2010
23. SAMBROOK PJ; SMITH W; ELIJAH J; GOSS AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J*. 2011 Jun; 56(2): 148-153.
24. BATINAC, T. et al. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: analysis of 331 patients. *J Derm* 40: 1-6, 2013
25. TRAPP, L; WILL, J. Acquired methemoglobinemia revisited. *Dent Clin N Am* 54: 665-675, 2010.
26. ANDRADE ED; RANALI J. Alteração ou Perda da Consciência. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011.
27. MOTTA RHL; BERGAMASCHI CC; RAMACCIATO JC; ANDRADE ED. Dificuldade Respiratória. In: Andrade ED et al. *Emergências Médicas em Odontologia*. São Paulo: Artes médicas, 3ed,2011.