MAURÍCIO JOSÉ TORNELLI

**Uso de hialuronidase 75 UTR/ ml concomitante à mepivacaína
associada à epinefrina em bloqueio do nervo alveolar inferior:
estudo hemodinâmico e eletrocardiográfico**

São Paulo

2011

MAURÍCIO JOSÉ TORNELLI

**Uso de hialuronidase 75 UTR/ ml concomitante à mepivacaína associada à
epinefrina em bloqueio do nervo alveolar inferior:
estudo hemodinâmico e eletrocardiográfico**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
da Universidade de São Paulo, para obter o
título de Doutor pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha

São Paulo

2011

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Tornelli, Maurício José

Uso de hialuronidase 75 UTR/ML concomitante à mepivacaína associada à epinefrina em bloqueio do nervo alveolar inferior : estudo hemodinâmico e eletrocardiográfico : [versão original] / Maurício José Tornelli; orientador Rodney Garcia Rocha. -- São Paulo, 2011.

106 p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Clínica Integrada. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Hialuronoglucosaminidase. 2. Epinefrina. 3. Adjuvantes anestésicos. 4. Mepivacaína. 5. Anestésicos locais. 6. Nervo alveolar inferior. 7. Hemodinâmica. 8. Eletrocardiografia. I. Rocha, Rodney Garcia. II. Título.

Tornelli MJ. Uso de hialuronidase 75 UTR/ml concomitante à mepivacaína associada à epinefrina e bloqueio do nervo alveolar inferior: estudo hemodinâmico e eletrocardiográfico. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

.

São Paulo, ____/____/2012

Banca Examinadora

Prof(a).Dr(a)._____

Titulação_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Titulação:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Titulação:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Titulação:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Titulação:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Aos **meus pais** que são os verdadeiros responsáveis por tudo que sou, pelo caminho que conquistei e ainda aqueles que deverei seguir.

Agradeço por todo o sacrifício, ensinamentos e segurança, para que um dia eu deslumbrasse esta conquista.

Hoje não poderia esconder o orgulho de poder compartilhar esta alegria com vocês.

A minha família, **Carla, Rodrigo, Gustavo e Fernando**, que na retaguarda conseguiram superar minha ausência sempre com um sorriso no coração.

Fico em debito, mas saibam, que a construção deste caminho esta diretamente ligada a vocês.

Amo muito vocês.

A minha irmã **Helena e meus sobrinhos Raphael, Matheus e Vitória**: agradeço pelo suporte e incentivo sempre.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao **Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha**, por me fazer acreditar na verdadeira carreira acadêmica e muito, além disso, mostrar que em algum lugar de nossas vidas podemos e devemos sedimentar nossos sonhos e com isso almejar, com amizade, carinho e seriedade o respeito que poucos se esqueceram de acreditar.

Sem este alicerce jamais seremos capazes de criar qualquer coisa que nos faça orgulhar de nosso próprio potencial.

.

À **Prof^a.Dr^a. Maria Aparecida Borsatti**, por passar todo seu conhecimento adquirido no transcorrer de sua vida pessoal e acadêmica, não esquecendo, jamais, de mostrar as oportunidades que só são possíveis quando a vontade de vencer supera todos os obstáculos.

**Para conseguir a amizade de uma pessoa digna é preciso desenvolver em nós
mesmos as qualidades que naquela admiramos.**

Sócrates

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Nicolau Tortamano** (*in memorian*) pela oportunidade.

Aos **Professores da Disciplina de Clínica Integrada da FOU SP: Prof. Dr. Waldir Antonio Jorge, Prof. Dr. Mario Sergio Soares, Prof. Dr. Carlos Alberto Adde, Prof. Dr. Flávio Eduardo Guillin Perez, Prof. Dr. José Leonardo Simone, Prof^a. Dr^a. Sibele Sarti Penha, Prof^a. Dr^a. Inês Buscariolo, Prof^a. Dr^a. Isabel Peixoto Tortamano, Prof^a. Dr^a. Carina Domaneschi**, por todos ensinamentos, opiniões e sugestões que foram muito importantes para o meu crescimento profissional.

Ao amigo **Thiago Pallin** por acreditar neste velho companheiro e permitir compartilhar seu entusiasmo em cada etapa conquistada. Obrigado por toda ajuda e amizade.

A amiga **Renata Martins da Silva Prado** que conquistou seu espaço dentro da odontologia e na vida acadêmica, agradeço sua disponibilidade em estar presente e acreditar que eu poderia trazer de alguma forma uma contribuição nesta sua jornada. Obrigado por toda ajuda e amizade.

Ao **Prof. Dr. Gustavo Faibischew Prado** pela inestimável contribuição a este trabalho, agradeço pelo tempo em que depositou e auxiliou para juntos desfrutarmos esta conquista. Obrigado pela sua amizade.

A amiga **Kazue Kanegane** pelo incentivo pela luta e pelas alegrias. Obrigado.

Aos meus colegas de pós-graduação desde meus primeiros dias no departamento:
Anna Carolina R. T. Horliana; Alexandre Woo, Andréia Perrella, Endrigo, Carina G. Costa, Estevam, Irineu Pedron, Leopoldo N. Silva, Marcelo Munhos Romano, Marcelo Siviero, Mayara Brito, Pedro César, Ana Mara Moraes de Souza, Basílio, Camila Bernadesli Milani, Carlos Eduardo Allegretti, Felipe Ferreira Costa, Gisele Ebling Artes, Marco Aurélio Alves Feitosa, Roberta Moura Sampaio,

Valdirene Alves dos Santos, Victor Oliveira Murakami, pelo convívio, amizade e companheirismo.

A amiga **Cíntia Fukuoka** pela amizade e carinho.

À amiga **Vilma A. Vieira**, por sua amizade, acreditar e incentivar em todos os momentos desta caminhada.

À Vera, Cecília, Nina, Márcia e Regina, que só fazem ajudar. Obrigada por tudo.
As funcionárias da comissão de pós-graduação da FOU SP: Cátia, Nair; Donata e Alexandra.

Às bibliotecárias **Telma, Vânia, Lúcia, Suely, Simone e Glauci** pela ajuda nas pesquisas e na finalização da dissertação.

Aos funcionários da Universidade de São Paulo.

Aos **pacientes** que confiaram em mim e me ofereceram sua saúde, expectativa e paciência.

A **CAPES**, pelo fomento à pesquisa.

A todos que estiveram presentes, em algum momento, me ajudando, incentivando e colaborando para a realização deste trabalho.

Tornelli MJ. Uso de hialuronidase 75 UTR/ml concomitante à mepivacaína associada à epinefrina e bloqueio do nervo alveolar inferior: estudo hemodinâmico e eletrocardiográfico [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011.

RESUMO

Dentre os adjuvantes para os anestésicos locais (AL), a enzima hialuronidase tem seu uso consagrado na anestesia oftalmológica como difusor do AL. É utilizada para melhorar a eficácia clínica e prolongar a anestesia como alternativa aos anestésicos locais de longa duração em pacientes com comprometimento sistêmico. Este estudo duplo-cego e controlado avaliou os efeitos cardiovasculares induzidos por 3,6 ml de anestésico local (AL) cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 concomitantemente à hialuronidase 75 UTR/ml ou placebo (veículo), em bloqueio do nervo alveolar inferior para realização de cirurgia de terceiros molares inferiores bilaterais e simétricos, em 20 pacientes. Foi realizada apenas uma cirurgia por consulta, no mesmo horário e operador. Os parâmetros cardiovasculares pressão sistólica (PS), diastólica (PD), média (PM) e frequência cardíaca (FC) foram monitorados através de método oscilométrico e fotopletismográfico, em 10 etapas clínicas. Os registros eletrocardiográficos (ECG) das 12 derivações foram obtidos em 4 etapas: (T₁) basal; (T₂) anestésico local; (T₃), 5 min. do AL; (T₄) após a cirurgia. Foram avaliadas no ECG as seguintes variáveis: frequência cardíaca, duração do intervalo PR, duração do complexo QRS, duração do segmento QT corrigido. A hialuronidase injetada concomitantemente com o anestésico local (AL) não induziu alterações nas PS, PD, PM e FC ($p>0,01$, $n=20$) comparada ao placebo, mas houve alteração ($p>0,01$) na PS e FC na interação tempo x fármacos. Não foram observadas alterações eletrocardiográficas ($n=18$) consideradas de importância clínica como: infradesnívelamento do segmento ST, supradesnívelamento do segmento ST, extrassístoles de complexo QRS largo e extrassístoles de complexo QRS estreito. O uso do anestésico local injetado concomitante à hialuronidase 75 UTR/ml mostrou-se seguro para esta dose e via de administração.

Palavras-chave: Anestésico Local. Mepivacaína. Hialuronogluconaminidase. Hemodinâmica. Eletrocardiografia e Odontologia.

Tornelli MJ. Use of hyaluronidase 75 TRU/ml concomitantly with mepivacaine associated epinephrine and inferior alveolar nerve block: hemodynamic and electrocardiographic study [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011.

ABSTRACT

Among the adjuvants to local anesthetics (LA), the enzyme hyaluronidase has its consecrated in ophthalmic anesthesia as a diffuser (spread) of the LA. It is used to improve the clinical efficacy and prolong anesthesia as an alternative to long lasting local anesthetics in patients with systemic involvement. This double-blind, controlled trial evaluated the cardiovascular effects induced by 3.6 ml of local anesthetic (LA) 2% mepivacaine hydrochloride with epinephrine 1:100,000 concomitantly with hyaluronidase 75 TRU/ml or placebo (vehicle) in blocking inferior alveolar nerve for performing third molar surgery bilateral and symmetrical in 20 patients. Surgery was performed only one by appointment, at the same time and operator. The cardiovascular parameters systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were monitored using the oscillometric method and photoplethysmography in 10 clinical stages. Records electrocardiographic (ECG) of 12 leads were obtained in four steps: (T1) baseline, (T2) local anesthetic, (T3), 5 min AL, (T4) after surgery. ECG were evaluated in the following variables: heart rate, duration of PR segment, duration of the complex QRS, duration of the corrected QT interval. Hyaluronidase injected concomitantly with local anesthetic did not induce changes in the SBP, DBP, MBP, and HR ($p > 0.01$, $n = 20$) compared to placebo, except in the interaction between steps and drugs ($p < 0.01$) for SBP and HR. There were no ECG changes ($n = 18$) considered of clinical importance as ST segment depression, ST segment elevation, extrasystoles wide QRS complex and extrasystoles of narrow QRS complex. The use of local anesthetic injected concomitantly with hyaluronidase 75 TRU/ml was safe at this dose and route of administration.

Keywords: Local Anesthetics. Mepivacaine. Hialuronogluconaminidase. Hemodynamic. Electrocardiographic and Dentistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1-	Esquema da cadeia do ácido hialurônico associado a outras moléculas ..	22
Figura 2.2-	Estrutura do ácido hialurônico.....	23
Figura 2.3-	Tetrassacarídeo formado pela hialuronidase de testículo bovino	24
Figura 4.1-	Frascos codificados com solução de hialuronidase ou água destilada preparadas e envasadas em frascos de 1,0 mL pela Apsen Farmacêutica S/A	54
Figura 4.2-	Seringa carpule com tubete contendo solução A ou B	54
Figura 4.3-	Monitor Scholar® II – NIBP) (Criticare Syst. Inc., USA)	55
Figura 4.4-	Radiografia panorâmica.....	56
Figura 4.5-	Monitoração dos parâmetros cardiovasculares dos pacientes	59
Figura 4.6-	Monitorização e registros eletrocardiográficos dos pacientes (Criticare Syst. Inc., USA)	61
Figura 4.7-	Derivações precordiais	62
Figura 4.8-	Esquema de cores das presilhas do eletrocardiograma	62
Figura 4.9-	Registro eletrocardiográfico (Criticare Syst. Inc., USA)	63
Figura 4.10-	Captura de tela de exame do software Wincardio 5.0 (12 derivações)	63
Figura 5.1-	Média e erro padrão (Pressão Sistólica)	67

Figura 5.2-	Média e erro padrão (Pressão Diastólica)	68
Figura 5.3-	Média e erro padrão (Pressão Média)	69
Figura 5.4-	Média e erro padrão (Frequência Cardíaca)	70
Figura 5.5-	Duração do intervalo PR.....	74
Figura 5.6-	Duração do intervalo QRS	75
Figura 5.7-	Duração do intervalo QTc	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1-	Média aritmética e erro padrão dos dados demográficos	66
Tabela 5.2-	Média aritmética e desvio padrão dos tempos cirúrgicos	66
Tabela 5.3-	Valores de FC intervalos qrs e QTc e duração do complexo QRS (Basal).	71
Tabela 5.4-	Alterações quantitativas no ECG	72
Tabela 5.5-	Duração Do intervalo PR	72
Tabela 5.6-	Duração do complexo QRS	73
Tabela 5.7-	Duração do intervalo QT	73
Tabela 5.8-	Valores de frequência cardíaca nos 4 períodos.....	74

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
p	probabilidade
®	Marca registrada
°	grau
α	alfa
β	beta
'	minuto

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Dental Association
AL	anestésico local
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA I	paciente saudável e normal, de acordo com o índice da ASA
bpm	batimentos por minuto
C _{max}	concentração máxima
Co	company
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
g/mol	massa molar de um elemento químico
h	hora
Hg	mercúrio
IMC	índice de massa corpórea (Kg/m ²)
Inc.	incorporation
Kg	quilograma
L	litro
LA	local anaesthetic
M	mol
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
m ²	metro quadrado
n	tamanho da amostra
nº	número
PAD	pressão arterial sistólica
PAS	pressão arterial diastólica

PM	pressão arterial média
qsp	quantidade suficiente para
R	rectrus ou dextrógiro
s	segundos
S	sinister ou levógiro
S/A	Sociedade Anônima
SCV	sistema cardiovascular
SNC	sistema nervoso central
T _{max}	tempo para atingir C _{max}
T x F	interação entre tempos clínicos e fármacos
UI	unidade internacional
USA	United States of America
UTR	unidade de turbidez reduzida
µg	micrograma (10 ⁻⁶ gramas)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
3 PROPOSIÇÃO	50
4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS	51
5 RESULTADOS.....	66
6 DISCUSSÃO	76
7 CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS.....	85
APÊNDICES	99
ANEXOS	100

1 INTRODUÇÃO

O tratamento odontológico pode raramente provocar reações cardiovasculares, as quais são adaptativas em pacientes saudáveis, mas podem determinar riscos em pacientes com doenças cardiovasculares.

O grau e significância deste risco vêm sendo estudado por diversos autores (Niwa et al., 2000; Finder; Moore, 2002; Brown; Rhodus, 2005; Neves et al., 2007; Cáceres et al., 2008; Elad et al., 2008; Laragnoit et al., 2009; Ezmek et al., 2010; Silvestre et al., 2011) por meio de inúmeros parâmetros e métodos, dentre eles, os que avaliam as possíveis alterações hemodinâmicas (pressão arterial sistólica, diastólica e média, e frequência cardíaca, entre outras) e elétricas (alterações eletrocardiográficas, por exemplo, arritmias), correlacionadas ao emprego de anestésicos locais isoladamente ou em associação aos vasoconstritores.

Entretanto, alguns pacientes com comprometimento sistêmico, por exemplo, cardiopatas, que apresentam contraindicação absoluta aos vasoconstritores simpatomimético ou anestésico local de longa duração (bupivacaína), apresentam limitada opção de solução anestésica segura para realização de procedimentos mais demorados, restando como alternativa a complementação anestésica.

A fim de se evitar este procedimento que pode aumentar o risco de toxicidade, as áreas da pesquisas caminham para o desenvolvimento de novos anestésicos locais que melhoram a eficácia sem prejuízo à segurança ou uso de outros adjuvantes para os anestésicos locais, diferentemente dos vasoconstritores (Wiles; Nathanson, 2010), como aqueles utilizados em sistema de liberação controlada, bicarbonato de sódio, opióides ou a enzima hialuronidase.

Esta última começou a ser amplamente utilizada na década de 50 como adjuvante dos anestésicos locais nas diversas áreas médicas, cirúrgica (Courtiss et al., 1995), também na odontologia, dentre outras. Contudo, foi na anestesia oftalmológica que ela se consagrou como agente difusor de anestésico local através do tecido conjuntivo periocular (Nathan et al., 1996; Soares et al., 2002), a fim de reduzir a latência do bloqueio nervoso (Sarvela; Nikki, 1992), prolongar a duração anestésica (Kallio et al., 2000) e diminuir a pressão intraocular (Soares et al., 2002).

Para uso odontológico, os primeiros estudos do uso da hialuronidase avaliaram a eficácia do uso concomitante (Kirby et al., 1949; Looby; Kirby, 1949; Ridenour et

al., 2001), variando a concentração. Segundo Malamed (2001), a associação desta substância às soluções anestésicas induz a um rápido início do efeito anestésico como também o aumento do índice de sucesso, principalmente do nervo alveolar inferior. Ainda, cita o assunto como de grande interesse na odontologia e que, então, muitas e necessárias investigações clínicas deverão ser realizadas para a demonstração de sua eficácia, segurança e dosagem apropriada antes de ser preconizar seu uso.

Desde então, diversos estudos tem procurado revelar a eficácia da associação da hialuronidase aos anestésicos locais (Sarvella; Nikki, 1992; Nattan et al., 1996; Kallio et al., 2000; Ridenour et al, 2001; Borsatti et al., 2004; Quhill et al., 2004; Ferraz et al., 2006; Tempestini-Horliana et al., 2008), inclusive na variância da concentração da enzima hialuronidase no momento de sua administração (Ferraz et al., 2006; Silva-Prado, 2007; Brito, 2008; Tempestini-Horliana, 2008).

Observando então, que, o uso de hialuronidase em alta concentração concomitante ao anestésico poderia difundir este ultimo não somente para o nervo, mas também para circulação podendo aumentar sua toxicidade. Visando avaliar esta possibilidade, Nathan et al. (1996) verificaram que a hialuronidase 100 UI injetada concomitantemente não alterou a farmacocinética do anestésico local, porém o globo ocular é um leito fechado dificultando sua difusão, diferentemente de outros leitos periféricos, como por exemplo, a região do bloqueio do nervo alveolar inferior que poderia facilitar sua difusão do fármaco induzindo efeitos cardiovasculares.

Assim sendo, a respeito da segurança do uso e mesmo dos seus efeitos indesejáveis em odontologia, alguns autores questionaram o fato de que se a hialuronidase fosse injetada no mesmo momento do anestésico local, ou seja, quando a concentração local do anestésico na proximidade do feixe nervoso e vaso sanguíneo estiver bastante elevado possa revelar a incapacidade do prolongamento do efeito anestésico por dispersão das moléculas e que ainda possa ser absorvido pela corrente sanguínea, devido sua proximidade com os vasos tornando a causa de efeitos indesejáveis dos anestésicos locais, dentre eles, sobre a hemodinâmica (Pressão Arterial e Frequência Cardíaca) e sobre alterações elétricas (eletrocardiográficas) (Borsatti et al., 2004; Silva-Prado, 2007, 2007; Brito, 2008; Tempestini-Horliana, 2008).

Um dos adjuvantes mais utilizados em associação ao anestésico local (AL) é o vasoconstritor adrenalina, indicado em diversas técnicas anestésicas, para contrapor

o efeito vasodilatador inerente à maioria dos agentes AL. Essa interação permite que a base anestésica permaneça no sítio de ação por mais tempo, pois ao diminuir o calibre dos vasos sanguíneos promove lentidão na absorção, o que induz maior duração de ação, melhora na eficácia e redução da toxicidade do AL; além disso, promove hemostasia (Chan et al., 2002). A adrenalina é o mais potente vasoconstritor em associação aos AL, mas também é o que induz efeitos cardiovasculares mais intensos em elevadas concentrações, como aumento da pressão arterial sistólica, taquicardia e queda da pressão diastólica (Naftalin; Yagiela, 2002). Esses efeitos sistêmicos também são comuns aos outros vasoconstritores adrenérgicos noradrenalina, levonordefrina e felinefrina, porém em menor intensidade (Bruno et al., 1987; Chan et al., 2002; Malamed, 2005; Naftalin; Yagiela, 2002). Já o vasoconstritor não-adrenérgico felipressina possui reduzidos efeitos sistêmicos, atividade vasoconstritora menos intensa e não está disponível em todos os países (Malamed, 2005).

Nos pacientes cardiopatas ou hipertensos que fazem uso de medicações que contra-indique o uso de anestésico com vasoconstritores adrenérgicos devido ao risco de interação medicamentosa ou quando não há disponibilidade de anestésico local com felipressina, as opções de uso são os anestésicos locais de ação intermediária sem vasoconstritor. Contudo, sua duração de ação é insuficiente para a realização de procedimentos de duração prolongada, sem que haja dor. Também está contra-indicado nesses pacientes o anestésico local de ação prolongada bupivacaína, devido à sua maior cardiotoxicidade (Borsatti; Takaoka; 2007).

Dos adjuvantes alternativos aos vasoconstritores que propiciam benefício na prática da anestesia regional utilizado para melhorar a eficácia clínica, tem-se a hialuronidase, uma enzima usada como agente difusor. É muito utilizada em oftalmologia, injetada concomitantemente ao anestésico local.

Essas vantagens foram contestadas por Ridenour et al. (2001) para uso em odontologia, por não melhorar o índice de sucesso da anestesia e induzir dor e trismo no pós-operatório. Provavelmente estes efeitos foram devido à hialuronidase ter facilitado a difusão do anestésico local, que estava em alta concentração nesse momento, para os tecidos adjacentes.

Entretanto, no estudo laboratorial de Borsatti et al. (2004) e clínico de Tempestini-Horliana (2008) foi testada a hipótese de que a hialuronidase injetada antes do término do efeito anestésico local prolonga a duração de ação. Dado o

significativo aumento da duração do bloqueio sensitivo observado nesses estudos, vislumbra-se a possibilidade de uma futura utilização da hialuronidase ser injetada antes do término da anestesia local em pacientes cardiopatas, com a finalidade de prolongar a duração de ação e reduzir a necessidade de complementação anestésica.

Essa combinação poder ser usada em procedimentos de longa duração como cirurgias para a retirada de terceiros molares, cirurgias para colocação de implantes e alguns procedimentos endodônticos.

No entanto, há a possibilidade neste protocolo da hialuronidase facilitar a difusão do anestésico local não somente para o feixe nervoso, mas também para a circulação sanguínea e induzir efeitos cardiovasculares, muito embora quando injetada antes do final do efeito anestésico, a quantidade de anestésico local próximo ao nervo provavelmente já esteja reduzida, diminuindo o risco de efeitos adversos. Antes de testar este protocolo em pacientes sistemicamente comprometidos, primeiramente, viu - se por bem experimentá-lo em pacientes saudáveis.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre as características da enzima hialuronidase, do ácido hialurônico (hialuronan), dos anestésicos locais e dos vasoconstritores e seus efeitos locais e sistêmicos (principalmente no cardiovascular hemodinâmica e eletrocardiográfica), além do uso terapêutico da hialuronidase como adjuvante dos anestésicos locais em diversas áreas médicas e em pesquisa odontológica.

2.1 Ação da hialuronidase

A hialuronidase foi descoberta por Reynals em 1928 (Fischer-Szafarz, 1984), mas foram Meyer et al. (1953) que constataram sua atuação como fator difusivo de moléculas ao facilitar o transporte através da matriz extracelular. Mais tarde, esse “fator de difusão” recebeu o nome de hialuronidase (Malmgren, 1953; Gonçalves, 2007). Embora o termo hialuronidase seja o mais utilizado é ao mesmo tempo considerado impróprio. Também é conhecida pelo nome hialuronoglicosaminidase (Stern; Jedrzejewski, 2006).

Essa enzima é uma endo- β -N-acetil-D-hexosaminidase que hidroliza o ácido hialurônico (hialuronan) na ligação β 1,4 entre o N-acetil-glucosamina e o ácido glucurônico, reversivelmente. Realiza simultaneamente atividade hidrolítica e transglicosilação (Takagaki et al., 1994). Hidroliza também o sulfato de condroitina na ligação β 1-4 entre a N-acetil-galactosamina e o ácido glucurônico no interstício extracelular, mas com eficiência reduzida (Kakizaki et al., 2010). (Figura 2.1)

O ácido hialurônico ou hialuronan é essencial para manter a integridade da matriz extracelular, composto de polissacarídeo de alta massa molar (aproximadamente 10.000 g/mol), formado por unidades repetidas dos dissacarídeos, ácido glucurônico e N-acetil-glucosamina, unidas por ligação glicosídica β -1,4, intercaladas por β 1,3, alternadamente. Alterações em sua estrutura e concentração podem afetar numerosas funções celulares como fagocitose,

proliferação e diferenciação (Fiszer-Szafarz, 1984; Hynes; Walton, 2000; Gonçalves, 2007).

Figura 2.1 - Esquema da cadeia do ácido hialurônico associada à outras moléculas, conforme encontrada na pele (adaptada de Matthews; van Holde, 1999)

O ácido hialurônico é encontrado principalmente nos tecidos do corpo e nos fluidos dos organismos superiores, como no cordão umbilical, nas cartilagens, no cérebro e nos músculos, sendo o maior componente da matriz extracelular. Aproximadamente 50% do ácido hialurônico nos seres humanos se encontra na camada abaixo da pele (Hynes; Walton, 2000; Nusgens, 2010). Os fibroblastos que são células do tecido conjuntivo sintetizam as proteínas colágeno e elastina, além dos glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas, que formam um gel hidrófilo sem fluído na qual estão imersos todos os outros componentes da matriz extracelular, permitindo a circulação de nutrientes, hormônios e outros mensageiros químicos. (Junqueira; Carneiro, 2000).

A maioria das famílias da hialuronidase clivam o ácido hialurônico na ligação β 1,4, e ainda não foi encontrada explicação porque a ligação β 1,3 (intra dissacarídeo) é resistente a quebra (Stern; Jedrzejewski, 2006). Após a clivagem, ocorre a formação de inúmeros oligossacarídeos, e o tecido começa a ser restabelecido em períodos de 2 a 4 dias (Farr et al., 1997). (Figura 2.2)

A hialuronidase pode ser encontrada em diversos órgãos e tecidos, como por exemplo, nos testículos, espermatozoides, coração de mamíferos, olhos, pele, fígado, rins, órgãos reprodutivos femininos, entre outros (Farr et al., 1997; Csóka et al., 2001; Salmen, 2003).

Terapeuticamente, utiliza-se a hialuronidase testicular bovina (hialuronato-4-glicanohidrolase), que após a quebra do hialuronan forma tetrassacarídeos (Crawford; Kerr, 1994; Menzel; Farr, 1998). Devido sua ação, a alta viscosidade e habilidade lubrificante do ácido hialurônico ficam reduzidas temporariamente, o que aumenta a difusão das substâncias injetadas pelos tecidos (Watson, 1993; Farr et al., 1997; Stern, 2001; Salmen, 2003). Outros tipos de hialuronidase (ex. sanguínea, bacteriana, etc.) são encontrados na natureza e diferem quanto ao tamanho, pH ótimo de atividade, mecanismo catalítico, variando de acordo com a espécie e a origem desta enzima, formando moléculas diferentes dos tetrassacarídeos, como observado com a hialuronidase bacteriana que forma dissacarídeos (Csóka *et al.*, 2001). (Figura 2.3)

Figura 2.2 - Estrutura do ácido hialurônico. O retângulo mostra a subunidade (dissacarídeo) que se repete formando uma longa cadeia polissacarídea (Modificado de: Hynes e Walton, 2000)

Figura 2.3 - Tetrassacarídeo formado pela hialuronidase de testículo bovino.
(Modificado de Jiang et al., 2011)

Como a hialuronidase do próprio organismo também se encontra no sangue circulante, torna-se complexa a determinação das características farmacocinéticas da hialuronidase exógena, especialmente quando aplicada por via intravenosa, além do fato de que os humanos possuem diferentes tipos de inibidores dessa enzima. Quando injetado pela via subcutânea, sofre inativação parcial através desses inibidores locais antes de ser absorvida pela circulação sanguínea (Farr et al., 1997).

A atividade da maioria das hialuronidase é modulada por vários ativadores (adrenalina, histamina, fosfatases ácidas formadas na próstata, baço, rim, eritrócitos e plaquetas) e inibidores (antihistamínicos, salicilatos, heparina, dicumarina, vitamina C, flavonóides, EDTA e íons de Fe^{++} , Fe^{+++} , Mg^{++} , Mn^{++} , Ca^{+}) (Menzel; Farr, 1998). Já atividade da hialuronidase testicular não é inibida na presença de íons Fe^{++} , Fe^{+++} ou heparina e apresenta inibição na presença dos íons Mn^{++} , Mg^{++} e Ca^{++} em concentrações de 0,1M, também é inibida na presença de EDTA (Zaneveld *et al.*, 1973).

A hialuronidase não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, em contraste com a collagenase (Menzel, Farr, 1998).

A depuração é muito rápida quando administrada por esta via, é aproximadamente de 2,4 a 4,1 minutos quando está na concentração de 500 UI/kg de peso corporal. A eliminação total da hialuronidase ocorre aproximadamente em 4 horas: iniciada por uma rápida queda da atividade sérica, passando do meio intravascular para o extravascular (cerca de uma a duas horas), seguida de sua desativação e eliminação pelo fígado, rins, trato gastrointestinal e demais partes do corpo (de duas a três horas). Quando alcança a circulação sanguínea, a distribuição desta enzima ocorre principalmente para fígado, rins, trato gastrointestinal (Farr et

al., 1997). Apresenta meia-vida sérica de aproximadamente 2 minutos (Menzel, Farr, 1998).

2.2 Uso terapêutico da hialuronidase em anestesiologia médica

A hialuronidase é amplamente utilizada nas diversas áreas médicas (Lewis-Smith, 1986), mas como adjuvante dos anestésicos locais, está consagrada em anestesiologia oftalmológica, principalmente em bloqueios peribulbares (Nicoll et al., 1986; Barr et al., 1995; Gao; Budd, 1996; Kallio et al., 2000; Hamada et al., 2005; Soares et al., 2002), retrobulbares (Sarvela; Nikki, 1992; Kallio et al., 2000) e sub-Tenon (Schulenburg et al., 2007). Tem a finalidade, nesta área médica, de aumentar a difusão do anestésico local pelo tecido conjuntivo periocular (Watson, 1993; Crawford; Kerr, 1994; Nathan et al., 1996; Dempsey et al., 1997; Mantovani et al., 2001; Soares et al., 2002), potencializar os efeitos anestésicos (Bryant et al., 2011), reduzir a latência do bloqueio nervoso (Nicoll et al., 1986; Sarvela; Nikki, 1992), diminuir a pressão intra-ocular (Soares et al., 2002), ainda protege contra a injúria muscular provocada por anestésico local de longa duração (Hamada et al., 2005; Bryant et al., 2011).

O uso de hialuronidase 7,5 UI/ ml injetada concomitantemente a etidocaína 1,5% em cirurgia de catarata em 70 pacientes trouxe benefícios na diminuição do volume de anestésico necessário e na melhora da qualidade do bloqueio quando comparada ao anestésico sem a enzima. Ainda neste estudo, em outros 80 pacientes comparou a hialuronidase em concentrações diferentes, 7,5 e 15 UI/ml, e observaram a mesma qualidade anestésica, ou seja, o dobro da concentração desta enzima não mostrou vantagem na qualidade do bloqueio (Sarvela; Nikki, 1992).

Em estudo duplo-cego em 91 pacientes, Morsman e Holden (1992) utilizaram para cirurgia intra-ocular a mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,5% em um grupo de pacientes, em outro, essa mistura com hialuronidase 50 UI/ml e epinefrina (1:200.000) juntas, e em um terceiro grupo, a mistura apenas com a hialuronidase, e no quarto, apenas com epinefrina. Os grupos foram comparados em relação à eficácia anestésica. Observaram que o efeito foi benéfico quando associada à hialuronidase, assim como no grupo mistura de anestésicos com epinefrina.

Utilizando concentrações ainda menores de hialuronidase (3,75 ou 7,5 UTR/ml) associada à mistura de 1:1 de bupivacaína 0,75% e lidocaína 2%, em um estudo prospectivo e duplo cego em três grupos com total de 714 pacientes para cirurgias oculares realizando bloqueios retrobulbar ou peribulbar, observaram menor latência, resultado melhor do que o controle (sem a enzima), mas similar entre os grupos com a enzima, quanto ao índice de sucesso, maior índice de acnesia e redução da necessidade de anestesia suplementar. Concluíram ainda, que a variação de concentração da hialuronidase não influenciou os resultados, sugerindo a utilização da menor concentração (Kallio et al., 2000).

Quando avaliada a eficiência de outras duas concentrações (50 e 300 UI/ ml) em 200 pacientes para cirurgia eletiva intraocular, com a finalidade de verificar a falta de motilidade, os indivíduos foram alocados em três grupos: controle (n=50), sem hialuronidase, com 5 ml de mistura 1:1 de bupivacaína 0,5% e lidocaína 2%; nos dois outros grupos (n=75 cada) além do anestésico local, apresentam a enzima à 50 ou 300 UI/ ml, com mesmo volume anestésico. Ambos grupos com a enzima apresentaram significativa melhora na qualidade do bloqueio comparada ao controle sem a enzima, mas nenhuma diferença foi observada entre os grupos com hialuronidase. Nenhum grupo apresentou toxicidade. Apenas na concentração de 300 UI/ml houve diminuição da latência de ação anestésica. Devido a esses benefícios, além de fácil administração, baixos níveis de toxicidade e efeitos adversos, aos autores indicaram o uso da hialuronidase em uma concentração de 300 UTR/ ml (Dempsey et al., 1997).

A hialuronidase 50 UI/ml associada à ropivacaína 1% melhorou o bloqueio peribulbar para cirurgias de catarata (Serzedo et al., 2001), comparada ao controle sem a enzima, por reduzir a pressão intraocular e melhorar a qualidade do bloqueio avaliada pelo índice de motilidade do globo ocular. Concluíram que a melhor dispersão do anestésico local pela ação da enzima no compartimento periocular contribui para a diminuição da pressão intraocular, como também facilitou o bloqueio de condução nervoso.

Quando a hialuronidase 100 UI/ml foi utilizada concomitantemente à bupivacaína 0,5% em bloqueio peribulbar para cirurgia de catarata em idosos, apresentou vantagem significativa comparada aos grupos de bupivacaína e lidocaína associadas à hialuronidase 25 UI/ml, bupivacaína isolada e ainda lidocaína com epinefrina, quanto à latência e profundidade da anestesia, presença de acnesia,

necessidade de suplementação anestésica, em estudo duplo-cego realizado por Van der Berg e Montoya-Pelaez (2001).

A fim de alcançar um mínimo de volume anestésico local necessário para a realização de bloqueio sub-Tenon em cirurgia ocular, lidocaína 2% associada à hialuronidase 15 UI/ml foi comparada ao controle, à lidocaína 2% isolada ($n=31$, cada grupo). Foi observado por Schulenburg et al. (2007) que o grupo tratado comparado ao grupo controle necessitou de menor quantidade de solução para obter a qualidade anestésica favorável.

Diferentemente dos estudos anteriores, Crawford e Kerr (1994) não observaram vantagem ao utilizar hialuronidase 50 UI/ml concomitantemente à mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,75% (2:1) em bloqueio peribulbar para cirurgia intraocular, quanto à latência de ação, sucesso anestésico e na necessidade de anestesia complementar comparado ao controle sem a enzima.

A influência da hialuronidase na farmacocinética dos anestésicos locais foi mais extensamente estudada nos estudos de Barr et al. (1995), Gao e Budd (1996) e Nathan et al. (1996) também na área oftalmológica.

Pesquisando a variabilidade no pico de concentração plasmática (C_{max}) dos anestésicos locais após o bloqueio retrobulbar, utilizando a mistura de lidocaína e bupivacaína, com ou sem vasoconstritor epinefrina, comparada às mesmas associadas à hialuronidase 75 UTR/ml, verificaram que nos grupos com vasoconstritor a C_{max} de ambos anestésicos foi reduzida e que a hialuronidase não induziu alterações nesse parâmetro, sugerindo que não ocorreu maior absorção do anestésico na corrente sanguínea decorrente da ação enzimática (Barr et al., 1995).

Além da C_{max} , Gao e Budd (1996) avaliaram também o tempo de demora para ocorrer esse pico, ou seja, o T_{max} em relação aos anestésicos locais presentes na mistura (5ml) lidocaína 2% e (5ml) bupivacaína 0,75% com a hialuronidase a 150 UI/ml, após bloqueio peribulbar em 25 pacientes idosos. Tanto a C_{max} quanto o T_{max} não sofreram alteração na presença de hialuronidase. Apenas os pacientes ($n=4$) que receberam a complementação anestésica (total de 10 ml de cada anestésico) apresentaram a C_{max} próxima da tóxica, de 5 µg/mL (para a lidocaína) e 1,6 µg/mL (para a bupivacaína). O T_{max} foi reduzido de 20 para 10 minutos com a enzima, indicando que esta acelera a chegada do anestésico à circulação.

No mesmo ano, Nathan et al. (1996) compararam a associação de hialuronidase 100 UTR/ml à mistura de lidocaína 2% e bupivacaína 0,5%, e

encontraram valores de latência de ação anestésica menores ($p > 0,05$) que o grupo controle sem a enzima, de 5,2 para 7,2 min, respectivamente. Quantificou ainda o anestésico local em amostras de sangue venoso coletadas em 16 tempos nos dois grupos.

A absorção dos anestésicos locais também foi acelerada com o uso da hialuronidase, uma vez que o T_{max} para a lidocaína e bupivacaína ocorreu em 50% do tempo com a enzima comparado ao controle (17,1 *versus* 32,7 min, para lidocaína e de 16,8 *versus* 26,5 min para bupivacaína, respectivamente). A hialuronidase provocou apenas um aumento não significativo da concentração plasmática máxima (C_{max}) dos anestésicos locais, comparado ao controle (1,31 *versus* 0,98 mg/L para lidocaína e de 0,32 *versus* 0,27 mg/L para a bupivacaína, respectivamente). Ainda, a área sobre a curva (AUC) foi de 244,7 *versus* 185 mg/L.h para lidocaína e para a bupivacaína, de 56,8 *versus* 47,2 mg/L.h, respectivamente

Em relação à meia vida plasmática, não houve diferença significativa entre os grupos com hialuronidase e controle, tanto para a lidocaína (6,0 *versus* 10 min), quanto para a bupivacaína (4,4 *versus* 7,9 min). Esses autores concluíram que a hialuronidase aumenta a difusão do anestésico local injetado no leito periocular para a corrente sanguínea, ao aumentar a velocidade de absorção, porém não altera a concentração plasmática máxima significativamente dos anestésicos, e que está ainda é menor que a reportada nas doses tóxicas.

Os três estudos anteriores que observaram ligeira alteração farmacocinética dos anestésicos locais após a administração da enzima são relacionados ao globo ocular, o qual apresenta características anatômicas peculiares, como um espaço ósseo limitante que restringe a difusão do anestésico (Sarvella; Nikki, 1992; Nicoll et al., 1986).

Diferentemente do globo ocular, se a enzima for injetada em leitos periféricos menos restritivos anatomicamente, questiona-se se a mesma favoreceria a difusão da solução para tecidos adjacentes e vasos sanguíneos, alterando a eficácia anestésica ou facilitando o surgimento de efeitos sistêmicos decorrentes do anestésico ou do vasoconstritor.

Como exemplo de estudo utilizando a hialuronidase em leito diferente do globo ocular na área médica, tem-se o estudo de Courtiss et al., (1995) que utilizaram a hialuronidase associado ao anestésico local no antebraço de voluntários.

Tinham como objetivo avaliar o efeito de dois adjuvantes dos anestésicos, a hialuronidase e a epinefrina. Injetaram no antebraço de voluntários lidocaína associada à enzima hialuronidase ou a epinefrina (ambas variando as concentrações), ou ainda as três juntas, comparadas à lidocaína isolada (controle). Avaliaram a latência de ação anestésica, duração de ação, profundidade anestésica e tamanho da área anestesiada.

Com a enzima, a difusão foi mais rápida, pois levou 0,04 h para atingir a área anestesiada comparada à epinefrina com tempo de 0,28 h, ou seja, a epinefrina atrasa o espalhamento do anestésico. Embora tenha ocorrido atraso para atingir a área anestesiada, esta foi maior com a epinefrina comparada à hialuronidase, de 626 versus 221 mm² (áreas apenas com anestesia profunda), ambas acima da obtida no controle. Observaram que hialuronidase difundiu o anestésico sem ter melhorado a profundidade anestésica (diluiu a solução).

Quando utilizados os aditivos em conjunto ao anestésico, a latência para atingir a área máxima foi 0,22 h, menor do que com a epinefrina. Isto sugere que a hialuronidase acelerou o espalhamento mesmo com a epinefrina. Quanto a área anestesiada após terem sido injetados juntos ao anestésico, houve somação dos efeitos, pois além de aumentar a área para 848 mm², prolongou a duração anestésica. Isto sugere, segundo os autores, que os dois agentes agem de modo independente um do outro, em relação à área da anestesia.

2.3 Uso em pesquisa com hialuronidase em anestesia local em odontologia

Em odontologia, até o momento, existem poucos estudos que investigaram os efeitos da hialuronidase na eficácia anestésica local, e menos ainda em relação aos efeitos sistêmicos induzidos por essa interação.

Numa investigação de eficácia clínica anestésica, a enzima hialuronidase 150 UTR/ml foi injetada concomitantemente ao anestésico local lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 para se obter o bloqueio do nervo alveolar inferior em 30 pacientes, comparada ao grupo sem a enzima. Nenhuma vantagem foi observada quanto a ocorrência de falha do bloqueio nervoso, latência de início de ação ou duração da anestesia, avaliadas por estímulo elétrico na polpa em molar inferior.

Nos primeiros três dias de pós-operatório de cirurgia de exodontia de terceiro molar, a dor e trismo foram considerados maiores com a hialuronidase. A dor foi analisada subjetivamente por escala analógica visual de dor (sem dor até pior dor), enquanto que a ocorrência de trismo foi analisada através de questionamento ao paciente sobre dificuldade de abertura bucal (sem mensurar a abertura). Devido a esses efeitos adversos, os autores contraindicaram o uso da enzima associada aos anestésicos locais em odontologia (Ridenour et al., 2001).

Já, no estudo de Tempestini-Horliana et al. (2008) foi alterado o momento de injeção da enzima hialuronidase. Esta foi injetada a 75 UTR/ ml antes do término do bloqueio do nervo alveolar inferior para realização de cirurgia de terceiros molares inferiores, aproximadamente aos 40 minutos do início da anestesia pulpar, com mepivacaína 2% associada a epinefrina. O grupo controle recebeu o anestésico local com placebo (veículo da enzima). Houve aumento da duração da ação em tecido pulpar (estímulo elétrico aplicado ao pré-molar adjacente a extração) e na gengiva (avaliada por teste mecânico (picada) com a hialuronidase. Concluíram que a melhora na eficácia clínica pela hialuronidase possivelmente foi devido à maior difusão do anestésico para o feixe nervoso.

Para Ferraz et al. (2006), também injetaram a hialuronidase 75 UTR/ ml antes do final da anestesia, e avaliaram os efeitos cardiovasculares decorrentes da possível difusão de anestésico local também para a circulação sanguínea. Nenhuma alteração hemodinâmica significativa foi observada ao longo do procedimento cirúrgico de exodontia de terceiro molar inferior.

Com a finalidade de estudar os efeitos adversos no período pós-operatório imediato, após a anestesia local injetada concomitantemente a hialuronidase 75 UTR/ml, Brito (2009), do mesmo grupo de pesquisadores, realizou 40 cirurgias de terceiro molar semi-incluso em 20 pacientes, bilateralmente. Observou que, provavelmente devido à concentração da enzima, não houve aumento significativo de dor e trismo.

2.4 Anestésico local e vasoconstritor

Os anestésicos locais bloqueiam reversivelmente a condução nervosa por reduzir o influxo de íons de sódio, diminuindo a velocidade de despolarização da fibra nervosa, inibindo a excitação das fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas. As bases anestésicas frequentemente utilizadas em odontologia são do grupo amida: lidocaína, prilocaína, mepivacaína, articaína, e a bupivacaína (Silvestre et al., 2011). Em muitos casos, tem sua difusão através da membrana nervosa dentro do axoplasma, onde irão entrar no canal para sódio impedindo sua ativação ou abertura (Becker; Reed, 2006).

Dentre as opções de anestésicos locais citadas e de ação intermediária do tipo amida disponível, a mepivacaína em relação à lidocaína, que é considerada o padrão de comparação, apresenta início de ação semelhante, aproximadamente (1,5 a 2 min), assim como sua potencia (ambas com o valor 2, se for dado valor 1 à procaína do grupo éster) (Catterall, Mackie, 1996; Ganzberg, Kramer, 2010).

A mepivacaína foi sintetizada em 1957 e introduzida no mercado em 1961 (Malamed, 2005). Apresenta menor propriedade vasodilatadora, proporcionando a melhor opção disponível de anestésico local sem vasoconstritor (mepivacaína 3%) com duração de cerca de 20 a 40 minutos de anestesia pulpar e 2 a 3 horas de anestesia dos tecidos moles (Malamed, 2005; Silva-Prado, 2007; Forloine et al., 2010; Moore; Hersh, 2010), quando se executa procedimentos de curta duração ou, quando há contra-indicação de vasoconstritores. Para procedimentos que necessitam, porém, de duração de ação intermediária, há necessidade de associação com vasoconstritor, a fim de proporcionar um tempo de trabalho adequado, sem o retorno da sensibilidade dolorosa (cerca de 60 minutos – pulpar e de 3 a 5 horas em tecidos moles) (Prado et al., 2000; Malamed, 2001).

Sua dose máxima indicada, é de 4,4 mg/Kg de peso, somando um total de 300 mg para um paciente adulto pesando 70 Kg, isto representa no máximo de 5,6 de tubetes sem vaso e 8,3 com vasoconstritor de tubetes com 1,8 ml de cloridrato de mepivacaína (Meechan, 1998).

O motivo pela qual a mepivacaína (racêmica) apresenta reatividade vascular de contração, mesmo sem estar associada a um vasoconstritor é devido a ação predominante do *levo*-isômero (*levomepivacaína*), que se sobrepõe sobre a

vasodilatação do dextro-isômero, mais potente em estimular o relaxamento e também mais tóxico (Aberg, 1972).

Um fator importante nos anestésicos locais é a constante de dissociação (pKa), que está diretamente relacionada com o pH ideal da droga e do meio interno. A mepivacaína possui um pKa baixo em relação aos demais anestésicos locais, portanto, tem uma disponibilidade maior da forma não ionizada (base livre) do anestésico em meio ácido, por exemplo, tecido inflamado, trazendo maior efetividade em presença de infecção (Anderson; Reagan, 1993; Yagiela, 1999; Malamed, 2005).

É praticamente inexistente a ocorrência de reações adversas ou alérgicas associadas à mepivacaína (Malamed, 2005). Os sinais e sintomas de superdosagem geralmente seguem o padrão de estimulação do sistema nervoso central seguido de depressão, redução do nível de consciência e eventualmente coma (Dillane; Finucane, 2010).

O sistema cardiovascular é alvo de intensas ações desencadeadas pelos anestésicos locais, em altas doses, que chegam a surpreender pela rapidez com que se instalam dada a vulnerabilidade do mesmo a este fármaco. É tradicionalmente conhecida a ação depressora dos anestésicos locais sobre o coração e vasos sanguíneos (Brown, Rhodus, 2005; Niwa et al., 2000). Quando acima da dose permitida por sessão, pode ocorrer acentuada hipotensão causada pela diminuição da contratilidade miocárdica, redução do débito cardíaco e da resistência periférica (Perez, 2000; Malamed, 2005; Berthold, 2007; Liao et al., 2008).

Com o conhecimento de que a presença da dor poderia desencadear a liberação de catecolaminas endógenas e oferecer um aumento nas alterações hemodinâmicas, tais como, aumento na pressão arterial e frequência cardíaca e possivelmente produzir arritmias, torna-se necessária a associação de um vasoconstritor ao anestésico local, que além de proporcionar qualidade do bloqueio nervoso e maior duração do controle da dor, diminui a absorção e o potencial de toxicidade dos anestésicos locais, e devido à menor dose necessária torna-se mais seguro (Silvestre et al., 2011; Viana et al., 2005; Meral et al., 2005). Além disso, mantém certo grau de isquemia que facilita ação hemostática (Meral et al., 2005; Silvestre et al., 2011).

A presença de epinefrina e de outros vasoconstritores nas soluções de anestésico local são benéficos no que se relaciona à diminuição do fluxo sanguíneo,

qualidade e duração do bloqueio nervoso decorrente da permanência do anestésico na região por um período maior retardando sua absorção sistêmica (Naftalin; Yagiela, 2002; Brown; Rhodus, 2005; Becker; Reed, 2006; Wiles; Nathanson, 2010; Kammerer et al., 2011; Silvestre et al., 2011).

A adição de vasoconstritor epinefrina diminui o pico de concentração plasmática (Cmax) do anestésico local, além de atrasar a ocorrência desse pico (aumenta o Tmax) e diminuir a biodisponibilidade do anestésico, ou seja, reduz a toxicidade do anestésico local (Dhir et al., 2007; Dillane, Finucane, 2010).

Nas doses recomendadas por sessão, os vasoconstritores apresentam comprovada segurança em pacientes saudáveis, entretanto, ainda encontramos contestações relacionadas aos seus efeitos deletérios principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares, como hipertensos, coronariopatas e portadores de insuficiência cardíaca e arritmias (Wynn, 2000; Malamed, 2005; Brown; Rhodus, 2005). Estes pacientes não raramente utilizam diversos fármacos que podem apresentar interação medicamentosa potencialmente perigosa com o vasoconstritor adrenérgico (Jowett; Cabot, 2000; Brown; Rhodus, 2005).

As catecolaminas são os vasoconstritores adrenérgicos mais utilizados na odontologia em associação aos anestésicos locais e como exemplo temos a epinefrina (adrenalina), a norepinefrina (noradrenalina) e a levonordefrina. Encontramos ainda o adrenérgico não catecolamínico, fenilefrina. Outro vasoconstritor utilizado é a felipressina, não adrenérgico, que é um análogo sintético do hormônio antidiurético (vasopressina) e que não exerce agonismo em receptores adrenérgicos, além de que clinicamente, seu efeito hemostático é fraco (Jastak; Yagiela, 1983; Malamed, 2005; Naftalin; Yagiela, 2002). Apresenta o agravante de provocar redução do fluxo coronariano, quando utilizado na dose acima de 0,06 UI, intravascularmente (Ágata et al., 1999; Miyachi et al., 2003), embora não tenha alterado a pressão arterial e frequência cardíaca nessa dose (Oliveira et al., 1986), também demonstrado em cães. Segundo Borsatti e Takaoka (2007), sugerem que estudos devem ser direcionados para verificar se esta droga pode oferecer risco para determinadas cardiopatias, mesmo extravascularmente.

Dentre as aminas simpatomiméticas, a epinefrina é possivelmente a mais utilizada, em odontologia e quando associada aos anestésicos locais são quimicamente idênticas ou muito semelhantes aos mediadores do sistema nervoso simpático (epinefrina e norepinefrina), assemelhando assim suas respostas

adrenérgicas quanto à estimulação (Malamed, 2005; Naftalin, Yagiela, 2002; Becker; Reed, 2006).

A epinefrina atua nos receptores α e β , com predomínio de seus efeitos β . Devido à maior afinidade dos receptores β a ela (ligam-se por mais tempo), para concentrações baixas (menor que 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, como as fisiológicas) ocorre ativação dos receptores β_1 e β_2 , sem qualquer resposta de α , ainda.

Pela ação em β_2 , produz diminuição da resistência vascular, induzindo a vasodilatação da musculatura esquelética e em outros leitos cardíacos diretos, trazendo como consequência a queda da pressão diastólica, além da broncodilatação.

A ação em β_1 provoca aumento no influxo de cálcio nas células cardíacas, tendo consequências tanto elétricas como mecânicas à medida que a concentração se eleva. Aumenta a contratilidade intrínseca (inotropismo positivo), ou seja, a sístole (aumenta a pressão sistólica). Aumenta também a atividade marcapasso (cronotropismo positivo). Ocorre ainda propagação da excitação através dos tecidos de condução (dromotropismo positivo). A automaticidade do miocárdio quiescente pode ser estimulada pelo aumento da irritabilidade das células latentes podendo levar a arritmias. Esse receptor adrenérgico estimulado também aumenta o consumo de oxigênio, diminuindo a eficiência cardíaca, além de afetar o fornecimento de oxigênio pelas artérias coronárias (Hoffman, 1994; Anderson; Reagan, 1993; Hargreaves; Neidle, 2000; Perez, 2000; Brown; Rhodus, 2005; American Dental Association, 2006).

Com a queda da pressão diastólica e aumento da sistólica, praticamente a pressão arterial média não se altera, não ocorre bradicardia reflexa (oposição a ação em receptor β_1), em baixos níveis de concentração.

Para concentrações acima de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, atinge ação em receptor α , ocorrendo vasoconstrição no leito vascular (receptor α_1), com aumento da resistência periférica.

Em doses de moderada a elevada, estimula tanto receptores α como β , porém a resposta pressora do receptor α , inicialmente mascara a resposta de β (efeito bifásico da epinefrina) (Malamed, 1997; Perez, 2000; Brown; Rhodus, 2005).

A pressão arterial (sistólica e diastólica) torna-se elevada quando a epinefrina é injetada rapidamente pela via endovenosa (*bolus* de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), assemelhando-se a ação da norepinefrina, que é um neurotransmissor do sistema nervoso simpático,

produzindo aumento da resistência vascular em resposta aos receptores α e bradicardia (devido à resposta compensatória do reflexo vagal). Com a queda da concentração de epinefrina para níveis fisiológicos, predomina ativação do receptor β , ocorrendo queda de pressão diastólica (vasodilatação pela ação no receptor β_2) e os efeitos cardíacos não são encobertos (aumento da frequência cardíaca pelo receptor β_1) (Hoffman, 1994; Hoffman; Lfkowitz, 1997; Hargreaves; Neidle, 2000; Perez, 2000; Liao et al., 2008).

A dose total de epinefrina deve se limitar a 1,5 μg por kg/peso, sem exceder a 0,1 mg, em pacientes com história de doenças cardiovasculares não limitantes das atividades diárias (ASA II). Já para pacientes com disfunções cardiovasculares limitantes das atividades diárias (ASA III ou IV), a dose total de epinefrina deve ser restrita a 0,75 μg por kg/peso, sem exceder a 0,04 mg, ou seja, 40 μg , que corresponde à 2 tubetes de anestésico com epinefrina à 1:100.000 (18 μg de epinefrina cada) (Milan, Giovannitti, 1985; Malamed, 2005; Borsatti; Takaoka, 2007), desde que não haja risco interação medicamentosa ou contra-indicação absoluta do uso de vasoconstritor adrenérgico.

É considerada contra-indicação relativa ao uso de vasoconstritores adrenérgicos epinefrina, norepinefrina e levonordefrina e fenilefrina, associados aos anestésicos locais, em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos, fármaco β - bloqueadores não seletivos, bloqueadores α – adrenérgicos de ação periférica, quinazolininas, digitálicos e drogas diuréticas tiazínicas devido ao grande potencial de interação medicamentosa, podendo frequentemente ocorrer alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca e arritmias cardíacas (Perusse et al., 1992; Meechan et al., 1994; Brown; Rhodus, 2005; Becker; Reed, 2006; Borsatti; Takaoka, 2007; Moore; Hersh, 2010).

Como contra-indicação absoluta o uso de vasoconstritor adrenérgico pode se citar em relação aos pacientes cardiopatas que apresentem: (1) angina instável, (2) infarto do miocárdio recente (até 6 meses), (3) cirurgia recente de artéria coronária (últimos 6 meses), (4) arritmias refratárias, (5) hipertensão severa não tratada ou não-controlada, (6) insuficiência cardíaca congestiva não tratada ou não controlada. Também é absolutamente contra-indicada no hipertireoidismo não controlado, diabetes melito não controlado, feocromocitoma e na hipersensibilidade ao sulfito (antioxidante presente no tubete anestésico) (Perusse et al., 1992).

Sendo assim, um vasoconstritor não adrenérgico poderá ser utilizado, como

por exemplo, felipressina (octapressin) ou anestésico local sem vasoconstritor, se o procedimento clínico for de média ou curta duração, respectivamente. Quando o procedimento for mais demorado é freqüente a necessidade da complementação anestésica. Esta complementação pode ser ainda mais necessária nas técnicas anestésicas que apresentam alto índice de falha no bloqueio nervoso, por exemplo, o bloqueio do nervo alveolar inferior, técnica mais frequentemente utilizada para se obter anestesia dos dentes posteriores mandibulares, que apresenta 20% de falha do bloqueio nervoso em média (Malamed, 2005; Ridenour et al., 2001; Hawkins; Moore, 2002).

2.4.1 Toxicidade sistêmica

Para se prevenir reações de toxicidade sistêmica dos anestésicos locais deve-se administrar uma menor dose que produza efeito eficaz, empregar técnicas apropriadas de injeção, incluindo aspiração e ainda, utilizar uma solução contendo vasoconstritor, quando não contra-indicada pela história do paciente ou necessidade cirúrgica (Yagiela, 2000). Caso ocorra uma resposta adversa, apesar destas medidas, no geral, dependendo do nível alcançado de concentração sangüínea do anestésico local e do vasoconstritor, observa-se primeiramente àquelas relacionadas ao vasoconstritor logo nos primeiros minutos após a injeção, seguida dos efeitos inerentes à toxicidade do anestésico local (Pallasch, 1998; Hargreaves; Neidle, 2000; Dillane; Finucane, 2010; Cummings et al., 2011).

Com doses superiores de epinefrina e/ ou por acidente de injeção intravascular durante a anestesia, as alterações hemodinâmicas ocorrem rápida e intensamente, de curta duração, devido à sua curta meia-vida plasmática, menos que um minuto, além do fato de ser quase totalmente eliminada do sangue antes de 10 minutos e em sobredosagem é ainda mais rápida (Jastak et al., 1995; Pallasch, 1998; Brown; Rhodus, 2005; Borsatti; Takaoka, 2007; Cummings et al., 2011).

Dos efeitos tóxicos mais graves da epinefrina encontram-se os relacionados ao aumento da pressão arterial, principalmente relacionados ao aumento da pressão sistólica, com ou sem taquicardia, contrações ventriculares prematuras, estimulação cardíaca aumentada, arritmias ocasionais, isquemia, angina pectoris, fibrilação

ventricular, podendo ocorrer acidente vascular cerebral e colapso cardíaco, principalmente decorrente à injeção intravascular (Cassidy et al., 1986; Jastak et al., 1995; Hoffman; Lfkowitz, 1997; Hargreaves; Neidle, 2000; Meral et al., 2005; Dillane; Finucane, 2010). Concomitantemente, podem surgir efeitos aparentemente de neurotoxicidade sistêmica, como inquietação, ansiedade, dor de cabeça, tremor e apnéia respiratória, embora a barreira hematoencefálica não seja atravessada pela maioria das aminas simpatomiméticas (Brown; Rhodus, 2005; Lui; Chou, 2010).

Em seguida ficam evidentes os efeitos sistêmicos induzidos pelos anestésicos locais, envolvidos pelo sistema nervoso central e o cardiovascular. A neurotoxicidade aparece anteriormente a cardiotoxicidade, porque o sistema nervoso central é mais sensível que o cardiovascular. É fato que os anestésicos locais mais potentes induzem esses efeitos de toxicidade concomitantemente nos dois sistemas, para níveis plasmáticos ainda menores (Naguib et al., 1998; Malamed, 2005).

Os primeiros sinais de neurotoxicidade são de excitabilidade, que se manifestam por tremores, distúrbios visuais, discurso acelerado até fala empastada, contraturas musculares, inconsciência, podendo alcançar nível convulsivo. A ação do anestésico local sobre o sistema nervoso central é sempre depressora e esse estado clínico de excitação se explica pelo bloqueio seletivo das sinapses corticais inibitórias, mais sensíveis aos anestésicos locais. Esta inibição permite que os neurônios excitatórios (facilitatórios) funcionem sem oposição, e clinicamente pode ocorrer nervosismo, tontura (por exemplo, entre 5 a 10 µg/ml de lidocaína), náusea, vômito, chegando até a convulsão (10 a 15 µg/ml). Severa hipóxia cerebral e acidose pode ocorrer no limiar de convulsão, o que piora ainda mais a neurotoxicidade (Yagiela, 1991; Naguib et al., 1998).

Com os níveis sanguíneos de anestésico local ainda mais elevados ou se houver esgotamento de neurotransmissores em neurônios excitatórios, poderá ocorrer depressão também dos centros excitatórios, com possíveis sinais de desorientação, letargia, sensação de formigamento perioral e língua, sonolência, queda do tônus muscular, hipotensão, bradicardia, apnéia, hipóxia, cianose, falha respiratória e até o coma (15 a 20 µg/ml), em doses mais elevadas (>20 µg/ml), profunda depressão miocárdica e vasodilatação periférica, colapso cardiovascular (Yagiela, 1991; Naguib et al., 1998; Malamed, 2005; Cumming et al., 2011). Também poderá ocorrer diretamente a fase depressiva do sistema nervoso central, como

primeira manifestação de neurotoxicidade sem a fase excitatória, em pacientes suscetíveis (Covino, 1987; Naguib et al., 1998).

A inibição de determinados núcleos reguladores cardiovasculares devido à neurotoxicidade dos anestésicos locais, pode deixar por instantes sem oposição o tônus simpático, que facilitaria o aparecimento de taquicardia, hipertensão, arritmias (por exemplo, < 5 µg/ml de lidocaína), grande instabilidade cardiovascular (>5 µg/ml) até que este tônus também seja deprimido. Assim sendo, a ação depressora generalizada sobre o sistema nervoso central afetará indiretamente o funcionamento cardiovascular, aprofundando ainda mais a depressão causada pelo efeito direto do fármaco sobre o coração e vasos periféricos (>20 µg/ml) (Yagiela, 1991; Naguib et al., 1998; Moore; Hersh, 2010).

Como o coração apresenta um tecido condutor muscular muito semelhante ao nervoso, este é marcadamente afetado quando o nível sangüíneo de anestésico local apresenta-se muito elevado, provocando diminuição da excitabilidade (dromotropismo negativo) e contratilidade cardíaca, eventos que ocasionam queda da frequência cardíaca (cronotropismo negativo) e da força de contração (inotropismo negativo) conseqüentemente queda da pressão arterial (hipotensão arterial). Deprime diretamente o miocárdio ao retardar a condução do impulso elétrico pelos nós sinoatrial e átrio-ventricular, o que permite o surgimento de focos ectópicos devido à automaticidade das células do miocárdio até o aparecimento de alterações eletrocardiográficas severas, como arritmias, fibrilação, assistolia, entre outras (Naguib et al., 1998; Malamed, 2005).

Segundo Covino (1987), embora o nó SA seja mais resistente aos efeitos depressores dos anestésicos locais que os tecidos atrial e ventricular, em concentrações extremamente elevadas, as arritmias podem ser ainda provenientes de disfunção do nó SA além de arritmias ventriculares. Essa disfunção leva a bradicardia, podendo ocasionar morte por assistolia. Uma depressão similar para o nódulo AV também pode resultar em prolongamento do segmento PR e em dissociação átrioventricular, parcial ou total. O mecanismo pelo qual os anestésicos locais deprimem a contratilidade miocárdica tem sido explicado como secundário ao efeito depressor do bloqueio da condução nervosa, inibindo a liberação de íon Ca^{++} do retículo sarcoplasmático do miocárdio, podendo contribuir para a depressão da função contrátil do miocárdio.

Embora haja predominância da ação cardíaca sobre a vascular periférica,

está também pode levar a queda da resistência periférica por vasodilatação, reduzir ainda mais o débito cardíaco, contribuindo para a hipotensão profunda e colapso cardiovascular (Yagiela, 1991; Naguib et al., 1998; Malamed, 2005).

Os achados observados são mais frequentemente observados com anestésicos locais mais potentes, com alta lipossolubilidade, elevada ligação à proteína plasmática e tecidual e lenta metabolização (Covino, 1987; Naguib et al., 1998). A potência anestésica além de ter relação direta com a toxicidade, também tem com o grau de atividade vasodilatadora (Covino, 1987; Yagiela, 2000).

Exemplificando, a bupivacaína, indicada para procedimentos de longa duração, em níveis plasmáticos tóxicos pode levar a rápida e profunda depressão cardíaca, com grande resistência a várias modalidades de terapia de reversão mesmo em pacientes saudáveis. Níveis plasmáticos sub-convulsivantes que não ofereceriam risco ao paciente saudável, podem colocar o paciente com doença cardiovascular em risco de morte. A acentuada cardiotoxicidade da bupivacaína é decorrente de diversos mecanismos eletrofisiológicos, hemodinâmicos e até mesmo a estereoseletividade, que a contra-indicam para o paciente com distúrbio cardiovascular (Moore; Hersh, 2010; Covino, 1987; Naguib et al., 1998).

Os pacientes que apresentam comprometimento sistêmico, por exemplo, os cardiopatas com contraindicação absoluta aos vasoconstritores simpatomiméticos ou anestésico local de longa duração (como a bupivacaína), apresentam limitada opção de solução anestésica segura para realização de procedimentos mais demorados, restando como alternativa a complementação anestésica. Este procedimento também pode aumentar o risco de toxicidade (Wiles; Nathanson, 2010).

2.4.2 Alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas induzidas por soluções anestésicas locais em odontologia

Apesar de existir ainda controvérsia em relação ao significado dos achados eletrocardiográficos e das alterações na hemodinâmica cardiovascular observadas em estudos clínicos em odontologia com pacientes saudáveis a respeito do uso de soluções anestésicas locais com vasoconstritor, algumas alterações podem

realmente levar a maior risco caso o procedimento cirúrgico aumente o estresse emocional e conseqüentemente, a liberação de catecolaminas endógenas, somadas a vasoconstritores adrenérgicos associados aos anestésicos locais em concentrações elevadas (Brand; Abraham-Inpijn, 1996; Malamed, 1997; Laragnoit et al., 2009; Dillane; Finucane, 2010).

Alterações na atividade elétrica do miocárdio pela ação moduladora autonômica de substâncias simpatomiméticas ou decorrente da resposta à ansiedade e ao estresse emocional, podendo gerar distúrbios do ritmo cardíaco, chegando em alguns casos à fibrilação ventricular. Este estímulo elétrico, indispensável para a contração mecânica do miocárdio, tem origem no nó sinusal localizado posteriormente ao ângulo de união da veia cava superior com o átrio direito, sendo este, o marcapasso, cabendo assim, a responsabilidade de gerar o ritmo e provocar o disparo sincronizado da contração (Moffa; Sanches, 2001).

A inexistência da ativação elétrica traz, portanto, a ausência da sístole, e a ativação incompleta ou desordenada de uma câmara, comprometendo sua eficiência mecânica na proporção da extensão da parede afetada e do tipo de distúrbio. Uma vez ativada, cada câmara é individualmente capaz de regular a força de sua sístole, de acordo com seu enchimento na diástole. Dessa forma, o arranjo morfofuncional do músculo cardíaco garante um controle unificado de freqüência e uma seqüência correta de ativação das câmaras, observando-se primeiro a contração de ambos os átrios, logo seguida da contração dos dois ventrículos (Carvalho, 1976).

Muitos autores têm avaliado por meio de registros eletrocardiográficos a presença de arritmias em cirurgias com uso de anestésicos gerais e também locais em pacientes considerados saudáveis, mas aumentada em cardiopatas, assim, em indivíduos com quadro sistêmico coronariano normal a dose necessária para causar uma arritmia exacerbada supera aquela para produziria os efeitos inotrópicos e cronotrópicos (Hasse et al., 1986; Rang et al., 1997; Yagiela, 1998; Romano et al., 2009, Romano et al., 2011).

Pela análise do eletrocardiograma (ECG) pode-se obter a identificação de pacientes com alto risco cardíaco operatório avaliada por um médico. O ECG proporciona a detecção de arritmias, defeitos de condução, isquemia ou necrose miocárdica, sobrecargas cavitárias, superdosagem digitálica ou sugere distúrbios eletrolíticos. Além disso, um traçado basal é importante para a avaliação comparativa no perioperatório. Apesar de seu raro uso no dia-dia dos consultórios

dentários, tem mostrado inesperada e assintomática desordem de condução e do ritmo cardíaco (Moffa; Sanches, 2001).

Neste estudo, a análise do eletrocardiograma no período basal, permitiu verificar se o paciente já apresentava alguma alteração e que, deste modo, seria excluído da experimentação, pois poderia confundir a análise dos resultados obtidos com as soluções em estudo.

O ECG padrão (standard) se compõe de 12 derivações separadas (Figura 4.10): DI, DII e DIII (derivações periféricas bipolares), aVR, aVL e aVF (derivações periféricas unipolares) e V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆ (derivações precordiais) (Barbosa, 1976; Moffa; Sanches, 2001; Samesima, 2010) (figura 4.7 e 4.8).

O registro eletrocardiográfico pode apresentar 5 elementos de variação de potencial (ondas ou complexos) e os 3 intervalos e segmentos que os separam. Assim, tem-se a onda P, o complexo QRS e a onda T que perfazem os 5 elementos, e o intervalo e segmento PR, o intervalo e segmento ST e o segmento T, perfazem os 3 intervalos e segmentos que separam os 5 elementos supracitados (Barbosa, 1976).

A onda P representa a onda de despolarização da musculatura atrial (ativação atrial) da qual propaga radialmente pelo nó sinoatrial (SA) para o nó atrioventricular (AV). A largura da onda P não deverá exceder 0,11 segundos e sua altura não deverá ser maior de 2,5 mm, se o pico for maior que 3 mm, pode-se suspeitar de doença pulmonar crônica como bronquite, fibroses ou enfisema. Se a onda “P” for mais larga que 0,11 segundos, a causa é frequentemente devido à doenças valvulares reumáticas na válvula mitral.

O complexo QRS consiste na despolarização da musculatura ventricular e não pode exceder 0,10 segundos. Já, o segmento ST é a parte correspondente entre o fim do complexo QRS e o começo da onda T, representando aproximadamente o estado de despolarização ou a duração da excitabilidade da musculatura ventricular. Anormalidades neste segmento podem indicar insuficiência coronária ou infarto do miocárdio. A onda T consiste na repolarização ventricular (Moffa; Sanches, 2001; Samesima, 2010).

Para investigar possíveis alterações eletrocardiográficas induzidas pela mepivacaína associada à epinefrina (com variação de concentração), Bjorlin e Malmberg (1966), avaliaram os registros obtidos no pré- e trans-operatório durante procedimentos cirúrgicos convencionais, em 61 pacientes. Destes, 42% (26

pacientes) apresentaram arritmias sinusais, taquicardias sinusais, extra-sístole supra ventriculares e alterações não importantes no segmento ST-T e além de leve negatividade da onda T. Concluem que a ansiedade é uma possível causa dessas alterações, embora não tenham utilizado método de avaliação de ansiedade. Foi observado aumento não significativo da frequência cardíaca, mesmo nas concentrações mais elevadas de epinefrina. Mesmo com as alterações eletrocardiográficas observadas, os autores não contra-indicaram o uso de epinefrina associado aos anestésicos locais.

Durante um estudo foram realizados 97 procedimentos de cirurgia oral menor com anestesia local sem aspiração sanguínea prévia, utilizando a solução de lidocaína 2% com norepinefrina 1:80.000. Registros contínuos da derivação DII foram realizados durante o procedimento. Nove pacientes (9,2%) exibiram arritmias, sendo dois ritmos ventriculares ectópicos, três extra-sístoles ventriculares, duas extra-sístoles atriais e três bradicardias sinusais. Destes pacientes, três apresentaram ainda síncope e bradicardia sinusal. A frequência cardíaca aumentou durante a exodontia e manteve-se sem alteração durante a anestesia. Os autores discutem sobre a etiologia das alterações no ritmo, assim como sua significância clínica, e que possivelmente são decorrentes de acidente de injeção intravascular da solução com vasoconstritor adrenérgico direto na circulação sanguínea (Ryder, 1970).

Numa comparação entre cinco soluções anestésicos utilizadas para realização de procedimento cirúrgico menor em 104 pacientes (11 a 90 anos), foram avaliadas alterações eletrocardiográficas utilizando um Holter (do período basal até 30 minutos da cirurgia). Para cada cirurgia foi utilizada uma das soluções: lidocaína 2% com epinefrina 1:50.000; prilocaína 4%; metoxital sódico 1% intravenoso; metoxital sódico 1% e lidocaína; ou 5 mg de diazepam intravenoso. Foram encontradas extra-sístoles ventriculares unifocais, arritmias sinusais e extra-sístoles supraventriculares. Porém, com a lidocaína 2% com epinefrina 1:50.000 e a prilocaína 4%, não foram observadas arritmias. Nos demais grupos, as arritmias foram interpretadas como benignas e sem significância clínica. Não foi observada diferença significativa entre os diversos grupos (Rafel, 1972).

Em um estudo clínico foram avaliados registros eletrocardiográficos contínuos durante cirurgias orais de exodontias, anestesiados com lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000, em 225 pacientes (3 a 85 anos, sem comprometimento

sistêmico). Excluindo as taquicardias, foram encontrados 36 casos de arritmias cardíacas (16 % dos pacientes), sendo que, desse total, 32 foram extra-sístoles ventriculares. Cinco das arritmias foram consideradas sérias, ocasionando alterações no tratamento. O fato levou os autores a indicarem a monitoração cardíaca contínua durante os procedimentos odontológicos. Se apenas a monitoração convencional, como o registro dos sinais vitais pré-operatório e, ocasionalmente, no intra-operatório, tivesse sido utilizada, provavelmente, metade dessas arritmias não teria sido detectada (Barkin; Middleton, 1978).

Durante a realização de cirurgias orais menores para exodontias, com uso de anestésico local lidocaína 2 % associado à epinefrina 1:100.000, Hasse et al. (1986) avaliaram a resposta da pressão sangüínea arterial e a eletrocardiográfica. Observaram que a incidência de infradesnívelamento do segmento ST foi significativamente maior em pacientes cardiopatas comparativamente aos não-cardiopatas, indicando ocorrência de isquemia miocárdica durante o tratamento nesses pacientes. Comparando a ocorrência desse evento entre as fases clínicas de anestesia e o procedimento cirúrgico, não encontraram diferença significativa entre os grupos de pacientes, sugerindo que a administração do anestésico local mostrou-se tão estressante quanto o procedimento de exodontia. O estudo sugere ainda que, muito embora a incidência de reações adversas no tratamento odontológico, mesmo quando a utilização de anestésicos locais é relativamente baixa, estudos anteriores vêm sugerindo que esses procedimentos invasivos podem estressar o sistema cardiovascular. Além disso, cogitam que arritmias cardíacas poderiam ser também induzidas pelo tratamento odontológico em pacientes normais e exacerbada em pacientes com doenças cardiovasculares. Pacientes com suspeita de ou conhecidas cardiopatias, especialmente aqueles com angina pectoris ou hipertensão, devem consultar um médico previamente ao atendimento dentário, sendo que nesses casos estariam indicadas técnicas de redução do estresse emocional no atendimento odontológico.

Investigando possíveis alterações em pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma durante exodontias com uso de anestésico local, 40 pacientes foram alocados em 4 grupos, de acordo com sua pressão arterial inicial. Houve aumento na pressão arterial em todos os grupos, sendo que nos grupos em que os pacientes apresentavam maior pressão arterial logo no início, a elevação foi maior. A frequência cardíaca aumentou também em todos os grupos de forma semelhante.

As alterações eletrocardiográficas observadas foram arritmias em 9 pacientes (42,5%), destes, 5 extra-sístoles ventriculares e, em outro, uma extra-sístole bigeminada. Um paciente com 82 anos de idade apresentou extra-sístoles supraventriculares multifocais, e uma jovem com 27 anos de idade, sem comprometimento sistêmico, nem fatores predisponentes, apresentou ausência de atividade elétrica por 10 segundos (Abraham-Inpijn et al., 1988).

Salonen et al. (1988) compararam duas técnicas de sedação utilizando 10mg de diazepam via oral, associado à pré-medicações diferentes, uma contendo morfina e escopolamina, e a outra o metoprolol. O estudo foi realizado em 12 pacientes, em cirurgias para exodontia de terceiros molares inclusos, com uso de lidocaína 2% e epinefrina 1:80.000. Foram avaliadas a pressão arterial sistólica e diastólica, a presença de arritmias, e o nível da concentração de adrenalina e noradrenalina sanguínea. Houve apenas suave aumento na pressão arterial durante o procedimento. Nenhuma taquicardia ou bradicardia foi observada. As concentrações plasmáticas de epinefrina e norepinefrina não se alteraram significativamente. De acordo com os autores, o ligeiro aumento verificado na concentração plasmática de epinefrina foi de origem exógena. Já o discreto aumento de norepinefrina plasmática sugeriu o controle simpático exercido pela medicação ansiolítica.

Para a avaliação da incidência de isquemia miocárdica em pacientes submetidos a tratamento odontológico rotineiro foi observada a ocorrência de infradesnivelamento do segmento ST (maior ou igual a 1 mm) no registro do ECG. Foram realizados procedimentos periodontais em 20 pacientes com histórico de cardiopatia isquêmica, que estavam em tratamento de rotina para a manutenção do tratamento periodontal. Foi utilizada lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000, injetada lentamente com teste de aspiração sanguínea prévia. Nenhum episódio de isquemia do miocárdio foi observado, embora tenha apresentado aumento na pressão arterial e frequência cardíaca. Relataram que seus resultados podem ter sido influenciados pelo fato de que seus pacientes estavam acostumados ao tratamento e que, portanto, o procedimento não causou estresse, diferenciando-se de outros trabalhos previamente publicados ao deles que atribuíam ao estresse do procedimento a ocorrência desses eventos. Os autores comentam que seus resultados confirmam as normativas da American Heart Association com relação ao uso de anestésicos locais com vasoconstritores em pacientes cardiopatas, desde que em baixa concentração (epinefrina 1:100.000), com seringa que permita teste de

aspiração, sem ultrapassar 3 tubetes por consulta, além da técnica anestésica correta (Vanderheyden et al., 1989).

Em 32 pacientes saudáveis, com idades variando de 16 a 30 anos, Rodrigo, et al. (1990) compararam a incidência de arritmias durante cirurgia para exodontia de terceiros molares inclusos realizadas com a solução anestésica de lidocaína a 2 % com epinefrina 1:80.000 apenas ou associada a 1 mg de midazolam intravenosamente para sedação. Foram utilizados como registros do eletrocardiograma as derivações dos membros do paciente. No grupo com sedação, 28,5% desenvolveram arritmias, enquanto no grupo onde foi utilizado apenas o anestésico local, apenas 7,1% desenvolveram arritmias. A mais freqüente arritmia encontrada foi o ritmo ectópico ventricular. A maior porcentagem das arritmias encontradas no grupo do midazolam foi observada durante a injeção para a administração endovenosa do medicamento, atentando o fato da ansiedade demonstrada pelos pacientes neste momento, ou seja, a punção propriamente dita e a expectativa da ação farmacológica do medicamento, poderia influenciar o resultado.

Um caso inesperado de fibrilação atrial foi relatado durante cirurgia para êxodontias em um paciente com 70 anos de idade. O paciente estava sedado com 3 mg de midazolam intravenoso, e sob anestesia local com 3,6 ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000. O evento ocorreu após a injeção adicional de mais anestésico local, e após 20 minutos desapareceu espontaneamente. A arritmia foi associada à analgesia insuficiente para a exodontia, ou devido à epinefrina no anestésico local, ou a diminuição da pressão arterial, ou ainda, a devido à presença de doença cardiovascular. Os autores especulavam que, apesar da quantidade de catecolamina exógena ser pequena em relação ao estímulo vagal pertinente à dor, devido à insuficiência analgésica, não pode ser descartada essa possibilidade, pois ambas, a endógena e a exógena, são capazes de aumentar a excitabilidade do músculo cardíaco por exercerem um potente efeito nos receptores beta cardíacos. A concentração plasmática de epinefrina aumenta 2,4 a 15 vezes os valores basais, de 3 a 8 minutos após a injeção de um anestésico local contendo epinefrina e, no caso, a arritmia ocorreu 5 minutos após a administração do anestésico local (Umino et al., 1994). A ocorrência de disritmias foi avaliada em outro estudo durante procedimento cirúrgico oral menor para exodontia de terceiros molares em 60 pacientes ASA I, com uso de sedação intravenosa com lorazepam (0,05 mg/ kg), diazepam (0,25

mg/kg) e midazolam (1,0 mg/kg). Destes pacientes, 16 (26,7%) exibiram disritmias durante o procedimento sem diferença significativa entre os grupos. Apesar do estudo não apresentar um grupo controle, os autores não encontraram razões que justificassem a indicação de sedação com benzodiazepínicos para diminuir a incidência de disritmia (Roelofse; Bijl, 1994).

A mepivacaína 3% sem vasoconstritor foi utilizada para cirurgias orais de exodontia em 40 pacientes com comprometimento cardíaco. O eletrocardiograma foi analisado a partir do número de batimentos prematuros, depressão do segmento ST e ritmo cardíaco durante 2 horas após a injeção do anestésico local e durante as subseqüentes 22 horas com uso de Holter. Houve alterações em 35% do total examinado, que ocorreram durante as primeiras duas horas após a injeção de anestésico local. Observaram 8 pacientes com extra-sístoles ventriculares, um paciente com extra-sístole atrial, 2 apresentaram fibrilação atrial, um apresentou taquicardia ventricular, 12 apresentaram infradesnivelamento do segmento ST associado à taquicardia sinusal, um paciente apresentou apenas taquicardia sinusal e outro apenas infradesnivelamento do segmento ST. Dos 16 pacientes que utilizavam digoxina, 12 apresentaram alterações no ECG. Os autores sugeriram que pacientes que utilizam digoxina apresentam alto risco de complicações em tratamento odontológico, e recomendaram a estes pacientes monitoração cardiovascular durante o procedimento cirúrgico (Blinder et al., 1996).

Para estudar a incidência e significância das arritmias em cirurgias orais em pacientes geriátricos, foram selecionados 40 pacientes, 24 mulheres e 16 homens, sendo 20 com terapia medicamentosa para doenças cardiovasculares e 20 não medicados. Observaram arritmias em 17 pacientes (42,5%), consideradas sem risco. Foram encontradas mais alterações no período anterior à anestesia local associada ao vasoconstritor (lidocaína 2% e epinefrina 1:100,000) e a maioria foi observada durante o procedimento cirúrgico quando comparado ao período da anestesia local. Nenhuma diferença significativa estatisticamente foi relatada quando comparados à idade, o sexo ou o uso de medicamentos. Os autores concluíram que, embora as arritmias em tratamentos ambulatoriais de pacientes idoso sejam comuns, são consideradas de caráter benigno e o uso de medicamentos não se apresenta como indicativo da sua presença (Campbell et al., 1996).

Do estudo de Blinder et al. (1998) foram analisados registros eletrocardiográficos obtidos com Holter em 40 pacientes cardiopatas durante as

cirurgias para exodontias, com uso de anestésico local lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000. Os pacientes foram medicados com 5 mg de diazepam via oral de administração, 30 minutos antes do procedimento. O registro eletrocardiográfico obtido pelo Holter, iniciou-se uma hora antes do procedimento e permaneceu por 24 horas. O ECG foi analisado por número de batimentos prematuros, depressão do segmento ST e ritmo cardíaco. Seis pacientes apresentaram contrações ventriculares prematuras, 8 desenvolveram taquicardias ventriculares e um paciente apresentou depressão do segmento ST, num total de 15 pacientes (37,5%) com alterações. Os pacientes tratados com digoxina mostraram maior número de arritmias (53,3%) quando comparados àqueles que não a utilizaram, evidenciando uma possível interação medicamentosa entre a digoxina e o anestésico local ou ao vasoconstritor, embora não comprovada, com evidência literária, o mecanismo desta interação.

Alterações na concentração plasmática de lidocaína e epinefrina, assim como nos parâmetros cardiovasculares hemodinâmicos e eletrocardiográficos, saturação de oxigênio foram investigadas após injeção de 2,0 ml de lidocaína 2% associado à epinefrina 1:100.000 ou sem vasoconstritor para realização de procedimento cirúrgico odontológico em 17 pacientes saudáveis. As coletas de sangue venoso foram obtidas nos tempos: T_{-30'}, T₀ (ou anestésico), T_{3'}, T_{30'} e T₆₀ minutos da cirurgia. A presença de epinefrina foi considerada segura, pois induziu a mínima alteração hemodinâmica e eletrocardiográfica em pacientes saudáveis durante a realização de procedimento cirúrgico (Meral et al., 2005).

O estudo de Viana et al. (2005) não observou alteração na pressão sistólica, diastólica e média, e a frequência cardíaca, após administração intrabucal de 3,6 ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor ou associada à epinefrina 1:100.000 através de anestesia Gow-Gates ou bloqueio do nervo alveolar inferior convencional para cirurgia de terceiro molar inferior, entretanto, apenas ne não foram observadas alterações nas pressões sistólica, diastólica e média, e a frequência cardíaca, embora a concentração plasmática de epinefrina

A ocorrência de bradicardia e taquicardia relacionada à anestesia local com 2 tubetes de lidocaína 2% com à epinefrina 1:100.000, foram observadas aos 5 e 10 minutos após bloqueio pterigomandibular em 180 pacientes sem comprometimento sistêmico, e que, outras arritmias como batimentos ventriculares prematuros (2,9% dos pacientes) e fibrilação atrial (1%) também foram identificadas durante a

eletrocardiografia. Nos pacientes que apresentaram severa intensidade de ansiedade ao tratamento dental, avaliada pela escala de ansiedade dental de Corah, foi observada significativa alteração na frequência cardíaca, assim como dor na punção da injeção (Liau et al., 2008).

Para avaliar uma possível associação entre a dispersão do intervalo QT e a pressão sanguínea foram avaliados registros eletrocardiográficos obtidos em 56 pacientes submetidos a cirurgias dentais. Apesar de sua importância o intervalo QT e QTc (QT corrigido) com a função autonômica, não houve relação entre as duas variáveis. Quanto à variação hemodinâmica (pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca). A pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca aumentaram significativamente durante a anestesia e a exodontia, não ocorrendo aumento significativo estatisticamente para a pressão arterial diastólica. Outra correlação foi observada com a dispersão do intervalo QTc e a pressão diastólica, sem ocorrência para idade FC ou PAS (Matsumura et al., 2001).

Utilizando como anestésico local a mepivacaína a 2% associado à epinefrina 1:100.000 para realização de cirurgias para a colocação de implantes dentários em 18 pacientes ASA I, foram avaliados registros eletrocardiográficos obtidos em etapas clínicas: período basal, anestesia local, incisão mucoperiostal, na perfuração do leito ósseo, colocação do implante, sutura, até 20 minutos após o término do procedimento cirúrgico. Doze derivações estáticas foram registradas a cada 2 minutos; o registro da derivação DII foi obtido de maneira contínua e a mensuração automática de frequência cardíaca, da duração e amplitude das ondas P, da duração do segmento PR, do desnivelamento do segmento ST, da duração do complexo QRS e dos intervalos, RR, QT e QTc (corrigido). A frequência cardíaca aumentou nas fases da anestesia, da incisão e atingiu seu valor máximo durante a perfuração óssea. A duração dos intervalos RR e QT diminuíram durante as fases de incisão e perfuração. Individualmente, foram observados valores alterados para onda P, do complexo QRS e dos intervalos QT e QTc. Em relação às arritmias foram detectadas taquicardia e bradicardia sinusais, arritmia sinusal, extra sístoles supraventriculares e ventriculares, além da inversão da onda T (Romano et al., 2009).

Alterações eletrocardiográficas foram observadas por Romano et al. (2011) durante cirurgias para a colocação de implantes dentários sob anestesia local com mepivacaína 2% associado à epinefrina 1:100.000, utilizando midazolam ou placebo no pré-operatório. O estudo foi realizado em 18 pacientes ASA I, 10 homens e 8

mulheres, sendo que 2 destes foram submetidos a duas vezes ao procedimento, totalizando 20 procedimentos. Foram utilizados eletrocardiograma obtido pelo software Wincardio[®], que permitiu o registro das 12 derivações estáticas a cada 2 minutos, o registro da derivação D2 de maneira contínua durante todo o experimento, e a mensuração automática dos seguintes parâmetros eletrocardiográficos: frequência cardíaca, duração e amplitude da onda P, duração do segmento PR, desnivelamento do segmento ST, duração do complexo QRS, duração dos intervalos QT e QTc. O procedimento foi dividido em 7 etapas: (1) período basal; (2) durante a anestesia local; (3) durante a incisão mucoperiostal; (4) durante a perfuração do leito ósseo; (5) durante a colocação do implante; (6) durante a sutura e (7) 20 minutos após o término do procedimento. A frequência cardíaca aumentou durante as fases de anestesia, incisão e perfuração, quando atingiu seu valor máximo. A duração dos intervalos RR e QT diminuíram durante as fases de incisão e perfuração. Foram encontrados alguns valores alterados para a duração da onda P, do complexo QRS e dos intervalos QT e QTc. As arritmias cardíacas observadas foram a taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, extra-sístole supraventricular, extra-sístole ventricular e inversão da onda T. Concluiu-se que a cirurgia para a colocação de implantes dentários pode induzir alterações eletrocardiográficas, visto que ocorreram em 60% dos pacientes. As arritmias mais freqüentes encontradas foram extra-sístolia e taquicardia sinusal. As fases anestesia, incisão e perfuração apresentaram maiores valores de frequência cardíaca e menores para duração dos intervalos RR e QR.

3 PROPOSIÇÃO

Verificar se a hialuronidase 75 UTR/ ml injetada concomitantemente com anestesia local com vasoconstritor em bloqueio do nervo alveolar inferior é capaz de provocar alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas em pacientes normoreativos submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados vinte e cinco voluntários de ambos os gêneros que apresentassem dois terceiros molares inferiores retidos com indicação para exodontias.

Foi seguido rigorosamente o protocolo aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa no. 54/03 (Anexo A) e a participação destes voluntários foi possível após anuência e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido por Escrito (Anexo B).

4.1 Material

4.1.1 Critérios de inclusão

Os voluntários foram selecionados no Setor de Urgência Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo pelo pesquisador, conforme os critérios:

I. Deveriam apresentar terceiros molares inferiores bilaterais (dentes 38 e 48) com indicação para exodontia e com disposição anatômica idêntica. O grau de complexidade das cirurgias foi padronizado segundo a classificação de Pell e Gregory (1933). Foram incluídos na amostra somente aqueles que apresentassem posição 1 ou 2 e classificação I e II;

II. Ser normorreativos, estado físico ASA I – sistema de avaliação física da American Society of Anesthesiologists que indica paciente saudável, sem qualquer tipo de doença sistêmica leve ou moderada (Malamed, 2005);

III. Estar com idade de 20 a 47 anos.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os voluntários que apresentassem:

- I. Qualquer disfunção sistêmica, especialmente com histórico de distúrbios associados ao colágeno como escorbuto, síndrome de Ehlers Danlos, artrite reumatóide, osteogênese imperfeita;
- II. Mulheres durante o período de gestação ou lactação;
- III. Fumantes;
- IV. História de sensibilidade a qualquer medicamento utilizado na pesquisa;
- V. Presença ou história de lesão cancerígena ou infecciosa;
- VI. Indivíduos que fizeram uso de medicação nos últimos 15 dias (exceto anticoncepcionais orais);
- VII. Presença de abscesso ou pericoronarite na região a ser operada;
- VIII. Ausência de dente pré-molar hígido;
- IX. Dentes pré-molares com tratamento endodôntico, exposição dentinária, história de trauma ou sensibilidade;
- X. Necessidade de complementação anestésica no bloqueio no nervo alveolar inferior, ultrapassando o volume padronizado para o procedimento cirúrgico;
- XI. Voluntários que apresentassem qualquer tipo de complicação operatória, pós-operatória, ou ainda, aqueles que não retornaram para o acompanhamento preconizado pelo protocolo da pesquisa ou que fizeram uso de medicação não prescrita conforme o item 4.2.4.

4.1.3 Material de consumo

- I. Biossegurança: campo cirúrgico, gaze fio 13, avental, luva cirúrgica, gorro, máscara – todos descartáveis e esterilizados – óculos de proteção;
- II. Material cirúrgico descartável: fio de sutura agulhado seda 3-0 (Ethicon –Johnson & Johnson), lâmina de bisturi número 15, seringa de 20 ml para irrigação, soro fisiológico 0,9% para irrigação;

III. Teste elétrico: gel condutor para ultrassonografia e eletrocardiograma Med System®, papel A4 para impressão dos dados eletrocardiográficos, roletes de algodão, pilhas alcalinas tamanho AA;

IV. Anestesia local: agulha longa descartável calibre 27G (Gengibras®), solução anestésica mepivacaína 2% associada a epinefrina 1:100.000 envasada em tubetes de 1,8mL para seringa carpule (Mepiadre® 100 – epinefrina 1:100.000®- DFL Ind. Com. (Lotes: 0706D34 e 0803D012, Validade:junho 2008 e março 2010, respectivamente). Cada ml do tubete anestésico contém: 20,0mg de cloridrato de mepivacaína, 10µg de epinefrina base, 1,0mL de excipiente q.s.q. Excipientes: bissulfito de sódio (1,2mg), cloreto de sódio (6,5mg), Edetato Dissódico (0,25mg) e água para injeção;

V. Hialuronidase ou placebo: as soluções foram manipuladas e envasadas pela Apsen Farmacêutica S/A em frascos contendo 75 UTR/mL ou 1ml de água destilada para injetáveis para o grupo controle (placebo) (Quadro 4.1). Por ser um estudo duplo-cego, os f foram codificados em A ou B (Figura 4.1) e, portanto, o operador e o paciente não tinham conhecimento de qual droga estava sendo utilizada em cada sessão cirúrgica. O voluntário recebeu as duas soluções, sendo empregada a primeira de maneira aleatória, ou seja, o voluntário poderia receber na primeira cirurgia a solução A ou B, porém na segunda sessão, sempre recebeu o oposto da primeira.

Composição	Quantidade
Hialuronidase	75 UTR
Água destilada para injetáveis	q.s.p. 1,0mL
Placebo	-----
Água destilada para injetáveis	q.s.p. 1,0mL

Quadro 4.1– Composição de 1,0mL de solução de hialuronidase e placebo

Figura 4.1- Frascos codificados em A ou B.

As soluções foram administradas após a aspiração de 1mL da hialuronidase ou água destilada para injeção para um tubete anestésico local que teve seu conteúdo descartado e foram aplicadas com o auxílio de uma seringa carpule com aspiração (Figura 4.2).

Figura 4.2 - Seringa carpule com tubete contendo solução A ou B.

4.1.4 Material permanente

- I. Exame clínico e remoção de sutura no pós-operatório: espelho clínico, pinça clínica e tesoura;
- II. Anestesia local: seringa carpule com aspiração (Duflex®);
- III. Para exodontia: pinça anatômica Adson com dente, pinça Pean, pinça Backaus, cabo para bisturi número três, descolador de Molt e Freer duplo, caneta de alta rotação, brocas cirúrgicas, elevadores Seldin, Heidbrink e apical, pinça hemostática Kelly, cureta de Lucas, lima óssea, porta agulha Mayo Hegar, tesoura cirúrgica curva, afastador Minnesota, entre outros;

IV. Avaliação da pressão arterial pré-operatória: Estetoscópio Littmann ® Brand modelo Classic II S. E.(3M, U.S.A.) e Esfigmomanômetro Aneróide Durashock MOD DS44 (Wech Allyn Medical Products Corporate, U.S.A.);

V. Avaliação da pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio trans-operatória e no pós-operatório imediato: aparelho Monitor Schollar II, Criticare System® (Inc, USA) (Figura 4.3);

Figura 4.3 – Aparelho SCHOLLAR II, Criticare System® (Inc, USA)

4.2 Métodos

4.2.1 Atendimento clínico – triagem

Ao receber seu primeiro atendimento clínico, foi obtido do voluntário a história médica e dental por meio de anamnese (Anexo C) e exame radiográfico com raio-x panorâmico (Figura 4.4) ou periapical, aferida a pressão sistólica e diastólica através do método auscultatório com esfigmomanômetro posicionado no antebraço direito do paciente sentado e o estetoscópio adaptado sobre a artéria braquial.

Figura 4.4 - Radiografia panorâmica

Os procedimentos foram realizados no Centro de Pesquisa Clínica do Departamento de Estomatologia da FOUSP e as cirurgias ocorreram com intervalo de duas semanas entre elas e, para as mulheres, posteriormente ao período menstrual.

4.2.2 Anestesia local

Para este estudo foi realizado o bloqueio anestésico no nervo alveolar inferior com 1,8 mL da solução anestésica mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 concomitantemente a 1,0mL da solução hialuronidase ou água destilada para injetáveis, com intervalo de tempo máximo de 20 segundos entre a retirada da agulha após a aplicação do anestésico local para a punção e injeção da solução estudada. Para este bloqueio nervoso foi utilizada a técnica anestésica indireta para bloqueio de condução nervosa dos nervos alveolar inferior e lingual descrita por Malamed (2005), com aspiração prévia e a cada mudança de posição da agulha.

Para a anestesia do nervo bucal foi utilizada 1,0mL da solução do anestésico local acima descrito por meio da técnica infiltrativa e aspiração prévia (Malamed, 2005).

Portanto, o total de volume anestésico utilizado em cada procedimento foi de 2,8mL e 1,0mL da solução estudada. Os pacientes que necessitaram de complementação

anestésica no bloqueio anestésico do nervo alveolar inferior foram descartados do estudo.

Em cada sessão, foi realizado um procedimento cirúrgico com umas das soluções e o próximo procedimento foi realizado somente após o mínimo de 15 dias pós-operatório do primeiro procedimento. Todos os pacientes receberam as duas soluções de maneira aleatória e duplo-cego em procedimentos distintos.

4.2.3 Procedimento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados seguindo os preceitos da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia da FOUSP e constitui nas seguintes etapas: anti-sepsia intra e extra-oral, incisão em tecidos moles, sindesmotomia, osteotomia e odontosseção quando necessário, luxação, avulsão, curetagem, sutura e tamponamento.

4.2.4 Protocolo medicamentoso e cuidados pós-operatórios

Os pacientes foram medicados com analgésico (dipirona sódica 500 mg) e bochechos com digluconato de clorexidina 0,12% a partir do terceiro dia pós-operatório. Receberam orientações verbais em relação aos cuidados pós-operatórios, como: realizar compressas com gelo nas primeiras 24 horas, alimentação líquida/ pastosa e fria no mesmo período, não realizar esforço físico, manter a área higienizada, entre outras.

4.2.5. Dinâmica do experimento

Em uma primeira avaliação foram realizados: exame clínico, radiográfico e o teste elétrico nos dentes pré-molares dos voluntários, que em seguida tiveram as datas das cirurgias para exodontia de cada terceiro molar inferior (38 ou 48) programadas. Nas fases cirúrgicas foi seguida a seqüência: fase pré-anestésica, fase anestésica, fase trans-operatória, fase pós-operatória imediata; e houve o acompanhamento do voluntário na fase pós-operatória. Cada fase está detalhada abaixo.

4.2.5.1 fase pré-anestésica

A fase pré-anestésica consistiu em:

- adaptação dos componentes do monitor Criticare® para controle dos parâmetros cardiovasculares - pressão arterial média, pressão sistólica, pressão diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio – através de manguito posicionado no antebraço esquerdo do paciente e dispositivo fotopletismográfico (“cuff-finger” ou sensor digital) à falangeta do dedo indicador direito do paciente; - anti-sepsia intra e extra-oral; - colocação de campo operatório;

Figura 4.5 – Monitoração dos parâmetros cardiovasculares dos pacientes

4.2.5.2 fase anestésica

A fase anestésica seguiu as seguintes etapas:

- preparo, codificação e escolha da substância a ser utilizada (hialuronidase ou água destilada) por um auxiliar – o cirurgião-dentista que aplica a solução e o paciente não têm conhecimento de qual solução está sendo utilizada;
- administração do anestésico local em temperatura ambiente;
- administração da solução hialuronidase ou água destilada (placebo) imediatamente após o anestésico local em temperatura ambiente;

4.2.5.3 fase trans-operatória

Na fase trans-operatória o tempo cirúrgico foi cronometrado e a exodontia seguiu os preceitos descritos no item 4.2.3.

4.2.5.4 fase pós-operatória imediata

Na fase pós-operatória imediata foram realizadas:

- avaliação da duração da anestesia em tecido pulpar e na gengiva até o retorno da sensibilidade aos testes – cronometragem da duração de ação anestésica;
- fim da monitoração cardiovascular.

4.2.5.5 fase pós-operatória

O paciente retornou no sétimo dia pós-operatório para avaliação e a remoção de sutura foi realizada ao sétimo dia pós-operatório.

4.2.6 Estudo estatístico

Os resultados da variável tempo de latência e duração anestésica foram submetidos ao tratamento estatístico Teste t de Student não pareado, enquanto que abertura bucal e o edema pós-operatório foram submetidos ao Teste de Análise de Variância (ANOVA) com auxílio de Tukey (por haver distribuição normal e/ou homogênea). Utilizou-se o programa BioEstat4.0.

4.2.7 WinCardio® (Micromed Biotecnologia)

Sistema de monitorização e registo eletrocardiográfico de 12 derivações com interface para microcomputador e processamento e análise por software proprietário (WinCardio, versão 5.0) (Figura 4.6 a 4.10).

Figura 4.6 - Monitoração e registos eletrocardiográficos dos pacientes (WinCardio, versão 5.0)

a) aparelho eletrocardiográfico b) eletrodos c) conectores para o aparelho e para microcomputador

Figura 4.7 - Derivações precordiais. Posicionamento dos eletrodos: V1 – colocado no 4º espaço intercostal à direita, justaeisternal; V2 – colocado no 4º espaço intercostal à esquerda justaeisternal; V3 – ponto médio entre V1 e V4; V4 – colocado na linha hemiclavicular à esquerda (5º EICE); V5 – intersecção 5º EICE e linha axilar anterior; V6 – intersecção 5º EICE e com a linha axilar média

Figura 4.8 - Cores presentes nas presilhas: vermelho no braço direito, preto na perna direita; amarelo no braço esquerdo e verde na perna esquerda. A figura também mostra as derivações precordiais fixas em seus pontos de referência sobre todo o precórdio (V1-V6, tradicionalmente)

http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=8&materia_id=590&materiaver=1

Figura 4.9 - Registro eletrocardiográfico (Wincardio, versão 5.0)

Figura 4.10 - Captura de tela de exame do software Wincardio 5.0 (12 derivações)

4.2.8 Obtenção e Registro Eletrocardiográfico

Os registros eletrocardiográficos em 12 derivações foram realizados na consulta de triagem (basal) e em cada tempo cirúrgico, assim denominados:

- P1, em repouso, antes do início do procedimento;
- P2, durante a infiltração do agente anestésico;
- P3, cinco minutos após a infiltração do anestésico;
- P4, ao final da cirurgia.

Convencionou-se também realizar um eletrocardiograma caso houvesse queixa de palpitações, tontura, dor torácica, dispneia ou sinais clínicos suspeitos, como palidez, hipertensão (ou hipotensão), taquicardia superior a 120 batimentos por minuto (bpm) ou bradicardia sintomática ou inferior a 50 bpm.

Para análise, foram coletadas as seguintes variáveis eletrocardiográficas contínuas:

- Frequência cardíaca, em batimentos por minuto;
- Duração do segmento PR, em milissegundos;
- Duração do complexo QRS, em milissegundos;
- Duração do segmento QT corrigido (QTc), em milissegundos;

Além das variáveis acima, a presença dos seguintes eventos foi registrada na forma de variáveis categóricas:

- Infradesnívelamento do segmento ST maior ou igual a 1mm em duas derivações contíguas;
- Supradesnívelamento do segmento ST maior ou igual a 1mm em duas derivações contíguas;
- Extrassístoles de complexo QRS largo (ventriculares ou supraventriculares com condução aberrante) isoladas, pareadas, em salvas ou taquicardias não sustentadas;
- Extrassístoles de complexo QRS estreito (supraventriculares) isoladas, pareadas, em salvas ou taquicardias supraventriculares.

Os dados assim obtidos foram impressos em papel A4 e posteriormente avaliados. Os valores foram conferidos por um médico do serviço do Instituto do Coração (InCOR), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2.9 Métodos Estatísticos

Variáveis categóricas são apresentadas como número absoluto e porcentagem e variáveis contínuas expressas por médias e desvio padrão – quando de distribuição normal – ou mediana e intervalo interquartil, caso apresentem distribuição assimétrica.

A comparação das medidas contínuas colhidas em cada período (P1 a P4) entre as duas cirurgias (“placebo” e “hialuronidase”) foi feita através do teste T pareado ou Wilcoxon Rank test, conforme a distribuição. Para a comparação das diferenças ao longo dos quatro períodos (P1, P2, P3 e P4), dentro de cada grupo, foi realizado o teste ANOVA para medidas repetidas.

Para comparação das incidências acumuladas (considerando-se os 4 registros P1 a P4) dos eventos descritos como variáveis categóricas (extrassístoles ou taquicardias supraventriculares e ventriculares e eventuais desnivelamentos do segmento ST) entre as duas intervenções, foi utilizado o teste exato de Fisher.

As análises foram feitas com o programa SigmaStat versão 3.5. Foi adotado o nível de significância de 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

Foram selecionados 38 pacientes, iniciaram o estudo 22, mas 20 concluíram a participação. A média aritmética e os erros-padrão dos dados demográficos da população estudada (idade, gênero, peso, altura e índice de massa corpórea) estão dispostos na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Média aritmética e erro-padrão dos dados demográficos

Dados Demográficos	Média Aritmética	Erro padrão
Média de idade (anos)	26,75	$\pm 1,66$
Gênero	9 (♂) 11 (♀)	---
Peso (Kg)	65,25	$\pm 1,91$
Altura (m)	1,67	$\pm 0,01$
IMC (Kg/m ²)	23,23	0,8

Na tabela 5.2 estão expostas as médias aritméticas e os erros-padrão dos tempos cirúrgicos para ambos os grupos. Os valores dos tempos cirúrgicos necessários para a realização de cada exodontia não diferiram significativamente ($p > 0,01$, teste t de Student) entre os grupos.

Tabela 5.2 – Valores da média aritmética e erro- padrão para a duração do tempo cirúrgico

AL + Hialuronidase	36,75 min	$\pm 3,8$
AL + Placebo	31,5 min	$\pm 3,6$

Os detalhes da análise estatística descritiva para os dados demográficos e de duração do procedimento cirúrgico se encontram nos Apêndices A e B.

5.2 Pressão Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca

A seguir, os valores médios das variáveis cardiovasculares variáveis PS, PD, PM e FC estão expostos graficamente

Figura 5.1 - Média aritmética e erro padrão dos valores obtidos de Pressão Sistólica (mm Hg) com AL injetado concomitantemente à Hialuronidase 75 UTR/ ml (H 75) ou placebo (PL) em 10 etapas clínicas

Os valores médios obtidos da variável pressão sistólica (PS) não diferiram ($p > 0.01$) entre os grupos com tratado (hialuronidase 75 UTR/ml) e controle (placebo), mas houve diferença ($p < 0,01$) significativa estatisticamente entre os valores na interação entre os fatores hialuronidase e tempo (H x T) (figura 5.1). A Análise de variância ANOVA está no apêndice A.

Figura 5.2 - Média aritmética e erro padrão dos valores obtidos de pressão diastólica (mm Hg) com AL injetado concomitantemente à Hialuronidase 75 UTR/ ml (H 75) ou placebo (PL) em 10 etapas clínicas

Para a variável pressão diastólica (PD), o grupo tratado não diferiu ($p > 0.01$, ANOVA, apêndice A) significativamente do grupo controle, demonstrada na figura 5.2, assim como entre os tempos analisados. Houve tendência a elevação com a hialuronidase apenas na luxação, assim como no grupo placebo.

Figura 5.3 - Média aritmética e erro padrão dos valores obtidos de Pressão Média (mm Hg) com AL injetado concomitantemente à Hialuronidase 75 UTR/ ml (H 75) ou placebo (PL) em 10 etapas clínicas (* $p < 0,01$)

Os valores médios obtidos da variável pressão média (PM) não diferiram ($p > 0,01$) entre os grupos com tratado (hialuronidase 75 UTR/ml) e controle (placebo), assim como, entre os tempos clínicos e na interação entre os fatores hialuronidase e tempo (H x T) (figura 5.3). A Análise de variância ANOVA está no apêndice A.

Figura 5.4 - Média aritmética e erro padrão dos valores obtidos de frequência cardíaca (bpm) com AL injetado concomitantemente à Hialuronidase 75 UTR/ ml (H 75) ou placebo (PL) em 10 etapas clínicas

Os valores médios obtidos das variáveis FC não diferiram ($p > 0.01$, ANOVA) entre os grupos com tratado (hialuronidase 75 UTR/ml) e controle (placebo), no entanto, na interação entre os fatores hialuronidase e tempo (H x T) houve diferença ($p < 0,01$) significativa estatisticamente (figura 5.4). A Análise de variância ANOVA está no apêndice A.

5.3 Avaliação Eletrocardiográfica

Dos 20 pacientes operados, 2 apresentaram registro eletrocardiográfico (ECG) sem critérios de aceitabilidade. Os exames dos 18 voluntários remanescentes foram analisados e os dados são apresentados a seguir.

Na condição de base, os 18 pacientes apresentaram ritmo sinusal normal. Não foram encontradas alterações eletrocardiográficas de importância clínica em nenhuma das variáveis qualitativas procuradas FC, PR, QRS e QTc, que seriam os seguintes achados: (1) extrassístoles supraventriculares, (2) extrassístoles ventriculares, (3) taquicardias supraventriculares, (4) taquicardias ventriculares, (5) bradicardias sintomáticas ou com FC < 50bpm, (6) alargamento do Intervalo PR (>200ms), (7) alargamento do complexo QRS (> 120ms), (8) alargamento do intervalo QTc (> 440ms), (9) desnivelamentos do segmento ST.

Os valores médios das variáveis contínuas no período basal estão apresentados na Tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Valores de frequência cardíaca, intervalos QRS e QTc e duração do complexo QRS – basal

Variáveis Contínuas	Valores
	(média ± desvio padrão)
FC (bpm)	75,66 ± 14,05
PR (ms)	161,61 ± 22,75
QRS (ms)	86,17 ± 19,67
QTc (ms)	395,89 ± 26,65

Legenda: bpm: Batimentos por minuto; ms: milissegundos.

A incidência acumulada das alterações de ritmo, frequência, condução e repolarização pesquisadas ao longo dos quatro tempos cirúrgicos nas duas intervenções (“placebo” e “hialuronidase”) encontram-se descritas na tabela 5.7. Nota-se que a única alteração flagrada foi o alargamento do intervalo QT corrigido (QTc) em 2 voluntários na cirurgia com placebo e em 3, com a hialuronidase, sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5.4 – Alterações qualitativas no ECG – grupos placebo (P) / hialuronidase(H)

Variáveis Qualitativas	P N (%)	H N (%)	p*
Extrassístoles supraventriculares	0 (100%)	0 (100%)	NT
Extrassístoles ventriculares	0 (100%)	0 (100%)	NT
Taquicardias Supraventriculares	0 (100%)	0 (100%)	NT
Taquicardias Ventriculares	0 (100%)	0 (100%)	NT
Bradicardias sintomáticas ou com FC<50bpm	0 (100%)	0 (100%)	NT
Alargamento do Intervalo PR (>200ms)	0 (100%)	0 (100%)	NT
Alargamento do Complexo QRS (>120ms)	0 (100%)	0 (100%)	NT
Alargamento do intervalo QTc (>440ms)	2 (11,11%)	3 (16,16%)	0,314
Desnivelamentos do segmento ST	0 (100%)	0 (100%)	NT

Legenda: NT: não testado. p*: nível de significância, teste exato de Fisher.

A duração dos intervalos PR (tabela 5.5), dos complexos QRS (tabela 5.6), dos intervalos QTc (tabela 5.7) e as frequências cardíacas (tabela 5.8) estão representados a seguir:

Tabela 5.5 – Duração do intervalo PR nos quatro períodos da cirurgia – grupos placebo (P) hialuronidase (H).

	P (média ± DP)	H (média ± DP)	p*
PR1 (ms)	161,61 ± 22,75	159,05 ± 21,76	0,502
PR2 (ms)	159,16 ± 19,48	159,61 ± 21,78	0,679
PR3 (ms)	161,77 ± 18,50	157,83 ± 19,60	0,468
PR4 (ms)	161,94 ± 16,97	168,05 ± 19,94	0,106

Legenda: PR1: intervalo PR no período 1; PR2: intervalo PR no período 2; PR3: intervalo PR no período 3; PR4: intervalo PR no período 4; p*: nível de significância, teste T pareado.

Considerando-se as avaliações nos quatro períodos, nas duas intervenções placebo e hialuronidase, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos, em relação a duração do intervalo PR.

Tabela 5.6 - Duração do complexo QRS nos quatro períodos da cirurgia – grupos placebo (P) / hialuronidase (H)

	P (média ± DP)	H (média ± DP)	p*
QRS1 (ms)	86,16 ± 19,67	81,50 ± 17,38	0,278
QRS2 (ms)	89,88 ± 19,18	90,33 ± 14,95	0,904
QRS3 (ms)	89,83 ± 18,34	86,27 ± 14,31	0,358
QRS4 (ms)	88,38 ± 17,41	85,22 ± 11,98	0,323

Legenda: QRS1: duração do complexo QRS no período 1; QRS2: duração do complexo QRS no período 2; QRS3: duração do complexo QRS no período 3; QRS4: duração do complexo QRS no período 4; p*: nível de significância, teste T pareado.

Considerando-se as avaliações nos quatro períodos, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos, em relação a duração do complexo QRS.

Tabela 5.7 – Duração do intervalo QTc nos quatro períodos da cirurgia – grupos placebo (P) / hialuronidase (H)

	P (média ± DP)	H (média ± DP)	p*
QTc1 (ms)	395,88 ± 26,65	389,94 ± 27,29	0,128
QTc2 (ms)	405,22 ± 32,21	416,66 ± 26,58	0,168
QTc3 (ms)	414,72 ± 16,77	400,66 ± 28,39	0,044
QTc4 (ms)	411,38 ± 25,16	406,27 ± 44,26	0,683

Legenda: QTc1: intervalo QTc no período 1; QTc2: intervalo QTc no período 2; QTc3: intervalo QTc no período 3; QTc4: intervalo QTc no período 4; p*: nível de significância, teste T pareado.

Considerando-se as avaliações nos quatro períodos, nas duas intervenções placebo e hialuronidase, foi encontrada diferença significativa estatisticamente apenas na duração do intervalo QTc3, entre os dois grupos placebo e hialuronidase, p=0,044.

Tabela 5.8 – Valores de Frequência Cardíaca nos quatro períodos da cirurgia – grupos placebo (P) / hialuronidase (H)

	P (média ± DP)	H (média ± DP)	p*
FC1 (bpm)	75,66 ± 14,05	72,72 ± 14,59	0,463
FC2 (bpm)	83,22 ± 15,67	80,44 ± 14,32	0,409
FC3 (bpm)	83,27 ± 11,77	79,05 ± 14,04	0,137
FC4 (bpm)	80,27 ± 15,22	76,55 ± 14,32	0,298

Legenda: FC1: frequência cardíaca no período 1; FC2: frequência cardíaca no período 2; FC3: frequência cardíaca no período 3; FC4: frequência cardíaca no período 4; p*: nível de significância, teste T pareado.

Considerando-se as avaliações nos quatro períodos, nas duas intervenções placebo e hialuronidase, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos, em relação aos valores das frequência cardíaca.

As figuras 5.5, 5.6 e 5.7 se referem aos gráficos da duração do intervalo PR, do complexo QRS e do intervalo QTc, respectivamente, ao longo dos quatro períodos analisados. As diferenças estatisticamente significantes estão assinaladas por um “*”.

Figura 5.5 – Duração do intervalo PR ao longo dos quatro períodos cirúrgicos – grupos placebo (P) e hialuronidase (H). ANOVA

*: diferença entre P3 e P4 (grupo H), p: 0,009.

Figura 5.6 – Duração do complexo QRS ao longo dos quarto períodos cirúrgicos – grupos placebo (P) e hialuronidase (H). ANOVA

*: diferença entre P1 e P2 (grupo H), $p: 0,002$.

Figura 5.7 – Duração do intervalo QTc ao longo dos quarto períodos cirúrgicos – grupos placebo (P) e hialuronidase (H). ANOVA

*: diferença entre P1 e P3 (grupo P), $p: 0,004$ e P1 e P4 (grupo P), $p: 0,045$; diferença entre P1 e P3 (grupo H), $p: 0,031$ e P1 e P2 (grupo H), $p < 0,001$.

6 DISCUSSÃO

Existem inúmeras razões em anestesia oftalmológica para a hialuronidase melhorar a qualidade do bloqueio em anestesia regional do olho citadas por Nicoll et al. (1986), Sarvela e Nikki (1992), Barr et al. (1995), Gao e Budd (1996), Soares et al. (2002) e Hamada et al. (2005), entre outros. Entretanto, não tem sido observado a mesma vantagem com a enzima em outros bloqueios regionais, como o bloqueio do plexo braquial axilar por Keeler et al. (1992) e o bloqueio pterigomandibular por Ridenour et al. (2001), provavelmente devido ao feixe nervo periférico situar-se em leito mais aberto, facilitando a difusão do anestésico também para tecidos adjacentes. Esta explicação tem apoio na afirmação de Nicoll et al. (1986) e Sarvella e Nikki (1992), sobre a barreira anatômica ao redor do globo ocular e que está ausente em outros leitos. A órbita óssea forma um espaço muito limitado, onde a ação da hialuronidase ficaria localizada e, desse modo, dificultaria ainda mais a dispersão do anestésico local além do olho.

Já foi demonstrado por Barr et al. (1995), Gao e Budd (1996) e Nathan et al. (1996), que em leito ocular a hialuronidase altera a farmacocinética do anestésico local adiantando a ocorrência do pico sem alterar a concentração plasmática do anestésico local (reduz a T_{max} , mas mantém a C_{max}). Até o momento nenhum estudo avaliou esses parâmetros farmacocinéticos após injetar a enzima hialuronidase associada ao anestésico em outros bloqueios periféricos.

Contudo, o estudo Ridenour et al. (2001) em odontologia, exibiu resultados de efeitos adversos como dor e trismo no pós-operatório quando a enzima hialuronidase à 150 UTR/ ml foi injetada associada ao anestésico em bloqueio do nervo alveolar inferior, evidenciando que possivelmente ocorreu dispersão do anestésico a partir do nervo, alterando a eficácia anestésica, retornando a dor, além de ter alcançado a musculatura.

Este estudo foi desenhado para avaliar de modo duplo-cego e boca dividida, parâmetros cardiovasculares hemodinâmicos e elétricos durante o trans e pós-operatório, decorrentes da administração concomitante de anestésico local e a enzima hialuronidase à 75 UTR/ ml ou anestésico com placebo (veículo da enzima), utilizada com a finalidade de prolongar a duração da anestesia e evitar a necessidade de anestesia complementar, que poderia aumentar a toxicidade dos

anestésicos locais. Contudo, a ação da enzima de diminuir temporariamente a resistência à difusão através da matriz extracelular permitindo que o anestésico com vasoconstritor alcançasse o feixe nervoso em maior quantidade, além de melhorar a eficácia clínica, também poderia direcionar o anestésico para circulação sanguínea e aumentar a ocorrência de efeitos adversos. Neste estudo, embora não tenha sido mensurada nos pacientes a concentração sanguínea do anestésico local e vasoconstritor, esperava-se indiretamente supor que haveria elevação dos fármacos na circulação após a administração da enzima através de alterações nos parâmetros avaliados.

Neste estudo, a hialuronidase não induziu alterações significativas nas variáveis hemodinâmicas de PS, PD, PM e FC, comparada ao controle (placebo) (figuras 5.1, 5.2, 5.4 e 5.5).

Nota-se, entretanto, que ao se comparar os valores na interação tempos clínicos (etapas) e os fármacos (T x F), houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) apenas para a PS e FC. Houve uma elevação de 7% (aproximadamente 10 mm Hg) entre as médias para a PS, entre o valor basal x incisão e ainda basal x avulsão. Para a FC, a elevação foi de 14% (11 bpm) do valor basal x luxação. Observa-se uma tendência à elevação desde a incisão até a avulsão (apêndice A4), sem implicação clínica, coincidindo com os achados de Viana et al. (2005), que afirmam serem variações próximas das observadas em atividades cotidianas.

O significado da variação da pressão arterial e frequência cardíaca certamente depende do contexto, e no geral, os pacientes situavam-se na faixa de normalidade, considerada de 60 a 120 bpm (Davis, 1977; Casabianca; Becker, 2009), ou a partir de 50 bpm, desde que assintomático. A maior elevação na frequência também ocorreu no momento da luxação comparado ao basal. Embora não tenha sido utilizado nenhum método de avaliação da ansiedade, como uma escala de ansiedade, as alterações, possivelmente, são decorrentes da ansiedade ou stress, uma vez que ocorreram nos mesmos tempos avaliados e os dois grupos utilizaram o mesmo vasoconstritor catecolamínico, a epinefrina, que somadas à provável liberação de epinefrina endógena pela estimulação simpática justificaria a variação, mesmo não sendo o suficiente para apresentar significado estatístico ou clínico importante.

Quando a Hialuronidase 75 UTR/ ml foi injetada, não concomitantemente, mas antes do término do bloqueio do nervo alveolar inferior com mepivacaína

associado à epinefrina 1:100.000, não induziu alterações hemodinâmicas (através dos parâmetros pressão sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca), possivelmente porque no momento da injeção da enzima, a quantidade remanescente de anestésico ao redor do feixe nervoso e vascular estava reduzido ao ser espalhado para a circulação sanguínea (Ferraz et al. 2006; Silva-Prado, 2007, 2007).

Embora no presente estudo, a enzima tenha sido injetada concomitantemente ao anestésico local com vasoconstritor, correspondendo ao momento em que o anestésico ainda está provavelmente em elevada concentração ao redor no nervo e vasos sanguíneos próximos na região pterigomandibular, a enzima não difundiu o anestésico suficientemente para o leito vascular a ponto de atingir nível de concentração sanguínea de anestésico local e vasoconstritor capaz de alterar as variáveis hemodinâmicas. Para essas variáveis cardiovasculares, o momento da injeção da hialuronidase não interferiu, porém, necessitam mais estudo relacionados à eficácia clínica.

Mesmo sem utilizar a enzima, alguns estudos clínicos, variaram quanto aos achados de alterações cardiovasculares na pressão arterial e frequência cardíaca ou do nível plasmático de catecolaminas devido ao uso da epinefrina ou ao estresse.

Os resultados de Bruno et al. (1987) coincidem com os nossos resultados. Utilizaram a 1,8 ml de mepivacaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 para procedimento cirúrgico de exodontia e, também não observaram alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca.

Mesmo utilizando 3,6 ml de solução anestésica de lidocaína com epinefrina à 1:100.000, como em nosso estudo, Viana et al. (2005) não observaram alterações na pressão arterial e frequência cardíaca após bloqueio do nervo alveolar inferior, entretanto, o nível de epinefrina foi maior apenas quando utilizou a primeira convencional desse bloqueio nervoso, comparado à técnica de Gow Gates. Por esta técnica os parâmetros cardiovasculares também não se alteraram.

O estudo de Frabetti et al. (1992) observou que somente no grupo mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 que sofreu procedimento cirúrgico periodontal, comparado ao controle sem procedimento invasivo (recebeu apenas essa solução anestésica) foi constatado desde o período basal aumento significativo da frequência cardíaca, evidenciando a influência do stress ao procedimento invasivo na resposta hemodinâmica, como em nosso estudo.

Quando Carrera et al. (2000) utilizaram 1 tubete (1,8 ml) de mepivacaína 3% sem vasoconstritor em procedimento cirúrgico de exodontia de terceiros molares inferiores não observaram alterações hemodinâmicas significativas. Em outro experimento, mesmo utilizando o volume de 10,8 ml (igual a 6 tubetes) de mepivacaína 3% para extração de 4 terceiros molares numa mesma consulta, Troullos et al., (1987) também não observaram alterações na pressão arterial, frequência cardíaca ou ainda na concentração plasmática venosa de epinefrina, cujo aumento era esperado devido a ansiedade do paciente ao procedimento cirúrgico.

Apenas pela análise das variáveis hemodinâmicas de pressão arterial e frequência cardíaca apresentadas até o momento, não há evidência de que a ação difusora da hialuronidase à 75 UTR/ ml seja capaz de induzir absorção sanguínea do anestésico local e vasoconstritor (nessas concentrações) o suficiente para alterar a segurança dos mesmos.

Como pode ser visto pelos estudos com a enzima como adjuvante dos anestésicos locais, ainda não há consenso em relação à concentração ideal para seu uso na área médica assim como na odontologia. A determinação da dose de hialuronidase de 75 UTR/ ml utilizada neste estudo foi arbitrária e corresponde à metade da dose utilizada por Ridenour et al. (2001) de 150 UTR/ ml, a fim de evitar os efeitos adversos locais. Utilizando a mesma concentração do nosso estudo, Brito (2008) demonstrou ausência dos efeitos adversos locais observados com a concentração utilizada no estudo de Ridenour et al.

Pode parecer incoerente associar aos anestésicos locais adjuvantes com ações tão opostas entre si, e ainda obter vantagem clínica, como é o caso da epinefrina que age dificultando a difusão do anestésico e a hialuronidase que facilita seu espalhamento, mas provavelmente tal associação traz vantagem clínica por agirem em *loci* diferentes, a primeira reduz o calibre dos vasos sanguíneos e sua permeabilidade ao anestésico local por agir em receptores adrenérgicos (Naftalin; Yagiela, 2002), enquanto a segunda, age degradando temporariamente a matriz extracelular reduzindo a barreira anatômica (Watson, 1993). Ainda é incerta a ação da hialuronidase sobre os vasos sanguíneos.

Quanto ao método de alocação dos indivíduos da pesquisa foi randomizado apenas para a presença da hialuronidase e placebo. A solução a ser utilizada era sorteada a partir de envelope com os dois códigos dos tubetes anestésicos. Como

todos os pacientes receberam as duas soluções em consultas separadas, se na primeira cirurgia fosse utilizado um deles, na próxima cirurgia utilizar-se-ia a outra.

O estudo eletrocardiográfico da população estudada não evidenciou alterações expressivas da normalidade. No período basal, a totalidade dos exames foi caracterizada por ritmo sinusal normal sem quaisquer alterações de condução ou repolarização. Não foram flagrados casos de QT longo, condição conhecidamente predisponente a maiores riscos de eventos adversos, sobretudo arritmias ventriculares (Hughes et al, 1966; Moffa, 2001; Vanderheyden, Williams, Sims, 1989; Piccirillo et al, 1999).

Também não ocorreram casos de prolongamento do intervalo PR, que é um marcador de lentificação do tempo de condução atrioventricular e preditor de risco de bradiarritmias (Carpenter et al, 1992; Liu et al, 1995).

O estudo pontual da frequência cardíaca pelos registros eletrocardiográficos estanques pode não representar de forma acurada o comportamento dinâmico dessa variável ao longo do tempo, sobretudo as suas respostas imediatas aos estímulos farmacológicos, estressores e nociceptivos, certamente foram melhor representadas no registro contínuo da frequência cardíaca (Figura 5.4), já anteriormente abordado.

Ainda que tenha tais limitações intrínsecas, a avaliação da frequência cardíaca através do ECG (tabela 5.8), evidenciou um comportamento semelhante entre os grupos hialuronidase e placebo ao longo do procedimento, com elevação da frequência cardíaca da condição de base à administração do anestésico local, e subsequente redução da mesma na finalização dos procedimentos cirúrgicos já observado nos estudos de Brand et al (1995); Blinder et al. (1998); Hasse, Heng, Garrett (1986); Hargreaves (1990); Abraham-Inpijn et al. (1988); Blinder et al. (1996); Soares et al (2003) e Ryder (1970). Em nenhum período houve diferença estatisticamente significativa da frequência cardíaca comparando-se os dois grupos.

Pode-se observar que a análise dos valores médios obtidos pelos dois métodos de monitoração da frequência cardíaca são coincidentes indicam praticamente a mesma variação, embora não tenha sido realizado teste de correlação.

A avaliação da condução atrioventricular através da duração do intervalo PR (figura 5.5) não mostrou diferença entre os grupos para cada período avaliado. Evolutivamente, apenas o grupo placebo apresentou uma elevação estatisticamente

significativa entre o terceiro e o quarto período, mas ainda com valores compreendidos nos limites clínicos de normalidade (Munerato, 2010).

Na avaliação da condução intraventricular, a duração do complexo QRS não apontou quaisquer alterações no curso do procedimento cirúrgico nos dois grupos, e os valores aferidos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre si (figura 5.6).

Ao longo dos quatro períodos dos procedimentos cirúrgicos, foi observada uma incidência ligeiramente maior (em um voluntário) de alargamento do intervalo QT corrigido no grupo submetido à associação da hialuronidase ao anestésico local, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, além de não ter sido observada quando comparadas as médias dos valores, período a período. Nesse aspecto, houve diferença estatisticamente significativa apenas na comparação do terceiro período cirúrgico (logo após a anestesia), com redução de 14 milissegundos no grupo placebo, embora ainda dentro dos limites da normalidade e, em virtude de tratar-se de uma redução, sem potencial significado clínico ou elevação do risco de arritmogênese (Munerato, 2010). Em relação ao comportamento evolutivo dessa variável no transcorrer dos quatro períodos, foi observado nos dois grupos um padrão de elevação pós-administração do anestésico, ainda que novamente dentro da faixa de valores normais (Munerato, 2010).

Por este estudo ter incluído apenas voluntários saudáveis, é compreensível a diferença na incidência de eventos adversos ao compará-lo com trabalhos previamente publicados, como os de Williams et al. (1963), Hasse, Heng e Garrett (1986), Little et al. (1990), Campbell et al. (1996), que evidenciaram 26 a 42,5% de incidência de arritmias durante procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes com antecedentes cardiovasculares. Uma ressalva a essa comparação reside na diferença metodológica entre a presente pesquisa, com registros eletrocardiográficos pontuais de 12 derivações, e os estudos citados, que utilizaram o registro eletrocardiográfico contínuo. Nesse aspecto, contudo, a utilização de registro contínuo em apenas uma derivação (frequentemente a D2), como realizada em estudos de Romano et al. (2009) e Romano et al. (2011), implica não representar os aspectos locais das alterações eletrocardiográficas “parede a parede”, condição essencial à pesquisa de manifestações isquêmicas regionais, como as alterações de ST-T (Munerato, 2010).

Mesmo no cenário de intervenções cirúrgicas em pacientes sem antecedentes cardiovasculares, alguns estudos (Hughes et al., 1966; Rodrigo, Rosenquist, Cheng, 1990; Blinder et al., 1998) apontaram uma incidência notadamente maior de arritmias, chegando até a 60% (Romano et al., 2009), o que provavelmente se explica por certa superestimação de alguns eventos sem clara relevância clínica, como taquicardia sinusal sem repercussão hemodinâmica, bradicardia sinusal sem repercussão hemodinâmica, arritmia sinusal e extrassístoles supraventriculares e ventriculares isoladas, além da inclusão de alterações da repolarização ventricular entre os achados ora denominados “arritmias” (Munerato, 2010). Ainda com respeito aos aspectos de segurança do anestésico local, estudos experimentais *ex-vivo* demonstraram que a cardiotoxicidade da mepivacaína, dada sua menor lipossolubilidade e menor potência de bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes é inferior àquela observada entre os enantiômeros da bupivacaína, e outras bases anestésicas de menos utilizadas, como a etidocaína e a tetracaína (Heavner et al., 2002; Dillane, Finucane, 2010).

Os efeitos cardiotóxicos demonstrados em estudos experimentais *in vivo* e *ex vivo* com cobaias e os relatos de casos de injeção intravenosa acidental do anestésico evidenciaram redução da condução atrioventricular (expressa pelo aumento da duração do intervalo PR), lentificação da condução intraventricular (alargamento do complexo QRS), aumento do intervalo QT e diminuição da contratilidade ventricular (Heavner et al., 2002; Naguib et al., 1998), eventos não observados no presente estudo.

Em relação ao vasoconstritor utilizado (epinefrina), há evidências (American Dental Association, 1964; Jastak, Yagiela, 1983) em favor de sua segurança, mesmo em pacientes com antecedentes de doença cardiovascular.

Como o presente estudo foca a avaliação da segurança da associação do adjuvante hialuronidase à mepivacaína com vasoconstritor (epinefrina), havia o interesse de avaliar se, quer por aumentar a biodisponibilidade e acelerar a farmacocinética do anestésico local, quer por apresentar algum efeito cardiotóxico ou arritmogênico *per si*, poderiam surgir alterações eletrocardiográficas mesmo em doses usuais e procedimentos clínicos comuns como a exodontia de terceiro molar inferior, o que contextualiza a pergunta motivadora do estudo num cenário cotidiano de prática odontológica.

Os achados presentes apóiam hipótese de que do ponto de vista de cardiotoxicidade, os esquemas farmacológicos avaliados mostraram-se bastante seguros e que a única alteração observada (elevação da frequência cardíaca durante a cirurgia) foi concordante em ambos os grupos e podem ser explicadas pelas respostas fisiológicas habituais à dor, ao stress ou ao medo, mediadas principalmente pelo eixo simpatoadrenal por meio da liberação de catecolaminas endógenas, somada à exógena.

Frente aos resultados com a administração de hialuronidase 75 UTR/ ml injetada concomitantemente ao anestésico local com vasoconstritor, de não induzir alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas, nestas condições experimentais, abre-se a possibilidade de futuros estudos clínicos da eficácia e segurança clínica em pacientes comprometidos sistemicamente que apresentem contraindicação aos anestésicos de longa duração ou restrição aos vasoconstritores, e possivelmente, posterior indicação como adjuvante dos anestésicos locais em odontologia como alternativa terapêutica ao alívio da dor.

7 CONCLUSÃO

Quando a hialuronidase à 75 UTR/ml é injetada concomitantemente ao anestésico local com vasoconstritor, não induz alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas, pois, possivelmente, não difunde o anestésico local em quantidade suficiente para a circulação sanguínea, nestas condições experimentais.

REFERÊNCIAS¹

Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31:273-86

Abraham-Inpijn L, Borgmeijer-Hoelen A, Gortzak RA. Changes in blood pressure, heart rate, and electrocardiogram during dental treatment with use of local anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 1988;116(4):531-6.

Agata H, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin-induced reduction in coronary blood flow and myocardial tissue oxygen tension during anesthesia in dogs. *Can J Anaesth.* 1999; 49(11):1070-5.

American Dental Association, American Heart Association: Management of dental problems in patients with cardiovascular disease. *JADA* 1964;68(3):333-42.

American Dental Association, American Heart Association: Dental Therapeutics ed. 4^a ed PDR Guide: Chicago; 2006:p.1-22.

Anderson LD, Reagen SE. Local anesthetics and vasoconstrictors in patients with compromised cardiovascular systems. *Gen Dent.* 1993;43(2):161-4.

Barbosa ET. O registro do campo elétrico. In: Krieger EM. *Fisiologia Cardiovascular*. São Paulo: Fundo Editorial Byk Prociencx; 1976. p.68-133.

Barkin ME, Middleton RA. ECG monitoring of oral surgery patients receiving a local anesthetic. *J Oral Surg.* 1978 Oct;36(10):779-80.

Barr J, Kirkpatrick N, Dick A, Leonard L, Hawksworth G, Noble DW. Effects of adrenaline and hyaluronidase on plasma concentrations of lignocaine and bupivacaine after peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1995;75(6):692-7.

¹De acordo com o Estilo Vancouver.

Becker DE, Reed KL. Essential of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53:98-109.

Berthold C. Enteral sedation safety, efficacy, and controversy. *Compendium.* 2007;28(5):264-72.

Bjorlin G, Malmborg O. Cardiac side-reactions to local anesthetics containing adrenalin – an eletrocardiographic investigation. *Dent Clin North Am.* 1966:401-12.

Blinder D, Manor Y, Shemesh J, Taicher S. Electrocardiographic changes in cardiac patients having dental extractions under a local anesthetic containing a vasopressor. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(12):1399-1402.

Blinder D, Shemesh J, Taicher S. Electrocardiographic changes in cardiac patients undergoing dental extractions under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(2):162-5.

Borsatti, MA, Simonetti, MPB, Rocha, RG, Penha SS. Hyaluronidase induce long-term analgesia of the EBM S75:R25: a study in the sciatic nerve of the rat in vivo [abstract H10]. *Braz Oral Res.* 2004;18(1):18 Suppl.

Borsatti MA, Takaoka F. Analgesia e anestesia em portadores de cardiopatias: aplicabilidade de recursos de sedação. In: Serrano J CV, Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMN. *Cardiologia e odontologia: uma visão integrada.* Socesp. São Paulo: ed. Santos; 2007. cap 12, p.191-207.

Brand HS, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur J Oral Sci.* 1996;104(3):245-52.

Brand HS, Gortzak RAT, Palmer-Bouva CCR, Abraham RE, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. *Int Dent J.* 1995;45:45–8.

Brito MA. Hialuronidase associada à lidocaína com epinefrina em bloqueio pterigomandibular: avaliação da latência, duração e índice de sucesso anestésico, edema facial e abertura bucal [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2008.

Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Oct;100(4):401-8.

Bruno E, Farronato GP, Porcellini A, Sgulmar M. Contributo clinico sull'uso della mepivacaína e della lidocaína. *Dent Cadmos*. 1987;55(19):51-8.

Bryant JS, Busbee BG, Reichel E. Overview of ocular anesthesia: past and present. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 May;22(3):180-4..

Cáceres MTF, Ludovice ACPP, Brito FS, Darrieux FC, Neves RS, Scanavacca MI, et al., Efeito de anestésicos locais com e sem vasoconstritores em pacientes com arritmias ventriculares, *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):142-7.

Campbell JH, Huizinga PJ, Das SK, Rodriguez JP, Gobetti JP. incidence and significance of cardiac arrhythmia in geriatric oral surgery patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(1):42-6.

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76:906-16.

Carrera I; Mestre R; Berini I et al. Alterations in monitored vital constants induced by various local anesthetics in combination with different vasoconstrictors in the surgical removal of lower third molars. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2000; 42(1):1-10.

Carvalho AP. Excitação cardíaca. In: Krieger EM. *Fisiologia Cardiovascular*. São Paulo: Fundo Editorial Byk Prociex; 1976. cap. 1, p.1-44.

Casabianca AB, Becker DE. Cardiovascular monitoring: physiological and technical considerations. *Anesth Prog*. 2009;56;53-61.

Cassidy JP; Phero JC; Grau WH. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. *Anesth Prog*. 1986;33(6):289-97.

Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutic*. Ed. Macmillan Publishing Company; new york.:1996. p. 331–47.

Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetics agents. In: Strichartz G R. *Local anesthetic: handbook of experimental pharmacology*. St. Louis: Springer-Verlag; 1987. cap.81,p.187-212.

Courtiss EH, Ransil BJ, Russo J. The effects of hyaluronidase on local anesthesia: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Apr;95(5):876-83.

Cummings DR, Yamashita DD, McAndrews JP. Complications of local anesthesia used in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011;23:369-77.

Chan SK, Karmakar MK, Chui PT. Local anesthesia outside the operating room. *Hong Kong Med J*. 2002;8(2):106-13.

Crawford M, Kerr, WJ. The effect of hyaluronidase on peribulbar block. *Anaesthesia*. 1994;49(10):907-8.

Csóka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biology*. 2001;20:499-508.

Davis H. Cardiac arrhythmias related to oral surgery practice. *Anesth Prog*. 1977;147-51.

Dempsey GA, Barret PJ, Kirby IJ. Hyaluronidase and peribulbar block. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):671-4.

Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth*. 2010 Apr; 57(4):368-80.

Dhir S, Ganapathy S, Lindsay P, Athwal GS. Case report: ropivacaine neurotoxicity at clinical doses in interscalene brachial plexus block. *Can J Anesth*. 2007;54:912-6.

Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, Tuchband A, Lutan H, Kaufman E. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Oct;105:725-30.

Ezmek B, Arslan A, Delilbasi C, Sencift K. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictor in hypertensive patients. *J Appl Oral Sci*. 2010 Jul-Aug;18(4):354-9.

Farr C, Menzel J, Seeberger J, Schweigle B. Clinical pharmacology and possible applications of hyaluronidase with reference to Hylase "Dessau". *Wien Med Wochenschr.* 1997; 147(15):347-55.

Ferraz TH, Horliana ACRT, Brito MAD, Silva Prado RM, Tortamano IP, Simonetti MPB, Borsatti MA. Efeitos cardiovasculares da mepivacaína com epinefrina seguida de hialuronidase: ensaio clínico parcialmente randomizado duplo - cego, controlado em cirurgias bilaterais de terceiros molares inferiores. *RPG.* 2006;13(1):50-5.

Finder RL, Moore PA. Adverse drug reactions to local anesthesia. *Dent Clin North Am.* 2002 Oct;46(4):747-57.

Fiszer-Szafarz B. Hyaluronidase polymorphism detected by polycrylamide gel electrophoresis application to hyaluronidases from bacteria, slime molds, bee and snake venoms, bovine testes, rat liver lysosomes, and human serum. *Analytical Biochem.* 1984;143:76-81.

Forloine A, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. A prospective, randomized, efficacy double-blind comparison of the anesthetic of two percent lidocaine with 1:100,000 epinephrine and three percent mepivacaine in the maxillary high tuberosity second division nerve block. *J Endod.* 2010 Nov;36(11):1770-7.

Frabetti L, Checchi L, Finelli K. Cardiovascular effects of local anesthesia with epinephrine in periodontal treatment. *Quintessence Int.* 1992;23(1):19-24.

Ganzberg S, Kramer KL. The use of local anesthetic agents in medicine. *Dent Clin N Am.* 2010;54:601-10.

Gao F, Budd AJ. Venous level of lignocaine and bupivacaine after peribulbar block. *Anaesthesia.* 1996;51(12):1109-12.

Gonçalves SB. Extração, purificação e estudo sobre a formação de filmes mononucleares da hialuronidase bovina [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia Química; 2007.

Hamada S, Devys JM, Xuan TH, Ganem S, Sahel JA, Héran F. Role of hyaluronidase in diplopia after peribulbar anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmology.* 2005;112(5):879-82.

Hargreaves KM, Neidle EA. Drogas adrenérgicas. In Yagiela JA; Neidle EA; Dowd FJ. Farmacologia e terapeutica para dentistas. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.

Hargreaves KM. Neuroendocrine markers of stress. *Anesth Prog.* 1990;37:99–105.

Hasse AL, Heng MK, Garrett NR. Blood pressure and electrocardiographic response to dental treatment with use of local anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 1986;113:639–42.

Hawkins JM, Moore PA. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):719-32.

Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2002 Nov-Dec; 27(6):545-55.

Hoffman BB. Drogas ativadoras dos receptores adrenérgicos. In: Katzung B. Farmacologia básica e clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. cap.9. p.84-94.

Hoffman BB; Lfkowitz RJ. Catecolaminas, drogas simpatomimeticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: Molinoff PB; Ruddon RW. (Ed). As bases farmacologicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro. Mc Graw Hill; 1997. cap.10. p.146-82.

Hughes CL, Leach JK, Allen RE, Lambson GO. Cardiac arrhythmias during oral surgery with local anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 1966;73(5):1095-102.

Hynes WL, Walton SL. Hyaluronidases of gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2000;183(2):201-7.

Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D. Local anesthesia for oral cavity. Philadelphia: Saunders; 1995. cap 4, p-87-126.

Jastak JT, Yagiela, JA. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. *J Am Dent Assoc.* 1983;107(4): 623-30.

Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev.* 2011;91(1):221-64.

Jowett NI, Cabot LB. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner. *Br Dent J.* 2000;189(6):297-302.

Junqueira LCU, Carneiro J. *Biologia celular e molecular.* 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Kakizaki I, Ibori N, Kojima K, Yamaguchi M, Endo M. Mechanism for the hydrolysis of hyaluronan oligosaccharides by bovine testicular hyaluronidase. *Febs J.* 2010;277:1776-1786.

Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela EL. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg.* 2000; 91(4):934-7.

Kammerer P, Palarie V, Daublander M, Bicer C, Shabazfar N, Brullmann D, Al-Nawas B, Germany M, Moldova C. 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 Endod.* 2011.

Keeler JF, Simpson KH, Ellis FR, Kay SP. Effect of addition of hyaluronidase to bupivacaine during axillary brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1992; 68(1):68-71.

Kirby C, Eckenhoff J, Looby J. The use of hyaluronidase with local anesthetic agents in nerve block and infiltration anesthesia. *Surgery.* 1949;25:101.

Laragnoit AB, Neves RS, Neves IL, Vieira JE. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). *Clinics.* 2009;64(3):177-82.

Lewis-Smith PA. Adjunctive use of hyaluronidase in local anaesthesia. *Br J Plast Surg.* 1986;39:554-8.

Liau FL, Kok SH, Lee JJ, Koo RC, Hwang CR, Yang PJ, Lin CP, Kuo YS, Chang HH. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(1):16-26.

Liu S, Paul GE, Carpenter RL, et al. Prolonged PR interval is a risk factor for bradycardia during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1995;20:41-4.

Little JW, Simmons MS, Rhodus NL, Merry JW, Kunik RL. Dental patient reaction to electrocardiogram screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(4):433-9.

Looby J, Kirby C. Use of hyaluronidase with local anesthetic agents in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1949;38:1-4.

Lui KC, Chow YF. Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Med J.* 2010;16(6):470-75.

Malamed SF. Clinical actions of specific agents. In: Malamed ST. *Handbook Of Local Anesthesia.* 4^a ed. St. Louis: Mosby; 1997. cap. 4, p. 49-73.

Malamed SF. *Manual de anestesia local.* 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
Malmgren H. "Characteristics of testicular hyaluronidase". *Biochemistry Biophysics Acta.* 1953;4:524-9.

Mantovani C, Bryant AE, Nicholson G. Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86(6):876-8.

Matsumura K, Miura K, Kurokawa H, Abe I, Takata Y. Lack of association between qt dispersion and blood pressure response during dental surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28:748-51.

Meechan J. How to avoid local anaesthetic toxicity. *Br Dent J.* 1998;184(7):334-335.

Meechan JG, Jastak JT, Donaldson D. The use of epinephrine in dentistry *J Can Dent Assoc.* 1994 Sep;60(9):825-8; 831-4.

Meral G, Tasar F, Sayin F, Saysel M, Kir Sedef, Karabulut E. Effects off lidocaine with and without epinephrine on plasma epinephrine and lidocaine concentrations and hemodynamic values during third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol endod.* 2005;100:E25-30.

Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.* 1998;131:3-11.

Meyer K, Linker A, Davidson EA, Weissmann. The mucopolysaccharides of bovine cornea *J Biol Chem.* 1953 Dec;205(2):611-6.

- Milan SB, Giovanitti Jr. Anestésicos locais na prática odontológica. In Clínicas Odontológicas da America do Norte. Farmacoterapia. 1ª ed. São Paulo: Roca, 1985. p.111-27.
- Miyachi K, Ichinohe T, Kaneko Y. Effects of local injection of prilocaine-felypressin on the myocardial oxygen balance in dogs. Eur J Oral Sci. 2003;11(4):339-45.
- Moffa PJ, Sanches PCR. Electrocardiogram infrequently arrhythmias. In: Tranchesi J (ed). Eletrocardiograma: normal e patológico, ed 7. São Paulo: Roca; 2001.
- Moore PA, Hersh VE. Local anesthetics: Pharmacology and toxicity. Dent Clin N Am. 2010;54:587-99.
- Morsman CD, Holden R. The effects of adrenaline, hyaluronidase and age on peribulbar anaesthesia. Eye (Lond).1992; 6(3):290-2
- Munerato R. O ECG normal. In: Samesima N, Pastore CA, Munerato R. ABC do ECG, 1 ed São Paulo: CBBE; 2010.
- Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. Dent Clin North Am. 2002;46(4):733-46.
- Naguib M, Magboul MMA, Samarkandi AH, Attia M. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. Drug Safety. 1998; 18(4):221-50.
- Nathan N, Benrhaïem M, Lotfi H, Debord J, Rigaud G, Lachatre G, et al. The role of hyaluronidase on lidocaine and bupivacaine pharmacokinetics after peribulbar blockade. Anesth Analg. 1996;82(5):1060-4.
- Neves RS, Neves IL, Giorgi DM, Grupi CJ, César LA, Hueb W, Grinberg M. Effects of epinephrine in local dental anesthesia in patients with coronary artery disease. Arq Bras Cardiol. 2007 May;88(5):545-51.
- Nicoll JM, Treuren B, Acharya PA, Ahlen K, James M. Retrobulbar anaesthesia: the role of hyaluronidase. Anesth Analg. 1986;65(12):1324-8.

Niwa H, Satoh Y, Matsuura H. Cardiovascular responses to epinephrine-containing local anesthetics for dental use: A comparison of hemodynamic responses to infiltration anesthesia and ergometer-stress testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:171-81.

Nusgens BV. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? *Ann Dermatol Vénéréol.* 2010;137(S1):3-8.

Oliveira MAM; Tortamano N; Armonia PA; Rocha RG. Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína com noradrenalina e da prilocaína com felipressina sobre o sistema cardiovascular, em cães, em decorrência da variação da dose via e tempo de administração. *Rev Fac Odontol São Paulo.* 1986;24(2):75-92.

Pallasch TJ. Vasoconstrictors and the heart. *CDA Journal.* 1998;26(9):668-73.

Pell GJ, Gregory BT. Impacted mandibular third molars, classification and modified technique for removal. *Dent Digest.* 1933;39:330-8.

Perez FEG. Efeitos cardiovasculares decorrentes da administração via infiltrativa intrabucal de cloridrato de lidocaína à 2% (20mg/ ml) e cloridrato de prilocaína a 3% (30 mg/ ml) associado ao cloridrato de felipressina (0,03 UI/ ml) em pacientes normotensos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia;2000.

Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY. Contraindications to vasoconstrictor in dentistry: Part I. Cardiovascular diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1992;74(5):679-97.

Piccirillo G, Viola E, Nocco M. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension.* 1999;34:242–6.

Prado R, Hohn AR, Albuquerque M, Gonçalves SLM. Avaliação da eficácia anestésica da lidocaína a 2% com adrenalina 1:100.000 e mepivacaína 3% sem vasoconstritor. *Rev Bras Odontol.* 2000;57(1):31-3.

Quhill F, Bowling B, Packard RB. Hyaluronidase allergy after peribulbar anesthesia with orbital inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):916-7.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia.* 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997.

Rafel SS. Electrocardiographic changes during outpatient oral surgery. *J Oral Surg.* 1972;30(12): 898-9.

Ridenour S, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks. *Anesth Prog* 2001;48(9):9-15.

Rodrigo CR, Rosenquist JB, Cheng CH. Cardiac dysrhythmias with midazolam sedation. *Anesth Prog.* 1990;37(1):20-3.

Roelofse JA, Bijl APVD. Cardiac dysrhythmias associated with intravenous lorazepam, diazepam, and midazolam during oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52(3):247-50.

Romano MM, Soares MS, Pastore CA, Tornelli MJ, de Oliveira Guaré R, Adde CA. A study of effectiveness of midazolam sedation for prevention of myocardial arrhythmias in endosseous implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Apr 4.doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02171.x. [Epub ahead of print]

Romano MM, Soares MS, Pastore CA, de Oliveira Guaré R, Adde CA. Electrocardiographic alterations during endosseous implant placement performed with local anesthetic agents. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009 May-Jun;24(3):412-8.

Ryder W. The electrocardiogram in dental anaesthesia. *Anaesthesia.* 1970;25:46–62.

Salonem M, Forsell, Scheinin. Local dental anaesthesia with lidocaína and adrenaline-Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17(6):392-4

Samesima N. Arritmias cardíacas. In: Samesima N, Pastore CA, Munerato R. *ABC do ECG.* 1 ed. São Paulo: CBBE; 2010. p. 99-155.

Sarvella J, Nikki P. Hyaluronidase improves regional ophthalmic anaesthesia with etidocaine. *Can J Anaesth.* 1992;39(9):920-4.

Serzedo PSM, Nociti JR, Zuccolotto EB, Scalco TL, Ferreira SB. Bloqueio peribulbar com ropivacaína: influencia da hialuronidase sobre a qualidade do bloqueio e a pressão intra-ocular. *Rev Bras Anestesiologia.* 2001;51(3):202-7.

Schulenburg HE, Sri-Chandana, Lyons G, Columb MO, Mclure HA. Hyaluronidase reduces local anaesthetic volumes for sub-Tenon's anaesthesia. *Br J Anaesthesia*. 2007;99:717-20.

Silva-Prado RM. Efeitos cardiovasculares da mepivacaína com epinefrina seguida de hialuronidase: ensaio duplo-cego controlado em cirurgias bilaterais de terceiros molares inferiores [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia;2007.

Silvestre FJ, Salvador-Martínez I, Bautista D, Silvestre-Rangil J. Clinical study of hemodynamic changes during extraction in controlled hypertensive patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 May 1;16(3):e354-8.

Soares LF, Helayel PE, Conceição DB, Oliveira Filho GR. Bloqueio peribulbar com ME de bupivacaína S75:R25 0,5 % e lidocaína 2%: efeitos de adição de hialuronidase. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52(4):420-5.

Stern R, Jedrzejak MJ. The hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev* 2006;106(3):818-39.

Stern R. Minireview on the mammalian hyaluronidases: introductory remarks. *Matrix Biol* 2001;20(8):497.

Takagaki K, Nakamura T, Izumi J, Saitoh H, Endo M, Kojima K, Kato I, Majima M. Characterization of hydrolysis and transglycosylation by testicular hyaluronidase using spray mass spectrometry. *Biochemistry*. 1994;33(6):503-7.

Tempestini-Horliana AC, Brito MA, Perez FE, Simonetti MP, Rocha RG, Borsatti MA. Hyaluronidase increases the duration of mepivacaine in inferior alveolar nerve blocks. *J Oral Maxillo Fac Surg*. 2008;66(2):286-90.

Troullos ES, Golsdstein DS, Hargraves KM, et al. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth Prog*. 34(1):10-3.

Umino M, Ohwatari T, Shimoyama K, Nagao M. Unexpected atrial fibrillation during tooth extraction in a sedated elderly patient. *Anest Prog* 1994;41(3):77-80.

Vanderheyden PJ, Williams RA, Sims TN. Assessment of ST segment depression in patients with cardiac disease after local anesthesia. J Am Dent Assoc. 1989;119(3):407-412.

Viana AM, Campos AC, Morlin MT, Chin VKL. Plasma catecholamine and hemodynamic response to vasoconstrictor during conventional or Gow-Gates mandibular anesthesia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100(4):415-9.

Yagiela JA. Local anesthetics. Anesth Prog. 1991;38:128-41.

Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions. J Am Dent Assoc. 1999;130:701-9.

Yagiela LA. Anestésicos locais. In: Neidle EA, Yagiela LA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.

Watson D. Hyaluronidase. Br J Anaesth. 1993;71(3):422-5.

Wiles MD, Nathanson MH. Local anaesthetics and adjuvants – future developments. Anaesthesia. 2010;65(suppl.1):22-37.

Williams RM, Keyes M, Becker DJ, Williams RA, Wasserman F, Gables C. Electrocardiographic changes during oral surgical procedures under local anesthesia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1963;16:1270–75.

Wynn RL. Hypertension medications and dental considerations. Gen Dent. 2000; 48(2):126-31.

Zaneveld LJD, Polakoski KL, Schumacher GF. Properties of acrosomal hyaluronidase from bull spermatozoa. Evidence for its similarity to testicular hyaluronidase. J Biol Chemistry. 1973;24(2):564-70.

APÊNDICE A – Análise Estatística da Pressão Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca

A1. Valores da PRESSÃO SISTÓLICA (PS) em mmHg após AL+H 75 ou PL em 10 etapas clínicas

		5^a	AI	5^d	Incis	Sind	Lux	Av	Cur	Sut	Fim
AL+ H	média	118,55*	120,55	122,1	128,05*	122,05	127,7	126,8	125,1	124,4	122,55
	dp	13,5587	14,2144	16,8614	20,8717	18,0248	17,3239	23,5318	15,6975	15,8393	13,4418
	ep	3,50355	3,67298	4,35694	5,39321	4,65756	4,47645	6,08058	4,05619	4,09285	3,47333
AL+ PL	média	120,05	120,3	123,4	122,55	123,2	127,55	128,3*	125,05	122,05	123,05
	dp	13,2961	14,331	14,4091	15,5309	14,8841	16,4556	18,4222	15,209	11,2926	12,8041
	ep	3,43569	3,70311	3,72327	4,01314	3,84602	4,25209	4,76027	3,92997	2,91799	3,30855

* p<0,01, ANOVA; dp =desvio padrão; ep= erro padrão

A2. Valores da PRESSÃO DIASTÓLICA (PD) em mmHg após AL+H 75 ou PL em 10 etapas clínicas

		5^a	AI	5^d	Incis	Sind	Lux	Av	Cur	Sut	Fim
AL+ H	média	68,2	69,35	67,6	67,35	66,5	70,25	68,7	67,2	65,4	66,95
	dp	8,53846	9,96454	9,43342	13,152	12,9757	13,4942	10,8536	10,2166	10,6247	9,81661
	ep	1,91017	2,2292	2,11039	2,94229	2,90284	3,01883	2,42809	2,28559	2,37689	2,19611
AL+ PL	média	70,4	71,75	69,55	68,05	67,6	70,5	70,3	71,2	69,25	68,4
	dp	8,91126	12,5525	10,704	9,53374	9,23608	8,14668	8,95074	9,82799	9,95715	9,90694
	ep	1,99357	2,80817	2,39464	2,13283	2,06624	1,82252	2,0024	2,19866	2,22755	2,21632

* p<0,01, ANOVA; dp =desvio padrão; ep= erro padrão

A.3 Valores da PRESSÃO MÉDIA (PM) em mmHg após AL+H 75 ou PL em 10 etapas clínicas

		5^a	AI	5^d	Incis	Sind	Lux	Av	Cur	Sut	Fim
AL+ H	média	87,3	89,2	89,65	91,35	87,45	92,5	89,85	89,05	87,55	86,45
	dp	9,64147	8,84724	13,7545	16,7466	11,6188	11,6008	14,6836	11,5324	11,7718	12,0677
	ep	2,15693	1,97925	3,07707	3,74645	2,59929	2,59526	3,28492	2,57997	2,63352	2,69971
AL+ PL	média	88,7	90,8	87,95	87,7	88,6	90,9	95,8	90,55	89,25	90,3
	dp	9,22867	12,5525	10,704	9,53374	9,23608	8,14668	8,95074	9,82799	9,95715	9,90694
	ep	2,06458	2,162416	2,170775	2,140993	2,244659	1,861704	3,934603	2,288904	2,550599	2,898843

* p<0,01, ANOVA; dp =desvio padrão; ep= erro padrão

A4. Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) em mmHg após AL+H 75 ou PL em 10 etapas clínicas

		5^a	AI	5^d	Incis	Sind	Lux	Av	Cur	Sut	Fim
AL+ H	média	77,8*	78,1	79,6	85,2	85,75	89,2*	83,4	82,1	80,4	79,75
	dp	16,0414	17,9147	14,7841	17,5277	19,3415	18,5006	17,4036	15,8343	14,4492	13,0983
	ep	3,58868	4,00777	3,3074	3,92119	4,32695	4,13885	3,89342	3,54236	3,23248	2,93027
AL+ PL	média	79,75	81,75	86,8	85,85	84,9	84,45	84,85	80,2	81,75	81,25
	dp	14,4655	17,0938	14,0135	17,4907	17,782	16,6274	17,4786	18,3836	15,5661	15,3447
	ep	3,23612	3,82411	3,13502	3,9129	3,97808	3,71978	3,91021	4,11267	3,48234	3,43282

* p<0,01, ANOVA; dp =desvio padrão; ep= erro padrão

ANEXO A – Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**PARECER nº 54/03**
Protocolo 17/03

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa *"Avaliação do uso da hialuronidase, administrada isoladamente sobre a duração de ação anestésica e efeitos cardiovasculares após bloqueio do nervo alveolar inferior com anestésicos locais associados a epinefrina"* de responsabilidade da Professora Doutora **Maria Aparecida Borsatti**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 28 de março de 2003

PROFª DRª **ROSA HELENA MIRANDA GRANDE**
COORDENADORA DO CEP/FOUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO POR ESCRITO

Título: Uso de hialuronidase 75 UTR/ ml concomitante à mepivacaína associada à epinefrina em bloqueio do nervo Ivelar inferior: estudo eletrocardiográfico e hemodinâmico

Doutorando: Maurício José Tornelli

Orientador: Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha

1. Justificativa da Pesquisa:

Entre os anestésicos locais em uso na odontologia, a mepivacaína é considerada um anestésico de média duração anestésica, média potência. É assim, indicada principalmente para realização de extração de dentes erupcionados ou semi-inclusos e de outros tratamentos como os endodônticos ou restauradores. Quando associado à epinefrina, a duração da anestesia chega a ser de uma hora. A mepivacaína é um anestésico do tipo amida, no qual a incidência de alergia praticamente inexistente.

Sabe-se que a complementação anestésica, às vezes necessária nos bloqueios do nervo alveolar inferior, utilizando-se administrações adicionais de anestésicos pode levar a um aumento da concentração do anestésico e consequentemente induzirem os efeitos indesejáveis (alteração da pressão arterial e dos batimentos cardíacos). O uso da associação de anestésicos locais (AL) à hialuronidase (um fator que melhora a difusão dos AL nos tecidos), injetados concomitantemente, tem melhorado muito as anestésias locais na área oftalmológica, porém, em odontologia (especialmente em bloqueios do nervo alveolar inferior), o sucesso dessa associação (AL e Hialuronidase) ainda é controverso.

Como apenas uma pequena quantidade do AL injetado penetra no nervo e o uso da hialuronidase após a injeção de AL poderia aumentar a quantidade dele dentro da fibra nervosa, aumentando a sua duração anestésica, resolvemos inicialmente injetar a solução anestésica local (mepivacaína com adrenalina) e em seguida a hialuronidase (ou água destilada) e verificar sua eficácia em aumentar a duração da anestesia.

2. Objetivos: As informações abaixo são para esclarecer e pedir a sua participação voluntária neste estudo que tem por finalidade:

- 1) Comparar o tempo que demora para começar o efeito da anestesia no dente e na gengiva para o anestésico utilizado;
- 2) Comparar o tempo de duração da anestesia local (no dente e na gengiva) entre o grupo anestésico local + hialuronidase e o grupo anestésico local sem hialuronidase (água destilada);

- 3) Verificar o tempo que demora para o paciente sentir dor (se houver) após a cirurgia e quando precisa tomar analgésico para o controle da dor (tempo de analgesia pós-operatória) entre o grupo anestésico local + hialuronidase e o grupo anestésico local sem hialuronidase (água destilada);
- 4) Verificar os efeitos na pressão arterial e frequência cardíaca causados pela utilização do anestésico testado (mepivacaína) associado à hialuronidase ou do anestésico sem a hialuronidase (água destilada), e verificar se há alguma alteração nesses parâmetros durante e após a cirurgia.

3. Materiais e Método

3.1. Seleção de Voluntários: Serão selecionados 20 voluntários com pressão arterial e saúde normal, de ambos os sexos, de 18 a 45 anos de idade. Deverão apresentar necessidade de extração de dois 3º molares inferiores (dente do siso), com posições semelhantes.

Os pacientes voluntários participantes da pesquisa não deverão fazer uso de qualquer outra medicação, no período de 15 dias antes da primeira consulta clínica e entre as consultas (somente a indicada pela cirurgiã-dentista). Não serão aceitas gestantes, fumantes ou pacientes alérgicos a qualquer medicamento utilizado na pesquisa ou similar. As pacientes do sexo feminino serão agendadas para as consultas logo após o período menstrual.

3.2. Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca: A aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca (batimentos do coração) será feita através do Monitor Automático de Pressão Arterial não Invasivo (Modelo *Schollar, Criticare System* – USA), desde a chegada do paciente até 20 minutos do término da cirurgia.

3.2.1 Avaliação eletrocardiográfica: obtenção dos registros será feito pelo sistema de monitorização e registro eletrocardiográfico de 12 derivações com interface para microcomputador e processamento e análise por software proprietário (Wincardio, versão 5.0)

3.3. Avaliação do início e da duração da anestesia local:

- Para se obter o tempo de demora para começar a anestesia e a duração do efeito anestésico na gengiva:

O paciente comunicará o momento em que não sentir mais o toque de um instrumento na sua gengiva.

- Para se obter o tempo de demora para começar a anestesia e a duração do efeito anestésico no dente (polpa): Será realizado um teste elétrico. *Como será feito o teste elétrico?*

Será feito com um aparelho que possui uma sonda que, encostada no dente, provoca uma sensibilidade na polpa do dente.

Em que momento será feita a aplicação do teste elétrico no dente?

A cada 2 minutos desde a anestesia local, até o momento em que o dente não responde mais ao teste. E após a cirurgia, a cada 10 minutos, até o retorno da sensibilidade do dente ao teste, ou seja, enquanto dura a anestesia local.

3.4. Avaliação da analgesia pós-operatória: Durante a 1ª hora após a cirurgia, a cada 10 minutos, o operador perguntará ao paciente se está sentindo alguma dor. O paciente deverá permanecer na clínica até 1 hora após a cirurgia.

Como será feita a avaliação da analgesia? A Escala Descritiva Verbal (ver abaixo), que relaciona a intensidade da dor com números de 1 (ausência de dor) a 5 (dor insuportável) será mostrada ao paciente e o valor anotado em sua ficha clínica:

Escala numérica para avaliação da dor:

1	2	3	4	5
Ausência de dor	Dor desprezível	Moderada/ incômodo	Intensa	Insuportável/ pior dor possível

Serão fornecidos aos pacientes, após cada cirurgia, 5 comprimidos de analgésico paracetamol (750 mg) (Tylenol® – JANSSEN-CILAG), orientados a tomar 1 comprimido se sentirem dor, conforme o protocolo, e fazer as anotações como explicado:

Na presença de dor, entre os 60 minutos após a cirurgia, o pesquisador anotará o momento de início de dor e sua intensidade, o momento que precisou tomar analgésico e o número de comprimidos ingeridos.

Após esse período, o paciente será dispensado, e o próprio paciente deverá fazer as anotações: anotar o momento de início de dor e sua intensidade (conforme a escala do protocolo). Anotar se houve necessidade de tomar analgésico, em que horário tomou, o total de comprimidos ingeridos e sua intensidade (conforme a escala). O paciente deverá tomar apenas a medicação prescrita no protocolo.

Observação: após aproximadamente 1 semana de pós-operatório será feito agendamento para remoção da sutura.

3.5. Drogas utilizadas:

- a) - Cloridrato de mepivacaína 2% associado à adrenalina 1:100.000.
- b) - Hialuronidase 75 UTR/ mL.
- c) - Solução diluente para injetáveis (água destilada) 1mL.

Observação: a hialuronidase e o diluente para injetáveis receberão um código para identificação que não será divulgado ao paciente e ao pesquisador/operador até o término da pesquisa (estudo duplo-cego).

4. Local da realização do experimento:

Consultório odontológico no Centro de Pesquisa Clínica do Departamento de Estomatologia

5. Benefícios do experimento:

- Realização de 2 cirurgias de 3º molares inferiores (com indicação devido à má posição dental, ortodontia, razão protética, etc), com efeito anestésico prolongado e analgesia após a cirurgia, reduzindo a necessidade do uso de drogas analgésicas.

- Espera-se que a pesquisa traga benefícios à odontologia por fornecer informação e comprová-la por evidências clínicas da possibilidade de um protocolo de tratamento mais indolor para o paciente.

6. Desconforto ou risco esperado:

- Poderá ocorrer algum efeito estimulante decorrente do efeito do vasoconstritor;
- Inconveniente de ficar aguardando o término do efeito anestésico;
- Inconveniente de ficar aguardando uma hora de pós-operatório para avaliação da analgesia.

7. Informações:

O paciente voluntário terá garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimentos dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa.

8. Retirada do consentimento:

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo e, ainda assim poder receber os benefícios da pesquisa.

9. Os pesquisadores assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

10. Sigilo:

Toda e qualquer informação obtida na pesquisa será confidencial.

11. Disponibilidade:

Estamos à disposição a qualquer informação ou queixa por parte do paciente, podendo ligar para o seguinte telefone: 3091-7893, com Rodney ou Mauricio.

Se ainda houver dúvidas sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia. (Avenida Lineu Prestes, 2227, Cid. Universitária, S.Paulo).

Consentimento Livre Esclarecido por escrito

Eu, _____, RG _____, certifico que após ler as informações e ter sido suficientemente esclarecido(a) sobre todos os itens pelos pesquisadores Mauricio José Tornelli e Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha (sobre a pesquisa “uso de hialuronidase 75 UTR /ml concomitante à anestesia em bloqueio do nervo alveolar inferior com cloridrato de mepivacaína associada a cloridrato de epinefrina 1:100000: estudo das alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas” concordo em participar de forma voluntária neste estudo. Assim, autorizo a execução do trabalho de pesquisa, exposto acima, com a minha colaboração espontânea.

Ass.paciente _____

nº de matrícula _____

Mauricio José Tornelli

Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha

ANEXO C – Ficha de Anamnese preenchida para cada paciente triado

FICHA DE ANAMNESE

Universidade de São Paulo

Faculdade de Odontologia

Nome _____ RG _____

Endereço _____ CEP _____

Bairro _____ Tel. _____ Data nasc. ____/____/____

Estado civil _____ Profissão _____ Etnia _____

Anamnese:

1) Você está sentindo algum tipo de dor ou desconforto no momento? _____

2) Você está fazendo algum tratamento médico atualmente? _____ Motivo? _____

3) Está tomando alguma medicação? Qual (is)? _____

4) Você já teve alguma reação alérgica a algum medicamento, alimento ou outro produto? _____

5) Você já se submeteu a anestesia local no dentista? _____

6) Você teve algum tipo de reação adversa a essa anestesia? _____

7) Você já foi submetido a alguma cirurgia ou foi hospitalizado? _____

8) Você já recebeu transfusão de sangue? _____

9) Já teve hemorragia? _____

10) Qual (is) destes sintomas ou doenças você tem ou já teve?

Hipertensão

pneumonia

diabetes

Hipotensão

tuberculose

perda de peso (+5 kg)

Dor de cabeça

sinusite

ganho de peso (+5kg)

Asma

febre reumática

hepatite ou icterícia

Bronquite

gastrite

distúrbios hepáticos

Epilepsia

anemias

doenças venéreas

Problemas renais

desmaio

distúrbios psíquicos

11) Se sente cansado com frequência? _____ 12) Sente falta de ar? _____

13) Tem dificuldade de respirar quando está deitado? _____

14) Sente dor no peito depois de esforço ou sob tensão? _____

15) Quando mediu a sua PA pela última vez? _____ Como estava? _____

16) Tem alguma doença cardíaca congênita ou adquirida (ex. mal de chagas...)? _____

17) Tem ou teve algum sintoma ou doença não citado acima? _____

18) Você está grávida? _____

19) Está no período menstrual? _____

20) Você fuma? _____

21) Você faz uso de bebidas alcoólicas ou outras drogas? _____

22) Você ingeriu bebida alcoólica nas últimas 4 horas? _____

Eu declaro, para todos os fins legais, que prestei esclarecimentos corretos sobre meu estado de saúde, nada omitindo no questionário que respondi.

Ass. _____ data ____/____/____