

## **Articaína em odontologia:** uma visão geral das evidências e meta-análises dos últimos ensaios clínicos randomizados sobre segurança e eficácia da articaína em comparação com a lidocaína para tratamento odontológico de rotina.

Martin, E., Nimmo, A., Lee, A., Jennings, E. Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment. *BDJ Open*, v.7, n.27, p.1-13.

**Prof. Dr. Filipe Polese**  
**CRO-SC 7231**

:: Doutor em Odontologia pela UNICAMP

:: Mestre em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela UNICAMP

:: Diretor do Instituto de Pós-Graduação e Pesquisa em Odontologia (IPPO) em Balneário Camboriú-SC



Neste importante artigo publicado em 2021 no *BDJ Open*, jornal de propriedade da British Dental Association e que faz parte do portfólio da prestigiada *Nature*, considerada a principal revista internacional de ciência, os autores tiveram como objetivo responder às seguintes perguntas: “A articaína é um anestésico local seguro para todos os tratamentos odontológicos?”, e “A articaína é tão segura e eficaz quanto o atual anestésico padrão-ouro, a lidocaína, para todos os tratamentos odontológicos?”. Para isso os autores conduziram uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise através de pesquisa nas seguintes bases de dados: Medline Ovid, Medline Pubmed, Scopus, Emtree, Proquest e o Cochrane Central register of Controlled Trials. Importante relembrar que as revisões sistemáticas são consideradas o método

mais robusto para resumir grandes volumes de evidências de estudo, e as meta-análises de dados de pesquisa são consideradas a mais alta forma de evidência científica.

Os autores reforçam neste trabalho as diferenças farmacológicas da articaína em relação aos demais anestésicos do grupo amida, como a presença de um anel tiofênico na molécula e sua meia-vida plasmática mais curta, assim como sua maior difusão tecidual e maior potência anestésica, oferecendo uma duração maior do que lidocaína, mepivacaína e prilocaína. E ressaltam que, apesar da popularidade da lidocaína, os trabalhos de revisão mais recentes reconheceram a crescente popularidade da articaína, afirmando que ela tem sido a droga de escolha na grande maioria da literatura.

A partir da revisão de 1.449 estudos, a pesquisa final resultou em apenas 44 estudos clínicos randomizados comparando articaína 4% com lidocaína 2%. Estes trabalhos foram revisados pelos pesquisadores para avaliar os riscos de viés de acordo com as diretrizes Cochrane Risk of Bias 2, e 12 estudos foram incluídos na meta-análise. A lista completa dos trabalhos selecionados pode ser acessada no link abaixo [www.nature.com/articles/s41405-021-00082-5/tables/1](http://www.nature.com/articles/s41405-021-00082-5/tables/1)

### **Resultados:**

Foram obtidos dados de 992 pacientes nesta meta-análise e os resultados, tanto nas análises gerais quanto nos subgrupos, mostraram uma maior probabilidade de sucesso anestésico com Articaína do que com Lidocaína. A tabela abaixo reúne os resultados de cada uma das análises realizadas pelos autores, sendo que em todos os subgrupos avaliados o resultado foi estatisticamente significativo.



|                                         | Probabilidade de sucesso anestésico Articaina X Lidocaína |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Todas as intervenções avaliadas         | 2,17x                                                     |
| Bloqueios mandibulares                  | 1,50x                                                     |
| Infiltrações mandibulares               | 3,01x                                                     |
| Intervenções maxilares (infiltrações)   | 2,61x                                                     |
| Para todas as infiltrações              | 2,78x                                                     |
| Para todas as intervenções mandibulares | 2,09x                                                     |
| Dentes sintomáticos                     | 1,89x                                                     |
| Dentes assintomáticos                   | 2,51x                                                     |
| Estudos paralelos                       | 1,95x                                                     |
| Estudos cruzados                        | 2,45x                                                     |

## Discussão:

A partir destes resultados, os autores afirmam que esta revisão sistemática e meta-análise reconhece a articaina como um anestésico local seguro e eficaz para todos os tratamentos odontológicos de rotina. Em comparação com a lidocaína, a articaina é mais eficaz na anestesia de bloqueio e infiltração em ambos os arcos.

Além disso, esta revisão corrobora as descobertas de revisão anterior de que a articaina fornece anestesia significativamente mais eficaz do que a lidocaína para infiltração bucal suplementar após falha na anestesia do bloqueio mandibular para dentes saudáveis e dentes sintomáticos que requerem tratamento endodôntico.

Em relação a extrações, Articaina pode ser usada com anestesia infiltrativa vestibular para extração bem-sucedida de pré-molares e molares sem a necessidade de infiltrações palatinas, mas talvez não deva substituir a anestesia de bloqueio mandibular padrão para extração de molares mandibulares. Os autores afirmam ainda que todos os estudos relevantes mostraram início mais rápido e maior duração para a anestesia com articaina sobre lidocaína com graus variados de significância.

Muito interessante o fato de que os autores realizaram ainda uma pesquisa atualizada para encontrar estudos divulgados entre fevereiro de 2020 e maio de 2021 que não estavam disponíveis ou publicados no momento da pesquisa inicial. O objetivo do exercício foi avaliar o impacto potencial dos dados de novos RCTs (randomised controlled trials) nos resultados atuais do estudo. Onze novos estudos foram avaliados para potencial inclusão em futuras meta-análises e 4 deles foram selecionados como potenciais para inclusão em uma meta-análise subsequente comparando articaina e lidocaína para procedimentos odontológicos de rotina. A conclusão desses estudos foi:

1. Articaina mostrou início mais rápido e maior duração da anestesia do que a lidocaína para infiltrações bucais.
2. Articaina é um anestésico eficiente e seguro para tratar crianças entre três e quatro anos.
3. A taxa de sucesso anestésico da Articaina foi significativamente maior do que a da lidocaína e da mepivacaína para infiltrações bucais suplementares.
4. A articaina pode ser usada como infiltração bucal para o tratamento invasivo dos molares mandibulares em crianças de oito a quinze anos. Não houve diferença no sucesso da anestesia entre bloqueios mandibulares de lidocaína e infiltrações bucais de articaina neste estudo.

Os autores finalizam afirmando que as conclusões dos últimos RCTs que não estavam disponíveis no momento desta meta-análise se alinharam com os estudos incluídos nela. A corroboração desses estudos mais recentes traz a tranquilidade de que os resultados desta meta-análise são relevantes para os dias atuais.

Finalmente, concluem este relevante trabalho reafirmando que esta revisão sistemática apoia que a articaina é um anestésico local seguro e eficaz para todos os procedimentos odontológicos de rotina em pacientes de todas as idades. A meta-análise descobriu que a articaina tem maior probabilidade de atingir uma anestesia bem-sucedida do que a lidocaína na anestesia de infiltração maxilar e mandibular e na anestesia de bloqueio mandibular para dentes assintomáticos e sintomáticos, e que nenhum anestésico tem uma associação maior com efeitos adversos.

**PARA LER O ARTIGO NA ÍNTEGRA ACESSE:**

[HTTPS://DOI.ORG/10.1038/S41405-021-00082-5](https://doi.org/10.1038/S41405-021-00082-5)

**OU CLIQUE AQUI**

## Referências:

1. Carr, A. B. Systematic reviews of the literature: the overview and meta-analysis. *Dent. Clin. N. Am.* 46, 79-86 (2002).
2. Leucht, S. et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 266, 477-480 (2016).
3. Higgins, J. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 6th edn (Cochrane, 2019). [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
4. Winther, J. E. & Patirupanusara, B. Evaluation of articaine—a new local analgesic. *Int. J. Oral. Surg.* 3, 422-427 (1974).
5. Oertel, R., Rahn, R. & Kirch, W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin. Pharmacokinet.* 33, 417-425 (1997).
6. Malamed, S. F., Gagnon, S. & Leblanc, D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J. Am. Dent. Assoc.* 132, 177-185 (2001).
7. Isen, D. A. Articaine: pharmacology and clinical use of a recently approved local anesthetic. *Dent. Today* 19, 72-77 (2000).
8. Paxton, K. & Thome, D. E. Efficacy of articaine formulations: quantitative reviews. *Dent. Clin. North. Am.* 54, 643-653 (2010).
9. Malamed, S. F. *Handbook of Local Anesthesia* 5th edn, (Elsevier Mosby, 2004).
10. Katyal, V. The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a meta-analysis. *J. Dent.* 38, 307-317 (2010).
11. Yapp, K. E., Hopcraft, M. S. & Parashos, P. Articaine: a review of the literature. *Br. Dent. J.* 210, 323-329 (2011).
12. Malamed, S. F., Gagnon, S. & Leblanc, D. Articaine hydrochloride is a safe and effective local anesthetic. *J. Evid. Based Dent. Pract.* 1, 119-120 (2001).
13. Potocnik, I., Tomsic, M., Sketelj, J. & Bajrovic, F. F. Articaine is more effective than lidocaine or mepivacaine in rat sensory nerve conduction block in vitro. *J. Dent. Res.* 85, 162-166 (2006).
14. Cowan, A. A clinical assessment of a new local anesthetic agent—articaine. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 43, 174-180 (1977).
15. Weaver, J. M. Articaine, a new local anesthetic for American dentists: will it supersede lidocaine? *Anesth. Prog.* 46, 111-112 (1995).
16. Schertzer Jr, E. R. Articaine vs. lidocaine. *J. Am. Dent. Assoc.* 131 <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2000.0367> (2000).
17. Jakobs, W., Ladwig, B., Cichon, P., Oertel, R. & Kirch, W. Serum levels of articaine 2% and 4% in children. *Anesth. Prog.* 42, 113-115 (1995).
18. Vree, T. B. & Gielen, M. J. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 19, 293-308 (2005).
19. Booth, A. et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst. Rev.* 1, 2-2 (2012).
20. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *Br. Med. J.* 339, b2535 (2009).
21. Sterne, J. A. C. et al. RoB 2; a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 366, l4898 (2019).
22. Aromataris, E. & Munn, Z. (eds) *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. (Joanna Briggs Institute, 2020). <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
23. Wallace, J. A., Michanowicz, A. E., Mundell, R. D. & Wilson, E. G. EG. A pilot study of the clinical problem of regionally anesthetizing the pulp of an acutely inflamed mandibular molar. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 59, 517-521 (1985).
24. Byers, M. R., Taylor, P. E., Khayat, B. G. & Kimberly, C. L. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J. Endod.* 16, 78-84 (1990).
25. Cohen, H. P., Cha, B. Y. & Spångberg, L. S. W. Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *J. Endod.* 19, 370-373 (1993).
26. Hargreaves, K. M. & Keiser, K. Local anesthetic failure in endodontics: mechanisms and management. *Endod. Top.* 1, 26-39 (2002).
27. Dreven, L. J. et al. Evaluation of an electric pulp tester as a measure of analgesia in human vital teeth. *J. Endod.* 13, 233-238 (1987).
28. Briggs, M. & Closs, J. S. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J. Pain Symptom Manag.* 18, 438-446 (1999).
29. Heft, M. W. & Parker, S. R. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain* 19, 153-161 (1984).
30. Claffey, E., Reader, A., Nusstein, J., Beck, M. & Weaver, J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J. Endod.* 30, 568-571 (2004).
31. Briggs, M. & Closs, J. S. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J. Pain Symptom Manag.* 18, 438-446 (1999).
32. Heft, M. W. & Parker, S. R. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain* 19, 153-161 (1984).
33. Claffey, E., Reader, A., Nusstein, J., Beck, M. & Weaver, J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J. Endod.* 30, 568-571 (2004).
34. Mikesell, P., Nusstein, J., Reader, A., Beck, M. & Weaver, J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J. Endod.* 31, 265-270 (2005).
35. Sood, R., Hans, M. K. & Shetty, S. Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J. Clin. Exp. Dent.* 6, e520-e523 (2014).
36. Aggarwal, V., Singla, M. & Miglani, S. Comparative evaluation of anesthetic efficacy of 2% lidocaine, 4% articaine, and 0.5% bupivacaine on inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J. Oral. Fac. Pain. Headache* 31, 124-128 (2017).
37. Haase, A., Reader, A., Nusstein, J., Beck, M. & Drum, M. Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J. Am. Dent. Assoc.* 139, 1228-1235 (2008).
38. Ashraf, H., Kazem, M., Dianat, O. & Nogrehkar, F. Efficacy of articaine versus lidocaine in block and infiltration anesthesia administered in teeth with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study. *J. Endod. lidocaine for maxillary infiltrations. J. Endod.* 34, 389-393 (2008).
39. andomized controlled trials. *Aust. Endod. J.* 42, 4-15 (2016).

36. Evans, G., Nusstein, J., Drum, M., Reader, A. & Beck, M. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J. Endod.* 34, 389-393 (2008).
37. Robertson, D., Nusstein, J., Reader, A., Beck, M. & McCartney, M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J. Am. Dent. Assoc.* 138, 1104-1112 (2007).
38. Rayati, F., Noruziha, A. & Jabbarian, R. Efficacy of buccal infiltration anaesthesia with articaine for extraction of mandibular molars: a clinical trial. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 56, 607-610 (2018).
39. Abdulwahab, M. et al. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J. Am. Dent. Assoc.* 140, 1018-1024 (2009).
40. Kumar, P. et al. Anesthetic efficacy of single buccal infiltration of 4% articaine and 2% lignocaine in extraction of maxillary 1st molar. *Ann. Maxillofac. Surg.* 9, 239-246 (2019).
41. Vähätalo, K., Antila, H. & Lehtinen, R. Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia. *Anesth. Prog.* 40, 114-116 (1993).
42. Srisurang, S., Narit, L. & Prisana, P. Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration. *J. Investig. Clin. Dent.* 2, 23-28 (2011).
43. Brandt, R. G., Anderson, P. F., McDonald, N. J., Sohn, W. & Peters, M. C. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* 142, 493-504 (2011).
44. Soysa, N. S., Soysa, I. B. & Alles, N. Efficacy of articaine vs lignocaine in maxillary and mandibular infiltration and block anesthesia in the dental treatments of adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Clin. Dent.* 10, e12404 (2019).
45. Kung, J., McDonagh, M. & Sedgley, C. M. Does articaine provide an advantage over lidocaine in patients with symptomatic irreversible pulpitis? A systematic review and meta-analysis. *J. Endod.* 41, 1784-1794 (2015).
46. Nagendrababu, V. et al. Is articaine more effective than lidocaine in patients with irreversible pulpitis? An umbrella review. *Int. Endod. J.* 53, 200-213 (2020).
47. Su, N. et al. Efficacy and safety of articaine versus lidocaine for irreversible pulpitis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust. Endod. J.* 42, 4-15 (2016).
48. Ahmad, Z. H., Ravikumar, H., Karale, R., Preethanath, R. S. & Sukumaran, A. Study of the anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block using articaine in irreversible pulpitis. *J. Contemp. Dent. Pract.* 15, 71-74 (2014).
49. Bigby, J., Reader, A., Nusstein, J., Beck, M. & Weaver, J. Articaine for supplemental intraosseous anesthesia in patients with irreversible pulpitis. *J. Endod.* 32, 1044-1047 (2006).
50. Matthews, R., Drum, M., Reader, A., Nusstein, J. & Beck, M. Articaine for supplemental buccal mandibular infiltration in patients with irreversible pulpitis when the inferior alveolar nerve block fails. *J. Endod.* 35, 343-346 (2009).
51. Fowler, S., Drum, M., Reader, A. & Beck, M. Anesthetic success of an inferior alveolar and mental nerve block and a buccal infiltration with articaine for mandibular first molars and premolars in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J. Endod.* 42, 390-392 (2016).
52. Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S. & Kohli, S. Efficacy of articaine versus lidocaine administered as supplementary intraligamentary injection after a failed inferior alveolar nerve block: a randomized double-blind study. *J. Endod.* 45, 1-5 (2019).
53. Nuzum, F. M., Drum, M., Nusstein, J., Reader, A. & Beck, M. Anesthetic efficacy of articaine for combination labial plus lingual infiltrations versus labial infiltration in the mandibular lateral incisor. *J. Endod.* 36, 952-956 (2010).
54. Uckan, S., Dayangac, E. & Araz, K. Is permanent maxillary tooth removal without palatal injection possible? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 102, 733-735 (2006).
55. Bataineh, A. B., Nusair, Y. M. & Al-Rahahleh, R. Q. Comparative study of articaine and lidocaine without palatal injection for maxillary teeth extraction. *Clin. Oral Investig.* 23, 3239-3248 (2019).
56. Corbett, I. P., Kanaa, M. D., Whitworth, J. M. & Meechan, J. G. Articaine infiltration for anesthesia of mandibular first molars. *J. Endod.* 34, 514-518 (2008).
57. Arali, V. & Mytri, P. Anaesthetic efficacy of 4% articaine mandibular buccal infiltration compared to 2% lignocaine inferior alveolar nerve block in children with irreversible pulpitis. *J. Clin. Diagn. Res.* 9, ZC65-ZC67 (2015).
58. Rajput, F., Katpar, S., Shaikh, M. I. & Khatoon, S. Evaluation of anaesthetic efficacy of 4% articaine as buccal infiltration vs 2% lidocaine as IANB in the mandibular 1st molar with irreversible pulpitis. *Pak. Oral Dent. J.* 35, 125-128 (2015).
59. Bartlett, G. & Mansoor, J. Articaine buccal infiltration vs lidocaine inferior dental block—a review of the literature. *Br. Dent. J.* 220, 117-120 (2016).
60. Chopra, R., Marwaha, M., Bansal, K. & Mittal, M. Evaluation of buccal infiltration with articaine and inferior alveolar nerve block with lignocaine for pulp therapy in mandibular primary molars. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 40, 301-305 (2016).
61. Zain, M., Khattak, S. U., Sikandar, H., Shah, S. A. & Fayyaz, N. Comparison of anaesthetic efficacy of 4% articaine primary buccal infiltration versus 2% lidocaine inferior alveolar nerve block in symptomatic mandibular first molar teeth. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 26, 4-8 (2016).
62. Alzahrani, F., Duggal, M. S., Munyombwe, T. & Tahmassebi, J. F. Anaesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for extraction and pulpotomy of mandibular primary molars: an equivalence parallel prospective randomized controlled trial. *Int. J. Paediatr. Dent.* 28, 335-344 (2018).
63. Ghadimi, S., Shahrabi, M., Khosravi, Z. & Behrooz, R. R. Efficacy of articaine infiltration versus lidocaine inferior alveolar nerve block for pulpotomy in mandibular primary second molars: a randomized clinical trial. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect.* 12, 97-101 (2018).
64. Jorgenson, K., Burbridge, L. & Cole, B. Comparison of the efficacy of a standard inferior alveolar nerve block versus articaine infiltration for invasive dental treatment in permanent mandibular molars in children: a pilot study. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 21, 171-177 (2020).
65. Arrow, P. A comparison of articaine 4% and lignocaine 2% in block and infiltration analgesia in children. *Aust. Dent. J.* 57, 325-333 (2012).
66. Batista da Silva, C. et al. Anesthetic efficacy of articaine and lidocaine for incisive/mental nerve block. *J. Endod.* 36, 438-441 (2010).

67. Kammerer, P. W., Schneider, D., Palarie, V., Schiegnitz, E. & Daublander, M. Comparison of anesthetic efficacy of 2 and 4% articaine in inferior alveolar nerve block for tooth extraction—a double-blinded randomized clinical trial. *Clin. Oral Investig.* 21, 397–403 (2017).

68. Moore, P. A. et al. The anesthetic efficacy of 4 percent articaine 1:200,000 epinephrine: two controlled clinical trials. *J. Am. Dent. Assoc.* 137, 1572–1581 (2006).

69. Paterakis, K., Schmitter, M. & Yekta-Michael, S. S. Efficacy of epinephrine-free articaine compared to articaine with epinephrine (1:100,000) for maxillary infiltration: a randomized clinical trial. *J. Oral Rehabil.* 45, 467–475 (2018).

70. Pabst, L., Nusstein, J., Drum, M., Reader, A. & Beck, M. The efficacy of a repeated buccal infiltration of articaine in prolonging duration of pulpal anesthesia in the mandibular first molar. *Anesth. Prog.* 56, 128–134 (2009).

71. Kammerer, P. W. et al. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 113, 495–499 (2012).

72. Kammerer, P. W., Seeling, J., Alshihri, A. & Daubländer, M. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia. *Clin. Oral Investig.* 18, 415–421 (2014).

73. Tófoli, G. R. et al. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1:100,000 or 1:200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth. Prog.* 50, 164–168 (2003).

74. McEntire, M., Nusstein, J., Drum, M., Reader, A. & Beck, M. Anesthetic efficacy of 4% Articaine with 1:100,000 epinephrine versus 4% articaine with 1:200,000 epinephrine as a primary buccal infiltration in the mandibular first molar. *J. Endod.* 37, 450–454 (2011).

75. Lasemi, E. et al. Articaine (4%) with epinephrine (1:100,000 or 1:200,000) in inferior alveolar nerve block: effects on the vital signs and onset, and duration of anesthesia. *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* 15, 201–205 (2015).

76. Lima, J. L. et al. Comparison of buccal infiltration of 4% articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine for extraction of maxillary third molars with pericoronitis: a pilot study. *Anesth. Prog.* 60, 42–45 (2013).

77. Martin, M., Nusstein, J., Drum, M., Reader, A. & Beck, M. Anesthetic efficacy of 1.8 mL versus 3.6 mL of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine as a primary buccal infiltration of the mandibular first molar. *J. Endod.* 37, 588–592 (2011).

78. Abazarpour, R., Parirokh, M., Nakhaee, N. & Abbott, P. V. A comparison of different volumes of articaine for inferior alveolar nerve block for molar teeth with symptomatic irreversible pulpitis. *J. Endod.* 41, 1408–1411 (2015).

79. Singla, M. et al. Comparison of the anaesthetic efficacy of different volumes of 4% articaine (1.8 and 3.6 mL) as supplemental buccal infiltration after failed inferior alveolar nerve block. *Int. Endod. J.* 48, 103–108 (2015).

80. Silva, S. A. et al. Comparative evaluation of anesthetic efficacy of 1.8 mL and 3.6 mL of articaine in irreversible pulpitis of the mandibular molar: a randomized clinical trial. *PLoS ONE* 14, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219536> (2019).

81. Sreekumar, K. & Bhargava, D. Comparison of onset and duration of action of soft tissue and pulpal anesthesia with three volumes of 4% articaine with 1:100,000

Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of epinephrine in maxillary infiltration anesthesia. *Oral Maxillofac. Surg.* 15, 195–199 (2011).

82. Wright, G. Z., Weinberger, S. J., Friedman, C. S. & Plotzke, O. B. Use of articaine local anesthesia in children under 4 years of age—a retrospective report. *Anesth. Prog.* 36, 268–271 (1989).

83. Tong, H. J., Alzahrani, F. S., Sim, Y. F., Tahmassebi, J. F. & Duggal, M. Anaesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in children's dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Paediatr. Dent.* 28, 347–360 (2018).

84. Haas, D. A. & Lennon, D. A 21-year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *Can. Dent. Assoc.* 61, 319–323 (1995).

85. Gaffen, A. S. & Haas, D. A. Retrospective review of voluntary reports of non-surgical paresthesia in dentistry. *J. Can. Dent. Assoc.* 75, 579 (2009).

86. Garisto, G. A., Gaffen, A. S., Lawrence, H. P., Tenenbaum, H. C. & Haas, D. A. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J. Am. Dent. Assoc.* 141, 836–844 (2010).

87. Toma, M. et al. Articaine and paresthesia in dental anesthesia: neurotoxicity or procedural trauma? <https://www.oralhealthgroup.com/features/articaine-and-paresthesia-in-dental-anaesthesia-neurotoxicity-or-procedural-trauma/> (2016).

88. Pogrel, M. A., Bryan, J. & Regezi, J. Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks. *J. Am. Dent. Assoc.* 126, 1150–1155 (1995).

89. Pogrel, M. A. & Thamby, S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J. Am. Dent. Assoc.* 131, 901–907 (2000).

90. Pogrel, M. A. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks—an update to include articaine. *J. Calif. Dent. Assoc.* 35, 271–273 (2007).

91. Hillerup, S. & Jensen, R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 35, 878 (2006).

92. Hillerup, S., Jensen, R. & Ersbøll, B. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J. Am. Dent. Assoc.* 142, 531–539 (2011).

93. Malet, A. et al. The comparative cytotoxic effects of different local anesthetics on a human neuroblastoma cell line. *Anesth. Analg.* 120, 589–596 (2015).

94. Garner, S. et al. When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *Brit. Med. J.* 354, i3507 (2016).

95. Santos-Sanz, L., Toledano-Serrabona, J. & Gay-Escoda, C. Safety and efficacy of 4% articaine in mandibular third-molar extraction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Dent. Assoc.* 151, 912–923.e10 (2020).

96. Filipe de Carvalho Nogueira, E., Andrey da Costa Araújo, F., Faro, T. F., de Albuquerque Cavalcanti Almeida, R. & José de Holanda Vasconcellos, R. Does the use of articaine increase the risk of hyposthesia in lower third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 79, 64–74 (2021).

97. Ezzeldin, M., Hanks, G. & Collard, M. United Kingdom pediatric dentistry specialist views on the administration of articaine in children. *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* 20, 303–312 (2020).

98. Taneja, S., Singh, A. & Jain, A. Anesthetic effectiveness of articaine and lidocaine in pediatric patients during dental procedures: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Dent.* 42, 273-281(2020).

99. Deshpande, N., Jadhav, A., Bhola, N. & Gupta, M. Anesthetic efficacy and safety of 2% lidocaine hydrochloride with 1:100,000 adrenaline and 4% articaine hydrochloride with 1:100,000 adrenaline as a single buccal injection in the extraction of maxillary premolars for orthodontic purposes. *J. Dent. Anesth. Pain. Med* 20, 233-240 (2020).

100. Elheeny, A. Articaine efficacy and safety in young children below the age of four years: an equivalent parallel randomized control trial. *Int. J. Paediatr. Dent.* 30, 547-555 (2020).

101. Gao, X. & Meng, K. Comparison of articaine, lidocaine and mepivacaine for buccal infiltration after inferior alveolar nerve block in mandibular posterior teeth with irreversible pulpitis. *Br. Dent. J.* 228, 605-608 (2020).