GABRIELA DE MORAES OLIVEIRA

**Avaliação dos efeitos cardiovasculares da infiltração de adrenalina,
felipressina e fenilefrina em ratos tratados ou não com cloridato de
amitriptilina**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria

BAURU
2018

Oliveira, Gabriela de Moraes

Avaliação dos efeitos cardiovasculares da infiltração de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos tratados ou não com cloridato de amitriptilina/
Gabriela de Moraes Oliveira. – Bauru, 2018.

135 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Flavio Augusto Cardoso de Faria

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Comitê de Ética da FOB-USP

Protocolo nº: 008/2017

Data: 22/09/2017

(Cole a cópia de sua folha de aprovação aqui)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me guiado nessa jornada e traçado meu caminho.

À minha família, em especial à minha mãe e avó Inez, por tudo que fizeram por mim, todo incentivo e apoio, estando sempre ao meu lado nos momentos bons e ruins, minha eterna gratidão e admiração. Juntas serviram de exemplo para me tornar uma pessoa e um profissional melhor. Ao meu pai e meu irmão Pedro, por estarem ao meu lado apoiando e incentivando. Não poderia deixar de citar meu querido Tio Dirceu Dias de Moraes por ter sido tão importante na minha jornada na pesquisa no Departamento de Farmacologia. Muito obrigada, amo vocês!

Um agradecimento especial a Dalva, secretaria da Biologia Oral, além de funcionária era um ombro amigo e sempre esteve disposta para ajudar em tudo. Muito obrigada!

A minhas amigas do Laboratório por participarem dessa jornada comigo, nos momentos bons e ruins. Seja ajudando durante a pesquisa, aconselhando, tomando um café, dividi muitos momentos que ficarão eternizados na minha memória. Muito obrigada pelo apoio de todos!

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria pela oportunidade e confiança para realizar o projeto de mestrado sob sua orientação. Não tenho palavras para agradecer tudo que fez e faz por mim. Espero um dia chegar perto de ser um professor como o senhor é, sempre se dedicando ao máximo aos seus alunos de graduação e pós-graduação. Não poderia deixar de agradecer ao Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos por tudo fez e faz por mim, me aconselhando e incentivando sempre! Muito obrigada!

A equipe e Professores do Laboratório de Farmacologia, Fisiologia e Genética da Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo (FOB/USP).

À Dra. Camila de Assis Fleury, por todo aprendizado, paciência, apoio, conselhos e amizade. Seu apoio e ajuda foram fundamentais para a realização desse projeto, obrigada por me incentivar e não me deixar abater pelas dificuldades. Meu sincero agradecimento e admiração. Muito obrigada!

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa durante esses dois anos de mestrado (Código de Financiamento 001) e a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento dessa pesquisa. Projeto temático FAPESP Protocolo: 2015/03965-2.

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Muito obrigada!

RESUMO

O uso de vasoconstritores associados a soluções anestésicas locais em pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos gera controvérsias por seu possível efeito sobre o sistema cardiovascular. Este estudo teve por objetivo avaliar alterações na pressão arterial e frequência cardíaca de ratos tratados ou não com antidepressivos tricíclicos, após a infiltração em fundo de sulco vestibular e injeção intravenosa de adrenalina, felipressina e fenilefrina, em doses equivalentes (DE) às quantidades presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local. Foram utilizados 42 ratos Wistar machos pesando de 300 a 500 gramas, tratados por gavagem durante sete dias com cloridato de amitriptilina (0,3mg/Kg). No oitavo dia, após anestesia do animal, um cateter foi implantado na artéria carótida, a cânula arterial foi conectada a um transdutor de pressão acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de pressão arterial, utilizando software adequado. Após a infiltração e injeção intravenosa, um intervalo de 30 minutos foi respeitado entre as doses para evitar efeito cumulativo. Para a análise dos resultados foi utilizada análise de variância de medidas repetidas a um ou dois critérios de classificação, seguido do teste de Holm-Sidak. Observou-se que o tratamento com amitriptilina provocou elevação significativa na frequência cardíaca no grupo tratado em relação ao controle ($n=21$) ($258,252 \pm 6,32$ e $221,790 \pm 7,22$, respectivamente, $p<0,001$) e queda significativa na pressão arterial do grupo tratado comparado ao grupo controle ($101,80 \pm 2,52$ e $110,12 \pm 2,91$, respectivamente, $p<0,05$). A adrenalina mesmo utilizada em via infiltrativa apresentou efeito cronotrópico positivo em todas as doses (2 DE $197.15 \pm 3,74$ e $240.67 \pm 8,14$, 8 DE $212.44 \pm 6,72$ e $238.17 \pm 10,05$, e 32 DE $246.45 \pm 11,13$ e $251.32 \pm 10,46$ bpm, para controle e tratado, respectivamente, $p>0,05$). Na injeção intravenosa, mesmo com o nítido aumento de pressão e da frequência cardíaca, não houve diferença significativa entre o grupo controle e tratado. O tratamento com amitriptilina potencializa ligeiramente a resposta hipertensora após infiltração de adrenalina. A felipressina promove menores alterações de pressão arterial e a fenilefrina mostrou-se o vasoconstritor mais potente dos três estudados, produzindo alterações importantes de pressão arterial e de frequência cardíaca, mesmo por via infiltrativa, em doses superiores a 8 tubetes.

Palavras-chave: Adrenalina. Felipressina. Fenilefrina. Amitriptilina

ABSTRACT

Evaluation of the cardiovascular effects of infiltration of epinephrine, felypressin and phenylephrine in rats treated or not with amitriptyline hydrochloride

The use of vasoconstrictors associated with local anesthetic solutions in patients taking tricyclic antidepressants generates controversies because of its possible effect on the cardiovascular system. The aim of this study was to evaluate changes in blood pressure and heart rate of rats treated or not with tricyclic antidepressants after infiltration in buccal groove and intravenous injection of epinephrine, felypressin and phenylephrine in equivalent doses (ED) to the amounts present in 2, 8 and 32 local anesthetic tubes. We used 42 male Wistar rats weighing 300 to 500 grams, treated by gavage for seven days with amitriptyline hydrochloride (0.3mg / kg). On the eighth day, after anesthesia of the animal, a catheter was implanted in the carotid artery, the arterial cannula was connected to a pressure transducer coupled to invasive blood pressure recording PowerLab 4/30 system using appropriate software. After infiltration and intravenous injection, a 30-minute interval was observed between doses to avoid cumulative effect. For the analysis of the results we used Repeated measures analysis of variance to one or two classification criteria, followed by the Holm-Sidak test. It was observed that treatment with amitriptyline caused a significant increase in heart rate in the treated group in relation to the control ($n = 21$) ($258,252 \pm 6.32$ and $221,790 \pm 7,22$, respectively, $p < 0.001$) and a significant decrease in blood pressure of the treated group compared to the control group (101.80 ± 2.52 and 110.12 ± 2.91 , respectively, $p < 0.05$). The epinephrine used in the infiltrative route showed a positive chronotropic effect at all doses (2 ED $197.15 \pm 3,74$ and $240.67 \pm 8,14$, 8 ED $212.44 \pm 6,72$ and $238.17 \pm 10,05$, and 32 ED $246.45 \pm 11,13$ and $251.32 \pm 10,46$ bpm, for control and treated, respectively, $p < 0.05$). In intravenous injection, even with the clear increase in blood pressure and heart rate, there was no statistically significant difference between the control and treated groups. Treatment with amitriptyline slightly potentiates the hypertensive response after infiltration of epinephrine. Felypressin promotes lower blood pressure changes and phenylephrine proved to be the most potent vasoconstrictor of the three studied,

producing important changes in blood pressure and heart rate, even through infiltration, in doses greater than 8 tubes.

Key words: Epinephrine. Felypressin. Phenylephrine. Amitriptyline

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cateter de polietileno inserido na artéria carótida esquerda para medida direta de pressão arterial.....	57
Figura 2 - Sistema powerlab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (adstruments Pty. Ltd)	58
Figura 3 - Cateter conectado ao transdutor de pressão acoplado ao sistema powerlab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (adstruments Pty. Ltd)	59
Figura 4 - Infiltração vestibular dos vasoconstritores adrenalina, felipressina ou fenilefrina diluídos em solução fisiológica.....	60
Figura 5 - Local da injeção intravenosa (I.V.) dos vasoconstritores adrenalina, felipressina e fenilefrina diluídos em solução fisiológica.....	61
Figura 6 - Exemplo de registro de pressão arterial direta (pulsátil), obtida por meio do software Chart 5 Pro® em rato do grupo controle. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções por infiltração vestibular (A) ou via intravenosa (B) de diferentes doses equivalentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com adrenalina a 1:100.000.....	66
Figura 7 - Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela infiltração de adrenalina no fundo do sulco vestibular de ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes às presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001....	68

- Figura 8 - Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **injeção intravenosa** de adrenalina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais..... 70
- Figura 9 - **Variação da pressão arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de adrenalina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001... 72
- Figura 10- **Variação da frequência cardíaca** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de adrenalina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais *p<0,05, **p<0,01..... 74
- Figura 11- Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **infiltração** de felipressina no fundo do sulco vestibular de ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/ml ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001..... 76
- Figura 12- Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **injeção intravenosa** de felipressina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/ml ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001..... 78

- Figura 13- **Variação da pressão arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de felipressina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/ml ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,01..... 80
- Figura 14- **Variação da frequência cardíaca** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de felipressina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/ml ajustadas para o peso médio dos animais..... 82
- Figura 15- Variação da pressão arterial (A) e frequência cardíaca (B) provocada pela **infiltração** em fundo de sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais..... 84
- Figura 16- Variação da pressão arterial (A) e frequência cardíaca (B) provocada por **injeção intravenosa** de fenilefrina em ratos do grupo controle e tratados com amitriptilina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais..... 86
- Figura 17- **Variação de Pressão Arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001..... 88

- Figura 18- ***Variação de frequência cardíaca*** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presente em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,01. 90
- Figura 19- ***Variação de pressão arterial*** provocada por ***infiltração*** no fundo do sulco vestibular de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 92
- Figura 20- ***Variação de pressão arterial*** provocada por ***injeção intravenosa*** de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 94
- Figura 21- ***Variação de frequência cardíaca*** provocada por ***infiltração*** em fundo de sulco vestibular de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 e *p<0,05 96
- Figura 22- ***Variação de frequência cardíaca*** provocada por ***injeção intravenosa*** de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 e *p<0,05 98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos ratos wistar nos grupos do estudo.....	55
Tabela 2 - Valores basais de pressão arterial media e frequência cardíaca dos animais controles e tratados com amitriptilina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm; **p<0,001 *p<0,05, quando comparado ao grupo controle.....	65

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

1R-1C	um rim, um clip
5-TH	5-hidroxitriptamina ou serotonina
ADT	Antidepressivos Tricíclicos
ANOVA	Análise de variância
ATM	articulação temporomandibular
bpm	batimentos por minuto
Ca ²⁺	Cálcio
DTM	disfunção temporomandibular
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
g	Grama
IMAO	inibidores da monoaminoxidase
IP	Intraperitonal
IRSNs	inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina
ISRSs	inibidores seletivos de recaptação da serotonina
K ⁺	potássio
Kg	quilograma
Ltda.	Limitada
Mg	Miligramas
ml	Mililitro
mm	milímetro

mmHg	milímetro de mercúrio
mUI	mili unidades internacionais
N	Número de animais empregados
Na ⁺	Sódio
ng	nano grama
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE-50	Polietileno com 0,58 mm de diâmetro interno
pg	picograma
pH	Concentração de Hidrogênio
pKa	Constante de dissociação
UI	unidades internacionais
USP	Universidade de São Paulo
µg	Microgramas

LISTA DE SÍMBOLOS

- * nível de significância a 5%
- ** nível de significância a 1%

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	33
1.1	ANESTÉSICOS LOCAIS	35
1.2	VASOCONSTRITORES	38
1.3	DEPRESSÃO	44
1.4	ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	45
2	PROPOSIÇÃO	49
3	MATERIAL E MÉTODOS	53
3.1	ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS	55
3.2	SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS	55
3.3	TRATAMENTO	56
3.4	IMPLANTAÇÃO DE CATETER E REGISTRO DE PRESSÃO ARTERIAL	56
3.5	MEDIDAS DE PRESSÃO ARTERIAL APÓS INFILTRAÇÃO	59
3.6	ANÁLISE DOS RESULTADOS OBTIDOS	61
4	RESULTADOS	63
4.1	VALORES BASAIS DE PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA	65
4.2	REGISTRO DOS EXPERIMENTOS	66
4.3	ADRENALINA	67
4.4	FELIPRESSINA	75
4.5	FENILEFRINA	84
4.6	COMPARAÇÃO DOS TRÊS VASOCONSTRITORES	92
5	DISCUSSÃO	101
6	CONCLUSÕES	117
	REFERÊNCIAS	121
	ANEXOS	133
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA NO ENSINO E PESQUISA EM ANIMAIS FOB-USP	135

1 Introdução e Revisão de Literatura

1 Introdução E Revisão De Literatura

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Este trabalho foi elaborado visando elucidar questões inerentes ao uso de anestésicos locais contendo substâncias vasoconstritoras de uso rotineiro em odontologia e a associação possivelmente deletéria para o sistema cardiovascular em pacientes que fazem uso de amitriptilina, um antidepressivo tricíclico ainda em uso para quadros de depressão mais profunda, e principalmente para o tratamento de disfunções temporomandibulares, que afetam grande parte da população. Para tal, serão abordados neste capítulo inicial informações importantes sobre cada classe de drogas a serem estudadas e suas possíveis implicações clínicas que incentivaram este estudo *in vivo* em ratos no modelo proposto para este estudo.

1.1 ANESTÉSICOS LOCAIS

A anestesia local é amplamente utilizada em odontologia devido à possibilidade de se realizar procedimentos fora de ambiente hospitalar. Esses anestésicos são substâncias capazes de impedir de forma reversível a condução de impulsos nas fibras nervosas, através do bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (CATTERALL; MACKIE, 2006). O próprio mecanismo de ação deste grupo de drogas define seus efeitos colaterais, entre eles, bradicardia, arritmias cardíacas e convulsões (COVINO, 1978).

Anestésicos locais são fármacos com uma faixa terapêutica muito estreita, ou seja, existe pouca diferença entre a concentração sanguínea mínima em que são observados os efeitos terapêuticos e máxima em que os benefícios são observados sem efeitos adversos. As soluções anestésicas locais principalmente em concentração maiores, como procaína e articaína 4%, podem apresentar efeitos adversos locais, como neurotoxicidade e tais efeitos podem ser minimizados pela associação com soluções vasoconstritoras. Os efeitos colaterais que podem aparecer no local de aplicação são provenientes principalmente da irritação da própria solução, vasoconstrição causada pelo vasoconstritor associado à solução ou necrose isquêmica por excesso de dose. Porém, após absorção para a corrente sanguínea, os anestésicos locais podem atuar em qualquer célula excitável do corpo, podendo causar efeitos deletérios consideráveis, com ações cardíacas, efeitos sob o sistema nervoso central e outros efeitos sistêmicos preocupantes, havendo relação com a concentração sanguínea de anestésico e a magnitude dos

efeitos colaterais. Inicialmente, pode-se usar essas drogas para controle de arritmias cardíacas e convulsões, porém, em doses a partir de 5 µg/ml, os efeitos passam a apresentar risco de vida ao paciente, pela possibilidade de convulsões, parestesia, coma, vertigem, parada cardíaca e respiratória (BECKER, 2014).

O mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste basicamente em impedir a condução e geração dos impulsos nervosos, com ação direta nos canais de sódio (Na⁺) que são regulados por voltagem. Quando ocorre a despolarização celular, estes canais abrem seus mecanismos de comporta e permitem a entrada deste íon positivo para o interior da célula, graças ao enorme gradiente de concentração (diferença de concentração de sódio do lado de dentro e de fora da célula) e elétrico (atraídos pela grande presença de cargas negativas no interior da célula). Desta maneira, não ocorrendo a entrada de sódio, não há despolarização nervosa. O sítio de ligação dos anestésicos no interior desses canais iônicos localiza-se mais próximo ao lado interno da membrana plasmática. Como as moléculas de anestésico não conseguem chegar ao seu sítio de ligação pelo poro do canal, necessitam atravessar a membrana plasmática para atingir este local. Isto permite afirmar que, quanto mais lipofílica for a molécula de anestésico, maior sua capacidade de atravessar a membrana e atingir o sítio de ligação. Com a difusão das moléculas de anestésico pelo nervo, os canais de sódio são bloqueados, não ocorrendo a entrada de sódio, o que acaba impedindo a despolarização e consequentemente a atividade neuronal (RANG et al., 2004a; CATTERALL; MACKIE, 2006).

Quimicamente, os anestésicos locais são classificados como bases fracas, estes contêm valor de pKa entre 8 e 9 e são principalmente, mas não completamente, ionizados em pH fisiológico. A atividade dos anestésicos locais depende de pH, sendo aumentada quando o pH extracelular é alcalino e reduzida em pH ácido. A importância do pH para a atividade anestésica decorre do fato de que o anestésico precisar penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio para chegar a porção interna do canal de sódio. Em pH ácido, o anestésico tende a ficar em sua forma ionizada, e a penetração na membrana plasmática é baixa; sabe-se, contudo, que uma vez dentro do axônio, a molécula em sua forma ionizada possui também atividade bloqueadora do canal. Essa dependência do pH é importante por que permite a penetração das moléculas de anestésico pela bainha nervosa e pela

1 Introdução E Revisão De Literatura

membrana do axônio. Além disso, pelo fato do líquido extracelular de tecidos inflamados apresentar frequentemente pH ácido (RANG et al., 2016).

Os anestésicos locais são formados por moléculas que contêm uma parte aromática unida por uma ligação éster ou amida a uma cadeia lateral. Os anestésicos do grupo ésteres sofrem hidrólise no tecido conjuntivo, enquanto os do grupo amida tem degradação metabólica feita principalmente pelo fígado, sendo excretado pelos rins. Os tecidos conjuntivos e o plasma sanguíneo dispõem de enzimas esterases inespecíficas; conseqüentemente os anestésicos de ligação éster tem tempo de ação menor do que aqueles anestésicos de ligação amida. Essas propriedades explicam a preferência em usar os anestésicos do grupo amida, visto que os ésteres seriam muito rapidamente inativados pelas esterases teciduais e plasmáticas. Contudo, as moléculas de ligação amida deverão ser absorvidas pelo sangue para serem biotransformadas, preferencialmente no fígado, exigindo que se distribuam por diferentes tecidos até sua completa metabolização e excreção. (SINGH; LEE, 1998; CATTERALL; MACKIE, 2006; SILVA, 2006).

Ao atingir a circulação sanguínea, o anestésico local poderá ligar-se e bloquear canais de sódio voltagem-dependentes em qualquer local do corpo. Portanto, além dos efeitos farmacológicos locais, os anestésicos locais podem apresentar efeitos adversos sistêmicos, os principais sendo os que envolvem o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, constituindo a maior fonte de risco quando estes anestésicos são usados na rotina clínica (SALONEN; FORSELL; SCHEININ, 1988).

Os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais surgem principalmente devido à depressão do miocárdio, ao bloqueio de condução e a vasodilatação. A redução de contratilidade do miocárdio provavelmente resulta, indiretamente, na inibição da corrente de sódio (Na^+) no músculo cardíaco. Essa redução conseqüentemente reduz as reservas de cálcio (Ca^{2+}) intracelulares, com isso reduz a força de contração. A interferência atrioventricular pode provocar o bloqueio cardíaco completo ou parcial, assim como outros tipos de arritmias. A vasodilatação, que afeta principalmente arteríolas, em parte deve-se ao efeito direto sobre o músculo liso vascular, e em parte, a inibição da parte simpática do sistema nervoso. A combinação da vasodilatação e a depressão do miocárdio levam a queda

da pressão arterial, podendo ser súbita e colocar em risco a vida. Os efeitos adversos dos anestésicos locais sob o sistema nervoso central geralmente são mais perceptíveis que os sob o sistema cardiovascular, geralmente ocorrendo mais rápido que o segundo. Considerando que os anestésicos locais podem atuar em qualquer célula excitável, estes efeitos podem se manifestar inicialmente como estimulação do sistema nervoso central, causando inquietação, desorientação, tremores, convulsões, seguido de depressão generalizada, podendo evoluir para depressão respiratória (RANG et al., 2007).

Corriqueiramente, os anestésicos locais são associados a vasoconstritores para promover a hemostasia, diminuindo o sangramento local e aumentando o tempo cirúrgico, mas, principalmente, por diminuir a toxicidade sistêmica desta classe de drogas. A seguir, serão apresentados os principais vasoconstritores de uso odontológico associados aos anestésicos locais e de interesse para este trabalho.

1.2 VASOCONSTRITORES

A associação de vasoconstritores tem o efeito de contrapor a vasodilatação causada pelos anestésicos locais, além de aumentar a permanência da solução anestésica localmente no nervo a ser bloqueado. Com a vasoconstrição, a absorção dos anestésicos locais pelos vasos sanguíneos da área mostra-se mais lenta e gradual, garantindo que a concentração plasmática do anestésico local seja menor e, ao mesmo tempo, equilibrada com o metabolismo hepático e a excreção destas drogas. O resultado final consiste na diminuição dos efeitos tóxicos dos anestésicos locais, além dos vasoconstritores diminuírem o sangramento durante a cirurgia, melhorando o campo cirúrgico e tempo de ação para o cirurgião dentista (MEECHAN; ROBB; SEYMOUR, 1998). É importante salientar que um tubete de anestésico associado a vasoconstritor dura cerca de três vezes mais do que um tubete sem vasoconstritor. Um estudo duplo cego sobre anestesia pulpar com diferentes doses de adrenalina associadas à lidocaína e lidocaína isolada demonstraram que a presença de vasoconstritor aumenta significativamente a duração da anestesia e o controle da dor quando a polpa foi estimulada eletricamente (KNOLL-KOHLER; FORTSCH, 1992). Para infiltrações no ramo maxilar a presença de vasoconstritor também aumentou significativamente a

1 Introdução E Revisão De Literatura

qualidade e duração da anestesia quando se comparou solução anestésica contendo lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 com prilocaína 4% isolada ou prilocaína 4% associada à adrenalina 1:200.000 (KATZ et al., 2010).

Os vasoconstritores, apesar de apresentarem a função de diminuir o calibre dos vasos e retardar a absorção sistêmica dos anestésicos locais, serão também absorvidas pela corrente sanguínea e distribuídos para todos os tecidos, podendo exercer seus efeitos farmacológicos em qualquer parte do corpo onde tenha receptores para eles. Em estudo realizado com pacientes saudáveis, a infiltração de solução anestésica local contendo adrenalina aumentou consideravelmente os valores de frequência cardíaca e concentração plasmática de adrenalina quando comparada a solução anestésica sem a presença de vasoconstritor (SALONEN; FORSELL; SCHEININ, 1988). A diminuição dos efeitos tóxicos se deve ao fato de a quantidade de anestésico administrada ganhar, aos poucos, acesso à corrente sanguínea, que por sua vez a distribui por todos os demais tecidos do corpo, incluindo o fígado, onde é metabolizada e inativada (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Os vasoconstritores mais utilizados na prática clínica são drogas simpatomiméticas como a adrenalina, noradrenalina, levonordefrina e fenilefrina. Outro grupo de vasoconstritores menos estudado é o derivado sintético da vasopressina, a felipressina (RANG et al., 2004a).

Os fármacos e as catecolaminas simpatomiméticos podem ser classificados em simpatomiméticos de ação indireta, ação direta ou de ação mista. Aqueles classificados com ação direta, como a fenilefrina, interagem diretamente sobre um ou mais dos receptores adrenérgicos, tendo seletividade por um subtipo específico. Ainda podem ter nenhuma ou pouca seletividade, interagindo com diversos receptores, como a adrenalina que atua nos receptores alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2. Os fármacos de ação indireta aumentam a disponibilidade da adrenalina ou noradrenalina afim de estimular os receptores adrenérgicos, enquanto os de ação mista liberam noradrenalina indiretamente e também ativam diretamente os receptores (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

Hoje no mercado, os principais vasoconstritores disponíveis são agonistas adrenérgicos, que ativam principalmente os receptores alfa-adrenérgicos. Porém,

por serem moléculas análogas ou endógenas há grandes chances de efeitos adversos, já que receptores adrenérgicos são distribuídos pelo corpo, e uma molécula com a qual tenha afinidade tem mais chances de encontrá-lo ao distribuir-se pelos tecidos, podendo, portanto, suas ações locais serem semelhantes as provocadas pela ativação do sistema nervoso simpático. O sistema nervoso simpático está envolvido em uma gama de sinalizações endógenas descritas como reação de alarme (COOPER, 2008): vasoconstrição periférica, dilatação dos brônquios, aumento da frequência e da força de contração da musculatura miocárdica, hiperglicemia e dilatação dos vasos responsáveis pela nutrição da musculatura esquelética, dentre outros efeitos sistêmicos (RANG et al., 2004b).

Alguns estudos mostram que a infiltração de anestesia local contendo adrenalina, após sua absorção, pode aumentar a frequência cardíaca de indivíduos saudáveis (SALONEN; FORSELL; SCHEININ, 1988). Dentre os efeitos colaterais descritos da adrenalina presente em soluções anestésicas locais temos diminuição da concentração sanguínea de potássio e aumento da glicemia, bem como aumento da pressão arterial em crianças (MEECHAN, 1991; MEECHAN; WELBURY, 1992; MEECHAN; COLE; WELBURY, 2001).

A adrenalina é um dos vasoconstritores mais estudados. Existem diversos estudos que demonstraram uma possível interação do vasoconstritor com antidepressivos tricíclicos, causando um aumento dos efeitos adversos desses fármacos (LAMBRECHT; SURBER; GREUTER, 2013). O odontólogo deve ter máxima atenção para os efeitos cardiovasculares que podem ocorrer em pacientes em tratamento com antidepressivos tricíclicos em associação com catecolaminas (GOULET; PÉRUSSE; TURCOTTE, 1992). SVEDMYR, em 1968, observou uma possível interação, em indivíduos saudáveis tratados por 4 dias com protriptilina (20mg/ 3 vezes ao dia), ocorrendo um aumento importante na pressão arterial sistólica e diastólica após a infusão intravascular de doses pequenas de noradrenalina (0,022 pg/kg/min) e na adrenalina, mas em dose três vezes maior (0,067 pg/kg/min).

Boakes e colaboradores, em 1973, observou as respostas cardiovasculares, após injeção intravascular de vasoconstritores (fenilefrina, noradrenalina e adrenalina) em estudo realizado com voluntário saudáveis tratados por 5 a 7 dias com fenelzina, tranilcipromina ou imipramina. Nos voluntários tratados

1 Introdução E Revisão De Literatura

com antidepressivos tricíclicos, observou-se uma potencialização dos efeitos pressóricos de todos os vasoconstritores testados, tendo os efeitos da fenilefrina potencializados de duas a três vezes e os da adrenalina de duas a quatro vezes, essa última ainda provocando arritmia. Em outro estudo, um paciente que estava em tratamento com antidepressivo tricíclico recebeu 45 µg de adrenalina (a quantidade equivalente em 2,5 tubetes de uma solução 1:100.000), e o mesmo apresentou queixa de dor de cabeça, com aumento da pressão sistólica em 45 milímetro de mercúrio acima do valor basal (PERSSON; SIWERS, 1975). YAGIELA e colaboradores, em 1985, demonstraram em doze cães galgos a possível interação de fármacos inibidores de MAO (fenelzida 5mg/kg), fenotiazina (clorpromazina 2mg/Kg) e antidepressivos tricíclicos (desipramina 2 mg/Kg) com vasoconstritores de aminas simpatomiméticos (adrenalina, noradrenalina e levonordefrina). Neste estudo, a desipramina (com tratamento de 3 vezes ao dia por 5 dias), aumentou a resposta vasopressora dos vasoconstritores, principalmente da noradrenalina e levonordefrina.

Além de pesquisas clínicas, em revisões da literatura recentes diversos autores reportam a possível interação dos agentes tricíclicos com vasoconstritores, principalmente a adrenalina. Todos ressaltam os potentes efeitos que podem ocorrer na pressão arterial e frequência cardíaca, advertindo e limitando a dose para 0,05 mg, ainda que esses efeitos possam ser dose-dependentes. As injeções devem ser administradas aos poucos afim de minimizar a absorção sistêmica (YAGIELA, 1999; CHIOCA et al., 2010; SARAGHI; GOLDEN; HERSH, 2017).

A fenilefrina é um agonista seletivo do receptor alfa-1 com potentes propriedades vasoconstritoras que ativa os receptores beta em concentrações altas, com acentuada vasoconstrição arterial durante infusão intravenosa. Em comparação com a adrenalina a fenilefrina é menos potente, tanto nos receptores alfa quanto beta e com quase nenhuma atividade em beta-2. Quimicamente, a fenilefrina difere da adrenalina apenas pela ausência de um grupo hidroxila na posição 4 do anel benzeno (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Boakes e colaboradores em estudo com voluntários saudáveis, tratados com antidepressivos tricíclicos, após injeção intravascular, observou que a fenilefrina pode ter seus efeitos pressóricos potencializados de duas a três vezes. Por outro

lado em estudo realizado com ovelhas grávidas foi analisado a resposta vascular uteroplacentária de imipramina e amitriptilina com fenilefrina, não havendo efeito significativo nas resposta após a infusão da fenilefrina (MASON; VAN PETTEN, 1978).

A felipressina, derivado sintético da vasopressina, pode ser utilizada para substituir a adrenalina nas soluções anestésicas locais por apresentar menor número de efeitos sobre o sistema cardiovascular (OLIVEIRA; GAZOLA; SINGI, 2002). Essa droga atua sobre uma classe de receptores chamada V1a. Em condições fisiológicas, a ativação deste receptor vascular promove vasoconstrição (CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006). Em estudo recente foi demonstrado que a felipressina pode aumentar a pressão arterial diastólica em pacientes hipertensos sob tratamento anti-hipertensivo (BRONZO et al., 2012). Devido aos efeitos cardiovasculares dos vasoconstritores, sua utilização em pacientes hipertensos e indivíduos com distúrbios cardíacos pode ser questionada. Porém, como previamente relacionados, os efeitos adversos dos anestésicos locais isolados, também devem ser considerados por serem potencialmente fatais (COVINO, 1978).

Nas pequenas quantidades requeridas na anestesia local, a felipressina atua na circulação venosa, não apresentando efeito arterial, cardíaco e potencial para causar arritmias, sendo sua ação vasoconstritora menor do que aquela observada na adrenalina, mas com duração do efeito semelhante a essa (JASTAK; YAGIELA, 1983; CÁCERES et al., 2008). Fleury (2016) entretanto, ao contrário do que dizem os autores anteriormente citados, demonstrou que esse vasoconstritor possui forte ação nas artérias do leito arterial mesentérico isolado de ratos.

Em estudo com cachorros relatou-se que as alterações de pressão arterial e frequência cardíaca que ocorrem pelo uso dos anestésicos locais, com vasoconstritores, normalizam rapidamente após a administração. Os autores enfatizaram que qualquer alteração significativa ocorrem apenas quando a injeção dos fármacos (lidocaína com noradrenalina e prilocaína com felipressina) foi administrada pela via intravenosa (DE OLIVEIRA et al., 1986).

Cáceres e colaboradores, em 2008, demonstraram em seus estudos que não houve alteração hemodinâmica em pacientes com arritmias ventriculares após a injeção de anestésicos com felipressina (0,03UI/ml), sendo explicado provavelmente pelo uso de dose adequada e sem ocorrência de acidente intravascular. Além disso,

1 Introdução E Revisão De Literatura

notaram que os efeitos cardiovasculares, quando comparados com anestésico local sem vasoconstritor, foram semelhantes, o que evidencia a segurança dos anestésicos associados com o vasoconstritor utilizados em indivíduos com características clínicas semelhantes e doses ideais. Sendo assim, os vasoconstritores não-adrenérgicos podem ser utilizados com segurança para otimizar a ação do anestésico local.

Em artigo recente publicado por nosso grupo de pesquisa mostrou-se significativo aumento dose-resposta da pressão arterial de animais normotensos e hipertensos renais quando ocorria a injeção intravenosa de adrenalina (em doses que variaram de 80 a 1280 ng) e de felipressina (em doses variando de 0,5 a 4 mUI). Convertendo-se, proporcionalmente ao peso corporal do homem, estas quantidades de adrenalina injetadas por via intravenosa nos animais, para doses equivalentes injetadas em seres humanos seria o equivalente a 1, 2, 4, 8 e 16 tubetes. Apesar destas altíssimas doses, o aumento da pressão arterial aparentemente não produziu nenhum dano significativo para o sistema cardiovascular dos animais. O mesmo estudo mostrou que a dose máxima de adrenalina não letal injetada por via IV foi, proporcionalmente ao peso do homem, equivalente à quantidade de adrenalina presente em 38,88 tubetes de solução anestésica para uso odontológico contendo adrenalina a 1:100.000 (FLEURY et al., 2015).

Em outro estudo do nosso grupo de pesquisa, que comparou os efeitos da injeção intravascular de adrenalina e felipressina em ratos normotensos e hipertensos renais 1Rim-1Clip (1R-1C), foram utilizadas doses equivalentes de vasoconstritores que variaram de um a 16 tubetes de solução anestésica local. A via de administração escolhida foi a intravenosa que, na prática clínica da odontologia, corresponderia à injeção acidental de solução anestésica. Os resultados mostraram que mesmo na injeção acidental de doses extremas de vasoconstritor, nenhum animal veio a óbito. Contudo, com a injeção de baixas doses da solução anestésica pura, sem vasoconstritor, todos os animais tiveram redução acentuada da pressão arterial, queda brusca de frequência cardíaca e morte (PINHATA et al, 2014; FLEURY, 2016).

1.3 DEPRESSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define depressão como um transtorno mental comum, podendo variar em gravidade, desde branda até muito grave, que ocorre episodicamente, mas pode ser recorrente ou crônico. No caso brando, pacientes podem ser tratados sem medicamentos, mas quando moderada ou grave, podem precisar de tratamento farmacológico. A depressão é um distúrbio que pode ser diagnosticado de forma confiável e tratado por médicos não especialistas, como parte dos cuidados de saúde primários (WHO, 2015). A depressão grave é atualmente a principal causa de incapacitação mundial, representando 12% do total, situa-se em quarto lugar entre as dez principais causas da carga global de doenças. Com as projeções da OMS, a depressão nos próximos 20 anos poderá atingir a segunda posição. No Brasil, dados da Ministério da Saúde apontam que 3% da população brasileira sofrem com transtornos mentais graves (OPAS, 2001; DOS SANTOS; DE SIQUEIRA, 2010).

Os efeitos das monoaminas, como a noradrenalina, serotonina e dopamina, liberadas no sistema nervoso central, estão relacionados à sensação de bem-estar. Os medicamentos antidepressivos utilizados habitualmente para tratar quadros de depressão exibem efeitos primários sobre estes sistemas neurotransmissores serotoninérgicos ou noradrenérgicos (SHELTON; LESTER, 2006), melhorando a transmissão de serotonina e noradrenalina principalmente, pela inibição da recaptação destas monoaminas pelo terminal pré-sináptico, ainda que a natureza desse efeito possa mudar com o tratamento crônico (SHELTON, 2000). Deve-se levar em conta o fato de que os efeitos bioquímicos diretos dos antidepressivos são rápidos, ocorrendo em minutos ou horas, enquanto que os efeitos antidepressivos levam semanas para se manifestarem (RANG et al., 2012).

Diferentes antidepressivos demonstraram registros de eficácia para o tratamento da depressão maior (MILLAN, 2006). Entretanto, todos apresentam algumas limitações. Os fármacos de primeira geração incluem antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoaminoxidase (IMAO); os antidepressivos de segunda geração são utilizados mais comumente, sendo inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs); estes últimos apresentam maior eficácia e segurança em relação à maioria dos medicamentos antigos, os antidepressivos da primeira

1 Introdução E Revisão De Literatura

geração (O'DONNELL; SHELTON, 2012). Nos sistemas de monoaminas, a inibição da recaptação do neurotransmissor é um dos principais mecanismos para prolongar a neurotransmissão, diminuindo a depuração e aumentando o tempo de permanência do transmissor na sinapse, o que leva a mudanças adaptativas. Os inibidores da recaptação inibem tanto o transportador neuronal de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), quanto o transportador neuronal de noradrenalina, ou ambas (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de 5-HT e a noradrenalina, os IMAO inibem o metabolismo da monoamina, aumentando o armazenamento do neurotransmissor nos grânulos secretores. Embora eficazes, esses fármacos de primeira geração apresentem efeitos colaterais e interações medicamentosas e alimentares que limitam a sua utilização relativamente aos antidepressivos mais recentes.

Para odontologia, existem dois fatores importantes sobre o uso de antidepressivos de primeira geração: antidepressivos tricíclicos podem ser prescritos para tratamento de dor crônica, principalmente em casos envolvendo disfunção temporomandibular e, os vasoconstritores associados a anestésicos locais podem ter sua ação sistêmica potencializada por este grupo farmacológico, devido ao aumento da neurotransmissão monoaminérgica.

1.4 ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos pertencem a um grupo de drogas utilizado para o tratamento sintomático de quadros depressivos, mas também são para tratar diversas outras doenças, como transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, distúrbios do sono, disfunção sexual, dor crônica, adição e também podem ser prescritos no tratamento de dor neuropática que não responde a opioides; recebem essa nomenclatura pela presença de três anéis de carbono em sua estrutura. Esta característica mostra sua estrutura relacionada com os fenotiazínicos, que em 1949 foram inicialmente sintetizados como fármacos antipsicóticos.

O principal efeito imediato desses fármacos é a inibição da captura das monoaminas, principalmente a noradrenalina e a serotonina, e, em menor proporção, a dopamina pelas terminações nervosas, por competição pelo sítio de ligação do transportador de aminas (FANGMANN et al., 2008). O efeito desse grupo,

portanto, é a potencialização da atividade desses neurotransmissores, principalmente da noradrenalina e serotonina, pela inibição da recaptação pelo terminal pré-sináptico, e, conseqüentemente maior presença destes na fenda sináptica.

Quando a quantidade de noradrenalina difundida no organismo se apresenta aumentada (ou qualquer outro agonista alfa ou beta de ação direta) é produzida uma estimulação maciça dos receptores adrenérgicos cardiovasculares, o que pode implicar em aumento da pressão arterial pelo excesso de aminas simpatomiméticas nos espaços sinápticos produzindo resposta mais intensa e prolongada. Esta é a razão pela qual a ação dos antidepressores tricíclicos pode modificar ainda mais a resposta cardiovascular aos vasoconstritores associados a anestésicos locais (GLASSMAN; PARDELL; WOODRING, 1988).

Devido ao reduzido número de estudos que avaliam o risco de efeitos adversos cardiovasculares dos vasoconstritores associados a anestésicos locais, sobretudo em pacientes sob tratamento depressivo com antidepressivo tricíclico, o presente estudo foi idealizado para simular uma situação mais próxima daquela vivida pelos profissionais de odontologia, estudando o efeito da infiltração de vasoconstritores pela técnica infiltrativa terminal.

A disfunção temporomandibular (DTM) é definida pela Academia Americana de Dor Orofacial como um distúrbio que abrange os músculos da face e a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e tecidos associados. Os sintomas frequentemente relatados são dores na ATM, face e/ou músculos mastigatórios e ainda dores de cabeça e na orelha. Estima-se que 40% a 75% da população já relatou ao menos um sinal de DTM como ruídos, sendo que 33% relatou algum sintoma relacionado a DTM. No Brasil, existem poucos estudos publicados que verificaram epidemiologia da disfunção temporomandibular (CARRARA; CONTI; BARBOSA, 2010). Em recente estudo foi apresentado que 37,5% da população apresenta ao menos um sintoma desta patologia (GONCALVES et al., 2009).

A amitriptilina, especialmente, inibe a recaptação de serotonina. Entretanto, sabe-se que a amitriptilina é convertida em nortriptilina, assim, estes antidepressivos tricíclicos mais serotoninérgicos também atuam inibindo a recaptação da noradrenalina em virtude dos seus metabólitos (SARAGHI; GOLDEN;

1 Introdução E Revisão De Literatura

HERSH, 2017). Recentemente, SARAGHI e colaboradores realizaram uma revisão sobre possíveis interações entre antidepressivos e anestésicos; ressaltaram que as drogas que afetam o sistema nervoso central aumentando a atividade sináptica da noradrenalina podem afetar a neurotransmissão adrenérgica periférica. Desta maneira, é possível que a amitriptilina afete também a recaptação de noradrenalina e serotonina em sinapses periféricas, gerando efeitos simpatomiméticos, principalmente relacionados à pressão arterial. Em pacientes que fazem uso desses fármacos, as catecolaminas de ação direta, como a adrenalina, presente em soluções de anestésicos locais, podem ter efeitos aumentados sobre a pressão arterial e frequência cardíaca.

A amitriptilina tem sido um antidepressivo tricíclico utilizado para tratamentos de estados depressivos, sendo também empregado pelos odontólogos como medicação analgésica no tratamento das disfunções da articulação temporomandibular. O uso da amitriptilina em pacientes com dores crônicas de disfunções temporomandibular demonstrou-se eficaz. Em estudo com grupo de voluntários portadores de DTM, divididos em dois grupos, tratados com amitriptilina e os que receberam placebo, mostrou-se que o uso do medicamento reduziu em 75% as queixas de dores e desconforto nos pacientes tratados, comparado com 28% de redução dos sintomas pelo medicamento placebo. Concluíram assim que a amitriptilina pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento de DTM (RIZZATTI-BARBOSA et al., 2003).

Por este motivo, o desenvolvimento de um modelo animal foi idealizado nesta pesquisa para simular uma situação clínica encontrada no consultório odontológico, onde o uso de vasoconstritores associados aos anestésicos locais é constantemente realizado em pacientes que podem fazer uso de antidepressivos tricíclicos, com o intuito de verificar suas possíveis interações cardiovasculares.

Com o tratamento prévio dos animais com a amitriptilina, foi possível verificar os efeitos cardiovasculares dos vasoconstritores adrenalina, felipressina e fenilefrina, fazendo assim correlação com pacientes medicados com antidepressivos e que se submetam a procedimentos odontológicos de rotina.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

Este trabalho visou estudar a resposta de alteração de pressão arterial média e frequência cardíaca em ratos tratados ou não com amitriptilina, após a infiltração e injeção endovenosa de três vasoconstritores de uso rotineiro em odontologia, adrenalina (160, 640 e 2560 ng), felipressina (0,5; 2 e 8 mUI) e fenilefrina (6, 25 e 99 µg).

As doses escolhidas para este trabalho correspondem à quantidade de vasoconstritor presente em 2, 8 e 32 tubetes de solução anestésica local para uso odontológico, caso estas quantidades fossem injetadas em seres humanos, considerando a correlação peso do animal (aproximadamente 300 g) e peso de um indivíduo adulto (aproximadamente 70 kg).

3 Material e Métodos

3 MATERIAL E MÉTODOS**3.1 ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS**

O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Animais da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP) na data 22/09/2017, protocolo 008/2017.

Foram utilizados 42 ratos da cepa Wistar, machos, com peso corporal entre 300 a 500 g, 75 dias após o nascimento, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), randomicamente alocados em dois grupos: 21 animais sem tratamento (controle) e 21 animais tratados com o antidepressivo tricíclico amitriptilina (experimental). Os experimentos foram realizados seguindo o esquema descrito na tabela 1.

Os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP) com acesso livre a ração e água e ciclo de 12 horas com luz e 12 horas em ambiente escuro, conforme protocolo previamente estabelecido pelo laboratório (FLEURY et al., 2015)

Tabela 1-Distribuição dos ratos Wistar nos grupos do estudo.

Vasoconstritor	Grupo controle (não tratado com amitriptilina)	Grupo experimental (tratado com amitriptilina)
Adrenalina	7	7
Felipressina	7	7
Fenilefrina	7	7
Total	21	21

3.2 SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

Nas diferentes etapas desta pesquisa, foram utilizadas as substâncias descritas a seguir:

a) Tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos) b) Cloridato de lidocaína (Xylestesin®, Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos)

- c) Cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- d) Cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- e) Adrenalina exógena (Drenalin® - Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda.)
- f) Felipressina (Sigma-Aldrich®)
- h) Fenilefrina (Sigma-Aldrich®)
- g) Cloridrato de amitriptilina (Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.)
- i) Solução salina fisiológica

3.3 TRATAMENTO

Para o presente estudo, os animais foram tratados com dose diária única de cloridrato de amitriptilina (0,3 mg/Kg de peso corporal), administrada por gavagem, dose proporcional à utilizada por seres humanos no tratamento de estados depressivos (75 mg diários).

O fármaco foi dissolvido em salina fisiológica e administrado por gavagem em volume de acordo com o peso do animal. O grupo tratado com antidepressivo tricíclico recebeu a medicação durante uma semana, quando então foi realizado o experimento agudo, sob anestesia. O grupo controle recebeu o mesmo volume de salina por gavagem.

3.4 IMPLANTAÇÃO DE CATETER E REGISTRO DE PRESSÃO ARTERIAL

Para a medida direta da pressão arterial, os animais de todos os grupos tinham um cateter de polietileno PE-50 (DE=0,97mm e DI=0,58mm; Clay Adams), preenchido com solução fisiológica e ocluído na sua extremidade distal, implantado em sua artéria carótida esquerda (Figura 1).

Figura 1- Cateter de polietileno inserido na artéria carótida esquerda para medida direta de pressão arterial.

Os animais foram mantidos durante todos experimentos sob anestesia pela mistura de cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal), 50 mg/kg de peso, e cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal), 10 mg/kg por peso.

Para o registro da pressão arterial o cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (Physiological Pressure Transducer – ADInstruments Pty. Ltd. – Australia) acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd), utilizando software adequado (Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd) (FLEURY et al., 2015)(Figura 2).

Figura 2-Sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd).

3.5 MEDIDAS DE PRESSÃO ARTERIAL APÓS INFILTRAÇÃO

Logo após a implantação do cateter, este foi conectado ao transdutor de pressão acoplado ao sistema de registro (Figura 3).

Figura 3 -Cateter conectado ao transdutor de pressão acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd).

As doses aplicadas no fundo de sulco vestibular (Figura 4) dos animais anestesiados de cada vasoconstritor testado nesta pesquisa foram calculadas na concentração proporcional de 2, 8 e 32 tubetes considerando o ajuste pelo peso do rato em comparação a humanos, e estão descritas a seguir:

- 1- **Adrenalina:** doses de 160; 640 e 2560 ng dissolvidas em 0,1 mL de solução fisiológica (considerando a diluição de 1:100.000, presente nos tubetes odontológicos)
- 2- **Felipressina:** doses de 0,5; 2 e 8 mUI dissolvidas em 0,1 mL de solução fisiológica
- 3- **Fenilefrina:** doses de 6, 25 e 99 µg dissolvidas em 0,1 mL de solução fisiológica

Figura 4 - Infiltração vestibular dos vasoconstritores adrenalina, felipressina ou fenilefrina diluídos em solução fisiológica.

O intervalo de administração de cada dose aplicada por infiltração vestibular foi de 30 minutos, tempo necessário para a normalização da pressão arterial e frequência cardíaca, reduzindo o efeito cumulativo. Após o mesmo período, foi iniciada a aplicação endovenosa dos vasoconstritores, nas mesmas doses equivalentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local, conforme a Figura 5. O intervalo de aplicação de cada dose também foi respeitado.

Figura 5 - Local da injeção intravenosa (I.V.) dos vasoconstritores adrenalina, felipressina e fenilefrina diluídos em solução fisiológica.

Ao final de cada experimento, os animais foram sacrificados por injeção intraperitoneal de dose excessiva de tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos) (150 mg/kg IP), associado a injeção intramuscular de anestésico local cloridato de lidocaína, (Xylestesin®, Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos) (10 mg/kg IM) (FLEURY et al., 2015).

3.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS OBTIDOS

Nos grupos experimentais em que mais de uma resposta foi mensurada num mesmo animal, foi utilizada análise de variância de medidas repetidas (split-plot design, ARMITAGE; BERRY, 1987) a um ou dois critérios de classificação, seguido do teste de Holm-Sidak. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos na aferição dos parâmetros cardiovasculares durante os experimentos serão apresentados de acordo com o vasoconstritor, testado nos grupos controle e experimental. Os valores de pressão arterial e frequência cardíaca foram determinados pelo software Chart 5 Pro (ADInstruments Pty. Ltd), e obtidos pelo uso do transdutor de pressão Physiological Pressure Transducer (ADInstruments Pty. Ltd. – Austrália) acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd), após a infiltração vestibular e injeção endovenosa da droga vasoconstritora, preparada nas concentrações equivalentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com vasoconstritor.

4.1 VALORES BASAIS DE PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA

Tabela 2 - Valores basais de pressão arterial média e frequência cardíaca dos animais controles e tratados com amitriptilina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm; **p<0,001 *p<0,05, quando comparado ao grupo Controle

Grupos	Pressão Arterial Média mmHg (n=21)	Frequência Cardíaca bpm (n=21)
Controle	110,12 $\pm$ 2,91	221,790 $\pm$ 7,22
Tratado (Amitriptilina)	101,80 $\pm$ 2,52*	258,252 $\pm$ 6,32**

A tabela 2 anterior mostra a média dos valores basais de pressão arterial e frequência cardíaca dos animais utilizados neste estudo. Os resultados mostram que o tratamento com amitriptilina, conforme realizado nesta pesquisa, após uso por gavagem durante uma semana, provocou queda significativa da pressão arterial e aumento também significativo da frequência cardíaca basal dos animais. Compreendem-se como valores basais aqueles obtidos imediatamente após a conexão da cânula arterial com o sistema de transdução, ao início de cada experimento, antes da infiltração ou injeção intravenosa de qualquer substância.

4.2 REGISTRO DOS EXPERIMENTOS

Figura 6 -Exemplo de registro de pressão arterial direta (pulsátil), obtida por meio do software Chart 5 Pro® em rato do grupo controle. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções por infiltração vestibular (A) ou via intravenosa (B) de diferentes doses equivalentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com adrenalina a 1:100.000.

A Figura 6 anterior mostra o registro de pressão arterial direta utilizando o software Chart 5 Pro®, respectivamente (quadro superior A) para os experimentos onde foi realizada a infiltração em fundo de sulco vestibular e (quadro inferior B) injeção intravenosa de adrenalina.

A imagem corresponde ao registro de pressão arterial durante um experimento completo, onde se observam inicialmente os efeitos da infiltração de adrenalina e, posteriormente, os efeitos de sua injeção endovenosa. O registro mostra que a infiltração das diferentes doses, mesmo aquela equivalente a 32 tubetes, provoca pequeníssimas alterações da pressão arterial. Contudo, quando a injeção intravenosa é realizada, fica claro que a adrenalina provoca efeito vasoconstritor imediato e vasodilatador tardio. Tal

4 Resultados

efeito vasodilatador é bastante nítido nas doses mais baixas (apontado pela seta na Figura 6B), verificada após a injeção de adrenalina na dose equivalente à existente em 2 e 8 tubetes de anestésico local com adrenalina a 1:100.000. Fica bastante evidente nesta figura a potente ação vasoconstritora da adrenalina, provocando intensa elevação da pressão arterial, especialmente após a dose equivalente a 8 e 32 tubetes. Esta ação hipertensora teve duração aproximada de 1 minuto depois da injeção IV da dose 2 tubetes e cerca de 3 minutos, após a injeção IV da dose 32 tubetes, retornando rapidamente aos valores basais de pressão arterial.

4.3 ADRENALINA

Os dados referentes a variação de pressão arterial (mmHg) (quadro A) e frequência cardíaca (quadro B) após a **infiltração** de adrenalina nas doses equivalentes àsquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com adrenalina na diluição de 1:100.000 são mostrados na Figura 7 seguinte.

Figura 7 -Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **infiltração** de adrenalina no fundo do sulco vestibular de ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes às presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001.

4 Resultados

A Figura 7 (A) mostra que existe diferença significativa do conjunto de respostas hipertensoras verificadas nos animais tratados com amitriptilina quando comparadas com o conjunto de respostas obtidas nos animais controles, após a **infiltração** de adrenalina no fundo do sulco vestibular (**p<0,001). Quando analisados individualmente, apenas o grupo tratado apresenta variação da resposta hipertensora dependente da dose (**p<0,001). Não houve variação significativa da pressão arterial no grupo controle, mesmo após a infiltração das maiores doses de adrenalina utilizadas neste estudo.

Na Figura 7 (B) também é possível notar diferença significativa entre o conjunto de respostas de frequência cardíaca obtidas no grupo controle e grupo tratado (**p<0,001). Percebe-se que a frequência cardíaca basal dos animais tratados com amitriptilina já é significativamente maior do que aquela dos animais controle, exatamente como descrito na tabela 2 anterior. Doses baixas de adrenalina infiltradas no sulco vestibular provocaram pequenas alterações de frequência cardíaca, relativamente aos valores basais, no grupo de animais tratados. Neste mesmo grupo, a elevação da frequência cardíaca após infiltração de adrenalina é mais evidente apenas com a dose equivalente a 32 tubetes, muito embora não exista diferença significativa em comparação aos valores basais. Quando as curvas dose-resposta são analisadas individualmente, apenas as respostas dos animais do grupo controle seguiram padrão dose dependente (**p<0,01). Somente a infiltração da maior dose de adrenalina produziu alteração significativa da frequência cardíaca quando comparada tanto aos valores basais como às demais doses empregadas (**p<0,001).

Os dados indicam que o tratamento com amitriptilina potencializou as respostas hipertensoras após **infiltração** de adrenalina no fundo de sulco vestibular e aumentou a frequência cardíaca basal desses animais.

Os resultados referentes à variação de pressão arterial (Figura 8 A) e frequência cardíaca (Figura 8 B) após a **injeção intravenosa** de adrenalina nas concentrações referentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com adrenalina na diluição de 1:100.000 são apresentados a seguir.

Figura 8 - Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **injeção intravenosa** de adrenalina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.

4 Resultados

Na Figura 8 (A) observamos que após a injeção endovenosa de adrenalina, houve elevação dose dependente da pressão arterial em ambos os grupos de animais, não havendo diferença significativa entre o conjunto de respostas dos dois grupos. Fica evidente a significativa elevação de pressão arterial após a administração intravenosa de adrenalina, mesmo com as menores doses empregadas neste estudo.

Com relação à frequência cardíaca (Figura 8 (B)), após a injeção intravenosa de adrenalina, também é evidente que mesmo as doses mais baixas (equivalentes a 2 tubetes) já parecem ter produzido resposta máxima dos animais do grupo controle e resposta próxima do máximo nos animais controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as curvas. Da mesma forma que o verificado na figura anterior, a frequência basal está aumentada nos animais tratados com amitriptilina.

Serão apresentados a seguir os dados conjuntos da variação da pressão arterial (mmHg) e frequência cardíaca em ambos os grupos, variando apenas o método de injeção, infiltrativa ou intravenosa da adrenalina.

Figura 9 - **Variação da pressão arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de adrenalina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001

4 Resultados

A figura anterior mostra comparativamente as alterações de pressão arterial após a infiltração e injeção intravenosa de adrenalina nos dois grupos de animais, analisados individualmente (parte A – grupo controle e parte B – grupo amitriptilina). Ficam evidentes as grandes respostas hipertensoras quando a adrenalina é injetada diretamente na circulação do animal, comparativamente às pequenas respostas hipertensoras após a infiltração desta substância no fundo de sulco vestibular. Existe diferença estatisticamente significativa (** $p < 0,001$) quando as curvas dose-resposta para as diferentes vias de administração são comparadas, tanto no caso dos animais controle(A), como no dos animais tratados com amitriptilina (B).

Figura 10 - Variação da **frequência cardíaca** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de adrenalina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

4 Resultados

A Figura 10 anterior compara os efeitos sobre a frequência cardíaca dos animais do grupo controle (parte A) e dos animais tratados (parte B) quando a adrenalina foi administrada por diferentes vias (infiltrativa ou intravenosa).

Na parte A da figura (grupo controle) percebe-se diferença significativa ($**p<0,01$) entre o conjunto de respostas de frequência cardíaca após injeção de adrenalina por via infiltrativa e intravenosa. As injeções intravenosas sempre provocam mais taquicardia do que a administração infiltrativa. Fica evidente que doses de adrenalina equivalentes a 2 e 8 tubetes promovem pequenas alterações da frequência quando infiltradas no fundo de sulco. Apenas a dose mais elevada empregada neste estudo (equivalente a 32 tubetes) provocou alteração significativa de frequência após a infiltração ($**p<0,001$). Por outro lado, quando injetadas por via intravenosa, as doses menores (equivalentes a 2 tubetes) já produziram expressiva alteração da frequência cardíaca dos animais controles ($**p<0,001$), parecendo já haver atingido a resposta máxima.

Na parte B desta figura (animais tratados com amitriptilina), também é possível perceber diferença significativa ($*p<0,05$) entre o conjunto de respostas obtidas quando da infiltração ou da injeção intravenosa de adrenalina, sendo as respostas por injeção intravenosa maiores que as obtidas por infiltração. Analisadas individualmente, apenas as respostas após as injeções intravenosas exibem padrão dose-dependente ($*p<0,01$). Não existe diferença significativa entre as respostas obtidas após a infiltração das diferentes doses de adrenalina no fundo de sulco vestibular.

4.4 FELIPRESSINA

Para o vasoconstritor felipressina e no próximo tópico o vasoconstritor fenilefrina, a mesma sequência utilizada na apresentação dos resultados para a administração de adrenalina será mantida. Começamos assim com a apresentação dos dados referentes a variação de pressão arterial e frequência cardíaca após a infiltração no fundo de sulco vestibular de felipressina nas concentrações referentes a 2, 8 e 32 tubetes de anestésico local com felipressina na diluição de 0,03UI/mL, mostrados na Figura 11.

Figura 11 -Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela **infiltração** de felipressina no fundo do sulco vestibular de ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/mL ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001.

4 Resultados

A Figura 11 mostra a variação da pressão arterial após infiltração de felipressina no fundo de sulco vestibular dos animais. Tanto nos animais controle como nos tratados, as curvas dose-resposta mostram padrão significativamente dependente da dose utilizada (** $p < 0,001$ no caso dos animais controle e * $p < 0,05$ para os animais tratados). As respostas hipertensoras parecem ser ligeiramente menores nos animais tratados, não havendo diferença significativa entre o conjunto das respostas obtidas nos dois grupos de animais.

Quando se observam os resultados das respostas de frequência cardíaca após infiltração de felipressina (parte B da figura 11), fica evidente a grande diferença entre o conjunto das respostas ao se comparar grupo controle com grupo tratado com amitriptilina (** $p < 0,001$). No entanto, analisando as curvas individualmente, apenas a curva dos animais controle mostra diferença significativa entre as respostas obtidas com as diferentes doses, apresentando padrão dose-dependente (* $p < 0,05$). Ao que parece, a infiltração de felipressina provocou redução da frequência cardíaca quando comparada com a frequência basal, em ambos os grupos de animais, fato especialmente notado com a dose equivalente a 32 tubetes. No grupo dos animais tratados, não existe diferença significativa entre as respostas de frequência cardíaca após a infiltração das diferentes doses de felipressina.

Figura 12 - Variação da pressão arterial (A) e da frequência cardíaca (B) provocada pela injeção **intravenosa** de felipressina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/mL ajustadas para o peso médio dos animais **p<0,001.

4 Resultados

A Figura 12 (A) mostra a variação da pressão arterial após injeção intravenosa de felipressina; os dois grupos de animais apresentaram respostas hipertensoras dose dependente (* $p < 0,05$ para o grupo controle e ** $p < 0,001$ para o grupo tratado). Aparentemente, com a dose equivalente àquela presente em 8 tubetes, já se havia atingido a resposta máxima no grupo de animais controles, ao contrário dos animais tratados com amitriptilina, onde a resposta hipertensora ainda não parecia haver chegado ao valor máximo, mesmo com a dose equivalente a 32 tubetes. Contudo, quando se comparam as duas curvas dose resposta, não existe diferença significativa entre elas.

A Figura 12 (B) que mostra as respostas de frequência cardíaca após injeção intravenosa de felipressina, repete o padrão de respostas verificado após a infiltração desta droga no sulco vestibular. Existe clara diferença entre as curvas dose resposta (** $p < 0,001$), quando se compara o conjunto das respostas verificadas nos dois grupos de animais. No entanto, apenas a curva dos animais controle mostra uma redução significativa (** $p < 0,001$) dose-dependente da frequência cardíaca com a injeção das crescentes doses, não havendo nenhuma diferença significativa nas respostas dos animais tratados, mesmo injetando altas doses de felipressina.

Fica claro também que a frequência cardíaca basal dos animais tratados com amitriptilina foi significativamente mais elevada do que a dos animais do grupo controle (** $p < 0,001$).

Figura 13 - **Variação da pressão arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de felipressina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/mL ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001

4 Resultados

A figura 13 anterior compara as respostas hipertensoras verificadas após a infiltração e injeção intravenosa de felipressina, individualmente, em cada grupo de animais do estudo. Nos dois grupos fica claro que a injeção intravenosa provoca respostas hipertensoras significativamente mais elevadas do que a infiltração da mesma substância, nas mesmas doses, no fundo de sulco vestibular dos animais (** $p < 0,001$).

As curvas dose resposta, obtidas pela via infiltrativa, nos dois grupos de animais, mostraram padrão significativamente dependente da dose empregada (respectivamente ** $p < 0,001$ no grupo controle e * $p < 0,05$ nos animais tratados). As curvas obtidas pela injeção intravenosa, nos dois grupos de animais também revelaram o mesmo padrão dose-dependente (respectivamente * $p < 0,05$ nos animais controle e ** $p < 0,001$ no grupo tratado).

Figura 14 - **Variação da frequência cardíaca** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de felipressina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina na diluição 0,03UI/mL ajustadas para o peso médio dos animais.

4 Resultados

A Figura 14 anterior compara as respostas de frequência cardíaca após infiltração ou injeção da felipressina no fundo de sulco vestibular dos animais, analisando cada grupo individualmente. Percebe-se, pela análise desta figura, que a administração de felipressina por diferentes vias não provocou nenhuma diferença significativa no conjunto das respostas verificadas nos dois grupos de animais (parte A e B). É também interessante notar na parte A da figura anterior, estudando as respostas dos animais controle, que existe redução significativa dose dependente da frequência cardíaca (** $p < 0,001$) quando se administra a felipressina tanto pela via infiltrativa quanto por via intravenosa, não havendo diferença estatística quando se comparam as curvas das duas vias.

Na parte B da figura anterior (animais tratados com amitriptilina), a administração de felipressina, independentemente da via empregada, não produziu nenhuma alteração dose dependente da frequência cardíaca dos animais, mesmo com as doses mais altas.

4.5 FENILEFRINA

Figura 15- Variação da pressão arterial (A) e frequência cardíaca (B) provocada pela **infiltração** em fundo de sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (N=7) e tratados com amitriptilina (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais

4 Resultados

A Figura 15 anterior mostra as respostas hipertensoras (A) e de frequência cardíaca (B) após a infiltração de fenilefrina no fundo de sulco vestibular dos animais controles e tratados com amitriptilina.

Na parte A da figura, percebe-se claramente que a infiltração desse vasoconstrictor provocou respostas hipertensoras dose dependentes (** $p < 0,001$), havendo grande aumento de pressão arterial com a maior dose equivalente (32 tubetes). Quando se comparam as duas curvas dose resposta, para os dois grupos de animais, não existe diferença significativa entre elas.

Na parte B da figura, percebe-se que a administração de doses crescentes de fenilefrina no fundo de sulco vestibular dos animais, produziu tendência para aumento progressivo da frequência cardíaca. No entanto, as duas curvas mostradas na figura não exibem padrão dose-dependente, não havendo diferença significativa entre as respostas produzidas pelas diferentes doses, nem tampouco diferença entre o conjunto de respostas obtidas nos dois grupos de animais.

Figura 16 - Variação da pressão arterial (A) e frequência cardíaca (B) provocada por injeção **intravenosa** de fenilefrina em ratos do grupo controle e tratados com amitriptilina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais.

4 Resultados

A Figura 16 anterior mostra as respostas hipertensoras (A) e de frequência cardíaca (B) após a injeção intravenosa de fenilefrina nos animais controles e tratados com amitriptilina.

Na parte A da figura, observa-se que a injeção intravenosa desse vasoconstritor provoca grandes respostas hipertensoras, mesmo com a menor dose equivalente (2 tubetes), nos dois grupos de animais. As curvas mostram padrão dose dependente significativo ($**p < 0,001$), não havendo diferença no conjunto de respostas obtidas quando se comparam os dois grupos de animais.

Na parte B da figura, onde são mostradas as curvas referentes às respostas de frequência cardíaca após injeção intravenosa de fenilefrina, percebe-se em ambos os grupos que a administração do vasoconstritor provocou aumento significativo da frequência cardíaca comparativamente aos valores basais ($**p < 0,001$). No entanto, a análise estatística não revela diferença significativa quando se comparam as respostas provocadas pelas doses equivalentes de 2, 8 e 32 tubetes entre si. Analisando o conjunto das respostas (curvas dose resposta) obtidas nos dois grupos de animais, não existe diferença significativa entre elas.

Figura 17 – **Variação de Pressão Arterial** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001

4 Resultados

A Figura 17 anterior compara as respostas hipertensoras decorrentes da administração de fenilefrina por duas diferentes vias, infiltrativa ou intravenosa, individualmente em cada grupo de animais. Tanto nos animais tratados como nos controles, a administração por via intravenosa das mesmas doses equivalentes, produziu respostas hipertensoras significativamente mais elevadas (** $p < 0,001$).

Todas as curvas dose resposta, mostradas na parte A e B da figura anterior, respectivamente nos grupos controle e tratados com amitriptilina, mostraram padrão de respostas significativamente dependente da dose utilizada (** $p < 0,001$).

Figura 18 - ***Varição de frequência cardíaca*** provocada por injeção intravenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7), nas doses equivalentes àquelas presente em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com fenilefrina na diluição 1:2.500 ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001.

4 Resultados

A Figura 18 anterior compara as respostas de frequência cardíaca decorrentes da administração de fenilefrina por duas diferentes vias, infiltrativa ou intravenosa, individualmente em cada grupo de animais. Em ambos os grupos, a injeção intravenosa de fenilefrina provocou significativa elevação da frequência cardíaca (** $p < 0,001$), quando comparada com a infiltração em fundo de sulco vestibular.

Conforme descrito anteriormente, a administração de fenilefrina por infiltração, tanto nos animais controles como tratados, independentemente da dose equivalente empregada, não provocou alteração significativa da frequência cardíaca, quando comparada aos valores basais. Por outro lado, quando esse vasoconstritor foi administrado por via intravenosa, houve alteração significativa da frequência cardíaca quando comparada aos valores basais (** $p < 0,001$), não havendo, contudo, diferença entre as respostas obtidas com as doses equivalentes a 2, 8 ou 32 tubetes, tanto em animais controle como nos tratados com amitriptilina.

4.6 COMPARAÇÃO DOS TRÊS VASOCONSTRITORES

Figura 19 - **Variação de pressão arterial** provocada por **infiltração** no fundo do sulco vestibular de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001

4 Resultados

A Figura 19 anterior mostra os efeitos comparativos dos três vasoconstritores utilizados neste estudo sobre a pressão arterial dos animais controles e tratados com amitriptilina, após infiltração das diferentes drogas no fundo de sulco vestibular.

Na parte A da figura pode-se perceber que existe diferença significativa quando se comparam as três curvas dose-resposta obtidas nos animais controle (** $p < 0,001$). Através do pós-teste pelo método de Holm-Sidak é possível fazer comparações múltiplas pareadas, procurando identificar neste caso quais seriam as respostas diferentes. Assim, analisando-se a resposta hipertensora dose a dose, neste grupo de animais controle, não existe nenhuma diferença significativa entre os três vasoconstritores quando se utiliza a dose equivalente a 2 tubetes. No entanto, com a dose equivalente a 8 tubetes, existe diferença significativa (* $p < 0,05$) apenas entre a respostas pressora obtida após a infiltração de fenilefrina e adrenalina, sendo que nenhuma delas difere da resposta, nesta mesma dose, à felipressina. Para a dose equivalente a 32 tubetes, as respostas hipertensoras aos três vasoconstritores são significativamente diferentes entre si (* $p < 0,05$).

Na parte B da figura, onde são comparados os resultados sobre a pressão arterial após a infiltração dos três vasoconstritores no fundo de sulco vestibular nos animais tratados com amitriptilina, nota-se também diferença significativa (* $p < 0,001$) entre as três curvas dose resposta. Com o pós-teste estatístico, analisando-se a resposta específica para cada dose equivalente, não se encontra diferença significativa entre as respostas hipertensoras aos três vasoconstritores quando se administra a dose equivalente a 2 tubetes. Para a dose equivalente a 8 tubetes, a resposta hipertensora produzida pela infiltração de fenilefrina é significativamente diferente (* $p < 0,05$) da resposta produzida tanto pela adrenalina quanto pela felipressina, não havendo diferença estatística entre as respostas à adrenalina e felipressina. Para a dose equivalente a 32 tubetes, o mesmo padrão de diferenças encontrado para a dose equivalente a 8 tubetes se repete: as respostas à fenilefrina são significativamente maiores do que as produzidas pela felipressina ou adrenalina (* $p < 0,05$), não havendo diferença entre as respostas a esses dois últimos vasoconstritores.

4 Resultados

Figura 20 - **Variação de pressão arterial** provocada por **injeção intravenosa** de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (N=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001

4 Resultados

A Figura 20 anterior mostra os efeitos comparativos dos três vasoconstritores utilizados neste estudo sobre a pressão arterial dos animais controles e tratados com amitriptilina, após injeção intravenosa das diferentes drogas.

Na parte A dessa figura (grupo controle), percebe-se diferença significativa (** $p < 0,001$) quando se compara o conjunto de respostas hipertensoras aos três vasoconstritores. Através do pós-teste estatístico pelo método de Holm-Sidak, é possível estabelecer que mesmo com a menor dose equivalente (2 tubetes), a resposta produzida pela injeção de fenilefrina já é significativamente maior do que aquela produzida tanto pela adrenalina como pela felipressina (* $p < 0,05$), não havendo diferença entre as respostas produzidas por essas últimas. Com a injeção das doses equivalentes a 8 e 32 tubetes, as três respostas hipertensoras aos três vasoconstritores são significativamente diferentes entre si (* $p < 0,05$).

Na parte B da figura (animais tratados com amitriptilina), também se nota diferença significativa (** $p < 0,001$) quando se comparam as curvas dose resposta aos três vasoconstritores, sendo as respostas à fenilefrina bem maiores do que as respostas hipertensoras aos demais vasoconstritores. Pelo pós-teste estatístico, analisando-se as respostas à cada dose equivalente (2, 8 e 32 tubetes) de forma individualizada, as respostas à fenilefrina sempre são significativamente maiores (* $p < 0,05$) que aquelas produzidas pela injeção intravenosa de adrenalina e felipressina, não havendo diferença significativa entre as respostas a essas últimas, para as três doses utilizadas neste estudo.

Figura 21 - **Variação de frequência cardíaca** provocada por **infiltração** em fundo de sulco vestibular de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 e *p<0,05.

4 Resultados

A Figura 21 anterior mostra os efeitos comparativos dos três vasoconstritores utilizados neste estudo sobre a frequência cardíaca dos animais controles e tratados com amitriptilina, após infiltração das diferentes drogas no fundo de sulco vestibular.

Na parte A da figura (grupo controle), percebe-se diferença estatisticamente significativa ($**p<0,001$) quando se compara as três curvas dose-resposta para os três vasoconstritores. Com o pós-teste estatístico pelo método de Holm-Sidak detecta-se que para as doses equivalentes a 2 e 8 tubetes, as respostas à fenilefrina são significativamente maiores ($*p<0,05$) do que aquelas produzidas pela adrenalina ou felipressina, não havendo diferença nas respostas produzidas por esses últimos vasoconstritores. No caso da dose equivalente a 32 tubetes, as respostas de frequência cardíaca produzidas pelos três vasoconstritores são significativamente diferentes entre si ($*p<0,05$).

Na parte B dessa figura 21 (grupo tratado com amitriptilina), também se nota diferença estatística significativa ($*p<0,05$) quando se comparam as três curvas dose resposta para os três vasoconstritores. A análise de variância de medidas repetidas a dois critérios de classificação (ANOVA Repeated Measures 2 ways) não detectou nenhuma diferença entre as respostas produzidas pelas diferentes doses, evidenciando o mesmo padrão de respostas, independentemente da dose empregada. Contudo, o pós-teste estatístico de Holm-Sidak detecta que o conjunto das respostas à fenilefrina e felipressina é significativamente diferente do conjunto de respostas a adrenalina ($*p<0,05$). Percebe-se nesta parte B da figura que as respostas de frequência cardíaca produzidas pela adrenalina são sempre menores do que aquelas produzidas pelos outros vasoconstritores.

4 Resultados

Figura 22 - **Variação de frequência cardíaca** provocada por **injeção intravenosa** de adrenalina, felipressina e fenilefrina em ratos do grupo controle (A) (N=7) e tratados com amitriptilina (B) (n=7) nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina, felipressina ou fenilefrina ajustadas para o peso médio dos animais. **p<0,001 e *p<0,05.

4 Resultados

A Figura 22 anterior mostra os efeitos comparativos dos três vasoconstritores utilizados neste estudo sobre a frequência cardíaca dos animais controles e tratados com amitriptilina, após injeção intravenosa dos mesmos.

Na parte A da figura anterior (grupo controle), percebe-se diferença significativa (** $p < 0,001$) quando são comparadas as três curvas dose resposta para os três diferentes vasoconstritores. No entanto, a análise de variância não mostrou diferença significativa entre as respostas obtidas com as diferentes doses, evidenciando que o padrão de respostas para qualquer dose foi sempre o mesmo, independentemente do vasoconstritor utilizado. Assim, pelo pós-teste estatístico pelo método de Holm-Sidak é possível detectar que a curva dose resposta obtida após injeção intravenosa de felipressina é significativamente diferente (* $p < 0,05$) do que aquelas verificadas pela injeção de adrenalina e fenilefrina por via intravenosa. Nesta parte A da figura percebe-se que praticamente não existe nenhuma alteração da frequência cardíaca, em relação aos valores basais, quando se emprega a felipressina, mesmo em doses maiores, ao contrário do que ocorre com os dois outros vasoconstritores.

Na parte B dessa Figura 22 (animais tratados com amitriptilina), nota-se existência de diferença estatisticamente significativa (* $p < 0,05$) quando se comparam as três curvas dose resposta para frequência cardíaca, dos três vasoconstritores utilizados neste estudo. Da mesma forma que descrito nas duas figuras anteriores, a análise de variância não detectou diferença no padrão de respostas para as diferentes doses, independentemente do vasoconstritor utilizado. De acordo com o pós-teste de Holm-Sidak, a curva dose-resposta para a fenilefrina é significativamente diferente daquelas para a adrenalina e felipressina (* $p < 0,05$), não havendo diferença estatística entre essas suas últimas.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

O principal ponto do presente estudo foi avaliar o efeito da administração por diferentes vias dos seguintes vasoconstritores: adrenalina, mais utilizado pelo odontólogos e indicado pela American Heart Association (ADA) (AHA;HERMAN; KONZELMAN; PRISANT, 2004); fenilefrina, outra substância vasoconstritora que atua seletivamente em receptores adrenérgicos como agonista de alfa-1 (ATKINSON; POTTS; ANDERSON, 2015); e felipressina, substância vasoconstritora com efeitos pouco estudados e análoga à vasopressina, que atua por ligação ao receptor tipo V1A (CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006). Também tivemos como objetivo simular os possíveis efeitos destes vasoconstritores sobre o sistema cardiovascular de pacientes que fazem uso de amitriptilina, um antidepressivo tricíclico ainda com certo uso em psiquiatria e frequentemente utilizado em pacientes com distúrbios temporomandibulares. Neste estudo, optou-se por comparar os efeitos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca da injeção destes três vasoconstritores, utilizando duas vias diferentes de administração: intravascular e infiltrativa. A via infiltrativa corresponde àquela utilizada pelo cirurgião dentista em sua rotina de prática clínica e, comparando estes resultados, poderíamos verificar os efeitos cardiovasculares da injeção rotineira e da injeção intravascular acidental do vasoconstritor.

Nossos resultados mostram que o tratamento com amitriptilina provocou queda significativa da pressão arterial e aumento significativo da frequência cardíaca basal dos animais (** $p < 0,001$) (Tabela 2). Os antidepressivos tricíclicos têm como mecanismo clássico de ação a inibição da recaptação de noradrenalina e de serotonina, através de sua ligação com as proteínas transportadoras responsáveis por este processo (HOLLISTER, 1981). Além disso, sabe-se que este grupo de drogas também antagoniza uma série de outros receptores, como os H_1 , $5-HT_2$, alfa-1 adrenérgico e muscarínicos de modo geral. Graças a isso podem produzir efeitos colaterais como visão turva, boca seca, constipação, dificuldade para urinar, bem como hipotensão e sedação. A hipotensão observada em nossos animais pode ter sido produzida por um conjunto de condições, incluindo o antagonismo de receptores alfa-1 adrenérgicos, produzido pela amitriptilina e demais antidepressivos tricíclicos, a diminuição da contratilidade miocárdica e vasodilatação periférica

(KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001; O'DONNELL; SHELTON, 2012). A taquicardia dos animais tratados com amitriptilina, também observada em nosso estudo, poderia ser explicada como resultado reflexo da queda de pressão arterial, através de mecanismos compensatórios desencadeados pelo sistema nervoso simpático (SOUZA DOS SANTOS; HAIBARA SIQUEIRA, 2000).

Durante um único experimento, o mesmo animal recebeu infiltração e injeção intravascular de um determinado vasoconstritor. A infiltração das doses equivalentes de 2, 8 e 32 tubetes foi realizada inicialmente, seguida da injeção intravascular das mesmas doses. Optou-se primeiramente pela infiltração por provocar menores efeitos globais cardiovasculares do que a injeção intravenosa. O intervalo de 30 minutos entre as doses, adotado como protocolo em nosso estudo, foi estabelecido para que a substância injetada ou infiltrada pudesse ser recapturada pelas células nervosas ou adjacentes e/ou sofresse o processo de metabolismo e destruição, tecidual ou hepática. No caso da noradrenalina, relatos da literatura apontam que este processo de remoção da fenda sináptica tende a ser extremamente rápido (WESTFALL; WESTFALL, 2012). Assim, com este intervalo de 30 minutos, provavelmente evitaríamos o efeito cumulativo das doses administradas.

Em nossos resultados, os animais tratados com amitriptilina têm aumento significativo da pressão arterial (** $p < 0,001$), comparado com animais não tratados (Figura 7A), quando a adrenalina é infiltrada em fundo de sulco vestibular. As drogas tricíclicas são conhecidas inibidoras da recaptação de noradrenalina e serotonina; sendo a adrenalina infiltrada também recaptada pelos mesmos transportadores, que estão inibidos pela ação da amitriptilina, esta substância poderia permanecer mais tempo ligada aos receptores adrenérgicos, provocando maior elevação da pressão arterial. Autores como Boakes (1973) e Yagiela (1985) observaram o aumento dos efeitos pressóricos após injeção intravenosa em humanos saudáveis tratados com imipramina e em animais tratados com desipramina, respectivamente. Em outro estudo, avaliaram os efeitos de um a três cartuchos de lidocaína a 2% com epinefrina 1:80.000 em 21 pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos, após injetada um desses pacientes relatou queixa de dor de cabeça e um aumento da pressão sistólica em 45 milímetros de mercúrio acima do valor basal (PERSSON; SIWERS, 1975). Yagiela (1999) e Saraghi (2017) também concordam que a

adrenalina infiltrada em pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos, pode causar elevação da pressão arterial, exatamente como observado em nosso estudo, onde os animais tratados mostraram-se mais sensíveis a infiltração da adrenalina. É importante também ressaltar que, ainda que esses animais tratados com amitriptilina sejam mais sensíveis aos efeitos hipertensores da infiltração de adrenalina, mesmo com a infiltração da dose equivalente de 8 tubetes, a variação da pressão arterial foi menor do que 8 mmHg, o que clinicamente não representa nenhuma alteração significativa.

As curvas de frequência cardíaca não apresentaram diferença significativa entre o grupo controle e tratado, quando a adrenalina é infiltrada no fundo de sulco vestibular (Figura 7B). Mesmo nos animais tratados, não verificamos grande alteração das respostas, uma vez que a frequência cardíaca basal já estava elevada pela ação da própria amitriptilina. A quantidade equivalente a 8 tubetes seria relativamente segura para os dois grupos de pacientes, pois até essa dose não houve variação significativa da frequência nos dois grupos; somente na dose equivalente a 32 tubetes ocorre certa elevação. Apesar dos animais tratados com amitriptilina apresentarem respostas elevadas de pressão arterial, não apresentam grande alteração da frequência cardíaca após a infiltração da adrenalina. Clinicamente, podemos supor que nos pacientes tratados com amitriptilina com as doses convencionalmente empregadas, a infiltração de até 8 tubetes de anestésicos locais associados com adrenalina a 1:100.000 não provocaria reações cardiovasculares significativas.

Autores como Boakes (1973), relataram arritmias em pacientes saudáveis após infusão intravenosa de adrenalina, com elevação da pressão arterial. As infusões de iniciadas a 2 µg/min, e em intervalos de cinco minutos a taxa de infusões foi aumentada de forma logarítmica para 4, 8, 16 µg/min, etc. Outros autores como Naftalin e Yagiela (2002) e Sisk (1992), também relatam os possíveis efeitos da adrenalina sobre a pressão arterial e frequência cardíaca, advertindo sobre o uso deste vasoconstritor e limitando a dose de adrenalina em 0,05 mg. Saraghi e colaboradores (2017) recomendam em sua revisão que as injeções de adrenalina por via infiltrativa devem ser administradas pouco a pouco, a fim de minimizar sua absorção sistêmica.

Em nossos resultados, após injeção intravascular de adrenalina (Figura 8A), o tratamento com amitriptilina aparentemente não influenciou nas respostas de pressão arterial, quando comparamos as curvas dose-resposta para os dois grupos de animais. Desta forma, no caso de uma injeção intravascular de certa quantidade de vasoconstritor, as respostas hipertensoras não seriam potencializadas pelo tratamento prévio com amitriptilina, ainda que a injeção da menor dose empregada neste estudo, equivalente a 2 tubetes, possa provocar uma variação de quase 20 mmHg, o que clinicamente é bastante significativo.

Avaliando a frequência cardíaca (Figura 8B), nota-se que ocorre grande elevação logo com a menor dose equivalente (2 tubetes) em comparação a basal dos dois grupos. Isso mostra que adrenalina tem grande influência sobre a frequência cardíaca, graças à sua poderosa atuação nos receptores beta1 cardíacos. Essa grande resposta taquicardia da adrenalina durante infusão intravenosa foi relatada por Allwood e colaboradores, em 1963, em estudo realizado em humanos. Neste mesmo estudo, a infusão intravenosa de adrenalina por 15 minutos na dose de 10 µg/minuto, não promoveu alterações significativas da pressão arterial média, embora provocasse grande elevação da frequência cardíaca. Da mesma forma como os resultados de nosso estudo mostraram, os efeitos da injeção intravenosa de adrenalina são muito mais marcantes sobre a frequência cardíaca do que sobre a pressão arterial.

Estudos relataram que em pacientes tratados por 4 dias com protriptilina, após infusão intravascular de adrenalina foi observado aumento significativo na pressão sistólica e diastólica (SVEDMYR, 1968). Outro estudo com voluntários saudáveis tratados por 5 a 7 dias com imipramina, fenelzina, tranilcipromina, após injeção intravascular de adrenalina, houve potencialização dos efeitos pressóricos (2 a 4 vezes) e arritmia cardíaca (BOAKES et al., 1973). Ainda em outro estudo, essa potencialização dos efeitos pressóricos foi observada em cães galgos tratados com desipramina 3 vezes ao dia por 5 dias (YAGIELA; DUFFIN; HUNT, 1985). Esses estudos apresentam resultados semelhantes aos encontrados em nosso trabalho. Por outro lado, Cawson; Curson; Whittington (1983) concluíram que “não há evidência clínica de interação entre agentes tricíclicos e anestesia local contendo adrenalina”.

Como mostrado na Figura 9 e 10 a injeção intravascular produz uma reposta significativamente maior do que a infiltração, tanto no grupo tratado como no controle. É evidente que a resposta após a injeção intravascular é sempre muito maior do que a resposta após infiltração, tanto da pressão arterial como de frequência cardíaca. Não encontramos artigos na literatura de outros grupos de pesquisadores que comparassem a resposta infiltrativa e resposta após injeção intravascular de drogas vasoconstritoras. Nossa intenção com esta comparação foi evidenciar o grande perigo da injeção acidental intravascular de vasoconstritores e revelar a grande segurança de sua utilização por via infiltrativa. Mesmo doses muito elevadas, infiltradas no fundo de sulco vestibular, provocaram pequeníssimas alterações de pressão arterial e de frequência cardíaca.

Em diversos estudos questiona-se o tempo de tratamento com amitriptilina, grande parte deles realizado entre 4-5 dias. Alguns autores defenderam que seria tempo insuficiente para a regulação dos receptores adrenérgicos (SARAGHI; GOLDEN; HERSH, 2017). Nosso estudo realizou o tratamento com amitriptilina por 7 dias, oferecendo tempo mais adequado para a ação química dos antidepressivos tricíclicos na inibição da recaptação de agonistas adrenérgicos. Contudo, Brown e Lewis, em 1993, defenderam que a administração a longo prazo de antidepressivos tricíclicos pode resultar em dessensibilização a vasoconstritores adrenérgicos, diminuindo assim a possível interação medicamentosa (YAGIELA, 1999).

Com relação a infiltração da felipressina (Figura 11A), as curvas dose-resposta para a pressão arterial não mostraram diferença significativa entre os grupos. No entanto, demonstram padrão dose-dependente. Parece que os animais tratados foram menos sensíveis a ação da felipressina, especialmente quando se infiltraram as maiores doses empregadas neste estudo (equivalente a 32 tubetes). A felipressina é um conhecido agonista de receptores $V1_a$ para a vasopressina e sua ação hipertensora é praticamente devida aos seus efeitos periféricos vasoconstritores, essa vasoconstrição é pelo fato da felipressina atuar nos receptores $V1_a$ para a vasopressina largamente distribuídos pela musculatura lisa de capilares, arteríolas e vênulas (CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006; FLEURY, 2016).

Em relação a frequência cardíaca dos animais (Figura 11B), a curva dose-resposta para os animais tratados é significativamente maior do que a dos controles (** $p < 0,001$) quando comparamos as duas curvas. No entanto, isso poderia ser explicado pelo fato da frequência cardíaca basal dos animais tratados já estar alterada, já que as diferentes doses não provocaram alteração da frequência em relação ao valor basal. No caso dos animais controles apenas a maior dose infiltrada provocou redução significativa da frequência. Estudos anteriores mostraram que a infiltração de felipressina associada a anestésico local promoveu elevação da pressão arterial diastólica de pacientes normais (BRONZO et al., 2012). Entretanto, percebe-se em nosso estudo que este vasoconstritor reduz ligeiramente a frequência cardíaca dos animais, provavelmente por reflexo barorreceptor compensatório (CAMPAGNOLE-SANTOS; HAIBARA, 2001; CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006). Pesando ao seu favor o fato de não provocar taquicardia, seria possível sugerir sua utilização nos pacientes cardiopatas que possuam alteração de ritmo cardíaco (CÁCERES et al., 2008).

Goldman e colaboradores em 1971, estudaram em cachorros anestesiados a interação de agentes tricíclicos com anestésicos contendo prilocaína a 3% com felipressina 0,03IU/ ml, observando efeitos insignificantes no sistema cardiovascular em doses que, baseadas no peso corporal, corresponderiam a quantidades utilizadas clinicamente.

De acordo com a literatura a felipressina não deveria aumentar a frequência cardíaca, pois não atua nos receptores adrenérgicos. A felipressina atua sobre uma classe de receptores chamada V1a. Em condições fisiológicas, a ativação deste receptor vascular promove vasoconstrição, o que com nossos resultados foi possível confirmar (JASTAK; YAGIELA, 1983; CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006).

Estudando a via intravenosa (Figura 12A), ficam bastante acentuados os efeitos hipertensores da felipressina, não havendo diferença significativa entre as curvas dose-resposta de alteração de pressão arterial de animais tratados e controles. Desta maneira, o tratamento com amitriptilina não altera o padrão de respostas hipertensoras à injeção intravenosa desse vasoconstritor.

5 Discussão

Avaliando a frequência cardíaca (Figura 12B), repete-se o mesmo padrão das respostas verificadas após infiltração de felipressina. Existe nítida diferença entre os grupos ($**p<0,001$), já que a frequência cardíaca basal dos animais tratados com amitriptilina já se encontra elevada, mas avaliando individualmente cada curva, não existe diferença significativa entre as respostas produzidas pelas diferentes doses. A felipressina promove discreta diminuição da frequência, provavelmente desencadeada por reflexo barorreceptor quando administrada por esta via. Estes dados mostram que a felipressina, mesmo administrada por via intravascular não promove nenhuma alteração significativa da frequência cardíaca, o que lhe confere potencial para ser utilizada como vasoconstritor em casos de pacientes que possuam alterações de ritmo do coração.

Pinhata et al. (2014), comparando os efeitos da injeção intravascular de adrenalina e felipressina em ratos normotensos e hipertensos renais 1R-1C, utilizaram doses de vasoconstritores que variaram entre a presente em 1 até 16 tubetes de solução anestésica local. A via de administração escolhida foi a intravenosa que, na prática clínica da Odontologia, corresponderia à injeção acidental de solução anestésica. Seus resultados mostraram que, mesmo nesta injeção acidental de doses extremas de vasoconstritor, nenhum animal veio a morrer em decorrência desta injeção. Contudo, com a injeção de pequenas doses da solução anestésica pura, sem vasoconstritor, todos os animais tiveram redução acentuada da pressão arterial, queda brusca de frequência cardíaca e morte.

Comparando a injeção intravenosa e infiltrativa (Figura 13), é possível notar que a injeção intravenosa produz uma resposta significativamente maior do que a infiltração ($**p<0,001$), tanto no grupo tratado como controle, ficando claro que a resposta hipertensora, após a injeção intravascular, é sempre maior do que a resposta após infiltração.

Já em relação a frequência cardíaca (Figura 14), nenhuma alteração significativa foi verificada em ambos os grupos, provavelmente pelo fato da felipressina não atuar em receptores adrenérgicos, não possuindo nenhum poder arritmogênico (JASTAK; YAGIELA, 1983; CECANHO; DE LUCA; RANALI, 2006). Os dados de nosso estudo permitem afirmar que a felipressina, pelo fato de não

promover nenhuma alteração de frequência cardíaca, também poderia ser indicada para pacientes que estivessem recebendo doses terapêuticas de amitriptilina e que apresentassem qualquer alteração do ritmo cardíaco em decorrência dos efeitos colaterais deste antidepressivo tricíclico.

Não encontramos nenhum estudo na literatura comparando a resposta infiltrativa e resposta injeção intravenosa de felipressina, o que confere à nosso estudo certo ineditismo.

Estes dados permitem sugerir que a felipressina, quando comparada com a adrenalina, em caso de injeção acidental intravascular, provocaria menor elevação da pressão arterial e nenhuma alteração da frequência cardíaca, demonstrando um perfil de segurança bastante adequado para uso em pacientes portadores de cardiopatias.

Analisando nossos resultados de pressão arterial (Figura 15A) após a infiltração de Fenilefrina, não há diferença significativa quando se comparam as duas curvas dose-resposta para os dois grupos de animais; no entanto, destaca-se o nítido aumento da pressão arterial após infiltração da maior dose equivalente (32 tubetes) de mais de 60 mmHg. Com relação à frequência cardíaca (Figura 15B), após a infiltração de fenilefrina não há diferença significativa entre as curvas dose-resposta dos grupos dois grupos, sem padrão dose-resposta, mesmo em dose mais altas. Aparentemente, o tratamento com a amitriptilina não potencializa a resposta à fenilefrina. Este agonista adrenérgico é relativamente seletivo para receptores alfa-1 adrenérgicos. No entanto, Brunton (2012) afirmam que, em concentrações muito elevadas, a fenilefrina é capaz de ativar os receptores beta-adrenérgicos. Também é conhecido que esta droga é capaz de provocar acentuada vasoconstrição arterial durante uma infusão intravenosa, produzindo grande aumento de pressão arterial. WEINER, (1980) também afirma que a fenilefrina é poderoso agonista dos receptores pós-sinápticos alfa-1, com pouco efeito sobre os receptores beta do coração. A injeção intravenosa ou subcutânea provoca aumento da pressão sistólica e diastólica, tanto no homem como em outras espécies. Segundo este autor, a resposta é mais prolongada do que a da adrenalina, com duração média de 20 minutos após injeção intravenosa e de até 50 minutos após injeção subcutânea. Em

5 Discussão

função da grande elevação da pressão arterial, existe marcante bradicardia reflexa. A maior parte dos leitos vasculares sofre constrição, com exceção do leito coronariano, onde o fluxo sanguíneo é aumentado. Esta droga, segundo o autor, é poderosa vasoconstritora, com propriedades muito similares a noradrenalina, porém quase desprovida de ações cronotrópicas e inotrópicas positivas sobre o coração. Irregularidades cardíacas seriam observadas apenas com doses extremamente altas.

Charlton e Thompson (2016), afirmam que quando a fenilefrina é administrada por via oral, a mono amino oxidase (MAO) presente no trato gastrointestinal pode reduzir sua biodisponibilidade para cerca de 38%. Desta maneira, este vasoconstritor também poderia ser metabolizado pela MAO presente nos terminais pré-sinápticos simpáticos. No presente estudo os animais foram tratados com amitriptilina, droga reconhecidamente capaz de inibir a proteína transportadora de membrana responsável pela recaptação de catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina). A fenilefrina difere quimicamente da noradrenalina por não apresentar o grupamento hidroxila na posição 4 do anel de benzeno (WEINER, 1980), o que faz com que esta substância tenha pouca afinidade pela proteína transportadora responsável pela recaptação das catecolaminas. Como em nosso estudo não houve estimulação de nervos simpáticos na área, não havendo liberação do neurotransmissor, e a fenilefrina não parece ter afinidade pela proteína transportadora, seria esperado que sua ação vasoconstritora não fosse potencializada pelo tratamento com amitriptilina, conforme mostraram nossos resultados.

Pela via de administração intravenosa, não há diferença significativa entre o grupo controle e tratado comparando-se as curvas de pressão arterial (Figura 16A). Fica bastante evidente o grande efeito hipertensor produzido por este vasoconstritor, graças à sua potente ação agonista nos receptores alfa-1 adrenérgicos. Comparando-se as curvas de frequência cardíaca (Figura 16B) também não encontramos diferenças significativas entre os dois grupos. No entanto, comparando-se com a frequência cardíaca basal, houve uma elevação significativa (** $p < 0,001$) de aproximadamente 60 BPM, para os dois grupos de animais. Como mencionamos anteriormente, a fenilefrina é um agonista seletivo do receptor alfa-1

com potentes propriedades vasoconstritoras que ativa os receptores beta somente em altas concentrações, com acentuada vasoconstrição arterial durante infusão intravenosa. Em comparação com a adrenalina a fenilefrina é menos potente nos receptores beta e com quase nenhuma atividade em receptores beta-2 adrenérgicos (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Nossos resultados mostraram grande aumento de frequência cardíaca, comparado com a frequência basal, em resposta à injeção intravenosa de fenilefrina, mesmo com as menores doses equivalentes. Por outro lado, também fica claro nesta parte B da figura 16 que doses mais altas não provocaram maior incremento da frequência cardíaca, diferentemente do que pode ser visto na parte A da figura, com relação à variação de pressão arterial. Uma possível explicação para este fato seria que a frequência basal do animal foi registrada ao início do experimento, quando o animal foi conectado ao sistema. As injeções intravenosas se iniciaram cerca de 90 minutos após este primeiro registro da frequência. A frequência basal registrada no minuto anterior à primeira injeção de fenilefrina nos animais tratados era em média 290 bpm e a dos animais controle 304 bpm. Adotando estes novos valores como basais, a análise estatística não mostra diferença significativa entre os valores de frequência cardíaca. Assim, é possível afirmar que a injeção de fenilefrina realmente pouco altera a frequência cardíaca, tanto dos animais controle como tratados com amitriptilina. Esta pequena elevação da frequência, após as injeções das doses equivalentes de 2, 8 e 32 tubetes, poderia ser atribuída à sua pequena ação agonista em receptores beta-1 adrenérgicos, quando em doses mais elevadas.

Boakes e colaboradores (1973), em estudo com voluntários tratados com antidepressivos tricíclicos (imipramina 25mg/kg), realizou infusões intravenosas de fenilefrina iniciando com a dose de 50 µg/min, e em intervalos de cinco minutos, foi dobrando a dose para 100, 200, 400, ug/min. Seus resultados mostraram que a fenilefrina pode elevar significativamente a pressão arterial, causando bradicardia reflexa.

Comparando as duas vias de administração, por infiltração e injeção intravenosa (Figuras 17 e 18) percebe-se diferença significativa (**p<0,001) entre as curvas dose-resposta para as diferentes vias, tanto para a pressão arterial (Figura 17 A e B) como na frequência cardíaca (Figura 18 A e B). Como descrito

5 Discussão

anteriormente, é fato que a resposta após a injeção intravenosa é sempre muito maior do que a resposta após infiltração, tanto da pressão arterial como de frequência cardíaca. Não encontramos artigos na literatura de outros grupos de pesquisadores que comparassem a resposta infiltrativa com resposta após injeção intravascular de drogas vasoconstritoras. Contudo, especificamente no caso da fenilefrina, forte agonista específico de receptores alfa-1 adrenérgicos, fica evidente que mesmo a infiltração da dose equivalente a 2 tubetes provoca elevação em torno de 10 a 15 mmHg em média na pressão arterial, sem elevar significativamente a frequência cardíaca, nos dois grupos de animais. A injeção intravenosa, por outro lado, mesmo de pequenas doses, produz forte elevação da pressão arterial, o que evidencia os potenciais problemas quando de uma injeção inadvertida de pequena quantidade deste vasoconstritor na corrente sanguínea de um paciente.

É evidente o grande efeito hipertensor da fenilefrina comparado com os demais vasoconstritores adrenalina e felipressina, após a infiltração das doses equivalente (Figura 19 A). A fenilefrina, por ser um agonista específico de receptor alfa-1, não tem efeito nos receptores beta-2 vasculares como a adrenalina apresenta; esta última ação agonista em beta-2 adrenérgicos leva à grande vasodilatação nos vasos localizados em músculos esqueléticos, o que de certa forma compensaria a ação agonista em receptores alfa-1 vascular e beta-1 cardíacos (GOULET; PÉRUSSE; TURCOTTE, 1992; CAMPAGNOLE-SANTOS; HAIBARA, 2001). Por este motivo, os resultados de nosso trabalho mostraram grande efeito desse vasoconstritor, com elevação significativa da pressão arterial especialmente com as doses mais elevadas empregadas nesse estudo. Com a menor dose de 2 tubetes, não existe diferença significativa entre os vasoconstritores, existindo significância a partir da dose de 8 tubetes entre a fenilefrina e adrenalina (* $p < 0,05$), e somente na dose elevada de 32 tubetes há diferença significativa entre os três vasoconstritores no grupo controle. No grupo amitriptilina, o mesmo efeito da fenilefrina pode ser observado. Nesse grupo, a significância (* $p < 0,05$) somente é obtida a partir da dose de 8 tubetes entre a infiltração de fenilefrina e os demais vasoconstritores, sendo que entre a felipressina e adrenalina não há diferença significativa. Estes resultados parecem apontar para que, utilizados de forma correta, por via infiltrativa, dois tubetes de anestésicos locais contendo qualquer dos

três vasoconstritores não provocariam elevação significativa de pressão arterial. Também fica claro da análise destas figuras que a adrenalina é o vasoconstritor que leva a menores alterações da pressão arterial, tanto nos animais controle como nos tratados com amitriptilina. A felipressina apresenta resultados muito semelhantes aos exibidos pela adrenalina, nos dois grupos de animais, o que a coloca como um importante vasoconstritor alternativo não adrenérgico.

Analisando a variação de pressão arterial quando os três vasoconstritores foram administrados pela via intravenosa (Figura 20 A), fica evidente o grande aumento de pressão arterial promovido por todos, mas especialmente pela fenilefrina, aquela que, dentre os três, exibe maior afinidade pelos receptores alfa-1 adrenérgicos, mais uma vez ressaltando o perigo da injeção acidental deste vasoconstritor na corrente sanguínea de um paciente.

Nas figuras 21 e 22 podem-se comparar os efeitos dos três vasoconstritores sobre a frequência cardíaca, quando administrados por via infiltrativa ou intravenosa nos dois grupos de animais. Analisando a figura 21 fica claro que a infiltração dos três vasoconstritores estudados não provoca alterações importantes da frequência cardíaca com nenhuma das doses utilizadas, excetuando-se no grupo de animais controle a infiltração de adrenalina na dose-equivalente de 32 tubetes. Conforme descrito no capítulo de Resultados, na parte A da figura 21, os valores basais de frequência para os animais que receberam as infiltrações de fenilefrina foram significativamente maiores que o dos demais grupos. O fato interessante para ser discutido neste ponto é de que este lote de animais, especificamente, foi proveniente do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, ao contrário dos demais, criados e mantidos no próprio Biotério da FOB. Isto se deu por uma política específica da Universidade de São Paulo, que centralizou a produção e distribuição de animais em Ribeirão Preto durante o andamento do presente projeto, quando parte do estudo já havia sido realizado. Por este motivo, as curvas dose-resposta mostram diferença significativa entre si, mas as respostas de frequência são pouco alteradas pela infiltração das diferentes doses dos três vasoconstritores. Fica bastante evidente a curva dose-resposta para a felipressina, que mostra não promover nenhuma alteração importante da frequência,

5 Discussão

mesmo em doses mais elevadas, o que a credencia como vasoconstritor importante para pacientes com problemas de ritmo cardíaco.

Na parte B desta figura 21, onde se analisam os efeitos de frequência cardíaca após infiltração dos vasoconstritores nos animais tratados com amitriptilina, a frequência basal de todos os grupos está elevada, em virtude da ação da própria amitriptilina. Neste grupo de animais tratados, a adrenalina mostrou padrão de resposta significativamente diferente dos demais, muito provavelmente pela diferença da frequência basal dos animais deste grupo. Contudo, em todos os grupos, a infiltração dos três vasoconstritores não produz alteração significativa da frequência cardíaca, mesmo com as maiores doses. Isto indica que o tratamento com amitriptilina não potencializa as respostas de frequência cardíaca após a infiltração dos três vasoconstritores estudados, o que torna o procedimento da anestesia odontológica bastante seguro nestes pacientes, mesmo utilizando anestésicos associados a vasoconstritores.

Na figura 22, percebe-se que em caso de injeção intravenosa, no grupo dos animais controle, a felipressina foi a única a não promover alteração da frequência, mesmo com as maiores doses, ao contrário dos outros dois vasoconstritores. A adrenalina apresenta forte ação agonista nos receptores beta-1 adrenérgicos, o que a torna potencialmente perigosa em caso de injeção acidental intravascular, mesmo em pequenas doses. No caso da fenilefrina, também já discutimos sua possível ação em receptores beta-1 cardíacos, quando em grandes doses injetadas por via intravenosa. Desta forma, a felipressina se destaca novamente como excelente vasoconstritor alternativo para o caso de pacientes portadores de arritmias cardíacas.

Para o grupo de animais tratados com amitriptilina (Figura 22 B), a elevação basal da frequência cardíaca provocada pelo tratamento com esta droga antidepressiva mascara a elevação de frequência produzida pela adrenalina e fenilefrina. Os resultados também indicam que a felipressina, nestes animais tratados, não promoveu nenhuma alteração significativa da frequência, o que, portanto, a credencia como vasoconstritor alternativo para pacientes que recebem este grupo de medicamentos.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

- 1) O tratamento com amitriptilina potencializa ligeiramente a resposta hipertensora após infiltração de adrenalina, sem influenciar a ação hipertensora ou taquicárdica de nenhum dos outros vasoconstritores estudados.
- 2) A infiltração dos vasoconstritores em doses iguais ou menores que 8 tubetes não provoca alterações significativas da pressão arterial ou da frequência cardíaca, tanto de animais controles como tratados com amitriptilina, o que torna o procedimento da anestesia odontológica bastante seguro para pacientes que recebem este tipo de medicação.
- 3) A fenilefrina mostrou-se como o vasoconstritor mais potente dos três estudados, produzindo alterações importantes de pressão arterial e de frequência cardíaca, mesmo pela via infiltrativa, sobretudo com doses superiores a 8 tubetes.
- 4) A felipressina promove menores alterações de pressão arterial, mesmo quando injetada por via intravenosa, além de não interferir com a frequência cardíaca, o que desta forma a credencia como um excelente vasoconstritor para pacientes portadores de cardiopatias.

Referências

Referências

REFERENCIAS

ALLWOOD, M. J.; COBBOLD, A. F.; GINSBURG, J. PERIPHERAL VASCULAR EFFECTS OF NORADRENALINE, ISOPROPYLNORADRENALINE AND DOPAMINE. **British Medical Bulletin**, v. 19, n. 2, p. 132–136, maio 1963. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bmb/article/262139/PERIPHERAL>>.

ATKINSON, H. C.; POTTS, A. L.; ANDERSON, B. J. Potential cardiovascular adverse events when phenylephrine is combined with paracetamol: simulation and narrative review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 8, p. 931–938, 29 ago. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00228-015-1876-1>>.

BECKER, D. E. Adverse Drug Reactions in Dental Practice. **Anesthesia Progress**, v. 61, n. 1, p. 26–34, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.anesthesiaprogress.org/doi/abs/10.2344/0003-3006-61.1.26>>.

BOAKES, A. J.; LAURENCE, D. R.; TEOH, P. C.; BARAR, F. S. K.; BENEDIKTER, L. T.; PRICHARD, B. N. C. Interactions between Sympathomimetic Amines and Antidepressant Agents in Man. **British Medical Journal**, v. 1, n. 5849, p. 311, 1973.

BRONZO, A. L. A.; CARDOSO JR., C. G.; ORTEGA, K. C.; MION JR, D. Felipressina aumenta pressão arterial durante procedimento odontológico em pacientes hipertensos. **Arq. bras. cardiol**, v. 99, n. 2, p. 724–731, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001100006>.

BROWN, R. S.; LEWIS, V. H. More on the Contraindications to Vasoconstrictors in Dentistry. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 76, n. 1, p. 2–5, jul. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8351115>>.

BRUNTON, L. L.; PARKER, K. L.; BLUMENTHAL, D. k.; BUXTON, I. L. O. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12ª ed. [s.l: s.n.]

CÁCERES, M. T. F.; LUDOVICE, A. C. P. P.; BRITO, F. S. De; DARRIEUX, F. C.; NEVES, R. S.; SCANAVACCA, M. I.; SOSA, E. A.; HACHUL, D. T. Efeito de

Referências

anestésicos locais com e sem vasoconstritor em pacientes com arritmias ventriculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 3, p. 128–133, set. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008001500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 30–40, 2001.

CARRARA, S. V.; CONTI, P. C. R.; BARBOSA, J. S. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 15, n. 3, p. 114–120, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-94512010000300014&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

CATTERALL, W.; MACKIE, K. Local Anesthetics. In: **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 369–386.

CECANHO, R.; DE LUCA, L. A. J.; RANALI, J. Cardiovascular Effects of Felypressin. **Anesthesia progress**, v. 53, n. 4, p. 119–125, 2006.

CHARLTON, M.; THOMPSON, J. P. Drugs affecting the autonomic nervous system. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 17, n. 11, p. 575–580, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.08.011>>.

CHIOCA, L. R.; CHINASSO, R.; SEGURA, F.; ANDREATINI, R. Antidepressivos e anestésicos locais: interações medicamentosas de interesse odontológico. **Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 7, n. 4, p. 466–473, 2010.

COOPER, S. J. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the Concept of Homeostasis. **Appetite**, v. 51, n. 3, p. 419–427, nov. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195666308005114>>.

COVINO, B. G. Systemic Toxicity of Local Anesthetic Agents. **Anesthesia and analgesia**, v. 57, n. 4, p. 387–388, 1978.

DE OLIVEIRA, M. A.; TORTAMANO, N.; ARMONIA, P. L.; ROCHA, R. G.

Referências

[Comparative study of the effects of lidocaine with noradrenaline and prilocaine with felypressin on the cardiovascular system of dogs, according to variations in dosage, time and route of administration]. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de Sao Paulo**, v. 24, n. 2, p. 75–92, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3507775>>.

DOS SANTOS, E. G.; DE SIQUEIRA, M. M. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: Uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 3, p. 238–246, 2010.

FANGMANN, P.; ASSION, H.-J.; JUCKEL, G.; GONZÁLEZ, C. Á.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. Half a Century of Antidepressant Drugs. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 1–4, fev. 2008. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-200712000-00001>>.

FLEURY, C. A. **Avaliação dos efeitos vasculares e expressão de mRNA de receptores de drogas vasoconstritoras em leito arterial mesentérico de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C diabéticos**. 2016. Faculdade de Odontologia de Bauru -Universidade de São Paulo, 2016.

FLEURY, C. A.; ANDREO, V. C.; LOMBA, P. C.; DIONÍSIO, T. J.; AMARAL, S. L.; SANTOS, C. F.; FARIA, F. A. Comparison of epinephrine and felypressin pressure effects in 1K1C hypertensive rats treated or not with atenolol. **Journal of Anesthesia**, v. 29, n. 1, p. 56–64, 25 fev. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962945>>.

GLASSMAN, A. H.; PARDELL, R.; WOODRING, S. Cardiovascular effects of the standard tricyclic antidepressants. **Clinical Chemistry**, v. 34, n. 5, p. 856–858, 1988.

GOLDMAN, V.; ASTROM, A.; EVERS, H. The Effect of Tricyclic Antidepressant on the Cardiovascular Effects of Local Anaesthetic Solutions Containing Different Vasoconstrictors. **Anaesthesia**, v. 26, n. 1, p. 91, jan. 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5540032>>.

Referências

GONCALVES, D. A. G.; SPECIALI, J. G.; JALES, L. C. F.; CAMPARIS, C. M.; BIGAL, M. E. TEMPOROMANDIBULAR SYMPTOMS, MIGRAINE, AND CHRONIC DAILY HEADACHES IN THE POPULATION. **Neurology**, v. 73, n. 8, p. 645–646, 25 ago. 2009. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181b389c2>>.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition**. 12^a Editio ed. [s.l.] McGraw-Hill Professional, 2012.

GOULET, J.-P.; PÉRUSSE, R.; TURCOTTE, J.-Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part III. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 74, n. 5, p. 692–697, nov. 1992. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/003042209290367Y>>.

HERMAN, W. W.; KONZELMAN, J. L.; PRISANT, L. M. New national guidelines on hypertension. **The Journal of the American Dental Association**, v. 135, n. 5, p. 576–584, maio 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0244>>.

HOLLISTER, L. E. Current Antidepressant Drugs: Their Clinical Use. **Drugs**, v. 22, n. 2, p. 129–152, ago. 1981.

JASTAK, J. T.; YAGIELA, J. A. Vasoconstrictors and Local Anesthesia: A Review and Rationale for Use. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 107, n. 4, p. 623–30, out. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6355236>>.

KATZ, S.; DRUM, M.; READER, A.; NUSSTEIN, J.; BECK, M. A prospective, randomized, double-blind comparison of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine, 4% prilocaine with 1:200,000 epinephrine, and 4% prilocaine for maxillary infiltrations. **Anesthesia progress**, v. 57, n. 2, p. 45–51, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2886917&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

KERR, G. W.; MCGUFFIE, A. C.; WILKIE, S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. **Emergency Medicine Journal**, v. 18, n. 4, p. 236–241, 1 jul. 2001.

Referências

Disponível em: <<http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.18.4.236>>.

KNOLL-KOHLER, E.; FORTSCH, G. Pulpal Anesthesia Dependent on Epinephrine Dose in 2% Lidocaine. A Randomized Controlled Double-Blind Crossover Study. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 73, n. 5, p. 537–540, maio 1992.

LAMBRECHT, Jt.; SURBER, C.; GREUTER, C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. **Annals of Maxillofacial Surgery**, v. 3, n. 2, p. 160, 2013. Disponível em: <<http://www.amsjournal.com/text.asp?2013/3/2/160/119233>>.

MASON, B. D.; VAN PETTEN, G. R. Effects of tricyclic antidepressants on cardiovascular responses to norepinephrine and phenylephrine during pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 131, n. 8, p. 868–871, ago. 1978. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816331349>>.

MEECHAN, J.; COLE, B.; WELBURY, R. The influence of two different dental local anaesthetic solutions on the haemo-dynamic responses of children undergoing restorative dentistry: a randomised, single-blind, split-mouth study. **British Dental Journal**, v. 190, n. 9, p. 502–504, 2001. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bdj.4801015a>>.

MEECHAN, J. G. The Effects of Dental Local Anaesthetics on Blood Glucose Concentration in Healthy Volunteers and in Patients Having Third Molar Surgery. **British dental journal**, v. 170, n. 10, p. 373–376, maio 1991.

MEECHAN, J. G.; ROBB, N. D.; SEYMOUR, R. **Pain and Anxiety Control for the Conscious Dental Patient**. 7 Ed. ed. [s.l.] Oxford Medical Publications, 1998.

MEECHAN, J. G.; WELBURY, R. R. Metabolic Responses to Oral Surgery Under Local Anesthesia and Sedation with Intravenous Midazolam: The Effects of Two Different Local Anesthetics. **Anesth Prog**, v. 39, p. 9–12, 1992.

MILLAN, M. J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic

Referências

application. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 110, n. 2, p. 135–370, 2006.
Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372580500269X>>.

NAFTALIN, L. W.; YAGIELA, J. A. Vasoconstrictors: indications and precautions. **Dental clinics of North America**, v. 46, n. 4, p. 733–746, 2002.

O'DONNELL, J. M.; SHELTON, R. C. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In: **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition**. 12ª Edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2012. p. 397–416.

OLIVEIRA, N. S.; GAZOLA, R.; SINGI, G. Effects of vasoconstrictors used in local anesthesia upon isolated rat heart. **Pharmacological Research**, v. 46, n. 1, p. 15–18, 2002.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. Relatório sobre a saúde no mundo 2001. **Saúde Mental: nova concepção, nova esperança**. OMS; 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Health topics: Depression**. (Texto da Internet). Acessado em: 17 de maio de 2017. Disponível em: <http://www.who.int/topics/depression/en/>

PERSSON, G.; SIWERS, B. The Risk of Potentiating Effect of Local Anaesthesia with Adrenalin in Patients Treated with Tricyclic Antidepressants. **Svensk tandlakare tidskrift. Swedish dental journal**, v. 68, n. 1, p. 9–18, 1975.

PINHATA, A.L, FLEURY, C.A, OLIVEIRA, G.M, DIONISIO, T.J, AMARAL, S.L, SANTOS, C.F, FARIA, F.A.C. (Novembro, 2014) *Comparação da infiltração e injeção endovenosa da lidocaína associada ou não adrenalina sob a pressão arterial de ratos*. Pôster apresentado na “IX Jornada de Farmácia”. Bauru, São Paulo.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. . **Pharmacology**. 5ª ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2004a.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. . Noradrenergic

Referências

Transmission. In: **Rang and Dale's Pharmacology**. 5^a ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2004b. p. 182–224.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. . **Pharmacology**. 6^a ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2007.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. . Local anaesthetics and other drugs affecting sodium channels. In: **Rang and Dale's Pharmacology**. 8^a Ed ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2016.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang and Dale's Pharamacology**. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2012.

RIZZATTI-BARBOSA, C. M.; NOGUEIRA, M. T. P.; DE ANDRADE, E. D.; AMBROSANO, G. M. B.; DE BARBOSA, J. R. A. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. **Cranio : the journal of craniomandibular practice**, v. 21, n. 3, p. 221–5, 13 jul. 2003. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08869634.2003.11746254>>.

SALONEN, M.; FORSSELL, H.; SCHEININ, M. Local Dental Anaesthesia with Lidocaine and Adrenaline. Effects on Plasma Catecholamines, Heart Rate and Blood Pressure. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 17, n. 6, p. 392–394, dez. 1988.

SARAGHI, M.; GOLDEN, L. R.; HERSH, E. V. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy—Part I. **Anesthesia Progress**, v. 64, n. 4, p. 253–261, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29200376><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5715313><http://www.anesthesiaprogress.org/doi/10.2344/anpr-64-04-14>>.

SHELTON, R. C. Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 4, p. 713–729, 2000.

Referências

SHELTON, R. C.; LESTER, N. SSRIs and newer antidepressants. In: **APA Textbook of Mood Disorders**. Washington, D.C.: APA Press, 2006.

SINGH, P.; LEE, J. S. Cardiovascular and central nervous system toxicity of local anesthetics. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 17, n. 1, p. 18–23, mar. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834416>>.

SISK, A. L. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. **Anesthesia progress**, v. 39, n. 6, p. 187–93, 1992. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2148619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

SOUZA DOS SANTOS, R. A.; HAIBARA SIQUEIRA, A. Aspectos Históricos da Hipertensão. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, p. 113–115, 2000.

SVEDMYR, N. The Influence of a Tricyclic Antidepressive Agent (Protriptyline) on Some of the Circulatory Effects of Noradrenaline and Adrenaline in Man. **Life sciences**, v. 7, n. 1, p. 77–84, jan. 1968.

WEINER, N. Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. In: EDITED BY GOODMAN, L. S. AND G. (Ed.). **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 6th ed. ed. New York: A. Macmillan Publishing Co, 1980. p. 138.

WESTFALL, T.; WESTFALL, D. Adrenergic agonists and antagonists. In: **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 237–95.

WESTFALL, T.; WESTFALL, D. Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor. In: **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition**. 12 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2012. p. 171–217.

WHO. **World health statistics 2015**. [s.l: s.n.]

YAGIELA, J. A. Adverse drug interactions in dental practice: Interactions associated with vasoconstrictors part V of a series. **Journal of the American Dental**

Referências

Association, v. 130, n. 5, p. 701–709, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.1999.0280>>.

YAGIELA, J. A.; DUFFIN, S. R.; HUNT, L. M. Drug Interactions and Vasoconstrictors Used in Local Anesthetic Solutions. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 59, n. 6, p. 565–71, jun. 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3892411>>.

Anexos

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA NO ENSINO E PESQUISA EM ANIMAIS FOB-USP

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

CEEPA-Proc. N° 008/2017.

Bauru, 22 de setembro de 2017.

Senhor Professor,

Informamos que Projeto de Pesquisa denominado *"Avaliação dos efeitos cardiovasculares da infiltração de adrenalina e felipressina em incisivos superiores de ratos tratados com antidepressivos IMAO e tricíclicos sobre a pressão arterial"* tendo Vossa Senhoria como Pesquisador Responsável, que envolve a utilização de animais (roedores), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.839, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi analisado e considerado APROVADO em reunião ordinária da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais (CEEPA), **realizada nesta data**.

Vigência do projeto:	Outubro/2017 a Agosto/2018
Espécie/Linhagem:	Rato heterogênico/Wistar
Nº de animais:	70
Peso/Idade	250-300g / 75 dias
Sexo:	Machos.
Origem:	Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FOB-RP-USP)

Esta CEEPA solicita que ao final da pesquisa seja enviado um Relatório com os resultados obtidos para análise ética e emissão de parecer final, o qual poderá ser utilizado para fins de publicação científica.

Atenciosamente,

Profª Drª Ana Paula Campanelli
Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria
Docente do Departamento de Ciências Biológicas