



ANESTESIA ORAL NA GRAVIDEZ: POR QUE O CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA DEVE SER O SAL ANESTÉSICO DE ESCOLHA?

Oral anesthesia in pregnancy: why should bupivacaine hydrochloride be the anesthetic salt of choice?

Access this article online	
Quick Response Code:	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/57282
	
	DOI: 10.22409/ijosd.v3i62.57282

Autores:

Anna Carolina Andrade de Souza Vasconcelos

Graduada em Odontologia pela Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Luana Mota Kort Kamp

Professora da disciplina de Odontopediatria do curso de Odontologia da Unilagos, Araruama, RJ, Brasil.

Suelen Cristina Sartoretto

Professora da disciplina de Cirurgia Oral Menor e Anestesiologia do curso de Odontologia Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Marcelo José Uzeda

Professor da disciplina de Cirurgia Oral Menor e Anestesiologia do curso de Odontologia Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Professor da disciplina de Cirurgia Bucal e Farmacologia do curso de Odontologia Universidade Iguazu, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

Rodrigo Figueiredo de Brito Resende

Professor da disciplina de Cirurgia Oral Menor e Anestesiologia do curso de Odontologia Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Professor da disciplina de Cirurgia Bucal e Farmacologia do curso de Odontologia Universidade Iguazu, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

Instituição na qual o trabalho foi realizado: Universidade Federal Fluminense.

Endereço para correspondência: Rua Mario Santos Braga, 28 - Centro, Niterói - RJ, 24020-140.

E-mail para correspondência: annacarolinavasconcelos@id.uff.br



RESUMO

O período gestacional é uma fase de cuidados em todos os aspectos da vida da gestante. São muitos os sais anestésicos utilizados em odontologia e as suas propriedades, que devem ser levadas em consideração na escolha da substância que será utilizada, de acordo com a condição sistêmica do paciente. As propriedades do Cloridrato de Bupivacaína podem ser consideradas interessantes e demonstrar aspectos positivos para o seu uso em pacientes grávidas durante os procedimentos odontológicos. O objetivo desse trabalho é apresentar as razões, pelas quais o Cloridrato de Bupivacaína deve ser o sal anestésico de escolha para uso em gestantes na odontologia. Uma revisão de literatura foi realizada para coletar dados pertinentes ao assunto. Esse sal anestésico é capaz de preservar tanto a saúde da mãe, como a do bebê, desde que aplicada corretamente.

Palavras-chave: Assistência odontológica; Anestésicos; Farmacologia; Gravidez; Odontologia.

ABSTRACT

The pregnancy in women is a phase of high expectations and care in all aspects of a pregnant woman's life. There are many anesthetic solutions used in dentistry and their properties must be considered when choosing the substance to be used according to the patient's systemic condition. The properties of Bupivacaine Hydrochloride can be considered interesting and demonstrate positive aspects for its use in pregnant patients during dental procedures. The objective of this review is to present the reasons why Bupivacaine Hydrochloride should be the anesthetic salt of choice for use in pregnant women in the dental clinic. A literature review was carried out to collect relevant data to the subject. This anesthetic salt can preserve the mother's and baby's health if it is correctly applied.

Keywords: Dental care; Anesthetics; Pharmacology; Pregnancy; Dentistry.

INTRODUÇÃO

A gravidez é marcada por inúmeras mudanças físicas e fisiológicas, que contribuem para o desenvolvimento do feto. A condição de saúde dessa mãe é importante não só para o bem-estar dela, como também para o seu feto em formação.



Devido aos altos níveis de estrogênio e progesterona, há uma maior vascularização e permeabilidade vascular, junto à uma depressão na resposta do sistema imunológico. Com isso, em relação a saúde oral da paciente grávida, há uma maior incidência de gengivite, doença periodontal e surgimento de lesões reacionais. Verifica-se também um aumento de bactérias anaeróbicas gram negativas, quando comparada as bactérias aeróbicas gram positivas. Nos estágios finais da gravidez, há uma redução no pH da saliva, o que pode gerar consequências importantes na saúde oral da mulher. Segundo a literatura, ainda existe um debate sobre como um cuidado precário da saúde oral da mulher grávida impacta na saúde geral da paciente e do seu bebê, com chances aumentadas de pré-eclâmpsia, parto prematuro e feto abaixo do peso, ao nascer (CENGIZ, 2007; LEE, 2017; RUSSEL, 2008; STEINBERG, 2013; UBAIDA, 2019; VITALE, 2016).

Entre as inúmeras mudanças que acontecem no corpo da mulher, observa-se o aumento da frequência cardíaca, maior produção de fatores indutores de dilatação vascular, dilatação dos vasos sanguíneos periféricos e redução da resistência vascular sistêmica. Com o crescimento do feto, o útero se dilata, podendo ocasionar a crise de hipotensão supina plana, ao pressionar a veia cava inferior, uma vez que a paciente permaneça um longo período na posição supina plana. No sistema endócrino, as grávidas apresentam o risco de desenvolver diabetes gestacional, uma vez que a progesterona e o estrogênio são antagonistas da insulina e sua exigência de insulina está aumentada. Outras alterações muito relevantes são as que acontecem nos rins e no fígado. No primeiro, verifica-se uma maior taxa de filtração glomerular. Já no fígado, a grande quantidade de progesterona e estrogênio circulantes interfere na função desse órgão (CENGIZ, 2007; ANDRADE, 2014; LEE, 2017; VITALE, 2016).

Com essas alterações hepáticas, a forma livre das drogas administradas se torna mais abundante e assim, há uma maior distribuição dessa droga pelos tecidos, tornando os seus efeitos mais exacerbados (LEE, 2017). Entretanto, haja visto que as drogas se apresentam mais na sua forma livre, elas não só são absorvidas mais facilmente, como conseqüentemente, demonstram uma concentração máxima plasmática mais baixa, menor meia vida, lipossolubilidade aumentada e mais rápida eliminação (UBAIDA, 2019).

Através da placenta, são transferidos os nutrientes, gases, anticorpos e medicamentos administrados na mãe para a circulação sanguínea do feto. Logo, qualquer medicamento administrado na mãe (incluindo os anestésicos locais) irá ultrapassar a barreira placentária por difusão passiva. Uma administração medicamentosa inadequada será capaz de afetar o feto, causando aborto espontâneo ou promovendo efeitos teratogênicos (ANDRADE, 2014; LEE, 2017; UBAIDA, 2019).



Os anestésicos locais são medicamentos responsáveis pela interrupção da passagem de sódio pela membrana celular, de modo a promover a inibição da condução neural (BECKER, 2016). Assim como qualquer outro medicamento, a escolha do sal anestésico a ser utilizado deve ser criteriosa. Fatores como lipossolubilidade, peso molecular e grau de ligação proteica das moléculas dos sais anestésicos irão influenciar na quantidade e velocidade da sua passagem pela placenta (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013). Por esses motivos, é de extrema importância que o cirurgião-dentista entenda o estado gravídico da mulher, o momento certo para realização de procedimentos nessas pacientes, e principalmente as propriedades dos sais anestésicos.

METODOLOGIA

A estratégia de busca aplicada foi via PubMed, no dia 20 de abril de 2021. As palavras-chave utilizadas foram “dental care”, “oral”, “pregnancy”, “local”, “anesthetics” e “pharmacology”. Além disso, foram utilizados livros e alguns artigos foram selecionados através de busca manual para possivelmente serem incluídos no estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

Segundo Andrade (2014), todo procedimento odontológico essencial pode e deve ser feito na paciente grávida. Entretanto, não é em qualquer etapa da gravidez que o tratamento odontológico é preconizado. O 1º trimestre da gravidez é a fase em que o feto se encontra na etapa de organogênese e, portanto, está mais vulnerável a efeitos teratogênicos ou abortivos, causados por drogas. Além disso, a mulher pode apresentar muitos enjoos e náuseas, o que pode tornar o atendimento desconfortável. O melhor momento para o atendimento à essas pacientes é o 2º trimestre, no qual o feto já apresenta menor risco de efeitos teratogênicos e o mal-estar sentido pela mãe no início e fim da gravidez, não está presente. Por fim, o 3º trimestre também não é o momento ideal para tratamentos eletivos, pois a paciente urina com frequência, apresenta inchaço e se sente desconfortável na posição supina (CENGIZ, 2007; ANDRADE, 2014; LEE, 2017; STEINBERG, 2013; VITALE, 2016).

Em casos emergenciais, o tratamento deve ser realizado independentemente do trimestre da gravidez. Deve-se atentar aos riscos de se postergar um tratamento de emergência nessas pacientes, pois podem causar graves consequências para a mãe e o feto (CENGIZ, 2007; ANDRADE, 2014; DONALDSON, 2012; VITALE, 2016).

Os anestésicos locais utilizados na Odontologia são seguros e se enquadram nas características de um anestésico local ideal. Eles são capazes de promover anestesia, cuja ação pode ser revertida e raramente geram efeitos tóxicos (MOORE, 2010).

Além da utilização da dose adequada para o paciente, o cirurgião-dentista deve se atentar a outras propriedades dos sais anestésicos, como a lipossolubilidade e o grau de ligação proteica dos anestésicos locais (BECKER, 2006; CULP, 2011; KIM, 2020). A lipossolubilidade do sal anestésico é uma característica importante para que a substância atravesse a membrana celular, que é formada pela bicamada fosfolipídica. Logo, quanto mais lipossolúvel for esse sal, maior a sua potência (CULP, 2011). Por fim, o grau de ligação proteica às proteínas do plasma do sangue irá influenciar na duração da ação anestésica do sal, uma vez que uma maior ligação às proteínas do plasma, significa maior grau de ligação às proteínas dos receptores com canais de sódio voltagem dependente. Assim, o sal anestésico permanece bloqueando a passagem de potencial de ação por mais tempo (BECKER, 2006). Todos os anestésicos locais são lipossolúveis e por isso, irão atravessar a barreira placentária por difusão passiva. Entretanto, o grau de ligação proteica e o peso molecular (Tabela 1) são fatores que influenciam na quantidade e velocidade de transferência do sal anestésico pela barreira placentária (CENGIZ, 2007; ANDRADE, 2014; DONALDSON, 2012). O peso molecular influencia na passagem da droga pela barreira placentária, pois quanto maior o peso da molécula, menos ela atravessará. Já em relação ao grau de ligação proteica, ao cair na circulação sanguínea da mãe, o sal anestésico irá se ligar às proteínas plasmáticas. Assim, reduzirá a quantidade de anestésico local que ultrapassa a barreira placentária, haja visto que o sal anestésico atravessa a placenta apenas em sua forma livre (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013). Segundo Malamed (2013), o único sal anestésico utilizado em odontologia que não atravessa a barreira placentária com facilidade é o Cloridrato de Bupivacaína.

Sal anestésico	Grau de ligação proteica	Peso molecular
Bupivacaína	95	288
Articaína	95	320
Mepivacaína	75	246
Lidocaína	65	234
Prilocaína	55	220

Tabela 1: Grau de ligação proteica dos sais anestésicos às proteínas do plasma e peso molecular (MALAMED, 2013).

A fim de determinar o risco do uso de medicamentos em pacientes grávidas, a Food and Drug Administration (FDA) classificou as drogas, de acordo com os



riscos ao feto. Seguindo essa classificação, os medicamentos incluídos nas categorias A e B são seguros para uso em pacientes grávidas. Porém, as drogas que se enquadram na categoria C podem ser usadas durante a gravidez. Mas, seu uso deve ser cauteloso, pois estudos controlados em animais mostraram efeitos ao feto, porém não há estudos em mulheres. Por fim, aqueles medicamentos que são classificados na categoria D devem ser evitados ao máximo e os da categoria X são terminantemente proibidos para uso em grávidas (CENGIZ, 2007; DONALDSON, 2012; MALAMED, 2013; VITALE, 2016).

Segundo a literatura, a Lidocaína é o sal anestésico padrão ouro para uso em grávidas. Ela se enquadra na classificação B da FDA sendo seu uso seguro em grávidas. Seu uso é bastante comum na odontologia há anos. Todavia, sua molécula não apresenta o melhor peso molecular e nem o melhor grau de ligação proteica, quando comparado aos outros sais. Desse modo, não se enquadraria como o anestésico local que mais protege o feto. Sua escolha se dá, baseada na sua metabolização, a fim de evitar a toxicidade pelo uso da droga (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

A Prilocaína é outro sal anestésico que apresenta classificação B pela FDA e que teria seu uso indicado em grávidas. Mas, deve ser evitado nessas pacientes, uma vez que a Prilocaína é uma substância que apresenta um alto risco de causar metahemoglobinemia no paciente. Nas grávidas, esse risco pode ser aumentado, pois muitas mulheres apresentam anemia durante a gravidez. Ademais, o vasoconstrictor utilizado no Brasil associado a este sal anestésico é a felipressina, cuja molécula apresenta um aspecto semelhante a ocitocina, o hormônio que promove a contração uterina (ATHER 2020; CULP, 2011; ANDRADE, 2014; DONALDSON, 2012; MALAMED, 2013).

A Articaína é a solução anestésica com a menor meia-vida (27 minutos). Sua principal característica é que seu metabolismo ocorre não só no fígado, como sua cadeia éster também é metabolizada no plasma (MALAMED, 2013; MOORE, 2010). Em relação ao seu uso em grávidas, esse anestésico local apresenta um alto grau de ligação proteica e peso molecular (Tabela 1) (MALAMED, 2013). Ademais, sua meia-vida rápida exerceria um papel pertinente ao feto, haja visto que seu metabolismo hepático é mais lento, devido a imaturidade do seu fígado (ATHER, 2020; ANDRADE, 2014; DONALDSON, 2012). Sua classificação é a C, de acordo com a FDA. Logo, seu uso não seria o mais indicado para grávidas. Entretanto, esse é o anestésico local mais recente da odontologia, tendo sido introduzido apenas no ano 2000 nos Estados Unidos (GIOVANNITTI, 2013).

O Cloridrato de Bupivacaína apresenta sua concentração mais comum de 0,5% com adrenalina 1:200000, isso porque é 4 vezes mais potente quando



comparada a Lidocaína e, assim, é considerada 4 vezes mais cardiotoxicidade também, fato que explica o uso de uma menor concentração dessa substância. Ela sofre metabolização no fígado e é excretada pelos rins. Seu pKa de 8,1 promove um início de ação mais demorado, de aproximadamente 6-10 minutos. Apresenta um grande peso molecular de 288, quando comparado aos outros sais na odontologia. O grau de ligação proteica da Bupivacaína é 95, ou seja, um grau elevado. Isso significa que sua ação é de longa duração, tendo uma ação de até 4 horas em polpa e até 12 horas em tecido mole. Haja visto, que a Bupivacaína apresenta um alto peso molecular e grau de ligação proteica elevado, esse mesmo sal é capaz de ultrapassar menos a barreira placentária, quando comparada à Lidocaína. Logo, a Bupivacaína apresenta características, possivelmente mais interessantes para o uso em mulheres grávidas (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

Além disso, a Bupivacaína é uma mistura racêmica, logo, apresenta os dois enantiômeros em sua composição: o dextrógiro (R) e o levógiro (S). O enantiômero dextrógiro está associado à maior cardiotoxicidade apresentada em altas doses desse sal anestésico (GIOVANNITTI, 2013; WEINIGER, 2010). A Ropivacaína e a Levobupivacaína são sais anestésicos muito similares a Bupivacaína. Enquanto a Bupivacaína apresenta os dois enantiômeros em sua composição, as outras duas substâncias apresentam apenas o enantiômero levógiro (GIOVANNITTI, 2013; WEINIGER, 2010). Dessa maneira, esses dois outros anestésicos possuem um potencial de toxicidade reduzido. Todavia, são anestésicos recentes e com poucos estudos (WEINIGER, 2010). Além disso, esses sais anestésicos são difíceis de serem encontrados à venda no Brasil em tubetes de 1,8ml para uso odontológico.

A dose máxima de Bupivacaína recomendada para qualquer indivíduo é de 90 mg totais. No Canadá, utilizam a dose máxima de 2mg/kg. Segundo Andrade (2014), a dose máxima de Bupivacaína deve ser de 1,3 mg/kg (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

Devido aos mecanismos hormonais da progesterona, pode ocorrer um aumento na sensibilidade dos axônios, em relação ao bloqueio neural. Um estudo realizado em animais demonstrou que o início do bloqueio das fibras nervosas vagais foi mais rápido nas fibras oriundas de grávidas quando comparado ao início do bloqueio em não grávidas. Assim, a dose a ser utilizada deve ser sempre a menor possível, nunca ultrapassando o volume máximo de 2 tubetes de anestésico, independentemente da escolha do sal anestésico (ATHER, 2020; ANDRADE, 2014; ROSEMBERG, 2004).

Durante a gravidez, ocorre uma redução no grau de ligação proteica das drogas às proteínas plasmáticas do sangue materno, quando comparado ao estado não

gravídico (ATHER, 2020; VITALE, 2016). Por esse motivo, seria interessante o uso de um anestésico com um grau de ligação proteica elevado, haja visto que essa propriedade influencia na passagem do medicamento pela barreira placentária.

O feto é mais susceptível à toxicidade das drogas utilizadas pela mãe. Dessa maneira, alguns autores preferem evitar o uso de medicamentos com meias-vidas maiores, entre eles os anestésicos locais de longa duração (ATHER, 2020; ANDRADE, 2014; DONALDSON, 2012).

Muitos dentistas evitam o uso da Bupivacaína como sal anestésico devido a sua maior potência e conseqüente maior cardiotoxicidade. Todavia, deve-se lembrar do cálculo de dose do sal anestésico (Figura 1) e da recomendação de não ultrapassar o limite de 2 tubetes de qualquer solução anestésica por consulta (ANDRADE, 2014).

De acordo com o cálculo da dose máxima da Bupivacaína, pode-se observar que para alcançar algum nível de toxicidade com essa droga, deve-se utilizar uma quantidade de anestésico exageradamente maior do que a recomendada em consultas para procedimentos odontológicos (Figura 1). A fim de atingir a dose máxima de 90 mg totais de Cloridrato de Bupivacaína, o cirurgião-dentista precisaria aplicar 10 ou mais tubetes do anestésico, ou seja, 8 tubetes a mais do que a quantidade ideal máxima de tubetes por consulta e muito acima quantidade normalmente utilizada, em um procedimento clínico odontológico (ANDRADE, 2014).

CÁLCULO DE SAL ANESTÉSICO - BUPIVACAÍNA 0,5%

A- 0,5% = 500 mg ----- 100 ml. Logo, 5mg/ml
B- 1 tubete tem 1,8ml → 1,8 x 5mg/ml = 9mg por tubete
Dose máxima de Bupivacaína em um paciente de 70kg = 2mg/kg ou 90mg totais
70kg → 2mg x 70kg = 140mg > 90mg.
Logo: 90mg ÷ 9 mg = 10 TUBETES

Figura 1: Cálculo de dose máxima e a quantidade de tubetes equivalentes de solução de Cloridrato de Bupivacaína 0,5%.

DISCUSSÃO

As mudanças que acontecem durante a gravidez atingem todo o organismo da mulher e a cavidade oral não deixa de ser contemplada por essas alterações hormonais. Há um aumento no risco de infecções orais e possíveis

complicações. Existem estudos que relatam que 26-54,9% das mulheres grávidas experienciam algum tipo de problema de saúde oral, como dor ou infecção odontogênica (ATHER, 2020; VITALE, 2016).

Essas alterações no organismo da paciente grávida são completamente normais. Entretanto, é necessário ter atenção e certos cuidados nos momentos de tratamentos ou prescrições medicamentosas. Muitos cirurgiões-dentistas não se sentem seguros em realizar atendimento a essas pacientes, sendo os principais motivos a falta de conhecimento acerca dos riscos de uma higiene oral deficiente nesse período e o uso de medicamentos durante a gravidez (GEORGE, 2012; VITALE, 2016).

A saúde oral precária durante a gravidez é bastante perigosa, não só por aumentar os riscos de infecções orais, como também por poder restringir a dieta da mulher e reduzir a qualidade dos nutrientes que chegam ao feto. Fato que pode influenciar no desenvolvimento do bebê. Por esses motivos, deve-se ressaltar a importância de um programa de prevenção e higiene oral durante a gravidez (GEORGE, 2012; VITALE, 2016).

Segundo a literatura, a Lidocaína é o sal padrão ouro tanto para pacientes em condições sistêmicas normais, como para as grávidas. Todavia, a Bupivacaína apresenta características, possivelmente mais interessantes para o uso em mulheres grávidas (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

O Cloridrato de Bupivacaína costuma ser evitado, uma vez que possui uma potência elevada e assim, uma maior cardiotoxicidade em altas doses quando comparada a Lidocaína. Porém, de acordo com o cálculo anestésico de dose máxima (Figura 1) desse primeiro sal, pode-se observar como é necessária uma grande quantidade de tubetes, muito acima da ideal e da dose comumente utilizada na odontologia, para que esse sal seja tóxico ao organismo (ANDRADE, 2014; GEORGE, 2012; MALAMED, 2013; MOORE, 2010).

Além disso, a maioria dos estudos realizados para avaliar a toxicidade dos sais anestésicos são feitos em animais, com altíssimas doses da solução e em condições bem distantes da realidade clínica odontológica. Como por exemplo, um estudo que constatou a morte fetal de coelhos com o uso de 5 vezes a dose máxima diária de Bupivacaína e uma redução na sobrevivência de ratos recém-nascidos, com a utilização de 9 vezes a dose máxima recomendada (ATHER, 2015; DONALDSON, 2012; ROSEMBERG, 2004; SAKURA, 2005).

Apesar de sua classificação C, vale ressaltar, como as propriedades moleculares da Bupivacaína são interessantes para pacientes grávidas. Sua molécula tem um peso molecular elevado, o que reduz sua passagem pela barreira placentária



e, portanto, menos anestésico atinge o bebê. Esse sal apresenta um alto grau de ligação proteica, cuja importância é explicitada ao reduzir também a sua passagem pela placenta (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013). Ademais, sua longa duração pode ser vantajosa ao promover mais tempo sem dor no pós-operatório (GIOVANNITTI, 2013; MOORE, 2010). Logo, haveria menos estresse à mãe e conseqüentemente ao feto.

Por fim, segundo Malamed (2013), o único sal anestésico utilizado em odontologia que não atravessa a barreira placentária com facilidade é a Bupivacaína.

Durante a realização da revisão de literatura, foram encontrados poucos artigos sobre o uso da Bupivacaína em pacientes grávidas, em um contexto clínico odontológico.

CONCLUSÃO

O Cloridrato de Bupivacaína é um excelente sal anestésico para urgências e emergências, capaz de promover conforto e segurança à mulher grávida e proteção ao seu feto, uma vez que apresenta um bom grau de ligação proteica e peso molecular, sendo a única solução anestésica que não ultrapassa a barreira placentária com facilidade. Devido à sua cardiotoxicidade em altas doses, esse anestésico local costuma ser evitado na odontologia. Entretanto, através do cálculo de dose máxima, observa-se que para atingir a dose capaz de promover toxicidade, seria necessário o uso de 8 tubetes a mais do que o recomendado como limite em grávidas e uma quantidade muito maior daquela comumente utilizada na prática clínica odontológica. Por esses motivos, novos estudos que promovam condições parecidas com a realidade clínica odontológica deveriam ser realizados com a Bupivacaína, a fim de comprovar esse seu uso interessante na clínica odontológica em pacientes grávidas, de acordo com as suas propriedades moleculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CENGIZ, S. B. The pregnant patient: Considerations for dental management and drug use. *Quintessence Int*, v. 38, ed. 3, p. 133-142, 2007.
2. LEE, J. M.; SHIN, T. J. Use of local anesthetics for dental treatment during pregnancy; safety for parturient. *J Dent Anesth Pain Med*, v. 17, ed. 2, p. 81-90, 2017.



3. RUSSEL, S. L.; MAYBERRY, L. J. Pregnancy and Oral Health: A Review and Recommendations to Reduce Gaps in Practice. *Manual of High-Risk Pregnancy*, v. 33, n. 1, p. 32-37, 2008.
4. STEINBERG, B. J.; HILTON, I. V.; IADA, H.; SAMELSON, R. Oral Health and Dental Care During Pregnancy. *Dent Clin N Am*, v. 57, ed. 2, p. 195-210, 2013.
5. UBAIDA, S.; SRIVASTAVA, R. Protocols and guidelines for management of pregnant women requiring dental treatment: A Review. *J Adv Med Dent Scie Res*, v. 7, p. 96-103, March 2019.
6. VITALE, S. G.; PRIVITERA, S.; GULINO, F.A.; RAPISARDA, A.M.C.; VALENTI, G.; ROSSETTI, D.; ZIGARELLI, M.; CIANCI, A. Dental management in pregnancy: recent trends S.G. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*, v. 43, n. 5, p. 638-642, 2016.
7. ANDRADE, E. D. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia*. 3^o. ed., Artes Médicas, 2014.
8. BECKER, D. E.; REED, K. L. *Essentials of Local Anesthetic Pharmacology*. *Anesth Prog*, v. 53, p. 98-109, 2006.
9. MALAMED, S. F. *Manual de Anestesia Local*. 6^a. ed., Elsevier, 2013.
10. DONALDSON, M.; GOODCHILD, J. H. Pregnancy, breast-feeding and drugs used in dentistry. *J. Am. Dent. Ass.*, v. 143, ed. 8, p. 858-871, 2012.
11. MOORE, P. A.; HERSH, E. V. *Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity*. *Dent Clin N Am*, v. 54, ed. 4, p. 587-599, 2010.
12. CULP, W. C.; CULP, W. C.; *Practical application of local anesthetics*. *J VasclntervRadiol*, v. 22, ed. 2, p. 111–118, 2011.
13. KIM, E.J.; KIM, H. Y.; AHN, J. H. Neurotoxicity of local anesthetics in dentistry. *J Dent Anesth Pain Med*, v. 20, ed. 2, p. 55-61, 2020.



14. ATHER, A.; ZHONG, S.; ROSENBAUM, A. J.; QUINONEZ, R. B.; KHAN, A. A.; Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. *J Endod*, v. 46, ed. 9, p. 1185-1194, 2020.
15. GIOVANNITTI., J. A.; ROSENBERG, M. B.; PHERO, J. C. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N*, v. 25, ed. 3, p. 453-465, 2013.
16. WEINIGER, C. F; GOLOVANEVSKI, M.; SOKOLSKY-PAPKOV, M.; DOMB, A. J. Review of prolonged local anesthetic action. *Expert Opin. Drug Deliv.*, v. 7, ed. 6, p. 737-752, 2010.
17. ROSENBERG, P. H.; VEERING, B. T.; URMEY, W. F. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*, v. 29, ed. 6, p. 564-575, 2004.
18. GEORGE, A.; SHAMIN, S.; JOHNSON, M.; DAHLEN, H.; AJWANI, S.; BHOLE, S.; YEO, A. E. How Do Dental and Prenatal Care Practitioners Perceive Dental Care During Pregnancy? Current Evidence and Implications *Ajesh. BIRTH*, v. 39, ed. 3, p. 238-247, 2012.
19. GEORGE, A.; SHAMIN, S.; JOHNSON, M.; DAHLEN, H.; AJWANI, S.; BHOLE, S.; YEO, A. E. How Do Dental and Prenatal Care Practitioners Perceive Dental Care During Pregnancy? Current Evidence and Implications *Ajesh. BIRTH*, v. 39, ed. 3, p. 238-247, 2012.
20. SAKURA, S.; KIRIHARA, Y.; MUGURUMA, T.; KISHIMOTO, T.; SAITO, Y. The Comparative Neurotoxicity of Intrathecal Lidocaine and Bupivacaine in Rats. *AnesthAnalg.*, v. 101, ed. 2, p. 541-547, 2005.