

HELANA CRISTINA COSTA SANTANA

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA LIDOCAÍNA COM EPINEFRINA
INJETADA CONCOMITANTEMENTE À HIALURONIDASE 75 UTR/ML
EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR**

São Paulo

2009

Helana Cristina Costa Santana

**Efeitos cardiovasculares da lidocaína com epinefrina injetada
concomitantemente à hialuronidase 75 UTR/ ml em bloqueio do
nervo alveolar inferior**

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

Área de Concentração: Clínica Integrada

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Borsatti

São Paulo

2009

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

Santana, Helana Cristina Costa

Efeitos cardiovasculares da lidocaína com epinefrina injetada concomitantemente à hialuronidase 75 utr/ml em bloqueio do nervo alveolar inferior. / Helana Cristina Costa Santana; orientador Maria Aparecida Borsatti. -- São Paulo, 2009.

77p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

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

1. Anestésicos locais - Odontologia 2. Sistema cardiovascular 3. Lidocaína
4. Hialuronoglicosamini 5. Anestesia dentária

CDD 617.96

BLACK D911

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 E COMUNICADA AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Santana HCC. Efeitos cardiovasculares da lidocaína com epinefrina injetada concomitantemente à hialuronidase 75 UTR/ ml em bloqueio do nervo alveolar inferior [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao **Laércio**, meu companheiro, amor e amigo por tornar meus dias mais felizes e por ser o melhor presente que ganhei de Deus.

Aos **meus pais Erisvaldo e Lourdes**, por sempre me apoiarem em todas as minhas escolhas, pelas vezes que abdicaram de coisas pra si ao meu favor e de minha irmã, pelos bons momentos que vivemos e pela saudade que hoje à distância me faz sentir. Gratidão imensa.

À **minha irmã Karlla**, minha melhor amiga com quem sei que sempre posso contar, pelo carinho e cumplicidade e por tantos momentos de alegria.

A **minha avó Helena e minhas tias Nadiege e Vânia**, que são para mim mães do coração, não saberia expressar meus sentimentos e minha gratidão somente com palavras.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A **Profª Dra. Maria Aparecida Borsatti** por sua disponibilidade irrestrita, sua forma exigente, crítica e criativa de trabalhar, transmitindo-me os melhores e mais úteis ensinamentos não só para este trabalho, e sim para minha vida, com paciência, lucidez e principalmente por confiar em mim em alguns momentos mais que eu mesma. Pela compreensão silenciosa dos momentos difíceis pelos quais passei, permitindo que meu tempo interno fluísse, respeitosamente. Pela alegria de trabalharmos juntas e pela saudade que sei que sentirei.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por tudo.

Aos **Voluntários** desta pesquisa, pela confiança no nosso trabalho e pela prontidão em comparecer sempre que solicitados.

Ao **Prof. Rodney Garcia Rocha** pela oportunidade que me proporcionou, pela generosidade e por ter acreditado que esse trabalho seria possível.

Aos **Professores da Disciplina de Clínica Integrada** pela convivência profissional e pela amizade. Em especial ao **Prof Carlos Alberto Adde** pelo incentivo e apoio nos momentos mais importantes.

Às professoras do Serviço de Urgência da FOU SP. Em especial **Profa Sibeles Sarti Penha** pela simpatia, amizade e incentivo.

À querida **Vilma A. Vieira** pelas palavras de carinho e por seu competente trabalho.

À **Vera e a Regina** sempre dispostas a ajudar.

À bibliotecária **Glauci** pela ajuda na finalização da dissertação.

À minha querida amiga **Mayara Aguilár Dias de Brito** por permitir que eu trabalhasse ao seu lado sempre me encorajando e apoiando e por todo apoio sem o qual a realização deste trabalho seria infinitamente mais difícil.

As minhas amigas inicialmente de pós-graduação, hoje da vida: **Renata Pieroni Visconti e Karen Muller Ramalho** pela amizade, companheirismo e momentos de alegria pelos quais passamos. À **Anna Carolina R. T. Horliana**, pelo apóio e pelos bons momentos na clínica.

Às minhas queridas amigas **Aleska Dias Vanderlei, Kirla de Magalhães Barbosa, Jackellyne Monteiro** e meu estimado amigo **Kaisermann Costa**, por mesmo distantes estarem sempre pertos e prontos a qualquer hora e a qualquer momento.

Às **Funcionárias do Departamento de Estomatologia** pelo apoio e recepção.

À **APSEN FARMACÊUTICA S/A** pelo fornecimento da hialuronidase.

À **CAPES** pelo apoio financeiro.

Santana HCC. Efeitos cardiovasculares da lidocaína com epinefrina injetada concomitantemente à hialuronidase 75 UTR/ ml em bloqueio do nervo alveolar inferior [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

RESUMO

A hialuronidase é uma enzima utilizada em anestésias oftalmológicas com o intuito de melhorar a eficácia anestésica. No entanto, como a hialuronidase aumenta a difusão do anestésico local injetado tanto para o feixe nervoso quanto para a circulação sistêmica, podendo causar alterações nos parâmetros cardiovasculares. O objetivo deste estudo controlado, duplo-cego, boca dividida e parcialmente randomizado, foi avaliar os efeitos cardiovasculares induzidos pelo bloqueio do nervo alveolar inferior com o anestésico local (AL) cloridrato de lidocaína, associado à epinefrina concomitantemente à injeção de hialuronidase (H) 75 UTR/ml ou placebo (PL), para a realização de cirurgias de terceiros molares inferiores bilaterais e simétricos em 20 pacientes. Os parâmetros cardiovasculares pressão arterial sistólica (PS), diastólica (PD), média (PM), e frequência cardíaca (FC), foram monitorados pelos métodos oscilométrico e fotopletismográfico, respectivamente, e avaliados em 8 etapas clínicas: $T_{(-5')}$, $T_{(AL+H \text{ ou } PL)}$, $T_{(5')}$, $T_{(\text{incisão'})}$, $T_{(\text{luxação})}$, $T_{(\text{avulsão})}$, $T_{(\text{sutura})}$ e $T_{(\text{repouso})}$. A hialuronidase injetada concomitante ao anestésico local, não induziu alterações significativas de PS, PD, PM e FC ($p>0,01$), comparada ao placebo. Os valores médios das variáveis não diferiram ($p>0,01$) entre as etapas clínicas. O uso do AL concomitante à injeção de hialuronidase mostrou-se seguro para essa dose e via de administração.

Palavras-Chave: Anestésicos Locais – Odontologia; Lidocaína; Hialuronogluconaminidase; Sistema cardiovascular

Santana HCC. Cardiovascular effects of lidocaine with epinephrine injected concomitantly to hyaluronidase 75 TRU/mL in inferior alveolar nerve block [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

ABSTRACT

The hyaluronidase is an enzyme that has been employed in ophthalmology to improve the effectiveness of anesthesia and to avoid supplementary anesthesia. However, the hyaluronidase can increase the diffusion of local anesthetic to the nervous fibers and to the blood circulation as well, which could induce changes in the cardiovascular dynamic. The purposes of this controlled, double-blind, split mouth and partially randomized trial were to evaluate the cardiovascular effects induced by alveolar inferior nerve block of local anesthetic (LA) 2% lidocaine hydrochloride with 1:100 000 epinephrine, injected concomitantly to hyaluronidase 75 TRU/ml or placebo, on symmetric bilateral lower third molar surgery in 20 health outpatients. The cardiovascular parameters systolic (SP), diastolic (DP) and mean (MP) pressures and heart rate (HR) were monitored by oscillometric and photoplethysmographic methods respectively, in 8 clinical steps of the procedure: $T_{(-5')}$, $T_{(LA+H \text{ or } PL)}$, $T_{(5')}$, $T_{(incision)}$, $T_{(shifted \text{ tooth})}$, $T_{(dental \text{ avulsion})}$, $T_{(suture)}$ e $T_{(rest)}$. The hyaluronidase injected concomitantly to the LA not induce significant cardiovascular changes ($p > 0.01$) comparing to placebo. The mean values of the variables did not differ significantly among the clinical steps. The use of hyaluronidase injected concomitantly to the LA shows to be safe for this dose and way of administration.

Keywords: Local Anesthetics – Dentistry; Lidocaine; Hyaluronoglicosaminidase; Cardiovascular System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Estrutura química de um tetrassacarídeo	28
Figura 4.1- Frascos codificados em solução A e solução B	40
Figura 4.2 - Monitor SCHOLLAR II [®] , Criticare System (Inc USA)	41
Figura 4.3 – Monitoração dos parâmetros cardiovasculares dos pacientes	46
Gráfico 5.1- Valores médios da pressão sistólica (PS) com os grupos anestésico local associado a hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL).....	50
Gráfico 5.2 - Valores médios da pressão diastólica (PD) com os grupos anestésico local associado a hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL)	51
Gráfico 5.3 – Valores médios da pressão média (PM) com os grupos anestésico local associado a hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL)	52
Gráfico 5.4 - Valores médios da frequência cardíaca (FC) com os grupos anestésico local associado a hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL).....	53
Gráfico 5.5 – Valores médios dos parâmetros cardiovasculares com o grupo anestésico local associado ao placebo (AL+PL) ao longo do tempo	54
Gráfico 5.6 – Valores médios dos parâmetros cardiovasculares com o grupo anestésico local associado á hialuronidase (AL+H) ao longo do tempo.....	54

Quadro 4.1 - Composição de 1,0 ml da solução anestésica38

Quadro 4.2 – composição de 1,0 ml de solução de hialuronidase39

Quadro 4.3 – composição de 1,0 ml de solução de placebo39

LISTA DE TABELAS

- Tabela 5.1 - Resultado da ANOVA da variável PS, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos). (*= $p < 0,01$; e NS= não significativo).....50
- Tabela 5.2 - Resultado da ANOVA da variável PD, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos). (*= $p < 0,01$; e NS= não significativo51
- Tabela 5.3 - Resultado da ANOVA da variável PM, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos). (*= $p < 0,01$; e NS= não significativo.....52
- Tabela 5.4 - Resultado da ANOVA da variável FC, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos). (*= $p < 0,01$; e NS= não significativo..... 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Dental Association
AL	anestésico Local
bpm	batimentos por minutos
dp	diastolic pressure
ECG	eletrocardiograma
FOUSP	Faculdade de Odontologia de São Paulo
GL	grau de liberdade
min	minutos
mm	milímetros
mm Hg	milímetros de mercúrio
mp	mean pressure
µg	micrograma
µg/ml	micrograma por mililitro
q.s.p.	quantidade suficiente para
S/A	Sociedade Anônima
sp	systolic pressure
TRU	turbity reduced unit
UI/ml	unidades internacionais por mililitro de volume
UTR	unidade de turbidez reduzida
UTR/ml	unidade de turbidez reduzida por ml
UI	unidades internacionais

LISTA DE SÍMBOLOS

α	alfa
β	beta
C_{\max}	concentração plasmática máxima
$^{\circ}$	grau
T_{\max}	latência para a concentração máxima
®	marca registrada % porcentagem
ml	mililitros
'	minuto
p	probabilidade
n	tamanho da amostra

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
3 PROPOSIÇÃO	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	35
5 RESULTADOS	49
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICES	70
ANEXOS.....	77

1 INTRODUÇÃO

O uso de uma anestesia efetiva é vital para qualquer procedimento em que a dor possa estar presente. Um anestésico ideal deve proporcionar total analgesia em um curto período de tempo, sem efeitos sistêmicos adversos e não provocar nenhum tipo de toxicidade. Devido à dificuldade de encontrar anestésicos locais que atendam todos esses critérios, a escolha da solução anestésica ocorre de acordo com as propriedades que mais são desejadas (ACHAR; KUNDU, 2002).

Com o objetivo de melhorar parâmetros relacionados ao índice de sucesso anestésico, adjuvantes têm sido empregados associados ao anestésico local (AL), como vasoconstritores, bicarbonato de sódio, hialuronidase, entre outros (MALAMED 2001).

O temor pelo uso de anestésicos locais contendo vasoconstritores baseia-se principalmente no potencial efeito adverso destas substâncias sobre a pressão arterial e/ou ritmo cardíaco. Os efeitos hemodinâmicos dos vasoconstritores podem ser causados por ação direta sobre o músculo liso (dos vasos) ou miocárdio, ou ainda, por ação direta sobre a inervação autonômica do coração. Dependendo da concentração podem provocar aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial média, no entanto a ocorrência da maioria das reações adversas deve-se a injeções inapropriadas de altas doses e a injeções intravasculares acidentais (CÁCERES et al., 2008).

Em pacientes cardiopatas ou hipertensos que utilizam medicação que contra-indique o uso de vasoconstritor adrenérgico devido à interação medicamentosa ou

mesmo quando não existe a possibilidade do uso do vasoconstritor não adrenérgico felipressina, as opções são anestésicos locais de média duração sem vasoconstritor, o que em procedimento mais demorados pode ser um fator complicador devido à analgesia ser menos profunda e menos duradoura, que leva uma situação de estresse para o paciente.

A hialuronidase é um adjuvante alternativo aos vasoconstrictores. Esta enzima é utilizada há mais de 40 anos em anestésias oftalmológicas injetada concomitante ao AL com o objetivo de melhorar a qualidade e o índice de sucesso anestésico (WATSON, 1993). A hialuronidase quebra o ácido hialurônico presente na matriz extracelular, por agir como um “fator de difusão” ao diminuir as barreiras entre o anestésico local e o feixe nervoso.

Em odontologia, as vantagens da hialuronidase foram contestadas por Ridenour et al. (2001), que utilizando hialuronidase à 150 UTR/ml concomitante ao anestésico local não obtiveram melhora no índice de sucesso e induzir a dor e trismo. Tempestini-Horliana et al. (2008), em uma alteração deste protocolo, utilizaram a hialuronidase na metade dessa concentração, 75 UTR/ml, injetada antes do término do efeito anestésico e observaram aumento significativo da duração anestésica sem induzir ao trismo. Ferraz et al., 2006, utilizando o mesmo protocolo, porém para avaliar alterações nos parâmetros cardiovasculares não encontraram alterações significativas nas pressões, sistólica, diastólica e média e na frequência cardíaca, o que poderia se justificar pela razão que no momento em que a hialuronidase foi injetada a quantidade de moléculas de AL próximas ao nervo era muito pequena, diferentemente no protocolo agora utilizado em nosso estudo, onde como a injeção da hialuronidase 75 URT/ml é feita concomitante ao AL, a quantidade de moléculas presente está muito elevada e poderia se difundir não só

para o nervo como também para a circulação sistêmica induzindo efeitos cardiovasculares. O protocolo será realizado primeiramente em pacientes saudáveis.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na ausência de fatores especiais relacionados ao paciente ou das necessidades do procedimento, a seleção da solução anestésica local baseia-se primeiramente na eficácia anestésica e segurança clínica (NAGUIB et al., 1998; MALAMED, 2001; NAFTALIN; YAGIELA, 2002). Como ainda não foi desenvolvida nenhuma preparação anestésica local superior às demais no alívio da dor que apresente ao mesmo tempo elevada potência e reduzida toxicidade, o uso de qualquer droga em particular deve ser ditado, em grande parte, pela sua relativa probabilidade de evitar respostas adversas (YAGIELA, 2000), e no caso dos pacientes cardíacos fica ainda mais evidente e limitado.

Os anestésicos locais atualmente utilizados na área odontológica têm se mostrado altamente eficazes e seguros para pacientes saudáveis, desde que injetados extravascularmente, respeitando a dose máxima permitida por sessão e a correta indicação (YAGIELA, 2000). A lidocaína é considerada o anestésico padrão em Odontologia, com o qual todos os outros anestésicos são comparados.

2.1 Lidocaína

Foi o primeiro agente anestésico do grupo amida a ser sintetizado, em 1943 por Nils Lofgren. Inicia sua ação por volta de 2 a 3 minutos e sua meia vida é de aproximadamente 90 minutos (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995). É

metabolizada no fígado por enzimas chamadas oxidases de função mista. Seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (WANNMACHER, 1955). Apesar de ser eficaz quando utilizada sem a presença de um vasoconstritor, a duração de ação da lidocaína é significativamente prolongada e sua toxicidade diminuída quando associada a essas substâncias (FARIA; MARZOLA, 2001).

É comercializada para uso odontológico no Brasil nas concentrações de 2% e 3%, sem vasoconstritor ou associado à epinefrina (1:50 000, 1:100 000), a norepinefrina (1: 50 000) e a fenilefrina (1: 2500) , existe ainda na forma para aplicação tópica (ANDRADE; RANALI; VOLPATO, 1999). A formulação mais usada da lidocaína é 2% associada à epinefrina 1:100 000, o que promove satisfatória anestesia local, com baixa toxicidade sistêmica e mínimo efeito alergênico. A anestesia pulpar ocorre rapidamente e permanece por tempo suficiente para que seja realizada a maioria dos procedimentos odontológicos, sem necessidade de uma nova injeção (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995). Em tecido pulpar tem duração aproximada de 85 minutos e 190 minutos em tecido mole (DIONNE, 1992). Por seu potencial efeito vasodilatador, a lidocaína sem vasoconstritor possui curta duração de ação, a anestesia pulpar dura em média de 5 a 10 minutos provavelmente devido à rápida absorção sangüínea e apenas é utilizada em procedimentos de curta duração. Já a lidocaína a 2% com epinefrina 1:50 000, por não possuir vantagens sobre a concentração 1:100 000 e aumentar o risco de respostas cardiovasculares, também é reservada para situações em que seu uso possa se justificar (JASTAK; YAGIELA; DONALDSON, 1995), por exemplo, onde se requer maior hemostasia.

Segundo Andrade, Ranali e Volpato (1999), a lidocaína na concentração de 2% é plenamente eficaz para o uso em odontologia, não sendo justificado o uso da solução a 3% já que isto só aumenta o risco de toxicidade.

De acordo com Hawinks e Moore (2002), a lidocaína além de possuir boas propriedades de efetividade como agente anestésico local, tem provado ser um agente extremamente seguro com menos de vinte relatos de reações de hipersensibilidade na literatura nos últimos cinquenta anos.

2.2 Vasoconstritores

Agentes vasoconstritores são frequentemente usados como adjuvantes de anestésicos locais pelo seu reconhecido efeito de aumentar a qualidade e a duração do bloqueio anestésico, opor a ação vasodilatadora do anestésico local, retardar sua absorção pela circulação sistêmica além de reduzir o sangramento no sítio cirúrgico (LARAGNOIT et al., 2009; NAFTALIN; YAGIELA, 2002). No Brasil, Os vasoconstritores disponíveis em associação aos anestésicos locais são: (1) os adrenérgicos catecolamínicos, como a epinefrina (adrenalina), a norepinefrina (noradrenalina) e a levonordefrina e o adrenérgico não catecolamínico, fenilefrina; (2) o não adrenérgico felipressina (octapressina) (MALAMED, 2001).

As aminas simpatomiméticas (adrenérgicos) compreendem a classe dos vasoconstritores mais comumente associados aos AL, mas por evocarem respostas

hemodinâmicas mais intensas e interações medicamentosas mais perigosas, tornaram-se alvo freqüente a cerca de sua segurança cardiovascular (MALAMED, 2001).

Dentre as aminas simpatomiméticas, a epinefrina é possivelmente o vasoconstritor adrenérgico mais utilizado em Odontologia. Ela, como os outros vasoconstritores adrenérgicos, estimulam tanto receptores α quanto os β , com ação farmacológica variando conforme sua efetividade e afinidade aos receptores (HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; MALAMED, 2001; NAFTALIN; YAGIELA, 2002).

Apesar da epinefrina estimular tanto os receptores α quanto os β , possui maior afinidade e se liga por mais tempo aos receptores β , que são mais sensíveis à menores concentrações de epinefrina (HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; ROHR; GOMES; DEI RICARDIL, 2002).

A ativação principalmente dos receptores α por uma droga simpatomimética produz uma resposta que inclui a contração do músculo liso dos vasos sangüíneos, ou seja, vasoconstrição. Os receptores β são divididos em β_1 e β_2 , sendo o primeiro encontrado no coração e intestino delgado e responsável pela estimulação cardíaca e lipólise, o segundo é encontrado nos músculos esqueléticos, brônquios, leitos vasculares e útero, produzindo broncodilatação e vasodilatação (HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997; MALAMED, 2001; NAFTALIN; YAGIELA, 2002).

Em concentração plasmática fisiológica de epinefrina, menor que 0,1 μ g/kg/min, predomina a ativação sobre os receptores β , ainda sem atingir a interação com receptor α . A ativação dos receptores β_1 pela epinefrina provoca aumento no influxo de cálcio nas células cardíacas, tendo conseqüências tanto elétricas quanto mecânicas. Há aumento da força de contração (inotropismo

positivo), aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo) e aumento da propagação da excitação através dos tecidos de condução (dromotropismo positivo). Já a interação da epinefrina com os receptores β_2 produz vasodilatação da musculatura esquelética e diminuição da resistência vascular e age em outros leitos vasculares, com queda da pressão diastólica. Logo, como praticamente a pressão arterial média não se altera, não ocorre bradicardia reflexa.

Entretanto, à medida que a concentração se eleva de dose moderada ($>0,1$ a $<1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) a elevada ($>1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), estimula tanto receptores α como β , porém a resposta pressora do receptor α inicialmente mascara a resposta de β (efeito bifásico da epinefrina), aumentando a resistência vascular, a pressão sistólica e, somado ao aumento da pressão diastólica, pode também aumentar a pressão média e induzir bradicardia reflexa. Com a queda da concentração de epinefrina, volta a predominar a ativação sobre os receptores β (HOFFMAN, LFKOWITZ, 1997; MALAMED, 2001).

É considerada contra-indicação absoluta o uso de vasoconstritor para pacientes cardiopatas que apresentarem angina instável, infarto do miocárdio recente (até seis meses), cirurgia recente de artéria coronária (seis meses), arritmias refratárias, hipertensão severa não tratada ou não controlada, insuficiência cardíaca congestiva não tratada ou não controlada.

O uso de vasoconstritores adrenérgicos é uma contra-indicação relativa quando além do risco de interação medicamentosa entre o vasoconstritor e a medicação para o paciente cardiopata, ocorrer o uso de dose acima da recomendada por sessão ou injeção intravascular acidental (PERUSSE; GOULET; TURCOTTE, 1992). A dose máxima recomendada de epinefrina por sessão em pacientes cardiopatas é de até $40 \mu\text{g}$, ou seja, 2 tubetes anestésicos de 1,8 ml, com

epinefrina à 1:100 000 (10 µg/ml) (American Dental Association, 1984; HOFFMAN; LFKOWITZ, 1997). Quando o procedimento for de média duração pode-se usar vasoconstritor não adrenérgico (felipressina), na ausência de contra-indicação deste, e ainda utilizar anestésico local sem vasoconstritor em procedimento de curta duração.

A felipressina ou octapressin é um análogo sintético do hormônio antidiurético (vasopressina) e não exerce agonismo em receptores adrenérgicos. Tem um potencial de induzir menos complicações sistêmicas que os adrenérgicos e sem interação medicamentosa com os medicamentos antihipertensivos. No entanto, devido a seu fraco efeito hemostático e sua indisponibilidade em diversos países tornam seu uso bastante restrito. Além disso, por não existir evidência científica em humanos, pode ser contra-indicada em pacientes coronariopatas por reduzir o fluxo sanguíneo das coronárias demonstrado em experimentação animal (em cães saudáveis), quando utilizadas a partir de 0,18 UI/ml (a partir de 3 tubetes) (BORSATTI; TAKAOKA, 2007; MIYACHI, ICHINOHE, KANEKO, 2003).

2.3 Toxicidade sistêmica do vasoconstritor e do anestésico local

Em geral é possível evitar reações de toxicidade sistêmica, ao observar três precauções, que são: administrar a menor dose que produza efeito eficaz, empregar técnicas apropriadas de injeção, incluindo aspiração, e utilizar uma solução contendo vasoconstritor, quando não contra-indicada pela história do paciente ou

necessidade cirúrgica (YAGIELA, 2000).

Caso ocorra uma resposta adversa a despeito 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 - seguido dos efeitos inerentes à toxicidade do anestésico local (PALLASCH, 1998; HARGREAVES; NEIDLE, 2000).

Quanto às reações adversas relacionadas ao vasoconstritor epinefrina, citadas anteriormente sobre o efeito bifásico da epinefrina, são intensas, ocorrem rapidamente, mas são de curta duração devido a sua meia-vida plasmática muito curta, geralmente menos de um minuto, além disso, é quase totalmente eliminada do sangue em cerca de 10 minutos (PALLASCH, 1998). Entre os efeitos tóxicos mais graves da epinefrina, encontram-se os distúrbios cardíacos, como o aumento da estimulação do coração, resultando em isquemia cardíaca, possivelmente ataque cardíaco e arritmias, incluindo fibrilação ventricular. Essa elevação da pressão arterial em decorrência da rápida administração parenteral (concentração elevada e injeção intravascular) pode ser grave o suficiente para resultar em crise hipertensiva, que pode causar distúrbios cardíacos sérios ou acidente vascular cerebral (HARGREAVES, NEIDLE, 2000).

Os efeitos sistêmicos induzidos pelos anestésicos locais mais proeminentes são aqueles relacionados ao sistema nervoso central e o cardiovascular. No geral, os sinais e sintomas de neurotoxicidade surgem ligeiramente antes daqueles de cardiotoxicidade, como um alerta (NAGUIB et al., 1998; MALAMED, 2001). No sistema nervoso central, à medida que aumenta o nível sangüíneo de anestésico local, observa-se efeito excitatório (tremores, fala empastada, indo até à convulsão), devido ao bloqueio dos neurônios inibitórios (mais sensíveis aos anestésicos locais).

À medida que o nível sanguíneo do anestésico local se eleva e/ou ocorre esgotamento de neurotransmissores em neurônios excitatórios, pode ocorrer depressão também dos centros excitatórios (sinais de desorientação, letargia, sonolência, hipotensão, bradicardia, apnéia, coma, até parada cardiorrespiratória) (NAGUIB et al., 1998; MALAMED, 2001). Também pode ocorrer direto a fase depressiva do sistema nervoso central, sem a fase excitatória, em paciente suscetíveis (COVINO, 1987; NAGUIB et al., 1998).

2.4 Adjuvantes de anestésicos locais

Se o procedimento for mais demorado (média duração), frequentemente é necessário o uso de complementação anestésica, principalmente em técnicas que apresentam um alto índice de falha no bloqueio nervoso, como por exemplo, o bloqueio do nervo alveolar inferior, técnica mais usada para anestesia de molares inferiores e que apresenta taxas de falhas de 8 a 67% (HAWKINS; MOORE, 2002; MALAMED, 2001; RIDENOUR et al., 2001). Entretanto, ao se aumentar a quantidade de anestésico local injetado aumenta também o risco de toxicidade. Com o intuito de minimizar os problemas relacionados ao baixo índice de sucesso das anestésias locais alguns adjuvantes têm sido associados aos anestésicos locais, além dos vasoconstrictores, como o bicarbonato de sódio, a hialuronidase, opióides e outros (TEMPESTINI-HORLIANA et al., 2008).

A busca de alternativas de adjuvantes de AL que melhorem a eficácia sem reduzir a segurança clínica é foco de muitos estudos, principalmente em anestesia oftalmológica com a enzima hialuronidase (HIBBARD; GRASSIE, 1955).

A hialuronidase usada como adjuvante de anestésicos locais, surge com o objetivo de melhorar a eficácia dos bloqueios anestésicos e diminuir a necessidade de complementações anestésicas (KEELER et al., 1992; CRAWFORD; KERR, 1994).

2.5 Ácido hialurônico e hialuronidase

O ácido hialurônico é um polissacarídeo que consiste em uma sequência linear de até 30 mil unidades dissacarídicas de ácido glucurônico e N-acetilglicosamina unidas alternadamente pelas ligações glicosídicas β 1,3 e β 1,4 (OLCZYK et al., 2008). É o maior constituinte da matriz extracelular e pode ser encontrado em todos os tecidos e fluidos de animais adultos como, por exemplo, tecido cartilaginoso, cérebro, fluido sinovial e em grande quantidade na pele (BOLLYKY et al., 2009; HYNES; WALTON, 2000; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

Diferentemente de outras glicosaminoglicanas que são sintetizadas dentro das células e liberadas por exocitose, o ácido hialurônico é liberado da superfície celular por um complexo enzimático embebido na membrana plasmática (ALBERTS et al., 2004).

A degradação do ácido hialurônico é mediada principalmente pela enzima hialuronidase, também chamada de hialuronoglucosaminidase. A hialuronidase foi identificada pela primeira vez por Duran (1929) ao perceber que a difusão de certas vacinas, tinturas e toxinas pelos tecidos quando injetadas subcutaneamente eram facilitadas por essa enzima. Assim, passou a ser conhecida como um “fator de difusão” de substâncias através dos tecidos (FARR et al., 1997; HYNES; WALTON, 2000; WATSON, 1993).

Existem diferentes grupos de hialuronidase que quando isolados diferem quanto ao peso molecular e pH (SALMEN, 2003). Estas enzimas com sequências homólogas podem ser classificadas segundo Meyer (1971) em três grandes grupos de acordo com seu mecanismo catalítico: (1) Hialuronato-4-glicanohidrolase (tipo testicular) é encontrada em mamíferos e degrada o ácido hialurônico pela quebra da ligação β 1,4 glicosídica, originando como produto final tetrassacarídeos (CRAWFORD; KERR, 1994) (figura 2.1). (2) Hialuronato- 3-glicanohidrolase (ou hialuronidase sanguínea) é produzida por algumas espécies de sanguessugas e alguns vermes. Quebra da ligação β 1,3 e também origina como produto final tetrassacarídeos. (3) o terceiro grupo é o da hialuronidase bacteriana a qual degrada o ácido hialurônico através de uma reação de eliminação de todas as ligações glicosídicas β 1,4. Como consequência ocorre a produção de dissacarídeos não saturados os quais tem a finalidade de facilitar a difusão de suas toxinas através dos tecidos (SALMEN, 2003; WATSON, 1993).

Segundo Farr et al. (1997), essa é uma ação reversível, pois o tecido começa a ser restabelecido em um período de 2 a 4 dias.

A figura 2.1 mostra um exemplo de um tetrassacarídeo formado pela quebra da ligação glicosídica β -1,4 alternada, ou seja, que pode ocorrer a cada dois

dímeros.

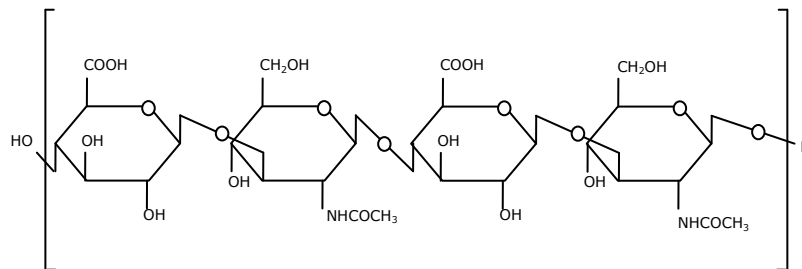


Figura 2.1 - Estrutura química de um tetrassacarídeo

Sob a ação da hialuronidase, a alta viscosidade e habilidade lubrificante do ácido hialurônico ficam temporariamente diminuídas, o que aumenta a difusão das substâncias injetadas pelos planos teciduais. Entretanto, a difusão através das barreiras colágenas não é facilitada com o uso da hialuronidase, além de não causar a diminuição das fibras colágenas (FARR et al., 1997).

A hialuronidase utilizada terapeuticamente é a do tipo testicular (Hialuronato - 4 – glicanohidrolase) que pode ser encontrada no corpo humano em órgãos como o rim, pele, fígado, olho, útero e placenta, e em líquidos corporais, como líquido sinovial, lágrima, sangue e esperma (MENZEL; FARR, 1998). A hialuronidase utilizada em oftalmologia e neste estudo é a testicular bovina.

A excreção plasmática da hialuronidase é rápida. Sua distribuição efetua-se no fígado, rins, trato gastrointestinal e demais partes do organismo. A eliminação é realizada em três fases, na primeira, há uma rápida queda da atividade sérica, na segunda fase ocorre a passagem da enzima do meio intravascular para o extravascular com duração de aproximadamente uma a duas horas e a terceira fase, a hialuronidase é desativada e eliminada, com duração aproximada de duas a três horas (TEMPESTINI-HORLIANA et al., 2008).

2.5.1 Utilização terapêutica da hialuronidase

Por sua capacidade de reduzir a viscosidade da matriz extracelular tornando os tecidos mais permeáveis a fluidos, permitindo o aumento da velocidade de difusão e absorção nos tecidos circundantes e aumentando assim a efetividade da anestesia local, a hialuronidase tem seu uso já consagrado em anestesia oftalmológica, tanto em bloqueios peribulbares como retrobulbares, também já é utilizada em outras áreas médicas (FARR et al., 1997; SALMEN; 2003). Existem trabalhos sobre a hialuronidase utilizada isoladamente para indução do trabalho de parto (SPALLICCI, 2002). Em cirurgias de enxerto de pele, Ahamed e Ahamed (2004), através de uma carta ao editor, constataram que a anestesia em áreas doadoras confere vantagens como a injeção em dose única da associação, menor sangramento, maior duração da anestesia local e menos dolorosa do que quando são utilizadas injeções múltiplas sem hialuronidase ou quando utilizado o anestésico tópico EMLA[®].

Em anestésias oftalmológicas, vários estudos vem sendo realizados com o objetivo de melhorar a eficácia dos bloqueios anestésicos (KALLIO;PALOHEIMO; MAUNUSKSELA, 2000; SARVELA; NIKKI, 1992). Nesses casos, a hialuronidase é utilizada para facilitar a difusão do anestésico local através do tecido conjuntivo periocular (CRAWFORD; KERR, 1994; DEMPSEY; BARRET; KIRBY, 1997; WATSON, 1993). Outros efeitos da hialuronidase como adjuvante de anestésicos locais em oftalmologia são: redução da latência do bloqueio nervoso, diminuição da pressão intra-ocular e ação protetora contra a injúria muscular causada pelos anestésicos locais (especialmente a bupivacaína) (HAMADA et al., 2005; SOARES

et al., 2002).

Nicoll et al. (1986), demonstraram que a associação de hialuronidase (75 UTR/ ml) em um volume de 3,5ml por paciente, com 3ml de bupivacaína (0,5%) e 2ml de lidocaína (2%), melhorou a eficácia do bloqueio retrobulbar. A porcentagem de sucesso (bloqueio completo retrobulbar) foi de aproximadamente 49% para o grupo que recebeu apenas bupivacaína/lidocaína (n=50), enquanto que para o grupo anestesiado com bupivacaína/lidocaína e hialuronidase (n=50), foi de 81%, evidenciando que a hialuronidase melhora a eficácia anestésica.

Sarvela e Nikki (1992), associaram a hialuronidase (7,5 UTR/ml) e etidocaína 1,5% no bloqueio peribulbar em 70 pacientes submetidos à cirurgia de catarata de modo duplo-cego. Concluiu-se que, a adição de hialuronidase a etidocaína diminuiu o volume necessário e melhorou a qualidade do bloqueio comparada com a etidocaína isolada. Em uma segunda parte do estudo compararam a utilização de etidocaína associada à hialuronidase na dose de 7,5 UTR/ml com o mesmo anestésico associado à hialuronidase na dose de 15 UTR/ml. Concluíram que ao aumentar a concentração de hialuronidase não houve melhora da efetividade do bloqueio.

Dempsey, Barret e Kirby (1997), analisaram os efeitos de duas concentrações de hialuronidase na qualidade do bloqueio peribulbar em três grupos, sendo que no primeiro foi utilizado 5ml de uma mistura de 1:1 de bupivacaína 0,5%, de lidocaína 2% (n=50), e nos demais grupos com os mesmo anestésicos, mas acrescentada a hialuronidase 50 UTR (n=75) ou 300 UTR (n=75). As duas concentrações da enzima aumentaram a qualidade do bloqueio peribulbar aos 5 minutos e a concentração de 300 UTR diminuiu a latência de ação do bloqueio. Os autores afirmaram que devido a esses benefícios, além de fácil administração, baixos níveis de toxicidade e efeitos adversos, indicam o uso da hialuronidase em uma concentração de 300 UTR. Como

pode ser visto pelos dois últimos estudos, não há consenso em relação à concentração ideal para o uso de hialuronidase.

Nathan et al. (1996), objetivaram comparar a farmacocinética da associação de 5,5 ml de lidocaína 2% e 5,5 ml de bupivacaína 0,5% administrado no bloqueio peribulbar com hialuronidase 100 UTR (n=10) ou água destilada (n=11), como grupo controle. Foi medido o nível sérico de anestésico local dos pacientes através da cromatografia líquida de alta performance em um intervalo de tempo entre o final da injeção anestésica até o 360º minuto. A absorção dos anestésicos locais foi acelerada com o uso da hialuronidase, uma vez que o tempo de alcance da concentração plasmática máxima (Tmax) para a lidocaína foi de 17 minutos no grupo com hialuronidase e de 32 minutos no grupo controle, e para a bupivacaína, de 16 minutos para o grupo com a hialuronidase e 26 minutos para o grupo controle. Entretanto, a concentração plasmática máxima (Cmax) não foi afetada de forma significativa com a hialuronidase, uma vez que para a lidocaína esta concentração foi de $1,31 \pm 0,12$ mg/l no grupo com hialuronidase e de $0,98 \pm 0,13$ mg/l no grupo controle, e para a bupivacaína $0,32 \pm 0,04$ mg/l no grupo com hialuronidase e de $0,27 \pm 0,03$ mg/l no grupo controle. Tanto a meia-vida plasmática como o volume de distribuição final não se alteraram significativamente com a hialuronidase ou com o grupo controle para ambos os anestésicos locais. Estes autores concluíram que a hialuronidase pode acelerar a difusão do anestésico local do seu local de administração para a corrente sanguínea, porém, este fato não altera a concentração plasmática máxima dos anestésicos, consideradas abaixo da concentração tóxica.

Também em bloqueio peribulbar, Barr et al. (1995), observaram que a hialuronidase à 75 UI/ml não alterou o pico de concentração das soluções

anestésicas (10 ml de bupivacaína 0,375% associada a 10 ml de lidocaína 2%). Discutem que a hialuronidase promove aumento da difusão do anestésico local, que pode melhorar a captação sistêmica do anestésico local em contraste à adrenalina que retarda a absorção sistêmica do anestésico local, cujo efeito depende do tipo de anestésico e do sítio da injeção.

Pode-se dizer que os resultados desses dois estudos são válidos para o globo ocular que anatomicamente é um leito mais fechado que outros leitos periféricos, assim, questiona-se se o uso dessa associação em regiões do corpo diferente do globo ocular, como a região pterigomandibular que é bastante vascularizada, favoreça a difusão do anestésico local e induza efeitos sistêmicos.

O uso da hialuronidase em soluções de anestésico local para uso odontológico foi discutido durante muitos anos. Na utilização como aditivo em anestesia local para a odontologia, a hialuronidase foi utilizada na anestesia do nervo alveolar inferior na concentração 150UTR/ml por Ridenour et al. (2001) juntamente com o anestésico local lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 na tentativa de aumentar o sucesso dessa técnica anestésica. Trinta pacientes receberam de um lado o anestésico local associado à hialuronidase e do outro lado apenas o anestésico local. Não foi encontrada diferença significativa entre as duas soluções. Também foi avaliada a intensidade de dor no sítio da injeção através de escala de dor (sem dor, dor média, dor moderada e dor severa) imediatamente após a punção, e a cada manhã após três dias, avaliaram subjetivamente se houve trismo (pergunta sobre dificuldade na abertura bucal), sem mensurar a abertura bucal no pré e no pós-operatório. Foi observado que com a hialuronidase, houve aumento significativo de dor e trismo.

Outro estudo associando hialuronidase e anestesia local em odontologia foi

realizado por Tempestini-Horliana et al. (2008), porém esses autores modificaram o momento da aplicação da hialuronidase. Vinte voluntários foram submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores utilizando 2,8ml de mepivacaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 para bloqueio pterigomandibular , e poderiam receber a hialuronidase 75UTR/ml ou placebo (veículo), de modo duplo-cego, aos 40 minutos após o início da anestesia pulpar. Tanto a duração da anestesia em tecido pulpar, avaliada pelo estímulo elétrico aplicado ao pré-molar adjacente a extração, quanto a duração na gengiva, avaliada por teste mecânico (picada), foram significativamente maiores com a hialuronidase que no placebo. Concluíram que a hialuronidase aumenta a duração anestésica da mepivacaína no bloqueio do nervo alveolar inferior se injetada antes do término da anestesia.

Utilizando o mesmo protocolo, Ferraz et al. (2006), avaliaram os possíveis efeitos cardiovasculares decorrentes da hialuronidase 75 UTR/ml também injetada aos 40 minutos do início da anestesia, e não observaram alterações na dinâmica cardiovascular. Questiona-se aqui se utilizando a hialuronidase à 75 UTR/ml (metade da utilizada por Ridenour et al.) injetada logo no início da anestesia local, momento em que a concentração do anestésico local está elevada ao redor do feixe nervoso, seria capaz de difundir o anestésico local para a circulação sanguínea provocando alteração hemodinâmica.

3 PROPOSIÇÃO

Verificar se a hialuronidase 75 UTR/ml provoca alterações hemodinâmicas no sistema cardiovascular quando injetada concomitantemente ao anestésico local.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da FOUSP no. 54/03 (Anexo A) e todos os pacientes voluntários envolvidos na pesquisa receberam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

4.1 Casuística - Material

4.1.1 Seleção de pacientes

Foram selecionados 20 pacientes normorreativos de ambos os gêneros, 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, citado por Malamed (2001). Com idade de $28 \pm 2,24$ anos (média \pm erro padrão) que foram selecionados no Setor de Urgência Odontológica e na Clínica Odontológica Ambulatorial, ambas da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

4.1.1.1 *critérios de Inclusão*

Foram incluídos na pesquisa:

1 – Pacientes que apresentassem os dois terceiros molares inferiores semi-inclusos com disposição anatômica simétrica bilateral entre eles, com indicação para exodontia (má posição dental, planejamento ortodôntico entre outras). Deveriam possuir pelo menos um pré-molar hígido de cada lado ou com restauração classe I rasa, com vitalidade e previamente assintomático para que nesse dente fosse realizado o teste pulpar elétrico para avaliação do efeito anestésico.

2 – História médica negativa para algum comprometimento sistêmico, pressão arterial sistólica menor que 140 mmHg e diastólica menor que 90 mmHg e frequência cardíaca com valores entre 60 e 110 bpm.

3 – Não fumantes;

4 – Não grávidas ou no período de lactação;

5 – Pacientes que não usem aparelho ortodôntico.

4.1.1.2 *critérios de exclusão*

Foram excluídos da pesquisa:

1 – Voluntários que fizessem uso de qualquer medicação no período de 15 dias antes da primeira consulta clínica ou entre as consultas, exceto

anticoncepcionais (por não haver interação medicamentosa com os fármacos utilizados na pesquisa) e a medicação pós-operatória prescrita;

2 - Qualquer disfunção sistêmica, especialmente com histórico de distúrbios associados ao colágeno como escorbuto, síndrome de Ehlers Danlos, artrite reumatóide, osteogênese imperfeita;

3 – Pacientes que apresentassem pericoronarite ou abscesso periodontal nos terceiros molares inferiores;

4 – Pacientes que, durante o procedimento cirúrgico, tivessem necessidade de complementação anestésica no bloqueio no nervo alveolar inferior, ultrapassando o volume padronizado para o procedimento cirúrgico;

5 – Pacientes que apresentassem qualquer tipo de reação alérgica a algum medicamento utilizado na pesquisa.

4.1.2 Material de consumo

A– Exame radiográfico: filme periapical tipo, Ektaspeed®, Kodak;

B – Biossegurança: luva cirúrgica, avental estéril descartável, máscara, gorro e campo cirúrgico, todos estéreis e descartáveis, gaze, e óculos de proteção;

C – Antissepsia extra e intraoral: solução de gluconato de clorexidina 0,12% para uso intraoral e clorexidina 2% para o extraoral;

D – Anestesia local: agulha longa descartável calibre 27G (Gengibras®);

E – Procedimento cirúrgico: gaze estéril, fio de sutura de seda 3.0, sugador cirúrgico, lâmina de bisturi nº 15, seringa descartável para irrigação e soro fisiológico.

F - Teste elétrico: gel condutor para ultrassonografia e ECG (Med System®).

Fármacos

Solução anestésica de cloridrato de lidocaína 2% associada à epinefrina 1:100.000 envasada em tubetes de 1,8mL para seringa carpule (Alphacaine 100® - DFL Ind. Com).

Cada ml da solução contém:

Composição	Quantidade
Cloridrato de lidocaína	20,0 mg
Epinefrina base	1,0 µg
Excipiente q.s.p	1,0 ml

Quadro 4.1 – composição de 1,0 ml da solução anestésica

Excipientes: bissulfito de sódio, cloreto de sódio e água para injeção

Hialuronidase ou placebo: as soluções foram manipuladas e envasadas pela Apsen Farmacêutica S/A em frascos contendo 1 ml.

Cada ml da solução de hialuronidase 75 UTR/ml contém:

Composição	Quantidade
Hialuronidase	75 UTR
Água destilada para injetáveis q.s.p.	1 ml

Quadro 4.2 – composição de 1,0 ml de solução de hialuronidase

Água destilada (placebo) para injetáveis – grupo controle

Cada ml da solução contém:

Composição	Quantidade
Água destilada para injetáveis	1,0 ml

Quadro 4.3 – composição de 1,0 ml de solução de placebo

Como se tratava de um estudo duplo-cego os frascos foram envasados e codificados em A ou B (Figura 4.1) e a informação que revelava era soução contida em cada frasco, somente foi revelada ao final da análise estatística, portanto, no momento do procedimento, nem o profissional nem o paciente tinham conhecimento da solução utilizada.



Figura 4.1 - Frascos codificados em solução A ou solução B

4.1.3 Material permanente

4.1.3.1 *instrumental*

- 1 – Exame clínico: Explorador, espelho e pinça clínica
- 2 – Anestesia local: Seringa carpule de aspiração (Duflex®)
- 3 – Procedimento cirúrgico: pinça clínica, pinça Backaus, cabo para bisturi número três, descolador de Molt, caneta de alta rotação, brocas cirúrgicas, elevadores Seldin e apical, pinça hemostática Kelly, cureta de Lucas, afastador de minnesota, lima para osso, tesoura cirúrgica e porta agulha.

4.1.3.2. aparelhos

1 - 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.);

2 - Avaliação da pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca no trans- operatório e no pós-operatório imediato: Aparelho Automático NIBP Schollar II, Criticare System® (Inc, USA) (Figura 4.2);

3 - Avaliação da latência de ação e duração anestésica em tecido pulpar: Pulptest Vitality Scanner Model 2006, SybronEndo®, USA

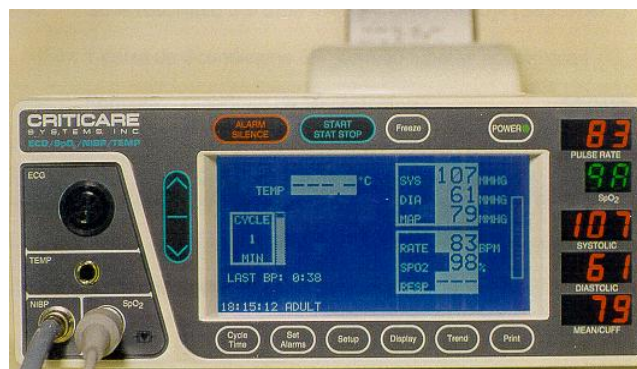


Figura 4.2 – Aparelho SCHOLLAR II®, Criticare System (Inc USA)

4.2 Métodos

4.2.1 Atendimento clínico – seleção de pacientes

Após o completo preenchimento do termo de consentimento livre (Apêndice A) e esclarecido foi realizada anamnese (Apêndice B), exame físico e exame radiográfico (panorâmico ou periapical). Foi aferida a pressão arterial sistólica e diastólica através do método auscultatório com esfigmomanômetro posicionado no antebraço direito do paciente sentado e o estetoscópio adaptado sobre a artéria braquial, a frequência cardíaca foi obtida através da palpação no pulso radial durante um minuto; também foi realizado teste de sensibilidade pulpar nos pré-molares inferiores bilaterais com o aparelho Pulptest.

4.2.2 Metodologia do atendimento clínico

Os pacientes foram agendados para realização dos procedimentos no consultório odontológico do Centro de Pesquisa Clínica do Departamento de Estomatologia da FOUSP. Cada paciente foi atendido em duas sessões com intervalo mínimo de quinze dias entre elas. Os pacientes sempre foram anestesiados e operados pelo mesmo cirurgião nas duas consultas.

4.2.3 Anestesia local e solução avaliada

Para este estudo foi realizado o bloqueio anestésico no nervo alveolar inferior com 1,8 mL da solução anestésica lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 concomitantemente a 1,0mL da solução hialuronidase ou placebo (água destilada) para injetáveis, com intervalo de tempo máximo de 20 segundos entre a retirada da agulha após a aplicação do anestésico local até a puntura 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 (2001), 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, 2001). 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, porém a cirurgia foi realizada até o final com anestesia suficiente para realização do procedimento sem dor. Em cada sessão, todos os pacientes receberam as duas soluções de maneira aleatória (randomizada) e de modo duplo-cego para realização dos procedimentos cirúrgicos.

Vale ressaltar que este ensaio clínico se caracteriza por ser controlado, duplo-cego, parcialmente randomizado e boca-dividida.

4.2.4 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, após a anestesia local e verificação da profundidade anestésica foi realizada a incisão em tecidos moles, sindesmotomia, osteotomia e odontosseccção quando necessário, luxação, avulsão, curetagem, sutura e tamponamento.

4.2.5 Protocolo medicamentoso pós-operatório

Os pacientes foram medicados com antibiótico pós-operatório amoxicilina 500mg (ou cloridrato de clindamicina para os alérgicos, 300 mg) para evitar possível infecção pós-operatória que alterariam os parâmetros estudados (ARTEAGOITIA et al., 2005), analgésico (dipirona sódica 500 mg) (ANDRADE, 1999) e bochechos com digluconato de clorexidina 0,12% a partir do terceiro dia de pós-operatório.

4.2.6 Variáveis estudadas

4.2.6.1 método de avaliação cardiovascular

Durante os experimentos foram aferidos e registrados os valores da pressão arterial sistólica (PS), pressão arterial diastólica (PD), pressão arterial média (PM) em mmHg e frequência cardíaca (FC) em bpm, através do método oscilométrico e fotopleletismográfico, respectivamente, utilizando monitor automático não invasivo CRITICARE modelo Scholar II (Criticare System, USA).

No decorrer da cirurgia, o voluntário permanecia sentado na cadeira odontológica semi-inclinada (45° do chão) (Figura 4.3) e o braço esquerdo posicionado paralelo ao tronco. O manguito era adaptado ao braço esquerdo, na altura do coração e o paciente era instruído para limitação de movimento. O dispositivo com fotopleletismógrafo (sensor digital ou “*cuff finger*”) foi adaptado a falange distal do dedo médio da mão direita. Após o preparo do voluntário inicio-se a calibração automática de rotina dos registros dos parâmetros cardiovasculares por cinco minutos, para estabilização e calibração de uma escala de valores de base para a pressão arterial e frequência cardíaca para cada voluntário. Após esse período o paciente permaneceu em repouso por mais quinze minutos. Deste total foi selecionado o 5º minuto anterior á anestesia, considerado o registro basal, ou seja, todas as outras etapas foram comparadas a esta, com o paciente em repouso e sem nenhuma atividade clínica sendo executada.



Figura 4.3 – Paciente posicionado para monitoração cardiovascular.

4.2.7 Dinâmica da experiência

4.2.7.1 fase pré-anestésica

- 1 – Antissepsia intra e extra oral;
- 2 – Início do registro dos parâmetros cardiovasculares com o paciente sentado na cadeira odontológica;
- 3 – Realização do teste elétrico pulpar, para anotação do valor numérico obtido pelo aparelho, correspondente ao valor basal do pré-molar colateral à cirurgia.

4.2.7.2 fase anestésica

- 1 – Administração da anestesia local

2 - Administração da solução de hialuronidase ou água destilada (placebo) imediatamente após o anestésico local em temperatura ambiente;

3 – Realização do teste elétrico pulpar até a ausência de sensibilidade pulpar no pré-molar, testado a cada minuto.

4.2.7.3 fase cirúrgica

- 1- Incisão do tecido mole;
- 2- Sindesmotomia;
- 3- Odontossecção (com broca) quando necessário;
- 4- Luxação;
- 5- Avulsão;
- 6- Curetagem;
- 7- Sutura;

4.2.7.4 fase pós-cirúrgica

Final da monitoração dos parâmetros cardiovasculares até 10 minutos após a volta da sensibilidade pulpar e gengival. Embora o monitor automático forneça registros a cada 1 minuto, foram selecionados para análise 8 registros: 5´a (cinco minutos antes do AL), AL+ D (anestésico local + droga testada), 5´d (5

minutos após a injeção), incis (incisão), lux (luxação), avul (avulsão), sut (sutura), fim (5º minuto após sutura, repouso).

4.2.7.5 Estudo estatístico

Para a análise estatística dos valores médios das variáveis PS, PD, PM (mm Hg) e FC (bpm), devido a distribuição normal e homogênea da amostra, foi realizada análise de variância (ANOVA), para dois fatores de variação: hialuronidase (H) e tempo (T), sendo este vinculado. Foi considerado o valor de significância a 1%.

5 RESULTADOS

5.1 Tempo Cirúrgico

O tempo médio (média aritmética) para a realização das exodontias do lado que utilizou anestésico local concomitante ao placebo (água destilada) foi de 40,6 minutos e do que utilizou anestésico local concomitante à hialuronidase foi de 43,5 minutos. A análise estatística descritiva encontra-se no apêndice C.

5.2 Pressão Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca.

Pressão Sistólica (PS)

Para a variável cardiovascular PS, devido à distribuição normal e homogênea da amostra, foi utilizado Análise de Variância (ANOVA) exposto na tabela 5.1. O gráfico 5.1 apresenta os valores médios da PS com a comparação entre o grupo hialuronidase ou placebo ao longo do tempo.

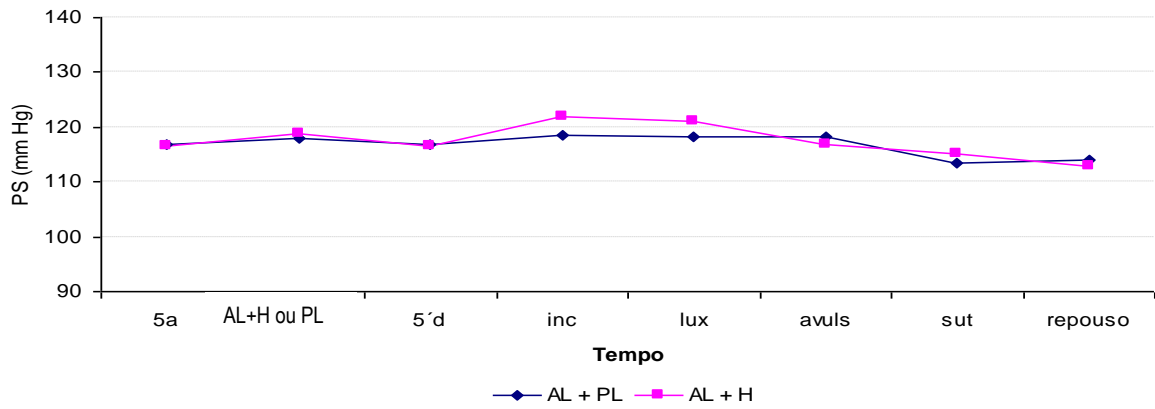


Gráfico 5.1: Valores médios da pressão sistólica (PS) com os grupos Anestésico Local associado à Hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL) ao longo do tempo

Tabela 5.1 – Resultado da ANOVA da variável PS, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos) (*= $p < 0,01$; e NS= não significante)

Fonte da variação	Soma dos quadrados	Grau de liberdade	Quadrado médio	F	P<0,01
Tempo	1329.6500	6	221.6083	1.26	NS
Resíduo I	23339.5996	133	175.4857		
Hialuronidase	182.5071	1	182.5071	1.16	NS
Inter. T X H	738.2928	6	123.0488	0.78	NS
Resíduo II	20959.2012	133	157.5880		
Varição total	46549.2500	279			

Pressão Diastólica (PD)

Para a variável cardiovascular PD, devido à distribuição normal e homogênea da amostra, foi utilizada Análise de variância (ANOVA) exposto na tabela 5.2. Os valores médios da PD com a comparação entre o grupo hialuronidase ou placebo ao longo do tempo, estão expostos no gráfico 5.2.

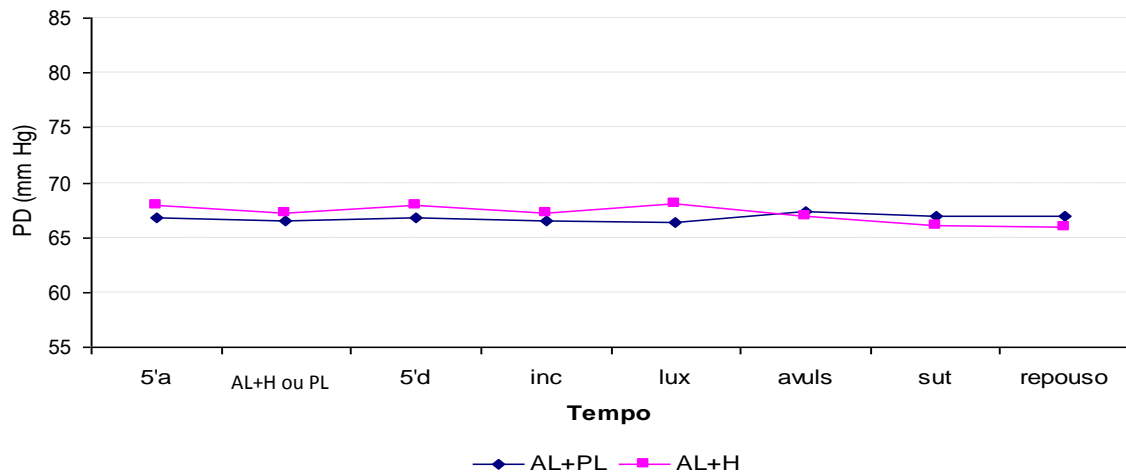


Gráfico 5.2 - Valores médios da pressão diastólica (PD) com os grupos Anestésico Local associado à Hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL) ao longo do tempo

Tabela 5.2 – Resultado da ANOVA da variável PD, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos) (*= $p < 0,01$; e NS= não significante)

Fonte da variação	Soma dos quadrados	Grau de liberdade	Quadrado médio	F	Conclusão $p < 0,01$
Tempo	23.7250	6	3.9542	0,05	NS
Resíduo I	10861.4004	133	81.6647		
Hialuronidase	4.3679	1	4.3679	0,10	NS
Inter. T X H	85.5321	6	14.2554	0,32	NS
Resíduo II	5947.5996	133	44.7188		
Varição total	16922.6250	279			

Pressão Média (PM)

Para a variável cardiovascular PM, devido à distribuição normal e homogênea da amostra, foi utilizado Análise de variância (ANOVA) exposto na tabela 5.3. O gráfico 5.3 apresenta a comparação entre os valores médios obtidos com o grupo hialuronidase e o placebo entre as etapas clínicas (tempo).

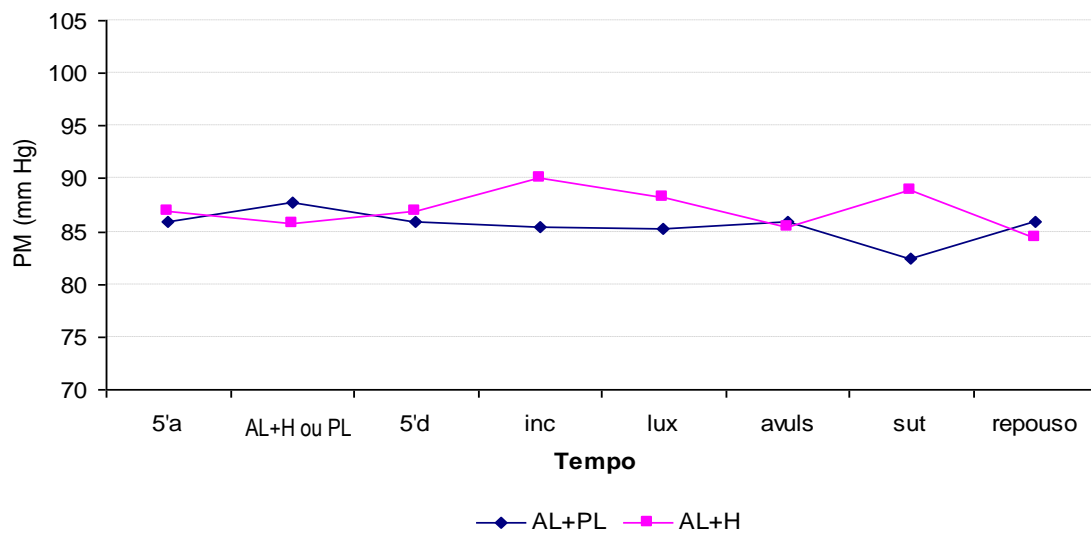


Gráfico 5.3 - Valores médios da pressão média (PM) com os grupos Anestésico Local associado à Hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL) ao longo do tempo

Tabela 5.3 – Resultado da ANOVA da variável PM, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos) (*= $p < 0,01$; e NS= não significante)

Fonte da variação	Soma dos quadrados	Grau de liberdade	Quadrado médio	F	Conclusão
					P<0,01
Tempo	526.8500	6	87.8083	0.84	NS
Resíduo I	13864.4004	133	104.2436		
Hialuronidase	89.1929	1	89.1929	1.22	NS
Inter. T X H	426.0072	6	77.0012	1.05	NS
Resíduo II	9748.7998	133	73.2992		
Varição total	24691.2500	279			

Freqüência Cárdica (FC)

Para a variável cardiovascular FC, devido à distribuição normal e homogênea da amostra, foi utilizado Análise de variância (ANOVA) exposto na tabela 5.4. A exposição dos valores médios da FC comparando os grupos hialuronidase e placebo está no gráfico 5.4.

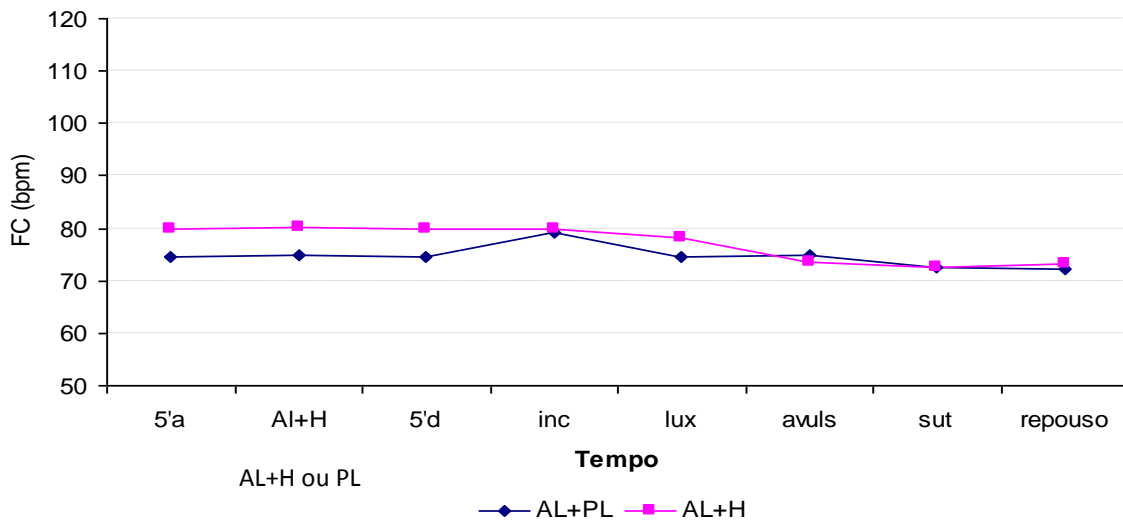


Gráfico 5.4 - Valores médios da frequência cardíaca (FC) com os grupos Anestésico Local associado à Hialuronidase (AL+H) ou ao placebo (AL+PL) ao longo do tempo

Tabela 5.4 – Resultado da ANOVA da variável FC, com dois fatores de variação: H (hialuronidase ou placebo) e T (tempos) (*= $p < 0,01$; e NS= não significante)

Fonte da variação	Soma dos quadrados	Grau de liberdade	Quadrado médio	F	Conclusão
					P<0,01
Tempo	1640.6500	6	273.4417	2.19	NS
Resíduo I	16600.5996	133	124.8165		
Hialuronidase	274.0643	1	274.0643	6.74	*
Inter. T X H	376.4357	6	62.7393	1.54	NS
Resíduo II	5408.0005	133	40.6617		
Varição total	24299.7500	279			

Pela tabela 5.4 pode ser observado que para o fator H (ou seja, entre os grupos) houve diferença significativa, pois o valor crítico da tabela é de 6,63, por isso

foi realizado teste auxiliar de Tukey (Apêndice D). Entretanto, através desse teste foi obtida a diferença mínima significativa de 7,07 b.p.m., que corresponde a apenas 9,42% do valor médio basal 75 b.p.m. Os gráficos 5.5. e 5.6 representam os parâmetros cardiovasculares (PS, PD, PM e FC) para os grupos Anestésico local associado ao placebo ou hialuronidase, respectivamente.

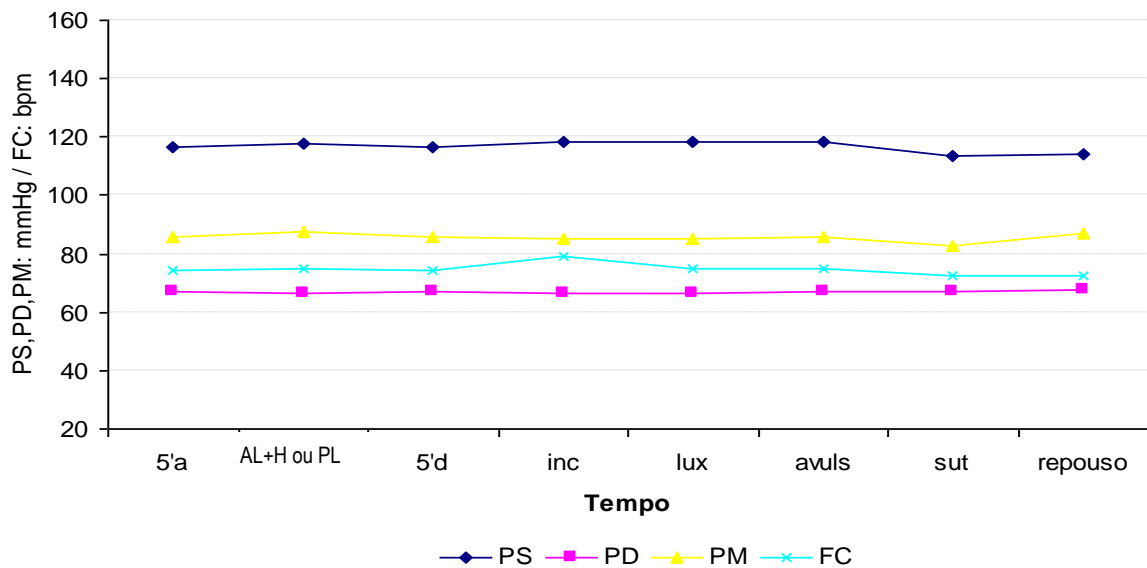


Gráfico 5.5 - Valores médios dos parâmetros cardiovasculares com o grupo Anestésico Local associado ao Placebo (AL + PL) ao longo do tempo

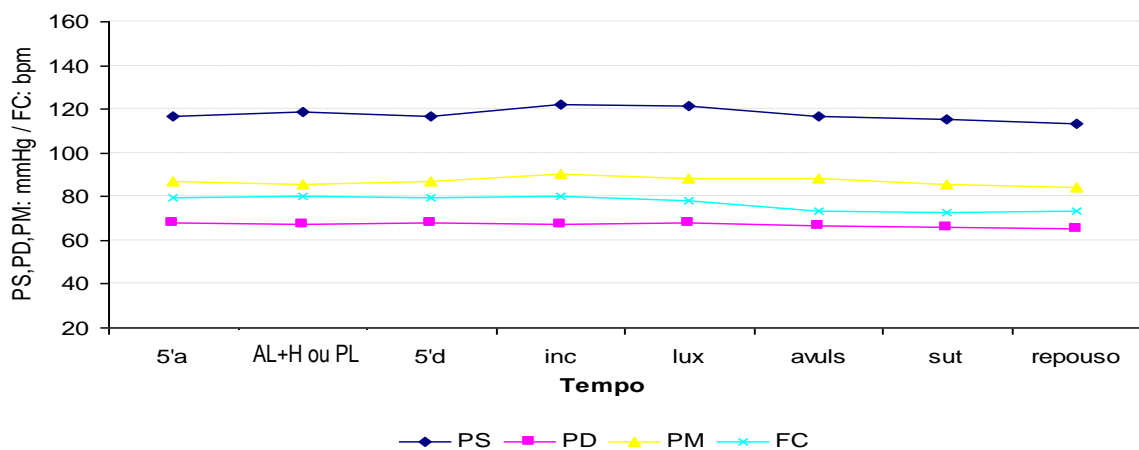


Gráfico 5.6 - Valores médios dos parâmetros cardiovasculares com o grupo Anestésico Local associado à Hialuronidase (AL + H) ao longo do tempo

6 DISCUSSÃO

O uso já consagrado da hialuronidase como adjuvante em anestésias oftalmológicas é devido, entre outras características, ao fato da associação do anestésico local (AL) e hialuronidase produzirem longa duração anestésica, melhora da eficácia e diminuição do tempo de latência de ação (NATHAN et al., 1996).

Quando a hialuronidase foi injetada concomitantemente ao anestésico local em bloqueio peribulbar, houve alteração da farmacocinética do anestésico local (C_{max}), porém o aumento do pico concentração plasmática ainda foi menor que a tóxica, observado por Gao e Budd (1996). Já, Barr et al. (1995) e Nathan et al. (1996) não observaram aumento do C_{max} , porém houve redução da T_{max} . Provavelmente, a concentração sangüínea não aumentou nesses estudos porque o globo ocular é um leito mais fechado que outros leitos periféricos, dificultando a difusão para a circulação (SARVELLA; NIKKI; 1992; NATHAN et al., 1996; TEMPESTINI-HORLIANA et al., 2008). Entretanto, ainda não está claro se utilizando esse protocolo em leitos mais abertos e vascularizados, a hialuronidase facilitaria a absorção sangüínea do anestésico e do vasoconstritor podendo induzir efeitos adversos, como cardio e neurotoxicidade (NATHAN et al., 1996).

O presente estudo utilizando o mesmo protocolo, anestésico local injetado concomitante à hialuronidase, porém esta em menor concentração (75 UTR/ml) na região pterigomandibular, que é um sítio mais aberto e vascularizado, não foram observadas alterações significativas ($p < 0,01$) na pressão sistólica (Gráfico 5.1), diastólica (gráfico 5.2) e média (Gráfico 5.3) e frequência cardíaca (Gráfico 5.4) quando comparado ao placebo (água destilada) (Gráficos 5.5 e 5.6). Também no estudo de Soares et al. (2002) não foram observadas alterações cardiovasculares no

uso concomitante de hialuronidase e anestésico local, porém foi realizado em bloqueio peribulbar.

Como não existem estudos anteriores em odontologia sobre as alterações cardiovasculares com o uso de hialuronidase concomitante ao anestésico local, este estudo será comparado ao de Ferraz et al. (2006), que também utilizaram a hialuronidase à 75 UTR/ml, porém, não injetada concomitantemente ao anestésico, e sim, antes do término da anestesia. Como em nosso estudo, também não foram observadas alterações na dinâmica cardiovascular. Estes resultados eram previsíveis, provavelmente devido à menor quantidade de moléculas de anestésico local ao redor do feixe nervoso quando injetada nesse momento. Diferentemente do nosso estudo, onde a probabilidade de ocorrer alguma alteração cardiovascular era maior porque neste protocolo (uso concomitante das soluções), a quantidade de anestésico local certamente está mais elevada no momento da injeção da enzima, o que aumenta o risco de efeito adverso, e mesmo assim não ocorreu.

Efeitos adversos como dor e trismo foram observados no estudo de Ridenour et al. (2001), utilizando o mesmo protocolo de injeção concomitante de anestésico local associada à hialuronidase com o dobro da concentração (150 UTR/ml) em bloqueio pterigomandibular, porém esses autores não avaliaram efeitos cardiovasculares.

Em medicina, a indicação e os benefícios obtidos com a associação ainda permanecem controversos, além de não haver um consenso quanto à concentração e volume adequados para a hialuronidase a ser administrada (KALLIO; PALOHEIMO; MAUNUKSELA, 2000; MANTOVANI, BRYANT, NICHOLSON, 2001), o mesmo ocorre em odontologia que necessita de mais estudos (MALAMED, 2001).

As únicas alterações significativas obtidas no estudo de Ferraz et al. (2006) foram observadas entre as etapas clínicas para pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca, ou seja, possivelmente relacionadas à ansiedade e estresse do procedimento invasivo (extração de terceiro molar inferior), embora não tenha sido utilizado nenhum método de mensuração da ansiedade,.

Neste estudo também não foi aplicado nenhum questionário de ansiedade, fator que poderia influenciar nos parâmetros cardiovasculares. Moore et al. (2006) ressaltam que mesmo anteriormente a injeção da anestesia as funções cardiovasculares podem estar alteradas, mas isso seria devido em parte à ansiedade relacionada à dor da punção. Esses efeitos se destacam quando o procedimento clínico for ainda mais invasivo (BRAND et al., 1995).

Contudo, o fato deste estudo ser controlado, ou seja, o paciente ser controle dele mesmo indica que recebeu em ambos os lados o mesmo procedimento invasivo. Deste modo, as alterações relacionadas à ansiedade e ao estresse provavelmente não levariam alteração entre os grupos, mas apenas entre as etapas clínicas.

Na tabela 5.4, a análise estatística acusou diferença ($p < 0,01$) entre os grupos controle e experimental, porém o valor da diferença mínima significativa encontrado pelo teste auxiliar é de apenas 7,07 batimentos por minuto, que corresponde a apenas 9,42 % do valor basal em ambos os grupos.

Ressalta-se aqui a afirmação de Bardsley et al. (1999) de que mesmo variações estatisticamente significantes podem ser clinicamente irrelevantes, estimando que, apenas variações maiores de 30% (para mais ou para menos) para os parâmetros cardiovasculares poderiam apresentar importância clínica.

Desse modo, alteração de menos de 10% observada em neste estudo deve ser considerada sem importância clínica, motivo pelo qual não foi destacada no gráfico 5.4, uma vez que tarefas realizadas cotidianamente podem induzir maiores alterações percentuais.

A hialuronidase pode ser associada à solução de AL com ou sem adrenalina (NATHAN et al., 1996; SARVELA; NIKKI, 1992; CRAWFORD; KERR, 1994), como utilizada em outras áreas da medicina.

Pode parecer controversa a associação de dois adjuvantes como a adrenalina e a hialuronidase, entretanto, estes atuam em locais de ação diferentes, determinando o primeiro, maior dificuldade de absorção do fármaco na circulação sangüínea, pelo seu efeito vasoconstritor local (NAFTALIN; YAGIELA, 2002), ao passo que a hialuronidase, determina maior permeabilidade do tecido conjuntivo (WATSON, 1993; STERN, 2001), mas ainda é incerta a atividade dessa enzima sobre a permeabilidade capilar (WATSON, 1993). O uso de um vasoconstritor associado ao anestésico local tem sido intensamente explorado na literatura, ao se opor a ação vasodilatadora deste, sendo sempre recomendado, quando corretamente indicado, por propiciar benefícios como aumento da duração de ação, redução do risco de toxicidade anestésica e hemostasia local (MALAMED, 2001; NAGUIB et al., 1998).

No presente ensaio clínico, a eleição do anestésico local considerou o tempo aproximado da realização da extração de um terceiro molar inferior semi-incluso de aproximadamente uma hora, por ser a lidocaína, anestésico com boas propriedades farmacológicas e considerada padrão de comparação (NAFTALIN; YAGIELA, 2002), e que para alcançar essa duração de ação foi associada à epinefrina.

A determinação da dose de hialuronidase de 75 UTR/ml foi empírica e corresponde a metade da dose utilizada por Ridenour et al, (2001) e a mesma dose utilizada por Tempestini-Horliana et al. (2008) e Ferraz et al. (2006) que obtiveram resultados favoráveis com essa concentração sem efeitos adversos.

É importante salientar que os valores médios selecionados dos parâmetros cardiovasculares para a análise estatística foram os picos, ou seja, os valores máximos obtidos em cada etapa clínica. Tal escolha justifica-se porque, principalmente, os aumentos súbitos de pressão arterial e ou frequência cardíaca causam preocupação ao cirurgião– dentista durante os procedimentos com anestesia local.

Quanto ao método de randomização parcial deste estudo, se refere à escolha da droga, que ocorreu de modo aleatório apenas no momento da injeção, todavia, a seleção dos pacientes não foi ao acaso, pois existiam alguns critérios de inclusão e exclusão a serem considerados.

É importante salientar que para esse estudo foram realizadas 40 exodontias de terceiros molares com a utilização da quantidade padronizada de 1,8 ml de anestésico local para o bloqueio do nervo alveolar inferior e lingual e 1,0 ml para o nervo bucal. Os pacientes que necessitaram de volume anestésico maior que esse, foram excluídos da pesquisa, no entanto, receberam quantidade de anestésico suficiente para conclusão do procedimento de modo indolor.

Os resultados demonstraram não ter havido diferenças ($p < 0,01$) para todas as variáveis: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca entre os grupos e ao longo das etapas clínicas. Cabe salientar a importância dos cuidados com a etapa da anamnese, controle da técnica

anestésica com aspiração prévia para evitar a injeção intravascular acidental, e instituição de medidas para minimizar o estresse

Nas condições experimentais deste estudo, o uso do anestésico local com epinefrina injetado concomitante à hialuronidase 75 UTR/ml pode ser considerado seguro em relação a não indução de alterações nos parâmetros cardiovasculares, necessitando ainda mais estudos em relação à eficácia clínica com este protocolo.

7 CONCLUSÃO

O uso da hialuronidase injetada concomitantemente ao anestésico local mostrou-se seguro para esta dose e via de administração por não promover alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares.

REFERÊNCIAS¹

Achar S, Kundu S. Principles of office anesthesia: part I. Infiltrative anesthesia. *American family physician*. 2002;66(1):91-4.

Ahamed S, Ahamed AO. Hyaluronidase revisited – a single injection technique for harvesting split thickness skin grafts under local anesthesia. *Br J Plast Surg* 2004;57(6):589-91.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. 4ªed. New York: Garland Publishing; 2004.

American Dental Association. Vasoconstrictor. In: *Accepted dental therapeutics*. 40 ed. Chicago: American Dental Association, 1984. p. 203-9.

Andrade ED, Ranali J, Volpato MC. Uso de medicamentos na prevenção e controle da dor. In: Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. São Paulo: Artes Médicas; 1999.

Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría J. Efficacy of amoxicillin/clavulin acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:11-8.

Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999;46(3):245-9

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Barr J, Kirkpatrick N, Dick A, Hawksworth G, Noble DW. An evaluation of two concentrations of hyaluronidase on plasma concentrations of lidocaine after peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;75(6):692-7.

Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006;53(3):98-108.

Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, Buckner Thomas N, Wight JH, Nepom GT. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol* 2009;86:1-6.

Borsatti MA, Simonetti MPB, Rocha RG, Penha SS. Hyaluronidase induce long-term analgesia of the EMB S75:R25: a study in the sciatic nerve of the rat in vivo [abstract Hatton 10]. *Bras Oral Res* 2004;18Suppl:18.

Borsatti MA, Takaoka F. Analgesia e anestesia em portadores de cardiopatias: aplicabilidade dos recursos de sedação. In: *Cardiologia e odontologia – uma visão integrada*. São Paulo: Santos; 2007.cap.12 p.191-207.

Brand HS, Gortzak RAT, Palmer-Bouva RE, Abraham-Inpijn L. cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. *Int Dent J* 1995; 45(1):45-8.

Brydon CW, Basler M, Kerr MB. An evaluation of two concentrations of hyaluronidase for supplementation of peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1995;50(11):998-1000.

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

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

Clement WA, Vyas SH, Marshall JN, Dempster JH. The use of hyaluronidase in nasal infiltration: prospective randomized controlled pilot study. *J Laryngol Otol* 2003;117(8):614-8.

Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetics agents. In: Strichartz GR, Local anesthetics: handbook of experimental pharmacology. St Louis:1987:187-212.

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

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

Dionne RA. New approaches to preventing and treating postoperative pain. *J Am Dent Assoc* 1992;123(6):26-34.

Duran R. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virus. *J Exp Med* 1929;50:327-40.

Faria FAC, Marzola C. Farmacologia dos anestésicos locais: considerações gerais. *BCI* 2001;8(29):19-30.

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, Tempestini Horliana ACR, Brito MAD, Tortamano IP, Simonetti MPB, Borsatti, MA. Efeitos cardiovasculares da mepivacaína com epinefrina seguida de hialuronidase: ensaio clínico, parcialmente randomizado, duplo-cego, controlado em cirurgias de terceiros molares bilaterais. *RPG Rev Pós Grad* 2006;13(1):50-5.

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

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 terapêutica para dentistas*. 4ªed Guanabara- Koogan: Rio de Janeiro; 2000. p.5-96.

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

Hibbard BM, Grassie ED. The use of lignocaine and hyaluronidase for pudendal nerve block. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1955;62(6):939-42.

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

Hoffman BB, Lfkowitz RJ. Catecolaminas, drogas simpatomínéticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: Molinoff PB, Ruddon RW (Ed). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 1997. p. 142-82.

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

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

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

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.

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

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.

Malamed SF. Manual de anestesia local. 4^a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

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

Meechan JG, Day PF. A comparison of intraoral injection discomfort produced by plain and epinephrine-containing lidocaine local anesthetic solutions: a randomized, double-blind, split-mouth, volunteer investigation. *Anesth Prog.* 2002; 49(2):44-8.

Menzel EJ, Farr C. *Cancer Lett.* Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. 1998;11;131(1):3-11.

Meyer K. Hyaluronidases. In: Boyer PD. *The enzymes.* New York: Academic Press; 1971. cap.3, p. 307-20.

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;111(4):339-45.

Moore PA, Boynes SG, Hersh EV, DeRossi SS, Sollecito TP, Goodson JM, et al. The anesthetic efficacy of 4 percent articaina 1:200 000 epinephine. J Am Dent Assoc 2006; 137(11):1572-81.

Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictor: indications and precautions. Dent Clin N Am 2002;46(4):733-46.

Naguib M; Magboul MM; Samarkandi AH; Attia M. Adverse effects and drug interations associated with local and regional anaesthesia. Drug Saf 1998; 18(4): 221-50.

Nathan, Benrhaiem M, Lofti H, Debord J, Rigaud G, Luchatre G, et al. The role of hyaluronidase on lidocaine and bupivacaine pharmacokinetics after peribulbar blockade. Anesth Analg 1996;82(5):1060-4.

Nicoll JM Treuren B, Acharya PA, Ahlen K, James M. Retrobulbar anaesthesia: the role of hyaluronidase. Anesth Analg 1986(12):1324-8.

Olczyk P, Komosińska-Vassev K, Winsz-Szczotka K, Kuźnik-Trocha K, Olczyk K. Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing. 2008; 2;62:651-9.

Pallasch TJ. Vasoconstrictors and heart . J Calif Dent Assoc 1998;26(9):668-73.

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

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.

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.

Rohr B, Gomes GH, Dei Ricardil RCP. Vasoconstritores em anestesia local odontológica. *Stomatos* 2002;8(15):41-6.

Salmen S. Inhibitors of bacterial and mammalian hyaluronidase: synthesis and structure-activity relationships. Regensburg: University of Regensburg; 2003.

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

Soares LM, Helayel PE, Conceição DB, Oliveria Filho GR. Peribulbar block with the association of 0,5% enantiomeric mixture of bupivacaine (S75-R25) and 2% lidocaine: effects of hyaluronidase addition. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52(4):420-5.

Spallicci MDB. Estudo clínico aleatório com grupo controle e mascaramento duplo da maturação de colo uterino pela hialuronidase em gestações a termo [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2002.

Stern R. Update on the mammalian hyaluronidases. *Matriz Biol* 2001;20:497.

Tempestini-Horliana ACR, Brito MAD, Perez FEG, Simonetti MPB, Rocha RG, Borsatti MA. Hyaluronidase increases the duration of mepivacaine in inferior alveolar nerve blocks. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:286-90.

Yagiela JA. Anestésicos locais. In: Yagiela JA; Neidle EA; Dowd FJ. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 4.ed Guanabara- Koogan: Rio de Janeiro. 2000 p. 206-22.

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

Wannmacher L. Anestésicos locais. In: Wannmacher L; Ferreira MBC. Farmacologia para dentistas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. cap. 15, p. 74-9.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido por Escrito

Título: “Efeitos cardiovasculares da lidocaína com epinefrina injetada concomitantemente à hialuronidase 75 UTR/ ml em bloqueio do nervo alveolar inferior”.

Pesquisador: CD. Helana Cristina Costa Santana

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Aparecida Borsatti

1. Justificativa da pesquisa

Um dos recursos para aumentar a duração da anestesia é a administração de injeções complementares ou a utilização de anestésicos locais de longa duração, porém ambos aumentam o risco de toxicidade, principalmente para paciente que apresentam alguma complicação sistêmica. Em outras áreas médicas, um outro recurso tem sido utilizado para aumentar a duração e eficácia anestésica, é o uso da enzima hialuronidase, que é um agente difusor para o anestésico local. Na área oftalmológica, quando utilizada junto do anestésico local, aumenta a eficácia anestésica e na odontologia aumentou a duração da anestesia na gengiva e no dente (polpa) quando injetado antes do final da anestesia. A melhora da eficácia anestésica é devido à hialuronidase aumentar a difusão do anestésico local para o nervo, porém, ainda não se sabe se ela, mesmo em baixíssima concentração pode aumentar a difusão para o sangue, e induzir alteração da pressão sangüínea e dos batimentos cardíacos. Desse modo, será injetada a enzima hialuronidase (75 UTR) associada ao anestésico local para avaliarmos possíveis efeitos cardiovasculares dessa associação.

2. Objetivo

Verificar se a injeção de anestésico local com a enzima hialuronidase alterará a pressão sangüínea e os batimentos cardíacos durante cirurgia de exodontia de terceiro molar inferior

3. Material e métodos

a. Seleção de voluntário

Serão selecionados 20 pacientes com saúde normal, entre 18 e 35 anos. Deverão apresentar necessidade de extração de dois terceiros molares inferiores (dente do ciso), em posição semelhante entre eles. Os voluntários participantes da pesquisa não deverão fazer uso de qualquer medicação no período 15 dias antes da cirurgia ou entre as consultas (usar só os medicamentos indicados pela cirurgiã dentista no pós-operatório).

b. Avaliação do início da anestesia local

Para se obter o tempo de demora para começar a anestesia no dente (polpa) será realizado teste elétrico por meio de um aparelho que possui uma ponta (sonda) que encosta no dente e provoca sensibilidade no dente. Esse teste será realizado a cada 2 minutos no início até a perda da sensibilidade (início da anestesia).

c. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca

A aferição da pressão sanguínea (arterial) e da frequência cardíaca (batimentos do coração) será feita através do aparelho automático de pressão arterial (Scholar II (Criticare System, USA), desde a chegada do paciente até 5 minutos após a cirurgia (repouso).

d. Soluções utilizadas

1. Anestésico local: Cloridrato de lidocaína 2% associada à adrenalina 1:100.000
2. Enzima: Hialuronidase 75UTR/mL
3. Placebo (solução sem efeito): Água destilada para injetáveis

OBS: a hialuronidase e o placebo (água destilada) receberão códigos no frasco para identificação que não serão divulgados para o paciente e para o 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 duas cirurgias de terceiros molares com efeito anestésico suficiente para realização da cirurgia sem dor. Espera-se que a pesquisa trará benefícios para a odontologia por fornecer informações e comprová-las por evidências clínicas da possibilidade de um protocolo de tratamento indolor para o paciente, que previne complementação anestésica, além de ser seguro.

6. Desconforto ou risco esperado

Inconveniente de aguardar o término da anestesia.

Inconveniente de retornar para o pós-operatório.

Incômodo/ dor leve ao receber estímulo elétrico para teste pulpar (para avaliação do início da anestesia).

Poderá ocorrer diminuição transitória da abertura bucal após a cirurgia.

7. Informações

O voluntário terá garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento 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 da pesquisa, e ainda assim, receber os benefícios do estudo.

9. Os pesquisadores assumem o compromisso:

De proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo de permanecer na pesquisa.

10. Sigilo

Toda e qualquer informação obtida a respeito do paciente (sobre sua identificação) na pesquisa será confidencial.

11. Disponibilidade

Estaremos à disposição a qualquer informação ou queixa por parte do paciente, podendo telefonar para os seguintes números: 3091-7893 ou 30918030 com Profa Dra.Maria Aparecida Borsatti e Helana Cristina Costa Santana.

Consentimento pós-informação

Eu, _____, RG _____, certifico que tendo lido as informações e sido suficientemente esclarecido (a) sobre todos os itens pelas pesquisadoras Profa Dra Maria Aparecida Borsatti e Helana Cristina Costa Santana sobre a pesquisa": EFEITOS CARDIOVASCULARES DA LIDOCAÍNA COM EPINEFRINA INJETADA CONCOMITANTEMENTE À HIALURONIDASE 75 UTR/ ML EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR", estou plenamente de acordo em participar da pesquisa. Assim, autorizo a execução do trabalho de pesquisa exposto acima, com minha colaboração espontânea.

Assinatura do paciente: _____

Profª Dra. Maria Aparecida Borsatti _____

CD. Helana Cristina Costa Santana _____

APÊNDICE B – Ficha de Anamnese

Nome: _____ RG _____

Endereço: _____

CEP _____ Bairro _____ Tel: _____

Data Nasc: ____/____/____ Estado civil _____ Profissão _____

Questionário

1. Está sentindo alguma dor ou desconforto? _____

2. Está fazendo tratamento médico? _____

3. Está fazendo uso de medicamento? _____

4. Apresenta alergia a medicamentos ou alimentos? _____

5. Já se submeteu a anestesia local? _____

6. Apresentou alguma reação a anestesia? _____

7. Já se submeteu a cirurgia ou hospitalização? _____

8. Já recebeu transfusão de sangue? _____

9. Já teve hemorragia? _____

10. Tem ou teve alguma dessas doenças

Hipertensão

Pneumonia

Diabetes

Hipotensão

Tuberculose

Perda de peso

Dor de cabeça

Sinusite

Ganho de peso

Bronquite

Febre reumática

Hepatite

Epilepsia

Gastrite

Anemia

Problemas renais

Problemas hepáticos

Distúrbio psíquico

11. Se sente cansado ou falta de ar com freqüência? _____

12. Sente dor no peito depois de esforço ou sob tensão? _____

13. Qual o valor da PA e quando aferiu a última vez? _____

14. Está grávida ou amamentando? _____

15. Faz uso de bebidas alcoólicas ou drogas? _____

16. Fez uso de álcool nas últimas 4 horas? _____

17. Fuma? _____

18. Tem alguma doença ou sintoma não mencionado? _____

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

Ass. _____ data ____/____/____

APÊNDICE C – Resultado da análise estatística

ANOVA das variáveis PS, PD, PM e FC com dois fatores de variação: hialuronidase (H) e tempo (T).

Pressão Arterial Sistólica

Fonte de Variação	Soma de Quadr.	G.L.	Quadr.Médios	(F)	p<0,01
Entre tempo	1329.6500	6	221.6083	1.26	NS
Resíduo I	23339.5996	133	175.4857		
Entre Hialu	182.5071	1	182.5071	1.16	NS
Inter. T x H	738.2928	6	123.0488	0.78	NS
Resíduo II	20959.2012	133	157.5880		
Variação total	46549.2500	279			

Pressão Arterial Diastólica

Fonte de Variação	Soma de Quadr.	G.L.	Quadr.Médios	F	p<0,01
Entre Tempo	23.7250	6	3.9542	0.05	NS
Resíduo I	10861.4004	133	81.6647		
Entre Hialu	4.3679	1	4.3679	0.10	NS
Inter. T x H	85.5321	6	14.2554	0.32	NS
Resíduo II	5947.5996	133	44.7188		
Variação total	16922.6250	279			

Pressão Arterial Média

Fonte de Variação	Soma de Quadr.	G.L.	Quadr.Médios	(F)	p<0,01
Entre Tempos	526.8500	6	87.8083	0.84	NS
Resíduo I	13864.4004	133	104.2436		
Entre Hialu	89.1929	1	89.1929	1.22	NS
Inter. T x H	462.0072	6	77.0012	1.05	NS
Resíduo II	9748.7998	133	73.2992		
Variação total	24691.2500	279			

Frequência Cardíaca

Fonte de Variação	Soma de Quadr.	G.L.	Quadr.Médios	(F)	p<0,01
Entre Tempos	1640.6500	6	273.4417	2.19	NS
Resíduo I	16600.5996	133	124.8165		
Entre Hialu	274.0643	1	274.0643	6.74	* valor crítico 6,63
Inter. T x H	376.4357	6	62.7393	1.54	
Resíduo II	5408.0005	133	40.6617		
Variação total	24299.7500	279			

APÊNDICE D – Teste Tukey para variação da FC

Valor do resíduo na análise de variância :	40
Nível de probabilidade indicado :	1
Número de dados da amostra :	280
Número de médias comparadas :	14
Número de dados para cada média :	20
Graus de liberdade do resíduo :	133
Valor de q tabelado (ao nível de 1%), para 14 médias e 133 graus de liberdade :	5.000
Valor crítico de Tukey calculado :	7.07107

ANEXO A – Parecer 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


PROF.ª DR.ª ROSA HELENA MIRANDA GRANDE
COORDENADORA DO CEP/FOUSP